

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica



**SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE PRODUCTOS PIPERÍDICOS DE
APLICACIÓN EN BIOMEDICINA**

M^a ROSA SÁNCHEZ CASADO

OCTUBRE 2011

SÍNTESIS ASIMÉTRICA DE PRODUCTOS PIPERIDÍNICOS DE APLICACIÓN EN BIOMEDICINA

Trabajo para optar al grado de
Doctor en Ciencias Químicas por:

M^a Rosa Sánchez Casado

Salamanca, Octubre 2011

Visado en Salamanca

Octubre 2011

Fdo. Narciso Martín Garrido
Prof. Titular de Química Orgánica

Fdo. David Díez Martín
Catedrático de Química Orgánica

Fdo. Julio González Urones
Catedrático de Química Orgánica

Agradecimientos

La Tesis Doctoral que se presenta supone la culminación de varios años de trabajo durante los que he recibido la ayuda y apoyo de muchas personas, a las que quiero expresar sincero agradecimiento.

*En primer lugar agradecer a mis directores Dres. **D. Narciso Martín Garrido, D. David Díez Martín y D. Julio González Urones** por la dirección y supervisión de este trabajo y sus valiosas orientaciones y sugerencias. Gracias por vuestra dedicación, profesionalidad, paciencia y disponibilidad.*

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

Además me gustaría dar las gracias a los Dres. Dña. Anna Lithgow, del servicio de RMN, Dña. Francisca Sanz, del Servicio de Difracción de Rayos-X y D. César Raposo, del Servicio de Espectrometría de Masas, por la ayuda y el interés mostrados en todo momento. Así como, a Marisa y a M^a José Pérez.

En segundo lugar agradecer a la Universidad de Salamanca por la concesión de la beca de Formación de Personal Investigador (FPI).

De manera muy especial, quiero expresar mi agradecimiento, a todos mis compañeros de laboratorio durante estos años, por los buenos y malos momentos que hemos compartido en el día a día y por todo lo que me han enseñado como química y aún más como persona.

Evidentemente no puedo ni quiero olvidarme de las personas que, desde fuera de la Universidad, me han prestado toda su amistad y con los cuales he pasado muy buenos momentos: mis amigos del Mistyca (Rafa, Any, Héctor, Vanesa, Felipe, Susana, Iván, Isa, Vero, Verito, Jorge, Ceci.....), Mari Fe, María, Carlos B., Javi, Jenny,.....y muchos otros que no nombraré pero, que sin duda, estáis en mi memoria.

Igualmente me gustaría agradecer a Verónica Rodríguez y Mario Lázaro por su colaboración y ayuda en temas informáticos y diseño gráfico.

*A **Óscar**, como agradecimiento por toda tu comprensión, paciencia, apoyo y confianza incondicional.*

*Por último, y no por ello menos importante, quisiera agradecer, de una manera muy especial, a mi familia, a mis padres (**Diego** y **Flora**) y a mis hermanos (**Diego** y **Ana**), a quien va dedicada esta Tesis Doctoral, por su enorme apoyo durante tantos años y por estar ahí, en todo momento.*

A TODOS... Muchas gracias.

"La ciencia será siempre una búsqueda, jamás un descubrimiento real.

Es un viaje, nunca una llegada"

Karl R. Popper

Índice

ÍNDICE	1
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	5
INTRODUCCIÓN	9
1. Síntesis de moléculas quirales.....	11
1.1. Productos naturales.....	12
1.2. Resolución.....	12
1.3. Síntesis asimétrica.....	13
2. Adición de amiduros de litio quirales.....	17
2.1. Origen de la selectividad en la adición de Michael de (<i>R</i>)- 1	20
2.2. Selectividad en la adición de Michael de (<i>R</i>)- 1 y posterior alquilación o protonación. Reacciones <i>tandem</i> y secuencial.....	21
3. Reacciones dominó.....	24
3.1. Reacción de Ireland-Claisen.....	30
4. β -Aminoácidos y derivados importantes en la naturaleza.....	40
4.1. δ -Aminoácidos.....	43
4.2. Proteínas de nuevo diseño.....	48
4.3. Ácidos Peptidonucleicos, APN.....	54
ANTECEDENTES	61
OBJETIVOS	71
DISCUSIÓN Y RESULTADOS	83
Capítulo I. Obtención de los materiales de partida	85
I.1. Preparación de aminas secundarias.....	87
I.2. Preparación de aductos de Baylis-Hillman.....	88
Capítulo II. Reactividad de aductos de Baylis-Hillman acetilados con amiduros	105
II.1. Reactividad de Aductos de Baylis-Hillman con amiduros de litio... II.1.1. Con derivados de aldehídos saturados.....	110 112
II.1.2. Con derivados de aldehídos insaturados.....	117
II.1.3. Con derivados de aldehídos aromáticos.....	132

Capítulo III. Aplicación a la síntesis de productos naturales con esqueleto piperidínico: (+)-febrifugina.....	135
III.1. Ruta A.....	149
III.2. Ruta B.....	151
III.3. Ruta C.....	154
III.4. Ruta D.....	155
Capítulo IV. Síntesis de ácidos-2,3-piperidindicarboxílicos, PDA.....	163
IV.1. Síntesis del ácido <i>trans</i> -2,3-piperidindicarboxílicos, <i>trans</i> -PDA....	168
IV.2. Síntesis del ácido <i>cis</i> -2,3-piperidindicarboxílicos, <i>cis</i> -PDA.....	172
Capítulo V. Síntesis de monómeros de ácidos peptidonucleicos, APN.....	175
V.1. Síntesis de monómeros cíclicos a partir de derivados de benzaldehído.....	180
V.2. Síntesis de monómeros de APN lineal.....	186
V.1. Síntesis de monómeros cíclicos a partir de derivados de cinamaldehído.....	189
ASIGNACIÓN DE RMN ¹³C.....	201
CORRELACIONES BIDIMENSIONALES.....	211
PARTE EXPERIMENTAL.....	221
1. TÉCNICAS GENERALES.....	223
2. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	233
ESPECTROSCOPIA.....	407
CONCLUSIONES.....	527
DATOS CRISTALOGRAFICOS.....	533
ANEXO.....	545

Abreviaturas y Acrónimos

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

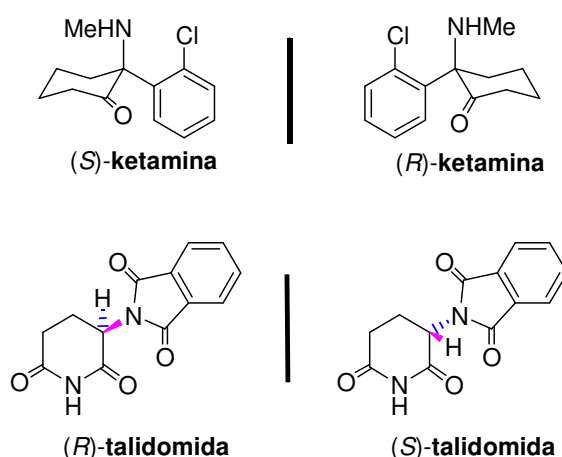
- **AB**: sistema AB
- **Ac**: acetilo
- **AcCl**: cloruro de acetilo
- **AcOEt**: acetato de etilo
- **Ac₂O**: anhídrido acético
- **Aib**: ácido aminoisobutírico
- **AIBN**: 2,2'-azobisisobutironitrilo
- **Amv**: α-metilvalina
- **APN**: ácido peptidonucleico
- **Ar**: aromático
- **ATFA**: anhídrido trifluoroacético
- **atm**: atmósferas.
- **[α]_D²⁶**: rotación específica o poder rotatorio medido a 589 nm y a 26°C.
- **BnBr**: bromuro de bencilo
- **BnN⁺Et₃Cl⁻**: cloruro de *N*-bencil-trietilamina
- **Boc**: grupo *tert*-butoxicarbonilo.
- **Boc₂O**: dicarbonato de di-*tert*-butilo
- **^tBu**: *tert*-butilo
- ***n*-BuLi**: *n*-butil litio
- **Bu₃SnH**: hidruro de tributil estaño
- **°C**: grados centígrados.
- ***c***: concentración
- ***c***: cuartete
- **CAN**: nitrato cérico amónico
- **CC**: cromatografía en columna
- **CCF**: cromatografía en capa fina
- **(*S,S*)-CHIRAPHOS**: (*S,S*)-2,3-bis-difenilfosfina butane
- **CH₃CN**: acetonitrilo
- **COSY**: COReLation SpectroscopY
- ***c/u***: cada uno
- **CsF**: fluoruro de cesio
- ***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
- **DEAD**: azadicarboxilato de dietilo
- **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
- **δ**: desplazamiento químico
- **EAA**: aminoácidos excitatorios
- ***e.d.***: exceso diastereomérico
- **EDCI**: hidrocloreuro de *N*-(3-Dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida
- **EDDA**: diacetato de etilendiamonio
- ***e.e.***: exceso enantiomérico
- **EM**: espectro de masas
- **E.M.A.R.**: espectrometría de masas de alta resolución
- **E.M.B.R.**: espectrometría de masas de baja resolución
- ***eq.***: equivalentes
- **Et**: etilo
- **FAB**: Fast Atomic Bombardement
- **Fmoc-Osu**: *N*-(9-fluorenilmetoxi-carboniloxi)-succinimida
- **FT**: transformada de Fourier

- **h:** horas
- **H-W-E:** Horner-Wadsworth-Emmons
- **Hex:** hexano
- **HMBC:** Heteronuclear Multiple Bond Connectivity
- **HMPA:** hexametilfosforamida
- **HMQC:** Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
- **HPLC:** High Pressure Liquid Chromatographic
- **Hz:** hertzio
- **IR:** infrarrojo
- ***J*:** constante de acoplamiento
- **LAH:** hidruro de aluminio y litio
- **LDA:** dietil amiduro de litio
- **LHMDS:** hexametildisilazida de litio
- **LICA:** N-isopropilciclohexilamida de litio
- **LiOOH:** peróxido de litio
- **LSA:** N-benciltrimetilsililamina
- **m:** multiplete
- **max:** máxima
- **MCPBA:** ác. *m*-cloroperbenzoico
- **Me:** metilo
- **mg:** miligramo
- **MgBr₂:** bromuro de magnesio
- **MHz:** megahertzio
- **min.:** minutos
- **mL:** mililitro
- **mmol:** milimol
- **MOMCl:** clorometil metil eter
- **m/z:** masa/carga
- **NaH:** hidruro de sodio
- **NMDA:** N-metil-D-aspartico
- **NMO:** N-óxido de 4-metilmorfolina
- **nOe:** nuclear Overhauser effect
- **Nu:** nucleófilo
- **PDA:** ácido piperidindicarboxílico
- **Pd/C:** paladio sobre carbono
- **pf:** punto de fusión
- **Ph:** fenilo
- **Pi:** piridina
- **ppm:** partes por millón
- **p/v:** relación peso/volumen
- **RCM:** Ring-Closing Metathesis
- **RMN:** resonancia magnética nuclear
- **ROESY:** Rotating frame Overhauser Effect Spectroscopy
- **s:** singlete (singulete)
- **sa:** singlete ancho
- **SAA:** azúcar-aminoácidos
- **SAR:** relación estructura/actividad
- **SN:** sustitución nucleofílica
- **t:** triplete
- **t.a.:** temperatura ambiente
- **TBAI:** yoduro de tetrabutil amonio
- **TBDPS:** *terc*-butildifenilsililo
- **TBDPSCI:** cloruro de *terc*-butildifenilsilano
- **TBF:** tributilfosfina
- **td:** triple doblete
- **TFA:** ácido trifluoroacético
- **TFPAA:** ácido trifluoroperacético
- **THF:** tetrahidrofurano
- **Thy:** timina
- **TMAD:** tetrametilazadicarboxiamida
- **TMSCHN₂:** trimetilsilil diazometano
- **TMSCl:** cloruro de trimetilsilano
- **TPAP:** perrutenato de tetrapropilamonio
- **U.V.:** ultravioleta
- **UHP:** urea hidroperóxido
- **λ:** longitud de onda
- **v_{max}:** frecuencia máxima

Introducción

1. SÍNTESIS DE MOLÉCULAS QUIRALES.

Uno de los mayores retos que afronta la química orgánica moderna es la síntesis eficaz de moléculas enantioméricamente puras.¹ Este interés se ha visto estimulado por el creciente conocimiento de la importancia de la quiralidad molecular en los sistemas biológicos. Enzimas y determinadas posiciones activas de los receptores, que controlan muchos de los procesos biológicos en la naturaleza, son quirales, habiéndose formado a partir de *L*-aminoácidos o *D*-carbohidratos. En consecuencia, la unión de un racémico a un enzima o receptor conduce a dos complejos diastereoisoméricos. Los dos enantiómeros de un compuesto por tanto poseen la capacidad de unirse selectivamente con diferentes enzimas o receptores, y por tanto exhibir diferentes efectos biológicos. Un ejemplo lo constituye la **ketamina**,² cuyo enantiómero (*S*) es un anestésico intravenoso mucho más activo que el enantiómero (*R*), el cual, además presenta efectos laterales durante el post-operatorio como alucinaciones, secuelas sicóticas transitorias. Existen otros muchos ejemplos que ilustran esta situación. La **talidomida**³ durante los años sesenta se comercializó como racémico, y posteriormente se comprobó que el enantiómero (*R*) es un sedante muy eficaz mientras que el enantiómero (*S*) es un potente agente teratogénico que provocó el nacimiento de numerosos bebés deformes cuyas madres habían consumido dicho fármaco durante los tres primeros meses de gestación.



Esquema 1

¹ Morrison, J.D. *Asymmetric Synthesis*, Academic Press, New York, **1983**.

² Yokoyama, R.; Matsumoto, S.; Nomura, S.; Higaki, T.; Yokoyama, T.; Kiyook, S. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 5181-5191.

³ Yamamoto, T.; Shibata, N.; Sukeguchi, D.; Takashima, M.; Nakamura, S.; Toru, T.; Matsunaga, N.; Hara, H.; Tanaka, M.; Obata, T.; Sasaki, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 3973-3976.

Como resultado de esto, cada vez existe mayor demanda sobre las industrias farmacéuticas para la producción de medicamentos no racémicos.⁴ Existen tres rutas distintas empleadas normalmente para la producción de moléculas enantioméricamente puras: resolución, manipulación de productos naturales y síntesis asimétrica. Hemos de señalar que todas ellas necesitan de la existencia de fuentes de elevada pureza óptica naturales.

1.1. Productos naturales.

Existe un gran número de compuestos orgánicos que abundan en la naturaleza, como son aminoácidos, terpenos y carbohidratos, que pueden obtenerse de forma ópticamente pura por manipulación de los productos naturales.⁵ Se utilizan como materiales de partida para la obtención de los productos quirales requeridos utilizando la estereoquímica inherente en estos compuestos, tanto para fijar la configuración de ciertos estereocentros como para controlar la estereoselectividad de la reacción empleada. 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 citronelal.⁶

1.2. Resolución.

Resolución clásica:

En la resolución clásica, la separación de los enantiómeros de una mezcla racémica (o al menos de uno de ellos) tiene lugar por separación física de diastereoisómeros intermedios formados por asociación con un reactivo quiral. En el mejor de los casos el rendimiento puede ser del 50%. Por transformaciones asimétricas se puede obtener un epímero en otro mediante un equilibrio, mejorándose el rendimiento teórico hasta el 100%.

Resolución cinética:

En la resolución cinética tiene lugar una reacción enantioselectiva. La eficacia de este proceso depende de la velocidad de reacción relativa de los dos enantiómeros con un

⁴ Gawley, R.E.; Aubé, J. *Principles of Asymmetric Synthesis*, Pergamon, **1996**.

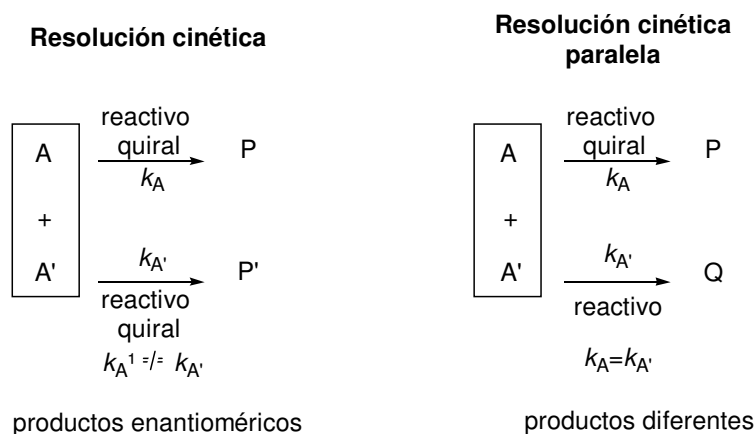
⁵ Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach* Pergamon Press, Oxford, **1983**.

⁶ Valentine, D. Jr.; Chan, K. K.; Scott, C. G.; Johnson, K. K.; Toth, K.; Saucy, G. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 62-65.

reactivo quiral y la reacción debe pararse antes de que sea completada. Al igual que en la resolución clásica el rendimiento teórico es del 50%.

Un caso importante es la resolución cinética dinámica,⁷ donde el rendimiento puede aumentar a un máximo teórico del 100% cuando la racemización *in situ* del enantiómero no deseado va seguida de un proceso de resolución clásica.

Recientemente, se ha introducido una nueva estrategia que es la resolución cinética paralela,⁸ en la que dos reacciones paralelas competitivas conducen a la obtención de dos productos quirales diferentes hasta el límite del rendimiento teórico del 50% de cada uno de los enantiómeros.



Esquema 2

1.3. Síntesis asimétrica.

El término de síntesis asimétrica fue introducido por Marckwald^{9a} en 1904, si bien en la actualidad^{9b} las *síntesis asimétricas* se definen como: “aquellas reacciones, o secuencias de ellas, en las que se producen sustancias quirales no-racémicas desde compuestos aquirales con el uso intermedio de materiales quirales no-racémicos, sin que se produzca una operación de separación”.

⁷ a) Genet, J. P.; Pinel, C.; Mallart, S.; Juge, S.; Thorimbert, S.; Laffitte, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 555-567. b) Noyori, K. “*Asymmetric Catalysis in Organic Compounds*” John Wiley & Sons, New York, **1994**. c) Pellissier, H.; *Tetrahedron* **2003**, 59, 8291-8327.

⁸ a) Vedejs, E.; Chen, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 2584-2585. b) Cardona, F.; Valenza, S.; Goti, A.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1319-1323. c) Eames, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 885-888. d) Dehli, J. R.; Gotor, V. *Chem. Soc. Rev.*, **2002**, 31, 365-370.

⁹ a) Marckwald, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 37, 1368. b) Bringmann, G.; Duddeck, H. “*Stereoselective synthesis*” Ed. Helmchen, G.; Hoffmann, R.W.; Mulzer, J.; Schaumann, E.; Workbench Ed. E21-Stuttgart, New York. Thieme. Vol. 1. 4th Ed. **1996**.

1.3.1. Catálisis asimétrica.

Este método que incluye el uso de enzimas en síntesis asimétrica, utiliza la quiralidad de un reactivo catalítico para dirigir la formación de uno o más centros estereogénicos en un sustrato proquiral.

Por definición, un catalizador acelera las reacciones, es decir se involucra en el estado de transición. El proceso de catálisis es dinámico, en la reacción se forma un complejo catalizador-sustrato, en ese momento tiene lugar la reacción de formación del nuevo estereocentro bajo la influencia del catalizador. Se obtiene el complejo catalizador-producto que se disocia dando el producto enantioméricamente enriquecido y el catalizador. Este último puede ser de nuevo utilizado, experimentando otro ciclo. Los complejos del catalizador con el sustrato y el producto son intermedios de la reacción.

Para que la catálisis asimétrica sea eficaz la reacción debe ser altamente diastereoselectiva.

Una de las áreas más relevantes en la catálisis asimétrica es la hidrogenación catalítica de dobles enlaces carbono-carbono,¹⁰ utilizando catalizadores homogéneos de rodio o rutenio unidos a fosfinas quirales como ligandos, como es el caso del ligando (*S,S*)-CHIRAPHOS.¹¹

Otra área de gran interés por la eficacia y selectividad de las reacciones catalizadas, es la organocatálisis. Macmillan,¹² define la organocatálisis como la aceleración de una reacción química mediante la adición de cantidades subestequiométricas de moléculas orgánicas de pequeño tamaño, en las que ningún elemento inorgánico forma parte del centro activo.

¹⁰ a) Fryzuk, M.D.; Boosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6262. b) Noyori, K. *Asymmetric Catalysis in Organic Compounds*, John Wiley & Sons, New York, **1994**.

¹¹ a) Genet, J.P.; Pinel, C.; Mallart, S.; Juge, S.; Thorimbert, S.; Laffitte, J.A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, *2*, 555. b) Fryzuk, M. D.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 6262–6267.

¹² MacMillan, D. W. C *Nature*, **2008**, 455.

La L-prolina¹³ (Figura 1) es el aminoácido más utilizado como catalizador orgánico. Aunque fue empleada por Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert¹⁴ en 1971, no se describe ninguna aplicación sintética más con este aminoácido hasta el año 2000, salvo algunos ejemplos aislados de adiciones de Michael intramoleculares catalizadas por cantidades estequiométricas de la misma.¹⁵ En nuestro grupo de investigación, Díez y colaboradores¹⁶ han sintetizado numerosos análogos de prolina que se utilizan como catalizadores orgánicos en reacciones que transcurren mediante intermedios tipo enamina como son las adiciones de Michael de cetonas a nitroestirenos lográndose muy buenos rendimientos, así como excelentes diastereo y enantioselectividades.

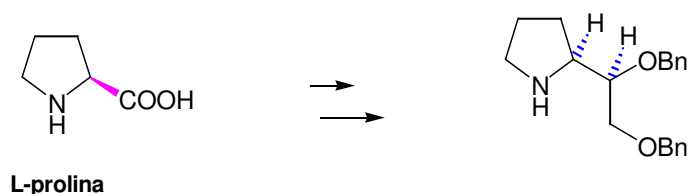


Figura 1

1.3.2. Doble inducción asimétrica.

El concepto de doble inducción asimétrica fue usado por primera vez por Horeau, Kagan y Vigneron en 1968.¹⁷ Este proceso supone la interacción de dos compuestos enantioméricamente puros, un sustrato y un reactivo, para formar uno o varios estereocentros. El análisis de la doble inducción asimétrica permitiría diseñar una estrategia capaz de obtener un nuevo estereocentro en un sustrato quiral de manera controlada y predecible. Esta teoría de doble inducción fue desarrollada por Masamune¹⁸ en 1985 utilizando un gran número de ejemplos.¹⁹

¹³ a) Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N.; *Science* **2002**, 298, 1904; b) List, B.; *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573; c) List, B.; *Synlett* **2001**, 1675; d) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 401, 3726.

¹⁴ a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, 10, 496; b) Parrish, D. R.; Hajos, Z. G. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615.

¹⁵ a) Hirai, Y.; Terada, T.; Yamazaki, T.; Momose, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1992**, 517; b) Kozikowski, B.; Mugrage, B. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2274.

¹⁶ Díez, D.; Antón, A. B.; García, P.; Garrido, N. M.; Marcos, I. S.; Basabe, P.; Urones, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2088-2091.

¹⁷ Horeau, A.; Kagan, H. B.; Vigneron, J. P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 3795.

¹⁸ Masamune, S.; Choy, W.; Peterson, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1985**, 24, 1-30.

¹⁹ a) Metallinos, C.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1935-1938. b) Stecko, S.; Pańniczek, K.; Jurczak, M.; Urbańczyk-Lipkowska, Z.; Chmielews, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, 17, 68-78. c) Calderó, F.; Doyagüez, E. G.; Cheong, P.; Fernández-Mayoralas, P.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7916-7920.

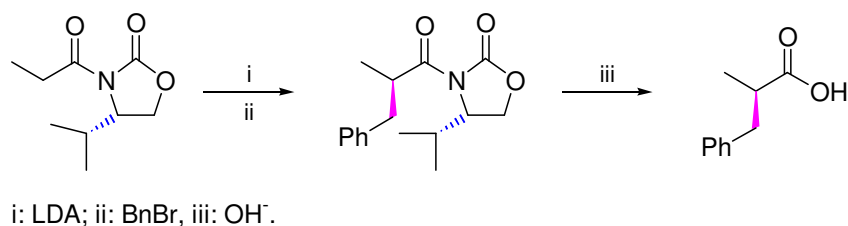
1.3.3. Auxiliares quirales.

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 enriquecido enantioméricamente.

Este proceso es semejante a la catálisis asimétrica con algunas diferencias importantes: la catálisis es un proceso dinámico en la que los complejos son intermedios de reacción, mientras que en el caso de los auxiliares quirales se aíslan los diastereoisómeros y posteriormente se elimina el auxiliar.

Aunque el uso de los auxiliares quirales en la práctica es más tedioso que la catálisis, presenta las siguientes ventajas: las reacciones con baja diastereoselectividad pueden ser útiles desde el punto de vista práctico ya que los diastereoisómeros se pueden separar obteniéndose productos enriquecidos enantioméricamente; el auxiliar se puede reutilizar y usar para controlar la estereoquímica de centros posteriores.

Uno de los auxiliares quirales más utilizados son las oxazolidinonas quirales desarrolladas por Evans.²⁰



Esquema 3

²⁰ a) Evans, D. A. *Aldrichimica Acta*, **1982**, 15, 23. b) Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 2127.

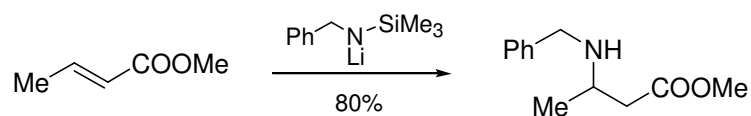
2. ADICIÓN DE AMIDUROS DE LITIO QUIRALES.

En 1973 Schlessinger y colaboradores,²¹ encontraron el primer caso de adición conjugada de amiduros de litio, mientras estudiaban la desprotonación en γ de crotonato de metilo con LDA. Hasta entonces, la utilización de los amiduros de litio había estado limitada a su uso como bases fuertes no nucleófilas, como es el caso de LDA, que puede producir desprotonación estequiométrica de carbonilos enolizables sin problemas adición de 1,2.



Esquema 4

Sin embargo, el tema no fue investigado con más detalle hasta 1987 por Yamamoto,²² observando que amiduros de litio derivados de *N*-benciltrimetilsililamina (LSA) experimentan limpiamente adición 1,4.



Esquema 5

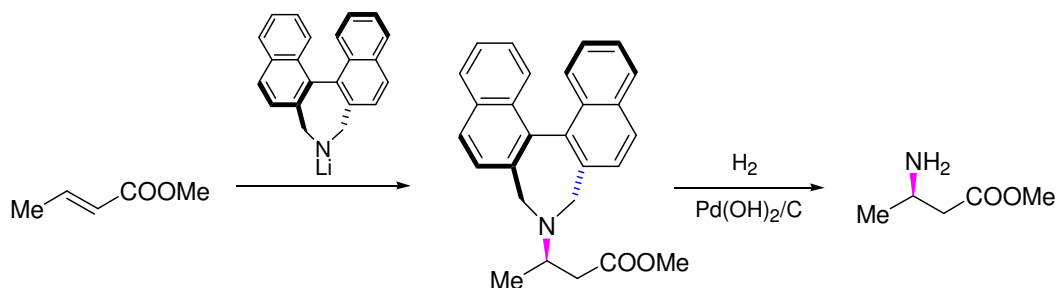
Hawking y colaboradores²³ comunicaron la primera reacción de adición conjugada asimétrica por control del reactivo utilizando un amiduro de litio como nucleófilo. La adición del binaftil amiduro de litio quiral indicado en el esquema 6 a ésteres *E*-crotónicos conduce a excesos diastereoisoméricos de 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.²⁴

²¹ Herrmann, J. L.; Kieczkowski, G. R.; Schlessinger, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2433-2436.

²² a) Uyehara, T.; Asao, N.; Yamamoto, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1410-1411. b) Asao, N.; Uyehara, T.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4173-4180. c) Uyehara, T.; Shida, N.; Yamamoto, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 113-114. d) Asao, N.; Uyehara, T.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4563-4572. e) Uyehara, T.; Shida, N.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3139-3145.

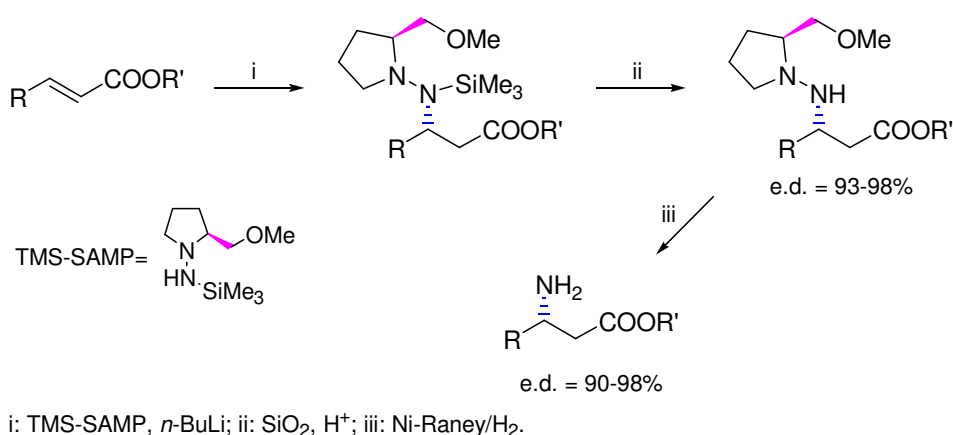
²³ a) Hawkins, J. M.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2820-2822. b) Rudolf, K.; Hawkins, J. M.; Loncharich, R. J.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3879-3882.

²⁴ Hawkins, J. M.; Lewis, T. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2114-2121.



Esquema 6

Enders²⁵ ha descrito la adición de Michael nucleófila de *N*-silyl amidas quirales a ésteres α,β -insaturados con elevada diastereoselectividad, aunque se requieren condiciones extremas para la ruptura posterior del enlace nitrógeno-nitrógeno.



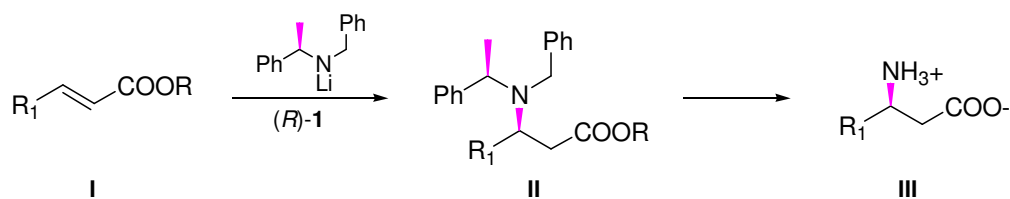
Esquema 7

Davies ha estudiado ampliamente la adición de amidos 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.²⁶ Recientemente ha publicado una revisión²⁷ en esta área de química que abarca las perspectivas, limitaciones y aplicaciones sintéticas del uso de amidos de litio enantioméricamente puros como equivalentes homoquirales de amonio en reacciones de adición conjugada.

²⁵ Enders, D.; Wahl, H.; Betray, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 455-457.

²⁶ a) Davies, S. G.; Ichihara, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 183-186. b) Davies, S. G.; Garrido, N. M.; Ichihara, O.; Walters, I. A. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1153-1155. c) Davies, S. G.; Bull, S. D.; Delgado Ballester, S.; Fenton, G.; Kelly, P. M.; Smith, A. D. *Synlett* **2000**, *9*, 1257-1260. d) Bunnage, M. E.; Burke, A. J.; Davies, S. G.; Goodwin, C. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 165-176; e) Bunnage, M. E.; Davies, S. G.; Goodwin, C. J.; Ichihara, O. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 3975-3986.

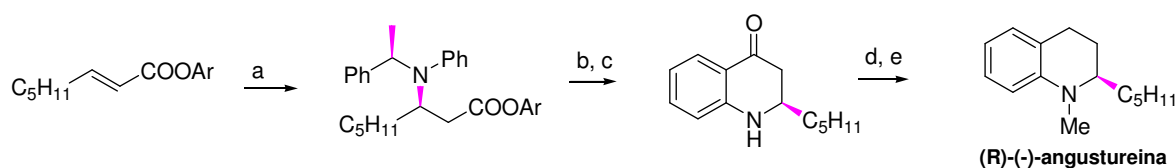
²⁷ Davies, S. G.; Smith, A. D.; Price, P. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2833-2891.



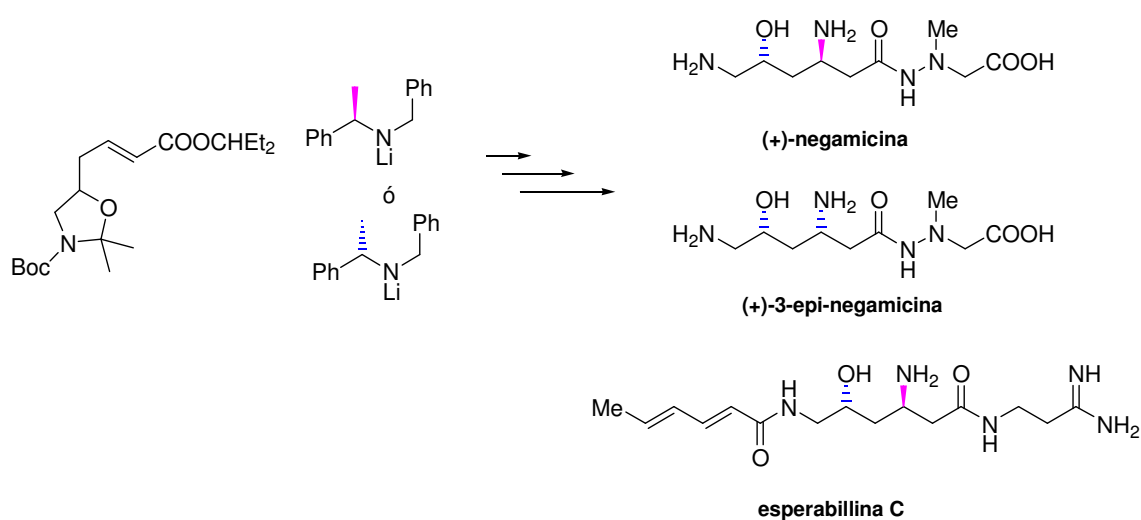
Esquema 8

Los grupos bencilos de la amina **II** se pueden romper fácilmente por hidrogenolisis, lo que la convierte en una metodología general para la síntesis enantioselectiva de β-aminoácidos y β-aminoésteres. 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*.

Recientemente, Davies *et al.* han empleado la metodología de adición de amiduros de litio a ésteres α,β-insaturados en la síntesis asimétrica de productos naturales como el alcaloide tetrahydroquinolínico (*R*)-(-)-**angustureina**²⁸ y de los compuestos (+)-**negamicina**, (+)-**3-epi-negamicina** y **esperabillina C**²⁹ según se muestra en el esquema:



a: (*R*)-1', THF, -78°C, 78%. b: LiOH, THF/H₂O, 40°C. c: PPA, 100°C. d: LiAlH₄, THF, reflujo. e: MeI, K₂CO₃, THF, reflujo.



Esquema 9

²⁸ Bentley, S. A.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2544-2547.

²⁹ Davies, S. G.; Ichihara, O.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 216-227.

2.1. 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 estudio³⁰ utilizando como modelo la reacción de (*R*)-*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamiduro 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 1, 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.

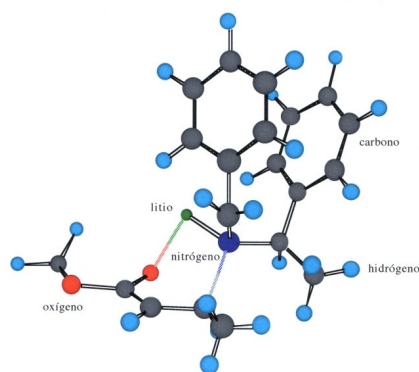


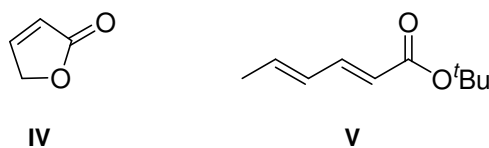
Figura 1

Los factores determinantes de este estado de transición son:

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

³⁰ Costello, J. F.; Davies, S. G.; Ichihara, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1999-2008.

La idea de quelatación dirigiendo la adición está de acuerdo con la observación de que la lactona **IV**, que no puede adoptar la conformación *s-cis* no conduce al aducto conjugado y el dienoato **V** solamente produce adición 1,4 y no 1,6. Factor, éste que 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.³¹ Esto está en consonancia con la observación experimental de que con aceptores que adoptan conformación *s-trans* sólo tiene lugar adición 1,2 ó γ -desprotonación.³²



Esquema 10

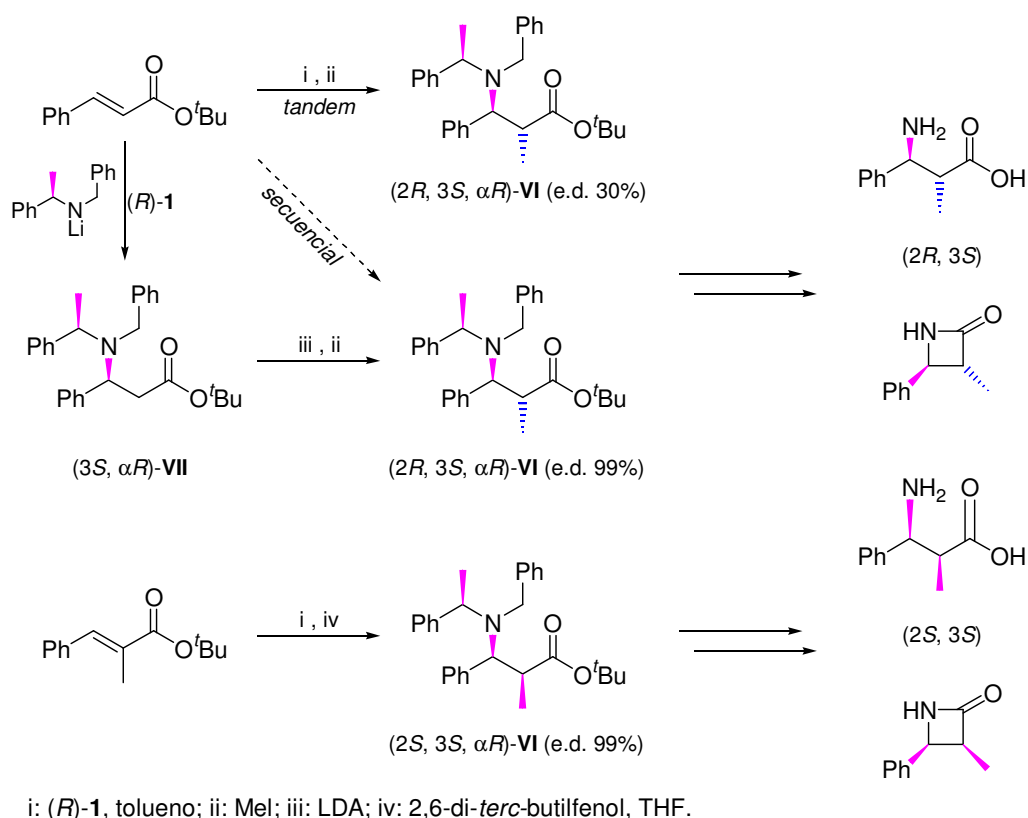
2.2. Selectividad en la adición de Michael de (*R*)-1 y posterior alquilación o protonación. Reacciones *tandem* y *secuencial*.

Una vez controlada la estereoquímica del centro β , se hace muy conveniente establecer la del centro α por una reacción de alquilación o protonación (si ya existía el grupo alquilo), que ha sido llevado a cabo eficazmente por Davies, como muestra el esquema 11 y que permite la síntesis totalmente enantioselectiva de los cuatro posibles diastereoisómeros de α -metil- β -fenilalanina y las β -lactamas relacionadas.³³

³¹ O'Brien, P. J. *Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2001**, 95-113.

³² "Asymmetric synthesis of β -aminoacids" Ichihara, O., *Tesis Doctoral*, Oxford, **1995**.

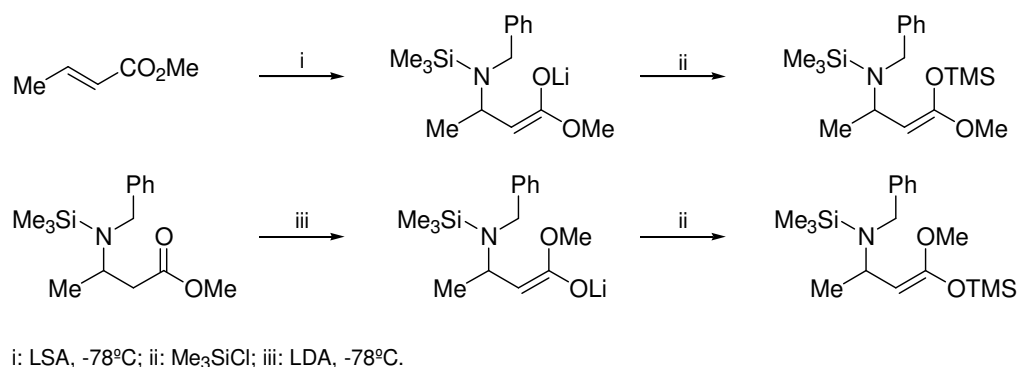
³³ Davies, S. G.; Garrido, N. M.; Ichihara, O.; Walters, I. A. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1153-1155.



Esquema 11

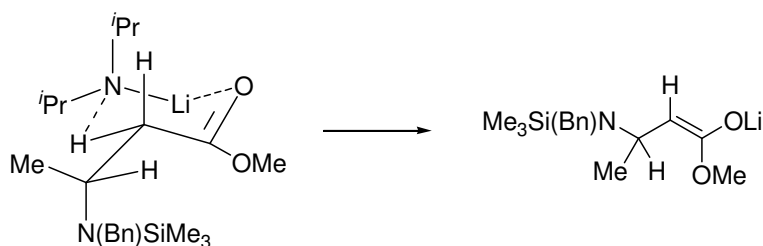
Se observa que para obtener el mismo diastereoisómero (*2R,3S,αR*)-**VI** la diastereoselectividad es muy diferente si la reacción se hace en un solo paso (*tandem*) a partir de cinamato de *tert*-butilo o aislando previamente el aducto de adición de Michael (*3S,αR*)-**VII** y posterior alquilación del enolato derivado (*secuencial*), en la que el e.d.= 99%.

Yamamoto demuestra que la selectividad de la reacción depende del modo de preparación del enolato, denominados *tandem* o *secuencial* (“*stepwise*”). En el procedimiento *tandem*, la adición del aducto intermedio al aceptor tiene lugar *in situ*, sin aislar el aducto intermedio. Mientras que en 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 *tandem* y *E* en *secuencial*) al atraparlos con cloruro de trimetilsililo.



Esquema 12

La selectividad *E* generada en el proceso secuencial se explica por el modelo de desprotonación de Ireland, en el que se asume que la reacción procede a través de un estado de transición cíclico en conformación de silla.³⁴



Esquema 13

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 el estado cíclico intermedio que se genera en la reacción *tandem*.

El epímero en posición 2 de (2*S*,3*S*, α *R*)-**VI** se obtiene cuando al realizar la reacción *tandem* 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 *terc*-butilo y ciclohex-1-eno carboxilato de *terc*-butilo que conduce a la síntesis enantioselectiva de los sistemas cíclicos *cis*-disustituido que culminan en la síntesis asimétrica total de (-)-(1*R*,2*S*)-**cis-pentacin** y su homólogo ciclohexánico.³⁵

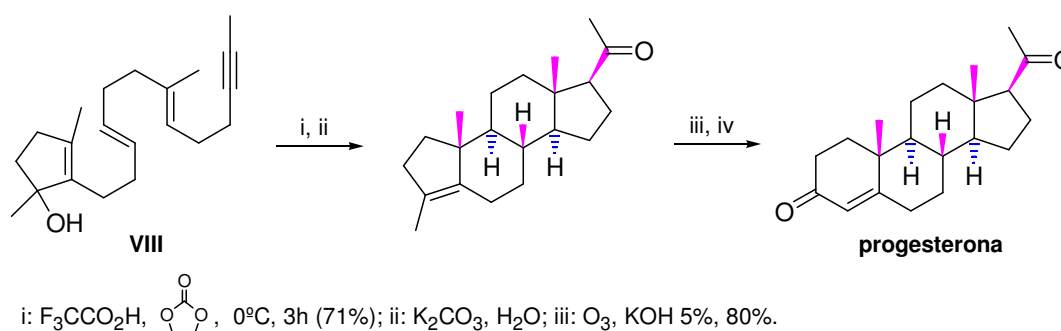
³⁴ Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2868-2877.

³⁵ a) Davies, S. G.; Ichihara, O.; Walters, I. A. S. *Synlett* **1993**, 461-462. b) Davies, S. G.; Ichihara, O.; Lenoir, I.; Walters, I. A. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994**, 1411-1415.

3. REACCIONES *DOMINÓ*.

Las reacciones *dominó*³⁶ se definen como “los procesos en los que se involucra la formación de dos o más enlaces (normalmente enlaces C-C) bajo las mismas condiciones de reacción, sin añadir otros reactivos o catalizadores, y que resultan como consecuencia de la funcionalización formada en un paso previo” y por lo tanto son 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 también se las ha denominado reacciones *tandem*, aunque puede resultar un poco confuso, ya que en ocasiones ha sido utilizado para expresar la combinación de dos o más reacciones.

Desde una perspectiva histórica, las reacciones *dominó* son muy comunes en la naturaleza (aunque difíciles de imitar en el laboratorio) debido a que normalmente la reactividad de diferentes pasos está favorecida por la catálisis de sistemas multienzimáticos. Se describen gran cantidad de síntesis de productos naturales con una aproximación biomimética, como la síntesis de **progesterona**³⁷ realizada por Johnson a partir del trienino **VIII** como se indica en el esquema 14 imitando la biosíntesis de esteroides a partir del óxido de esqualeno.³⁸



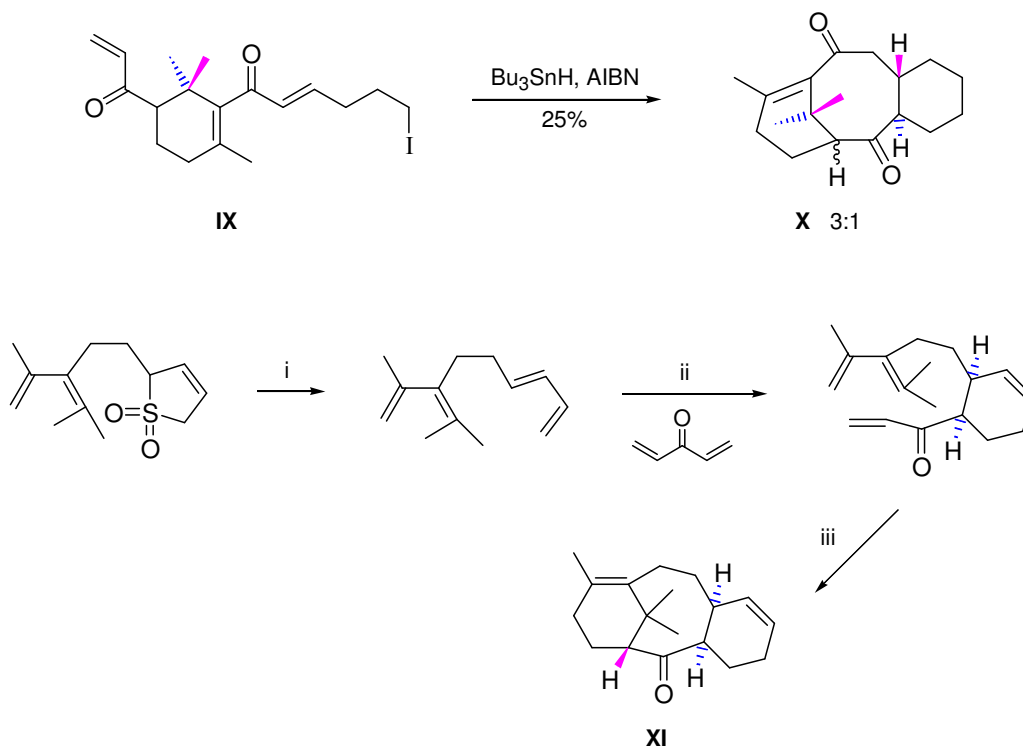
Esquema 14

³⁶ a) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136. b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 1619-1665. c) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 2143-2173.

³⁷ a) Johnson, W. S.; Gravestock, M. B.; McCarty, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4332-4334. b) Johnson, W. S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, 15, 9-17.

³⁸ a) Corey, E. J.; Russey, W. E.; Ortiz de Montellano, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 4750-4751. b) Corey, E. J.; Virgil, S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4025-4026. c) Corey, E. J.; Virgil, S. C.; Sarshar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8171-8172. d) Corey, E. J.; Virgil, S. C.; Liu, D. R.; Sarshar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1524-1525.

Las reacciones *dominó* pueden ser: catiónicas,³⁹ como la indicada anteriormente; radicalarias,⁴⁰ como la síntesis de **X** con esqueleto taxano a partir del ciclohexeno **IX**,⁴¹ o pericíclicas⁴² como la empleada en la síntesis de **XI** también con esqueleto taxano.



i: tolueno, reflujo, 59 min. (80%); ii: 2 eq. ZnCl_2 , DCM, 25°C (65%); iii: 6 eq., $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (82%).

Esquema 15

Se conocen también las reacciones *dominó* catalizadas por metales de transición⁴³ o la interesante y novedosa aplicación de un cocktail multienzimático que cataliza diferentes reacciones.⁴⁴

³⁹ a) Koert, U. *Synthesis* **1995**, 115. b) Paterson, I.; Tillyer, R. D.; Smaill, J. B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7137. c) Johnson, W. S.; Fletcher, V. R.; Chenera, B.; Bartlett, W. R.; Tham, F. S.; Kullnig, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 497-504.

⁴⁰ a) Malacria, M. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 289-306. b) McCarroll, A. J.; Walton, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 2224-2248. b) Spaccini, R.; Ghilardi, A.; Pastori, N.; Clerici, A.; Punta, C.; Porta, O. *Tetrahedron* **2010**, 66, 2044.

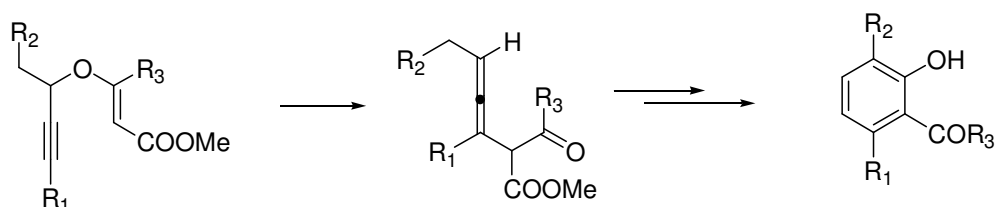
⁴¹ Hitchcock, S. A.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4843-4846.

⁴² Winkler, J. D.; Kim, H. S.; Kim, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 687.

⁴³ a) Oppolzer, W. *Pure Appl. Chem.* **1990**, 62, 1941-1948. b) Oppolzer, W.; De Vita, R. J. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6256-6257. c) Zhang, Y.; Wu, G. Z.; Agnel, G.; Negishi, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8590-8592. d) Zeng, F.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 5567-5569. e) De Meijere, A.; Bräse, S. J. *Organomet. Chem.* **1999**, 576, 88-110.

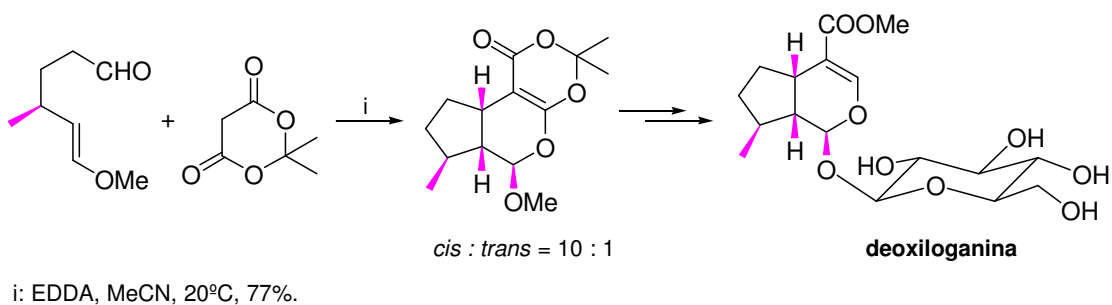
⁴⁴ Gijzen, H. J. M.; Wong, C-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2947-2948.

En la actualidad, García-Tellado y colaboradores⁴⁵ han comunicado una novedosa reacción *dominó* asistida por microondas, la cual implica una reacción de electrociclación donde asequibles éteres vinil propargílicos pueden ser eficazmente convertidos en productos aromáticos multifuncionalizados aplicables a la síntesis de productos naturales.



Esquema 16

Dada la versatilidad de las reacciones *dominó*, existen numerosas aplicaciones para la síntesis de productos naturales, como por ejemplo la síntesis de **deoxiloganina**, donde el paso clave es la condensación del ácido de Meldrum y el aldehído obtenido a partir de citronelal.⁴⁶



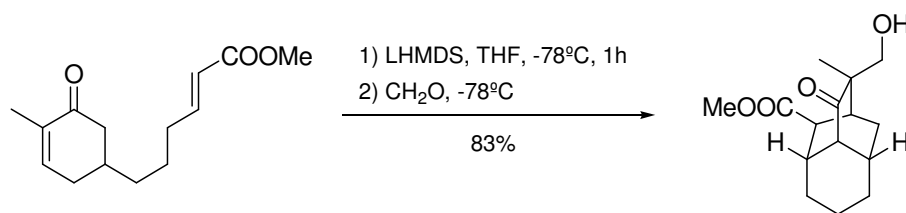
Esquema 17

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 18 para la obtención del sistema tricicloundecano presente en los productos naturales con esqueleto patchoulano.⁴⁷

⁴⁵ a) Tejedor, D.; Méndez-Abt, G.; García-Tellado, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6582-6587. b) Tejedor, D.; Méndez-Abt, G.; Costos, L.; Ramirez, M. A. García-Tellado, F. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3318-3321

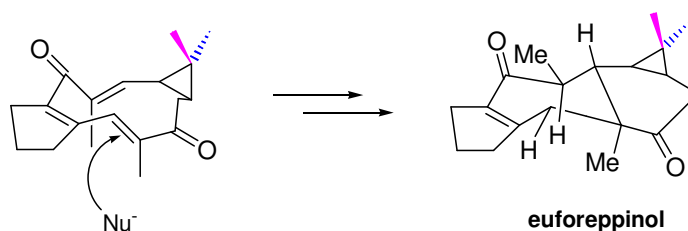
⁴⁶ Tietze, L. F.; Denzer, H.; Holdgrün, X.; Neumann, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1987**, *26*, 1295-1297.

⁴⁷ a) Ihara, M.; Makita, K.; Tokunaga, Y.; Fukumoto, K. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6008-6013. b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2143-2173.



Esquema 18

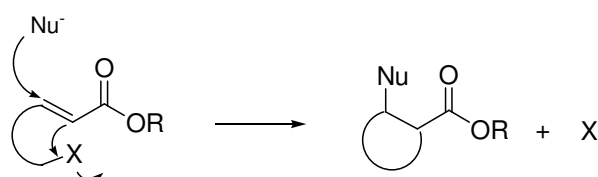
En algunos casos la consecución de esta reacción con alto nivel de estereoselección, que conduce a compuestos como **euforeppinol**, supone la utilización de sustratos muy elaborados como la triendiona tricíclica utilizada por Yamamura.⁴⁸



Esquema 19

La reacción de adición de Michael y posterior ciclación intramolecular⁴⁹ ha sido muy estudiada especialmente por Stork⁵⁰ con vistas al control estereoquímico en la formación de ciclopentanos y ciclohexanos sustituidos en posiciones contiguas.

R. D. Little⁵¹ ha utilizado el término MIRC (Michael Initiated Ring Closure) para denominar la reacción general de ciclación para formar ciclos desde 3 a 7 átomos de carbono, iniciada por adición de Michael a sustratos provistos de un segundo electrófilo en la molécula.



Esquema 20

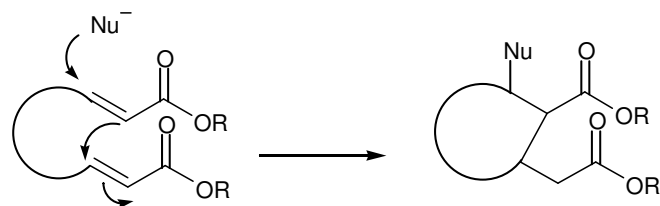
⁴⁸ Matsuura, T.; Yamamura, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4805-4809.

⁴⁹ Permuter, P. "Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis" Pergamon Press, Oxford, **1992**.

⁵⁰ a) Stork, G.; Winkler, J. D.; Shiner, Ch. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3767-3768. b) Stork, G.; Winkler, J. D.; Saccomano, N. A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 465-468. c) Stork, G.; Yamashita, A.; Adams, J.; Schulte, G. R.; Chesworth, R.; Miyazaki, Y.; Farmer, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11402-11406.

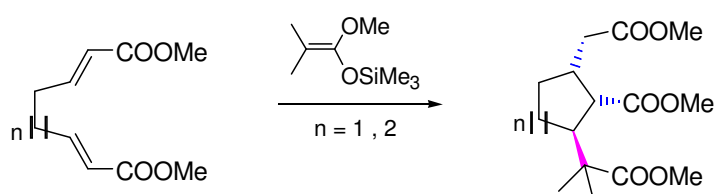
⁵¹ a) Little, R. D.; Dawson, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2609-2612. b) Little, R. D.; Verhe, R.; Monte, W. T.; Nugent, S.; Dawson, J. R. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 362-364. c) Cooke, M. P., Jr. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1144. d) Cooke, M. P., Jr.; Widener, R. K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1381. e) Cooke, M. P., Jr. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1495. f) Posner, G. H. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 831.

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



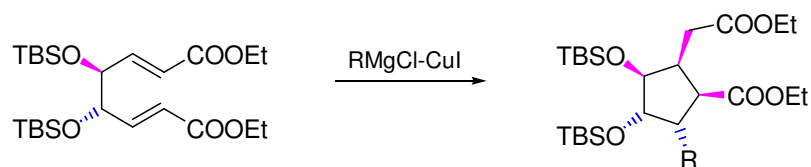
Esquema 21

Reacciones de este tipo son las iniciadas por silenolatos como la descrita por Singleton en la obtención de sistemas ciclopentánicos y ciclohexánicos.⁵²



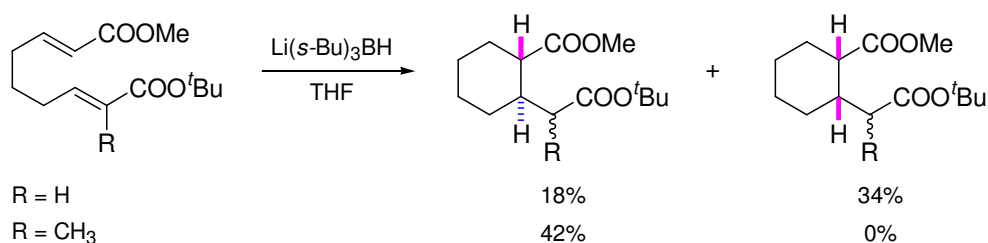
Esquema 22

Saito y Moriwake⁵³ utilizan sustratos quirales para la consecución de una excelente estereoselectividad en las reacciones iniciadas por magnesianos.



Esquema 23

Yoshii y Takeda⁵⁴ estudian la reacción *dominó* de ciclación iniciada por hidruro.



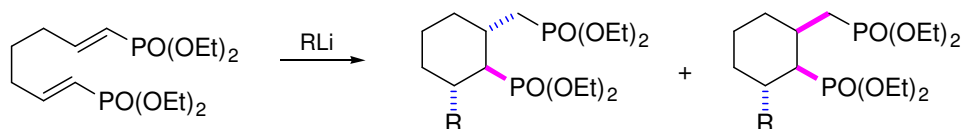
Esquema 24

⁵² a) Klimko, P. G.; Singleton, D. A. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1733-1740. b) Klimko, P. G.; Singleton, D. A. *Synthesis-Stuttgart* **1994**, *9*, 979-972.

⁵³ Saito, S.; Hirohara, Y.; Narahara, O.; Moriwake, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4533-4535.

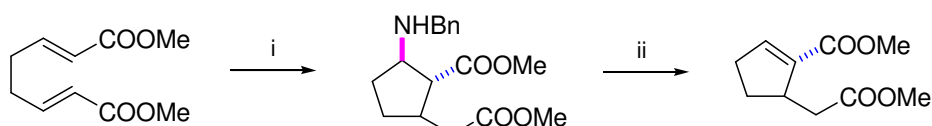
⁵⁴ Yoshizaki, H.; Tanaka, T.; Yoshii, E.; Koizumi, T.; Takeda, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 47-50.

Tomioka⁵⁵ comunica la reacción *dominó* iniciada por adición de organolitios a difosfonatos α,β,ψ,ω -diinsaturados que conducen a interesantes difosfonatos ciclohexánicos.



Esquema 25

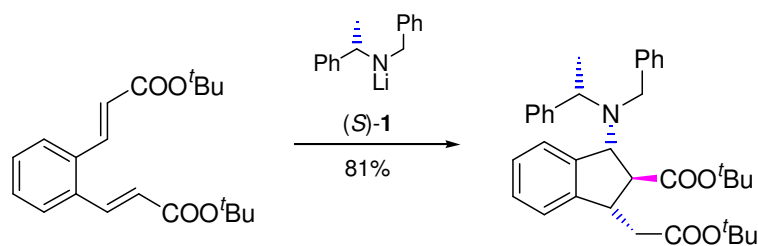
La estrategia de adición de amiduros de litio ha sido aplicada por Yamamoto⁵⁶ a la síntesis de (\pm)-dehidronepetalactonas y (\pm)-isodihidronepetalactonas utilizando como nucleófilo LSA para la adición a ésteres diinsaturados. Sin embargo, los productos se obtienen de forma racémica puesto que la amina utilizada no es quiral y por lo tanto no ejerce ningún tipo de reconocimiento sobre las caras de los dobles enlaces del sustrato.



i: LSA, THF, -78°C; ii: K₂CO₃, MeI.

Esquema 26

En esta línea de Meijere⁵⁷ ha publicado la adición de (*S*)-**1** a ésteres diinsaturados *orto*-sustituídos con un anillo aromático, que da lugar a derivados de *trans*-pentacina con un anillo adicional.



Esquema 27

⁵⁵ Nagaoka, Y.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1467-1469.

⁵⁶ Asao, N.; Uyehara, T.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4173-4180.

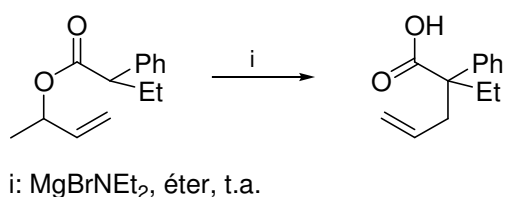
⁵⁷ Voight, K.; Lansky, A.; de Meijere, A.; Noltemeyer, M. *Liebigs Ann.* **1996**, 899-911.

Como se indica más adelante, en nuestro grupo⁵⁸ se ha utilizado la metodología de adición de los amiduros de litio derivados de la amina quiral (*R*)-**1** y (*S*)-**1** a diésteres diinsaturados fácilmente asequibles, para desarrollar las estrategias que conducen a la obtención de los correspondientes derivados cíclicos diastereo y enantioméricamente puros.

3.1. Reacción de Ireland-Claisen.

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

La primera publicación de un reordenamiento de un enolato de éster fue comunicada en 1937, cuando Tseou y Wang⁵⁹ obtienen ácido pent-4-enoico con 10% de rendimiento al tratar acetato de alilo con sodio metal durante 3 horas a 100 °C, en un intento de condensación aciloínica. En 1949 Arnold⁶⁰ encuentra que por tratamiento de etilfenilacetato de alilo con MgBrNEt_2 se produce el reordenamiento al correspondiente ácido pent-4-enoico (esquema 28) aunque con poco rendimiento y se necesitan mayores temperaturas de reacción cuando se utiliza NaH como base.



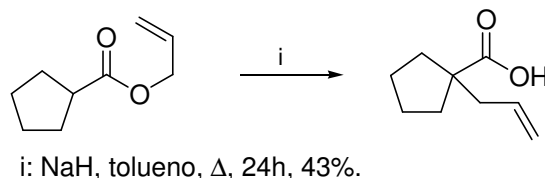
Esquema 28

⁵⁸ a) Urones, J. G.; Garrido, N. M.; Diez, D.; Domínguez, S. H.; Davies, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2683-2685. b) Garrido, N. M.; Hammoumi, M. M. E.; Diez, D.; Garcia, M.; Urones, J. G. *Molecules* **2004**, *9*, 373-382. c) Davies, S. G.; Diez, D.; Domínguez, S. H.; Garrido, N. M.; Kruchinin, D.; Price, P.D.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1284-1301. d) Urones, J. G.; Garrido, N. M.; Diez, D.; Domínguez, S. H.; Davies, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1637-1641.

⁵⁹ Tseou, H-F.; Wang, Y-T. *J. Chin. Chem. Soc.* **1937**, *5*, 224-229.

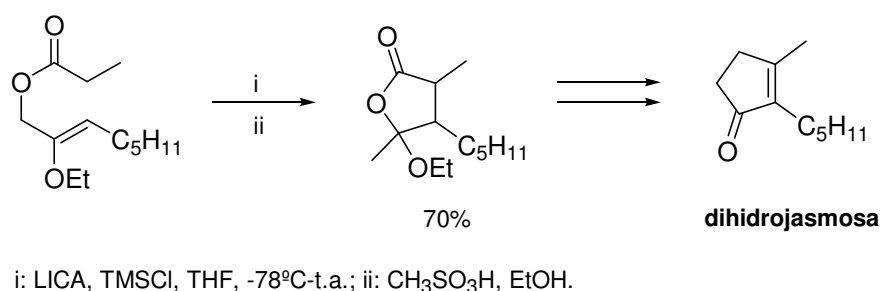
⁶⁰ Arnold, R. T.; Parham, W. E.; Dodson, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2489.

En 1972 Arnold y Hoffman⁶¹ realizan el reordenamiento de diferentes cicloalquil carboxilatos de alilo (esquema 29), demostrando la posibilidad de instalar un centro cuaternario en un anillo.



Esquema 29

También en 1972, Ireland y Mueller⁶² comunican la transformación que se conoce como reordenamiento de Ireland-Claisen (esquema 30), al utilizar dialquilamidiuro de litio en la enolización del éster. Encuentran que la sililación del enolato del éster evita reacciones laterales como descomposición a través de la cetena o condensaciones de tipo aldólico.



Esquema 30

Aunque el reordenamiento posiblemente fuese diastereoselectivo, la estereoquímica de los grupos alquilo no era de importancia en su aplicación a la síntesis de **dihidrojasmona**.⁶³

El mecanismo y estereoquímica del reordenamiento de Ireland-Claisen es análogo al 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,⁶⁴ excepto cuando

⁶¹ Arnold, R. T.; Hoffman, C. *Synth. Commun.* **1972**, 2, 27-33.

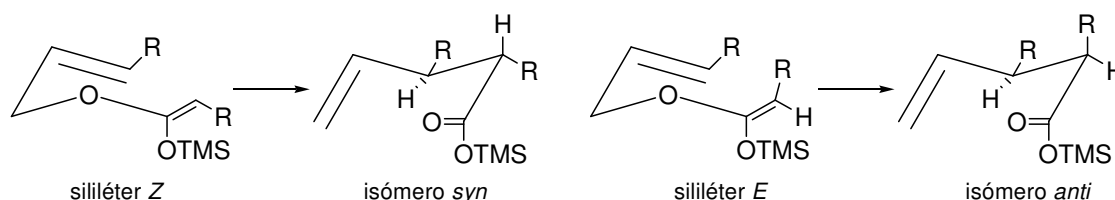
⁶² Ireland, R. E.; Mueller, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5897-5898.

⁶³ Chai, Y.; Hong, S-P.; Lindsay, H. A.; McFarland, C.; McIntosh, M. C. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2905-2928.

⁶⁴ Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2868-2877.

consideraciones geométricas o estéricas lo impiden que puede proceder a través de un estado de transición de barca.⁶⁵

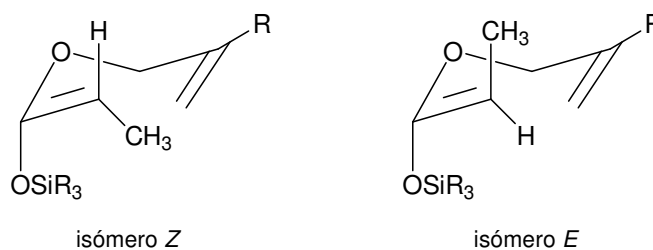
En la estereoquímica del producto de reordenamiento no solamente interviene la geometría del doble enlace existente en el alcohol alílico, sino también la del sililenoléter que se genera como se indica en el esquema 31.



Esquema 31

La estereoquímica del sililenoléter puede controlarse por las condiciones de preparación.

El estado de transición de silla propuesto explica efectos estéricos en la velocidad de reacción observada,⁶⁶ así el isómero *E* se reordena más lentamente que el *Z*, debido a la disposición pseudoaxial del grupo metilo.



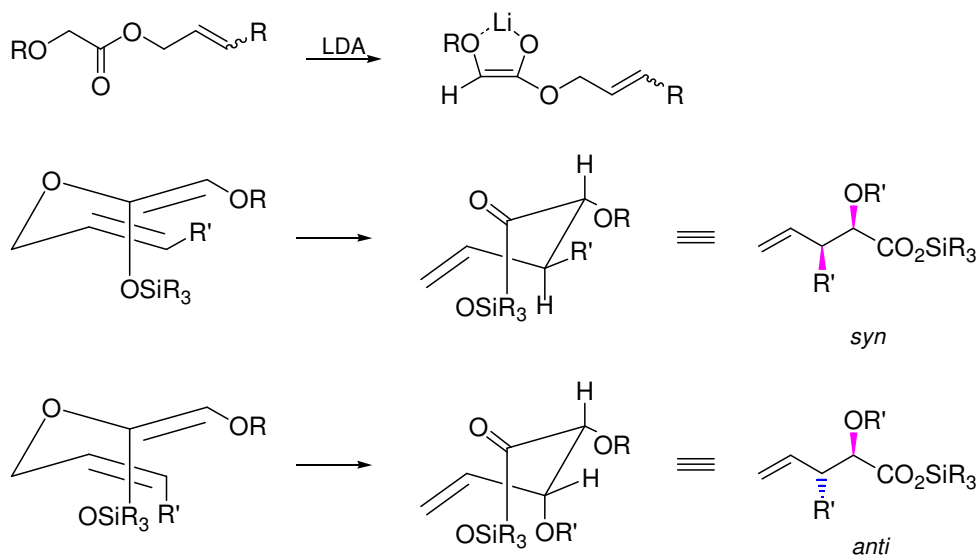
Esquema 32

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

⁶⁵ a) Gajewski, J. J.; Jimenez, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 468-474. b) Cave, R. J.; Lythgoe, B.; Metcalfe, D. A.; Waterhouse, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.-1* **1977**, 1218-1228.

⁶⁶ Wilcox, C. S.; Babston, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6636-6642.

Los enolatos de los α -alcoxiésteres adoptan la 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.⁶⁷ El isómero *E* da lugar a una orientación *syn*, mientras el *Z* a una *anti*.



Esquema 33

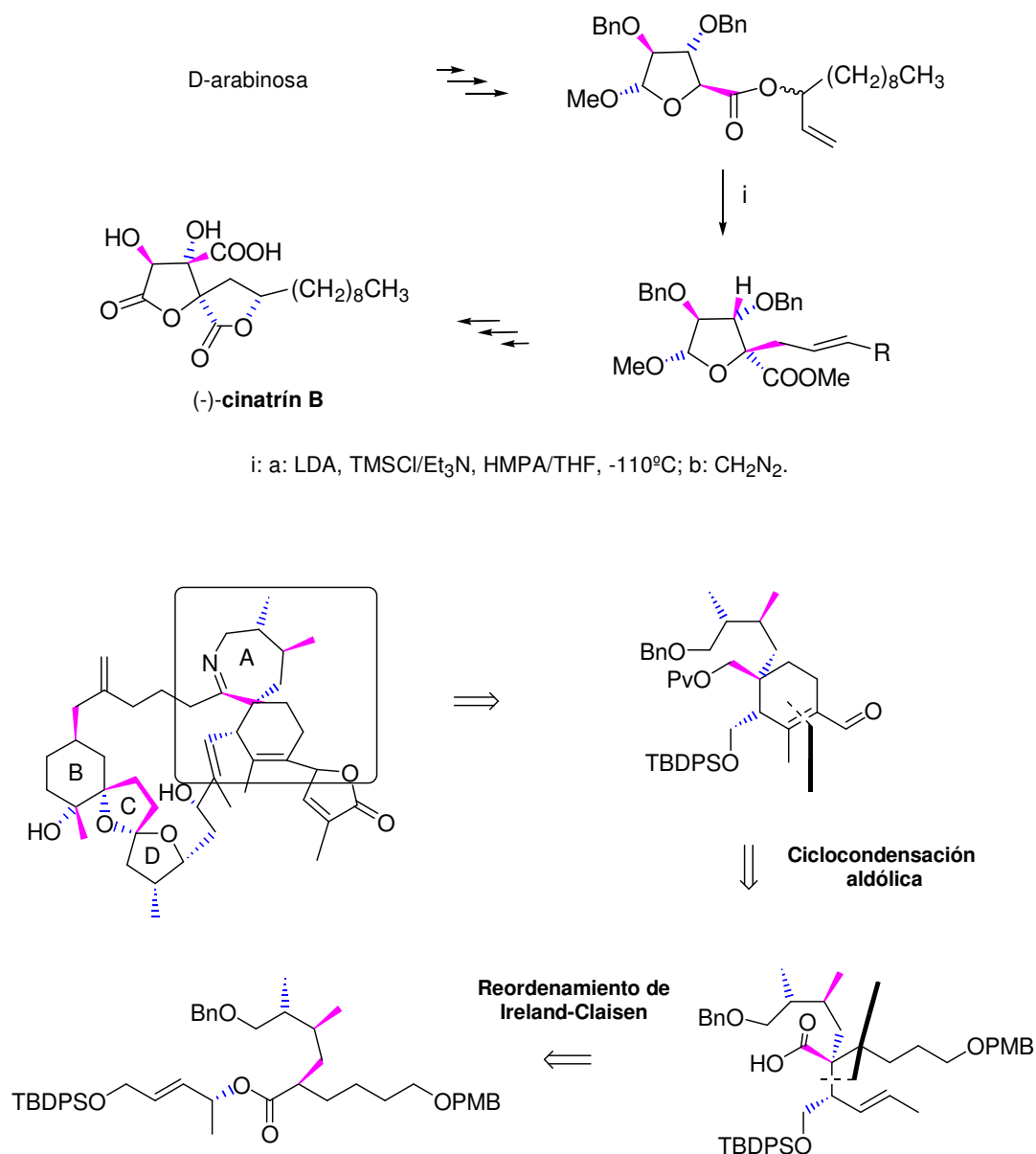
Dada la gran posibilidad de su aplicación teniendo en cuenta las características comentadas existen gran cantidad de trabajos que utilizan este reordenamiento en la consecución de diferentes objetivos, muchos de ellos se recogen en excelentes revisiones.⁶⁸ Destacando por citar algún ejemplo la elegante síntesis de (-)-**cinatrín B**⁶⁹ (inhibidor de fosfolipasa A₂) o el fragmento espiroimina de la **espirolida C**,⁷⁰ como se indica en el esquema 34.

⁶⁷ Gould, T. J.; Balestra, M.; Wittman, M. D.; Gary, J. A.; Rossano, L. T.; Kallmerten, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3889-3901.

⁶⁸ a) Chai, Y.; Hong, S-P.; Lindsay, H. A.; McFarland, C.; McIntosh, M. C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2905-2928. b) Ito, H.; Taguchi, T. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 43-50. c) Enders, D.; Knopp, M.; Schiffers, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1847-1882. d) Pereira, S.; Srebnik, M. *Aldrichimica Acta* **1993**, *26*, 17-29.

⁶⁹ Cuzzupe, A. N.; Di Florio, R.; Rizzacasa, M. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4392-4398.

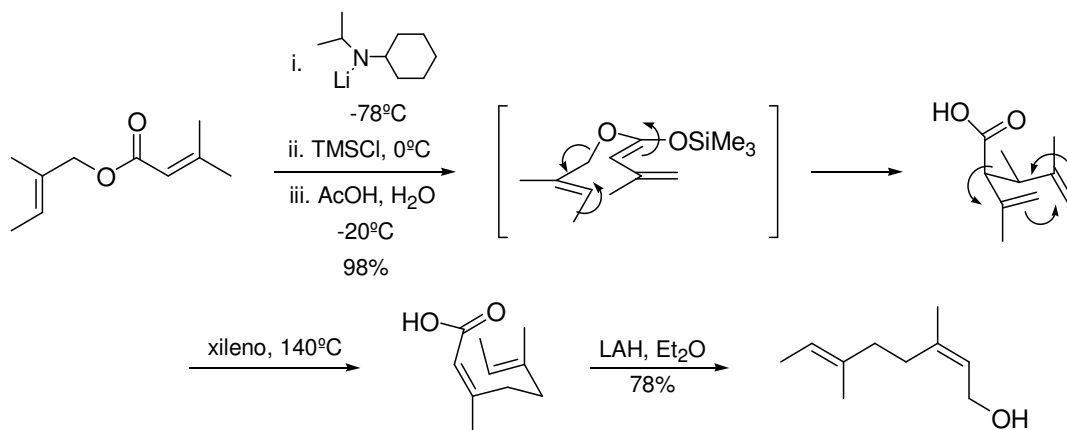
⁷⁰ a) Stivala, C. E.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 839-842. b) Araoz, R.; Servent, D.; Molgo, J.; Bogdan I.; Fruchart-Gaillard, C.; Benoit, E.; Gu, Z.; Stivala, C.; Zakarian, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10499-10511.



Esquema 34

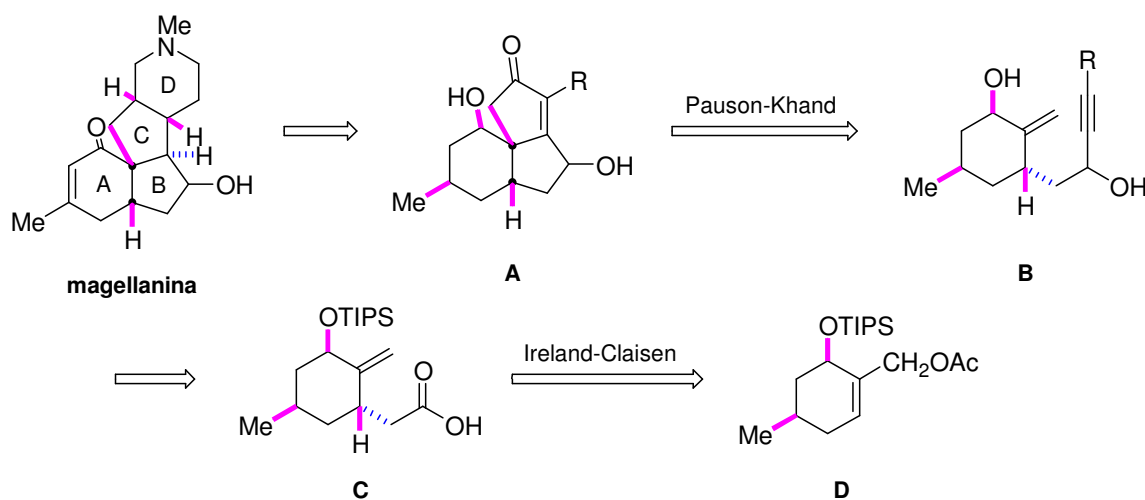
Dada la compatibilidad que presenta esta reacción con gran cantidad de grupos funcionales es una de las reacciones más utilizadas en síntesis orgánica como paso previo para otras reacciones notorias. Como se indica en el esquema 35 de la síntesis de nerol⁷¹, el reordenamiento de Ireland-Claisen inicial conduce a un 1,5 dieno que posteriormente se somete a un reordenamiento de Cope.

⁷¹ Kraft, P.; Eichenberger, W.; Fráter, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2781-2785.



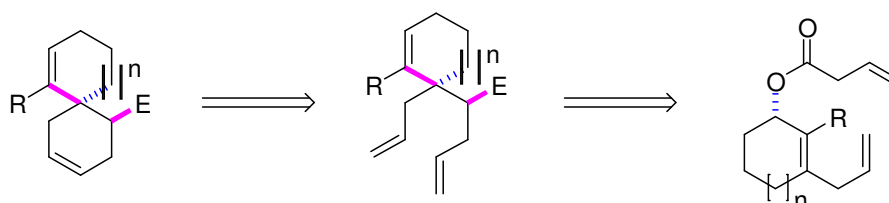
Esquema 35

O la síntesis de **magellanina**⁷² (esquema 36) que tiene como precursor un compuesto obtenido por ciclación intramolecular de Pauson-Khand, previamente elaborado a partir de un reordenamiento de Ireland-Claisen.



Esquema 36

Ogilvie⁷³ diseña una elegante ruta secuencial Claisen/Metátesis descrita para la síntesis de ciclopentanos y ciclohexanos espirocíclicos (esquema 37).

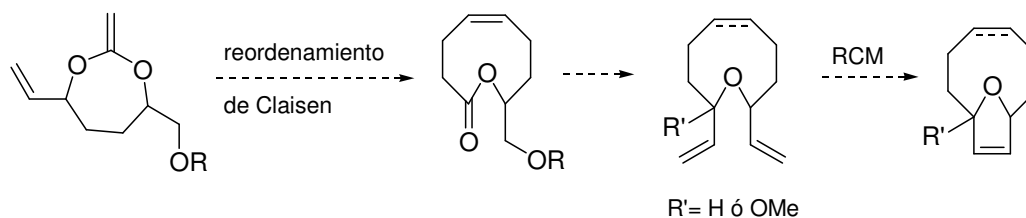


Esquema 37

⁷² Ishizaki, M.; Niimi, Y.; Hoshino, O.; Hara, H.; Takahashi, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4053-4065.

⁷³ Beaulieu, P.; Ogilvie, W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8883-8885.

Otro ejemplo de este tipo de reacción fue desarrollado por Holmes y colaboradores⁷⁴ para la síntesis de análogos de **eleuterobin** que actúan como anticancerígenos.

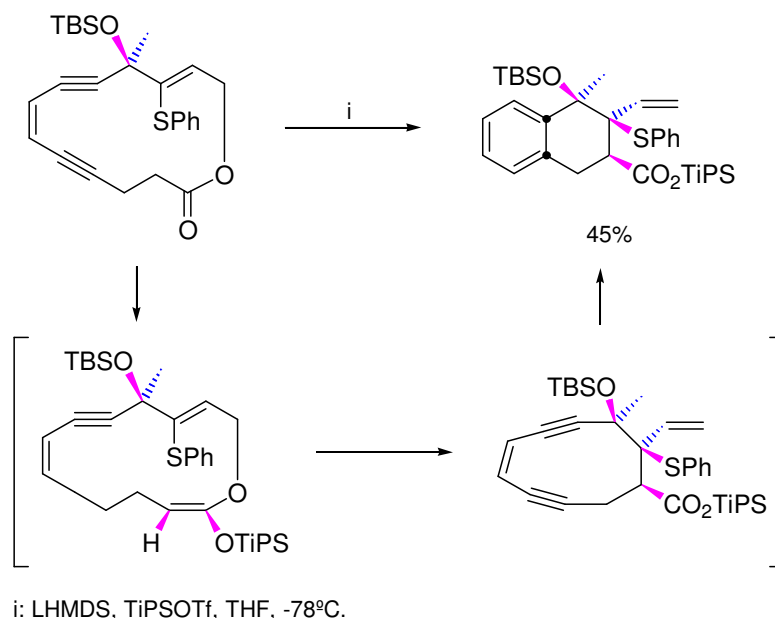


Esquema 38

Pero hasta el momento sólo han sido comunicadas las reacciones *dominó* que tienen su origen en el reordenamiento mencionado, que se citan a continuación:

- Reordenamiento de Claisen/Ciclación de Bergman.

Magriotis y Kin⁷⁵ utilizan el reordenamiento de Ireland-Claisen para contraer una lactona endiínica de 14 miembros tensionada a un endiino carbocíclico de 10 miembros (esquema 39), que experimenta ciclación de Bergman⁷⁶ espontáneamente.



Esquema 39

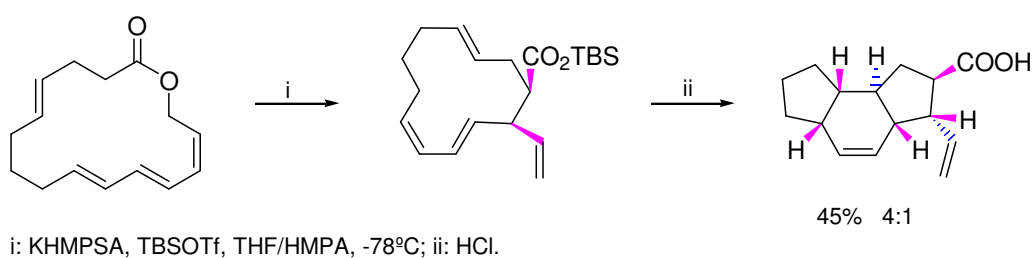
⁷⁴ Mak, S. Y. F.; Chiang, G. C. H.; Davidson, J. E. P.; Davies, J. E.; Ayscough, A.; Pain, G.; Burton, J. W.; Holmes, A. B. *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 921-944.

⁷⁵ Magriotis, P. A.; Kin, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2972-2973.

⁷⁶ Bergman, R. G. *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 25-31.

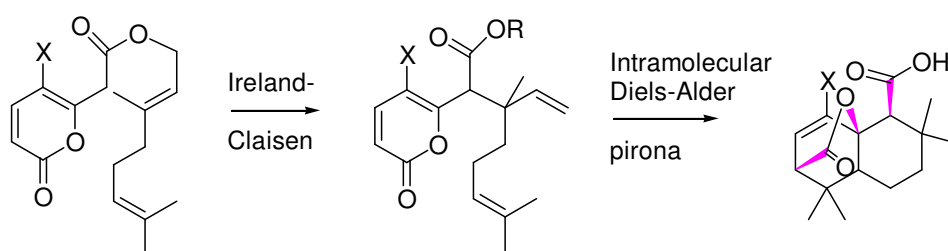
- Reordenamiento de Claisen/Cicloadición de Diels-Alder.

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 40).⁷⁷ La reacción intramolecular resultante de Diels-Alder proporciona el triciclo que se indica.



Esquema 40

Stoltz y colaboradores⁷⁸ utilizan esta metodología para obtener el triciclo presente en el esqueleto de los productos naturales **basiliolida** y **transtaganolida** las cuales actúan como inhibidores de las ATPasas:



Esquema 41

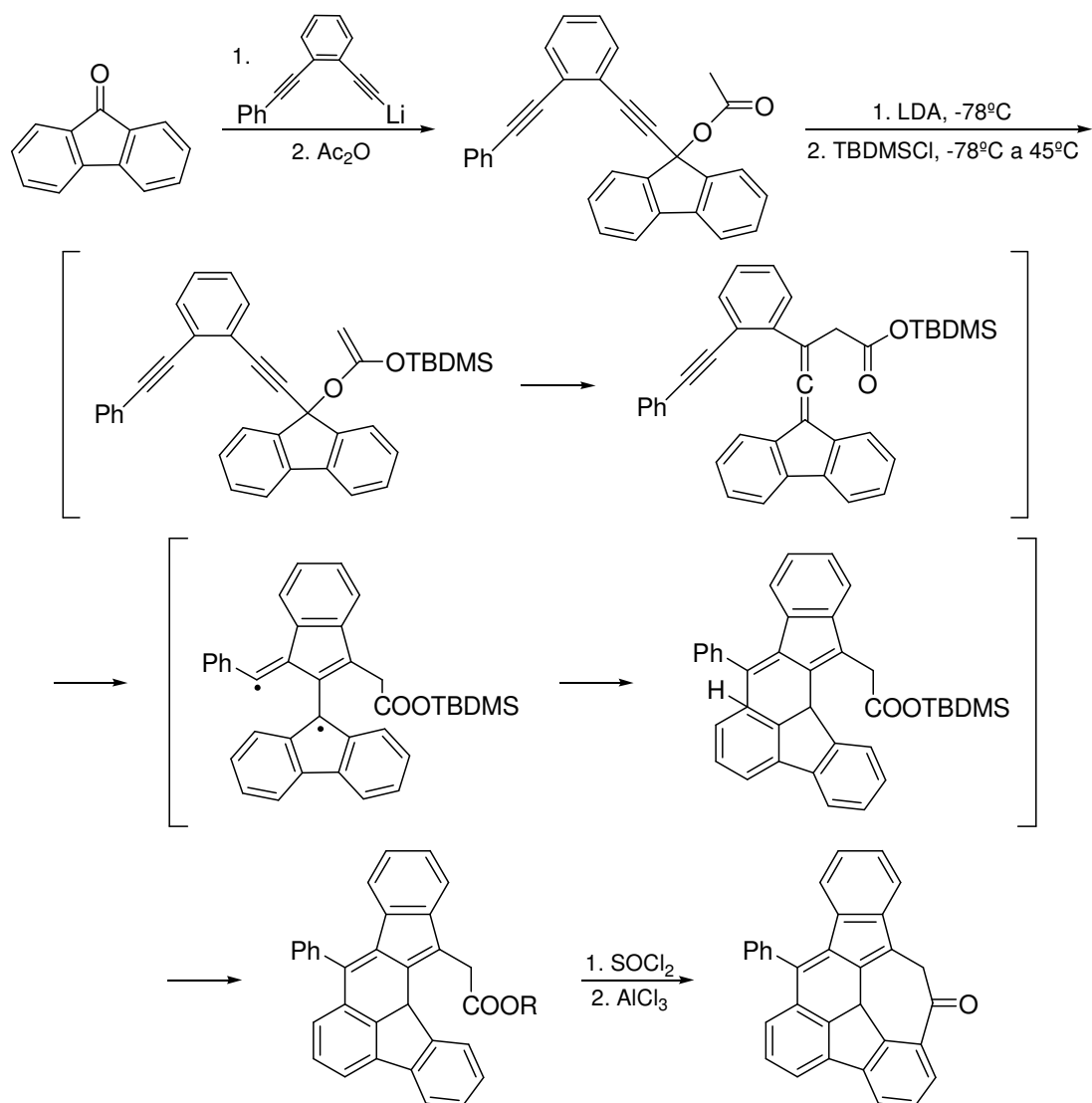
- Reordenamiento de Ireland-Claisen/Ciclación de Schmittel.

Para obtener compuestos policíclicos aromáticos, Petersen y Wang⁷⁹ utilizan el reordenamiento de Ireland-Claisen inicial para obtener un enino-aleno benzaanulado, que experimenta a continuación una reacción de ciclación de Schmittel para formar el birradical benzofulveno, que evoluciona hasta transformarse en el derivado hexacíclico del esquema 42 que por reacción de acilación intramolecular produce la cetona heptacíclica que se indica.

⁷⁷ Frank, S. A.; Works, A. B.; Roush, W. R. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 757-771.

⁷⁸ Nelson, H. M.; Murakami, K.; Virgil, S. C.; Stoltz, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3688-3691.

⁷⁹ Yang, Y.; Petersen, J. L.; Wang, K. K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8545-8549.

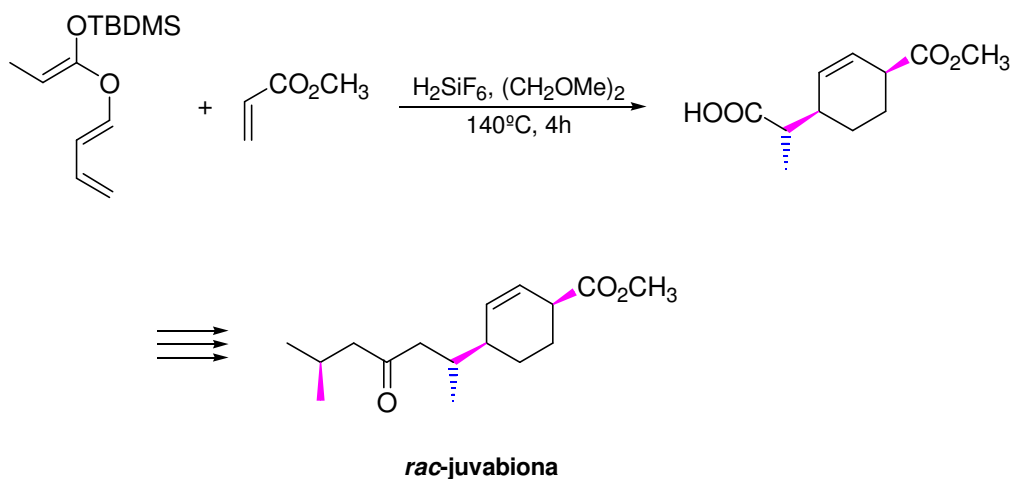


Esquema 42

Tampoco existen demasiadas comunicaciones en las que el reordenamiento de Ireland-Claisen continúe la secuencia de la reacción *dominó*. Un ejemplo de este tipo de secuencia se muestra a continuación.

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

Soldermann y colaboradores⁸⁰ utilizan esta metodología para obtener el 4-alkil-ciclohex-2-enocarboxilato de metilo que se muestra en el esquema y que se aplica a la síntesis de *rac*-juvabiona y *rac*-epijuvabiona.



Esquema 43

Son muchas las reacciones *dominó* que incorporan la reacción de adición de Michael en algunos de los pasos implicados en la reacción. En el desarrollo de esta memoria ya han sido comentados diversos ejemplos relevantes de esta metodología.

⁸⁰ Soldermann, N.; Velker, J.; Vallat, O.; Stoeckli-Evans, H.; Neier, R. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 2266-2276.

4. β -AMINOÁCIDOS Y DERIVADOS IMPORTANTES EN LA NATURALEZA.

En los últimos años la síntesis de β -aminoácidos está teniendo especial relevancia,⁸¹ 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.⁸² 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.⁸³ Estos productos de ciclación, las β -lactamas,⁸⁴ suponen la familia más numerosa de compuestos que poseen la unidad de β -aminoácido y durante mucho tiempo las más representativas han sido **penicilina**⁸⁵ y **cefalosporina**.⁸⁶ Recientemente se han descubierto nuevas clases de antibióticos β -lactámicos como son **monobactamas**,⁸⁷ **carbapenémicos**⁸⁸ y **tribactamas**⁸⁹ que combinan su gran rango de actividad con una elevada potencia y resistencia a β -lactamasas y elevada estabilidad frente a dehidropeptidasas.

⁸¹ a) Cole, D. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 9517-9582. b) Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 12-13. c) Evans, D. A.; Wu, L. D.; Wiener, J. J. M.; Johnson, J. S.; Ripin, D. H. B.; Tedrow, J. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6411-6417. d) Roche, D.; Prasad, K.; Repic, O. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3665-3668. e) Kawakami, T.; Ohtake, H.; Arakawa, H.; Okachi, T.; Imada, Y.; Murahashi, S.-I. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 107-110. f) Miyabe, H.; Fujii, K.; Naito, T. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 569-572.

⁸² a) Shinagawa, S.; Kanamaru, T.; Harada, S.; Asai, M.; Okazaki, H. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1458-1463. b) Bongini, A.; Cardillo, G.; Orena, M.; Porzi, G.; Sandri, S. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4377-4383. c) Casiraghi, G.; Colombo, L.; Rassu, G.; Spanu, P. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6523-6527. d) Robl, J. A.; Cimarusti, M. P.; Simpkins, L. M.; Weller, H. N.; Pan, Y. Y.; Malley, M.; DiMarco, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2348-2355. (e) Kawabata, K.; Inamoto, Y.; Sakane, K.; Iwamoto, T.; Hashimoto, S. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 513.

⁸³ a) Hart, D.; Chan, D. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1447-1465. b) Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; Urchequi, R.; Iturburu, M.; Ochoa, A.; Cuevas, C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2244-2247.

⁸⁴ Miyachi, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1975-1976.

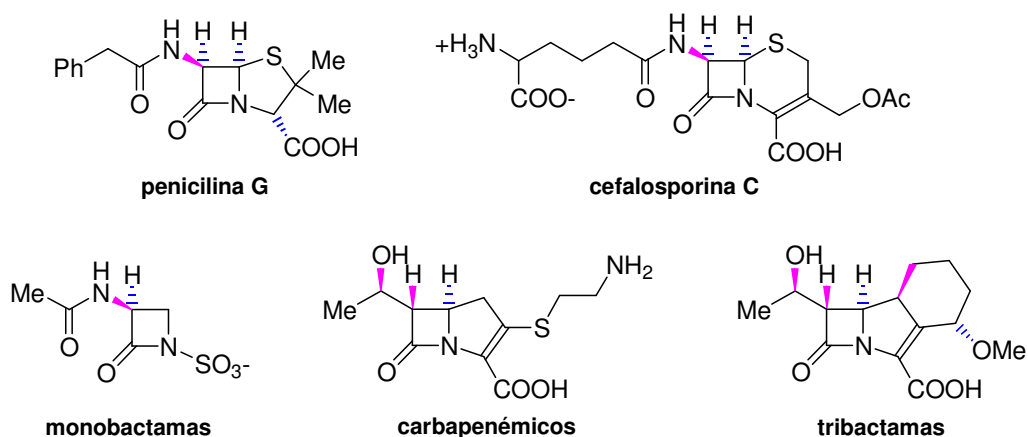
⁸⁵ Sheehan, J. C.; Henery-Logan, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1262-1263; **1959**, *81*, 3089-3094. b) Woodward, R. B. *Science* **1966**, *153*, 487-493.

⁸⁶ Woodward, R. B.; Heusler, K.; Gosteli, J.; Naegeli, P.; Oppolzer, W.; Ramage, R.; Ranganathan, S.; Vorbrüggen, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 852-853.

⁸⁷ Shibuya, M.; Jinbo, Y.; Kubota, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 1303.

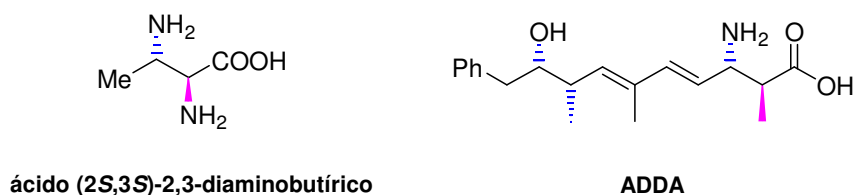
⁸⁸ a) Anaya, J.; Barton, D. H. R.; Caballero, M. C.; Gero, S. D.; Grande, M.; Laso, N. M.; Hernando, J. I. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2137-2140. b) Santa, Z.; Nagy, J.; Nyitrai, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006** *17*, 3111-3127.

⁸⁹ Padova, A.; Roberts, S. M.; Donati, D.; Perboti, A.; Rossi, T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 441.



Esquema 44

En gran variedad de productos naturales se pueden encontrar β -aminoácidos. Así, **lavandomicina** aislada de *Streptomyces lavendulae*, es un antibiótico hexapeptídico que contienen la unidad de ácido (2*S*,3*S*)-2,3-diaminobutírico (DAB).⁹⁰ **ADDA** es otro ejemplo de α -metil, β -aminoácido complejo que se encuentra en el antibiótico cianoviridina RR.⁹¹



Esquema 45

Los α -hidroxi- β -aminoácidos constituyen también un grupo importante de aminoácidos que se encuentran presentes en varios inhibidores enzimáticos peptídicos como **bestatina**,⁹² **amastatina**⁹³ y el hexapéptido **pepstatina**.⁹⁴

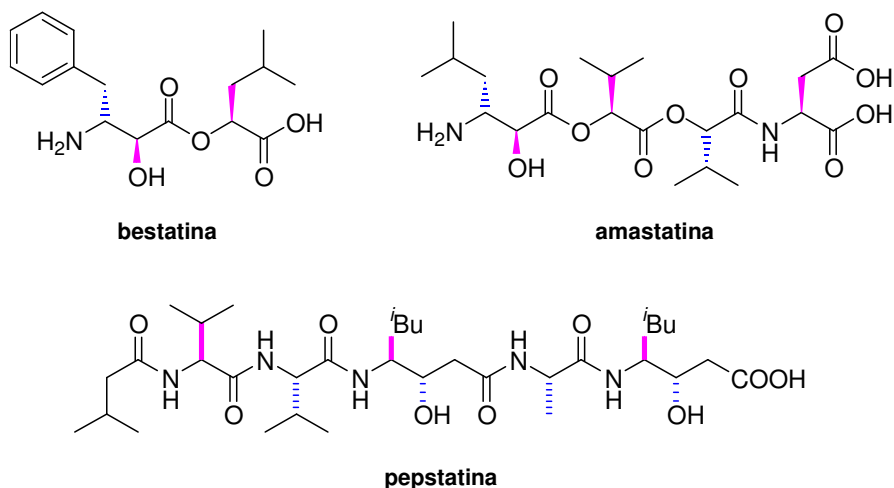
⁹⁰ a) Schmidt, U.; Munding, K.; Mangold, R.; Lieberknecht, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1216-1219. b) Ichikawa, Y.; Egawa, H.; Ito, T.; Isobe, M.; Nakano, K.; Kotsuki, H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5737-7740.

⁹¹ a) Namikoshi, M.; Rinehart, K. L.; Dahlem, A. M.; Beasley, V. R.; Carnichael, W. W. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4349-4352. b) Meiries, S.; Parkin, A.; Marquez, R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 2951-2958.

⁹² a) Mangatal, L.; Adeline, M-T.; Guénard, D.; Guéritte-Voegelein, F.; Potier, P. *Tetrahedron* **1989**, 45, 4177-4190. b) Guéritte-Voegelein, F.; Sénilh, V.; David, B.; Guénard, D.; Poitier, P. *Tetrahedron* **1986**, 42, 4451-4460.

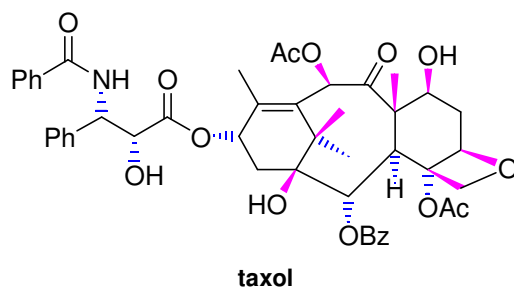
⁹³ Aoyagi, T.; Takita, T.; Aoyagi, T.; Umezawa, H. *J. Antibiot.* **1976**, 29, 100.

⁹⁴ Umezawa, H.; Aoyagi, T.; Morishima, H.; Matsuzaki, M.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1970**, 23, 259-262.



Esquema 46

Uno de los productos naturales más interesantes y que ha sido objeto de extenso estudio es el **taxol**,⁹⁵ es un complejo diterpénico polioxigenado 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.⁹⁶ Aunque las reservas naturales del taxol son limitadas, se ha encontrado un precursor del taxol, 10-deacetil baccatin,⁹⁷ sin la cadena lateral de β -aminoácido que no presenta actividad biológica.⁹⁸



Esquema 47

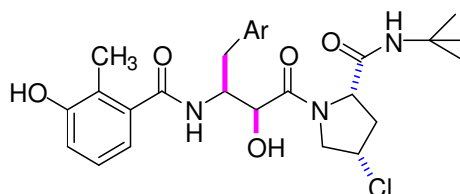
⁹⁵ a) Kingston, D. G. I. *Chem. Commun.* **2001**, 867-880. b) Nicolaou, K. C.; Dai, W.-M.; Guy, R. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 15-44.

⁹⁶ Katayama, N.; Nozaki, Y.; Tsubotani, S.; Kondo, M.; Harada, S.; Ono, H. *J. Antibiot.* **1990**, *43*, 10. b) Kingston, D. G. I.; Newman, D. J. *Curr. Opin. Drug Disc.* **2007**, *19*, 130. c) Kingston, D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3975-3984.

⁹⁷ a) Denis, J. N.; Greene, A. E.; Guénard, D.; Guéritte-Voegelein, F.; Mangatal, L.; Potier, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5917-5919. b) Evans, D. A.; Sjogren, E. B. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3119-3122. c) Zhang, M.; Lu, X.; Zhang, J.; Zhang, S.; Dong, M.; Huo, C.; Shi, Q.; Gu, Y.; Cong, B. *Chemistry of Natural Compounds*, **2010**, *46*, 53-58.

⁹⁸ Umezawa, H.; Aoyagi, T.; Suda, H.; Hamada, M.; Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1976**, *29*, 97.

También se han realizado estudios de relación-estructura-actividad (SAR) de diferentes derivados con estructura de α -hidroxi- β -aminoácido⁹⁹, encontrándose interesantes conclusiones en el efecto de los sustituyentes en la actividad inhibitoria anti-HIV-1, lo que los convierte en candidatos para el tratamiento del SIDA.



Esquema 48

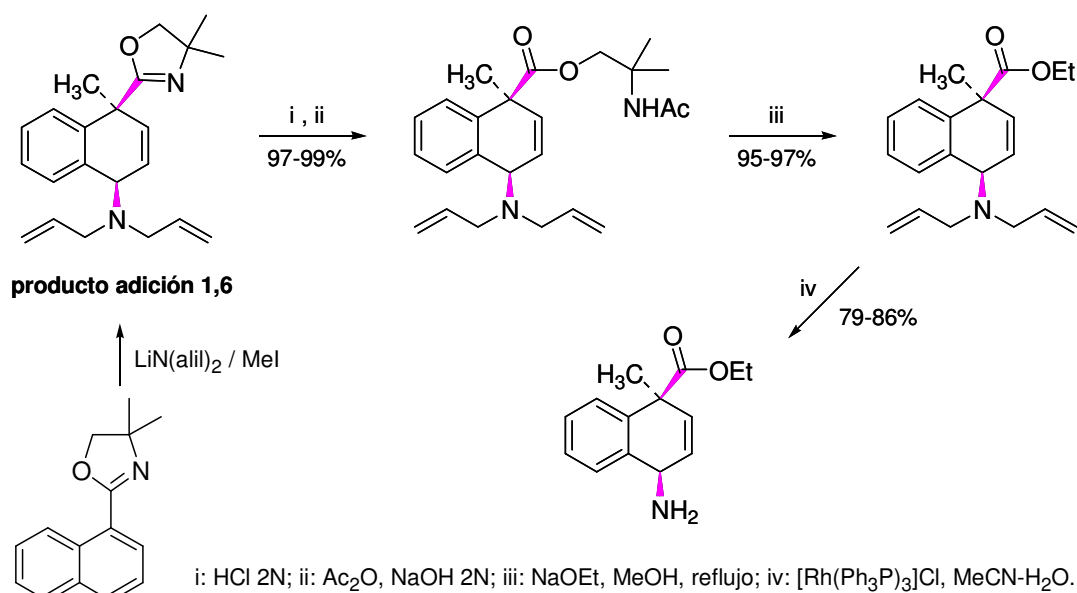
4.1. δ -aminoácidos.

Por otro lado, el hecho de que los δ -aminoácidos sean precursores en la síntesis de productos naturales y péptidos, y que además pueden adoptar estructuras secundarias ha producido en los últimos años un aumento en la síntesis de los mismos, que permite estudiar más ampliamente sus propiedades conformacionales.

Así, en 1998 Shimano y Matsuo¹⁰⁰ comunican una nueva reacción de 1,6-amino adición a anillos de naftaleno seguida de una alquilación electrofílica. El estudio mecanístico sugiere la existencia de un equilibrio entre los productos resultantes de las reacciones de 1,4 y 1,6-amino adición, siendo la estabilidad del amiduro de litio que se forma el que juega un papel determinante en el transcurso de la reacción. Estos 1,6-amino aductos obtenidos pueden ser transformados en otros compuestos de gran utilidad, describiéndose por lo tanto una metodología de síntesis diastereoselectiva de derivados de δ -aminoácidos, como se muestra en el esquema siguiente.

⁹⁹ a) Takashiro, E.; Hayakawa, I.; Nitta, T.; Kasuya, A.; Miyamoto, S.; Ozawa, Y.; Yagi, R.; Yamamoto, I.; Shibayama, T.; Nakagawa, A.; Yabe, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2063-2072. b) Hayashi, Y.; Kiso, Y.; *J Synt. Org. Chem. Jap.* **2005**, *63*, 540-651.

¹⁰⁰ Shimano, M.; Matsuo, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4787-4810.



Esquema 49

Guarna y colaboradores han descrito la síntesis de una nueva clase de γ/δ -aminoácidos llamados BTAs (aminoácidos bicíclicos derivados de ácido tartárico) obtenidos por acoplamiento entre ácido (*R,R*)-, (*S,S*)- ó *meso*- tartárico con varios α -aminoalcoholes o α -aminoaldehídos derivados de los correspondientes α -aminoácidos.¹⁰¹ Estos compuestos presentan diferentes aplicaciones en química orgánica y síntesis peptidomimética ya que pueden usarse como monómeros para generar oligómeros,¹⁰² como auxiliares quirales en síntesis asimétrica,¹⁰³ y los derivados *7-endo* como inductores de pliegues inversos en las cadenas peptídicas.¹⁰⁴ Además los BTAs presentan la rigidez conformacional de γ o δ -aminoácidos, de acuerdo con la clasificación hecha por Seebach y Gellman.

En el esquema 50 se indica la retrosíntesis que permite obtener los BTKa,¹⁰⁵ que son biciclos obtenidos por reacción entre el ácido tartárico y ceto-aminas:

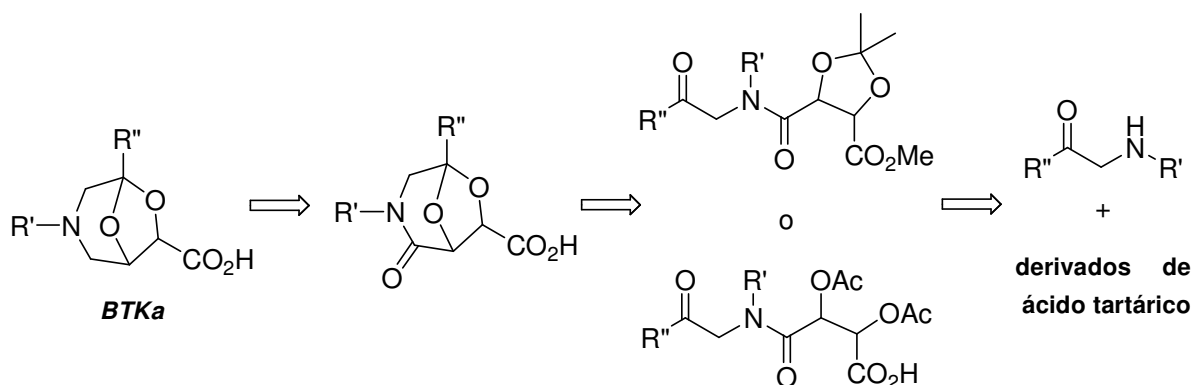
¹⁰¹ a) Guarna, A.; Guidi, A.; Machetti, F.; Menchi, G.; Occhiato, E. G.; Scarpi, D.; Sisi, S.; Trabocchi, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7347-7364. b) Guarna, A.; Cini, N.; Machetti, F.; Menchi, G.; Occhiato, E. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 873-880. c) Trabocchi, A.; Menchi, G.; Guarna, F.; Machetti, F.; Scarpi, D.; Guarna, A.; *Synlett* **2006**, *3*, 331-353.

¹⁰² Machetti, F.; Ferrali, A.; Menchi, G.; Occhiato, E. G.; Guarna, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3987-3990.

¹⁰³ Guarna, A.; Occhiato, E. G.; Pizzetti, M.; Scarpi, D.; Sisi, S.; Van Sterkenburg, M. *Tetrahedron:Asymmetry* **2000**, *11*, 4227-4238.

¹⁰⁴ Scarpi, D.; Occhiato, E. G.; Trabocchi, A.; Leatherbarrow, R. J.; Brauer, A. B. E.; Nievo, M.; Guarna, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1625-1632.

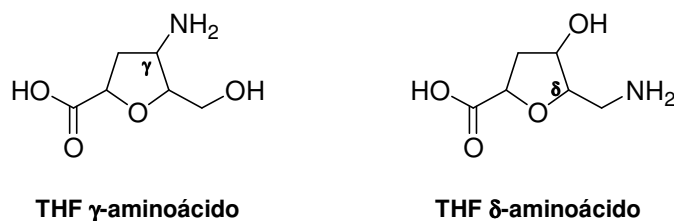
¹⁰⁵ Guarna, A.; Bucelli, I.; Machetti, F.; Menchi, G.; Occhiato, E. G.; Scarpi, D.; Trabocchi, A. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9865-9870.



Esquema 50

Otros compuestos importantes son los azúcar-aminoácidos (SAAs, que son aminoácidos hidroxilados derivados o con estructuras relacionadas con los azúcares). Estos son una excelente fuente de bloques polifuncionales para el diseño de peptidomiméticos¹⁰⁶ y librerías combinatorias,¹⁰⁷ y destaca su predisposición para inducir estructuras secundarias.

En 2003 Watterson y colaboradores¹⁰⁸ sintetizan todos los posibles estereoisómeros del 4-amino y 6-amino-tetrahidrofurano-2-carboxilato, ya que estos THF γ - y δ -aminoésteres están siendo investigados como bloques para formar THF carbopeptoides con más de 8 unidades.¹⁰⁹



Esquema 51

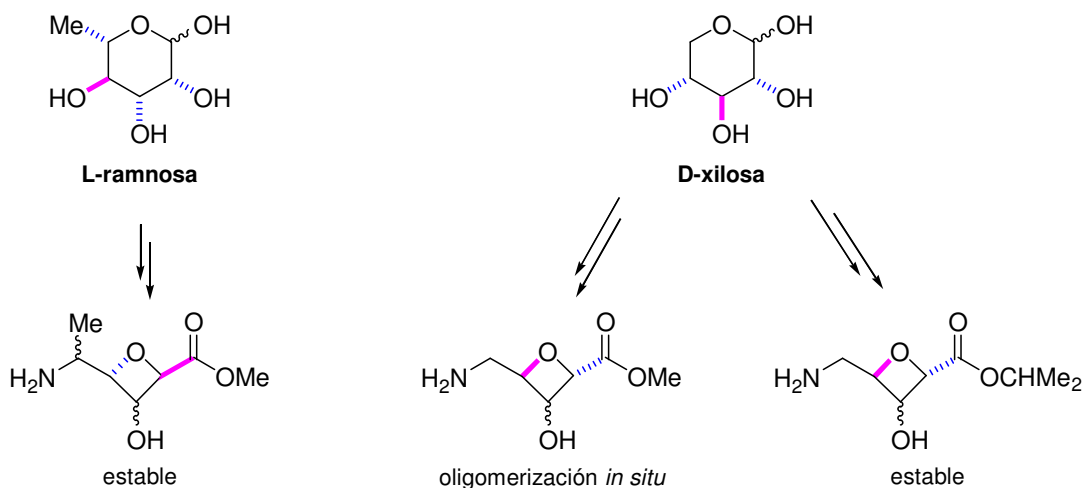
¹⁰⁶ a) Risseuw, M. D. P.; Overhand, M.; Fleet, G. W. J.; Simone, M. I. *Tetrahedron:Asymmetry* **2007**, *18*, 2001-2010. b) Schweizer, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 231-253. c) Gruner, S. A. W.; Locardi, E.; Lohof, E.; Kessler, H. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 491-514. d) Trabocchi, A.; Guarna, F.; Guarna, A. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1127-1153. e) Kapoor, V. V.; Wiesner, M.; Overhand, M.; van derMarel, G. A.; Gijssels, A.; Koning, F.; Overkleeft, H. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2053-2062. f) Tuwalska, D.; Sienkiewicz, J.; Liberek, B. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 1142-1152. g) Reddy, P. V.; Reddy, L. V. R.; Kumar, B.; Kumar, R.; Maulik, P. R.; Shaw, A. K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2153-2159. h) Smith, M. D.; Fleet, G. W. J. *J. Peptide Sci.* **1999**, *5*, 425-441.

¹⁰⁷ a) McDevitt, J. P.; Lansbury, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3818-3828. b) Schweizer, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 230-253.

¹⁰⁸ Watterson, M. P.; Edwards, A. A.; Leach, J. A.; Smith, M. D.; Ichihara, O.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5853-5857.

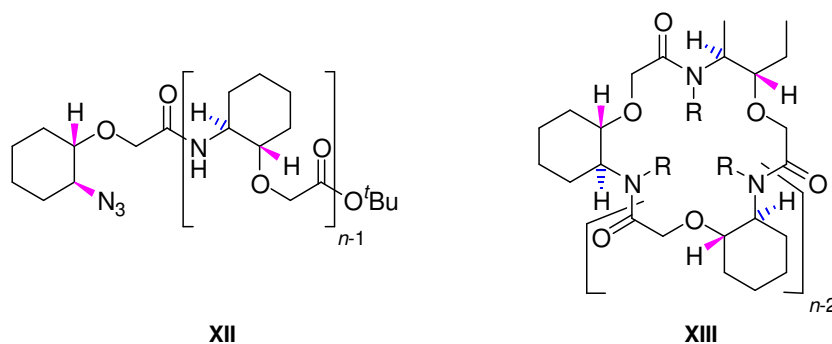
¹⁰⁹ Simone, M. I.; Edwards, A. A.; Tranter, G. E.; Fleet, G. W. J. *Amino Acids*, **2011**, *41*, 643-661.

Dentro de este grupo de azúcar-aminoácidos (SAAs) se han sintetizado una serie de δ -aminoácidos oxetánicos¹¹⁰ derivados de L-ramnosa y D-xilosa, que pueden ser considerados como isómeros dipeptídicos de D/L-alanina-D-serina y glicina-L-serina.



Esquema 52

Arndt, Ziemer y Koert comunican la síntesis de oligómeros lineales ($n = 2-18$) y cíclicos ($n = 3-8$) de ciclohexiléter δ -aminoácidos (COAs).¹¹¹



Esquema 53

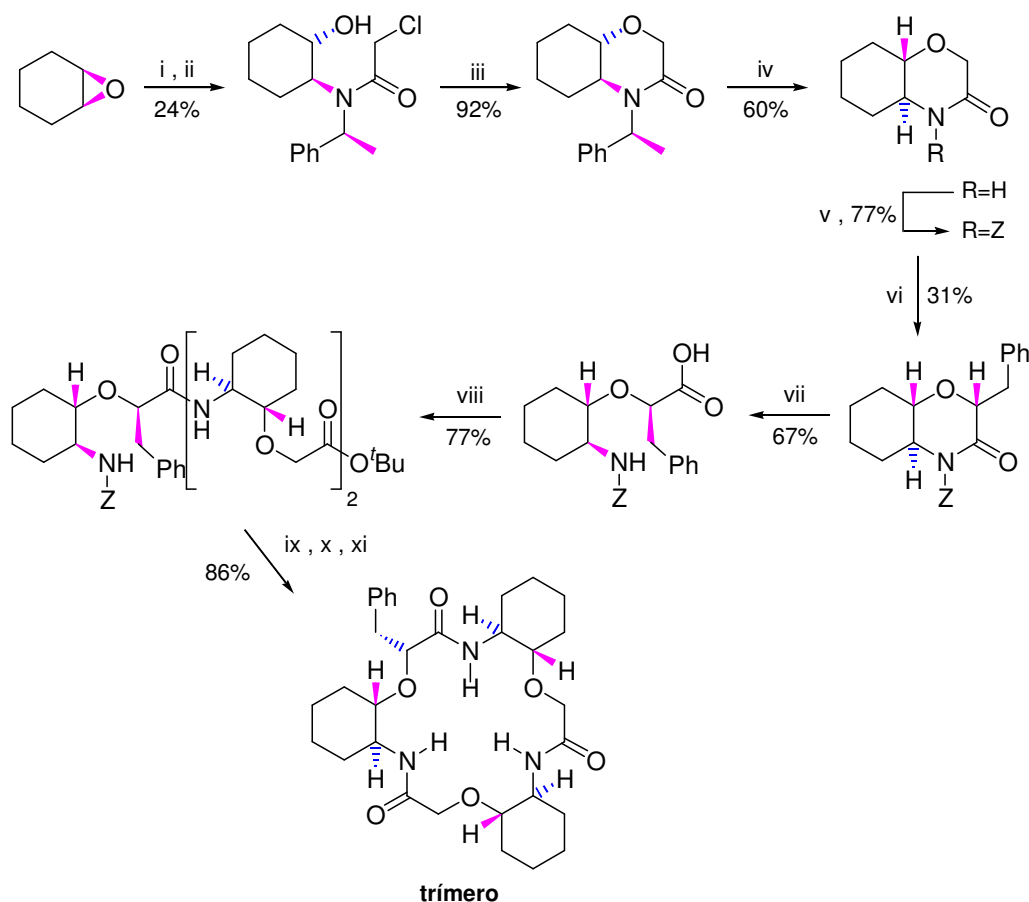
Sintetizan estos compuestos con muy buen rendimiento y pureza, y además el espectro de dicroísmo circular indica la formación de la estructura secundaria. Por otro lado, se está estudiando la influencia del oxígeno del éter en la conformación peptídica resultante, y se ha encontrado una nueva inducción de propiedades iónicas por parte del

¹¹⁰ a) Johnson, S. W.; Jenkinson, S. F.; Angus, D.; Jones, J. H.; Watkin, D. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3263-3273. b) Lopez-Ortega, B.; Jenkinson, S. F.; Claridge T. D. W.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 976-983.

¹¹¹ Arndt, H-D.; Ziemer, B.; Koert, U. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3269-3272.

ciclohexiléter- δ -aminoácido cuando se inserta en la secuencia peptídica del gramicidin A.¹¹²

En el esquema 54 se muestra la síntesis asimétrica del trímero de un ciclohexiléter- δ -aminoácido cíclico.



i: (*S*)-1-feniletilamina, LiClO₄, CH₃CN, reflujo; ii: ClCH₂COCl, Et₃N, CH₂Cl₂; iii: KO^tBu, THF, 0°C; iv: HCOOH, reflujo; v: BuLi, Z-Cl, -78°C; vi: LHMDs, BnBr, -78°C; vii: LiOOH, THF/H₂O; viii: a) H₂, Pd/C 5%, MeOH, b) HATU, HOAt, EtNⁱPr₂, DMF; ix: TFA 50%; x: H₂, Pd/C 5%, MeOH; xi: adición lenta (6h) de HATU, HOAt, EtNⁱPr₂, CH₂Cl₂/DMF 10:1.

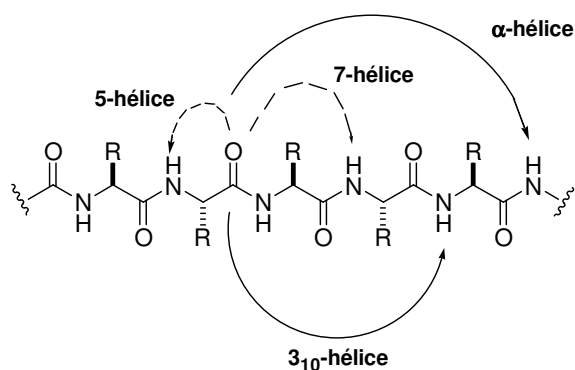
Esquema 54

Dada la creciente importancia que la comunidad científica dedica a la síntesis asimétrica de δ -aminoácidos y derivados, es de gran relevancia el nuevo método de síntesis asimétrica de estos derivados que se describe en esta memoria.

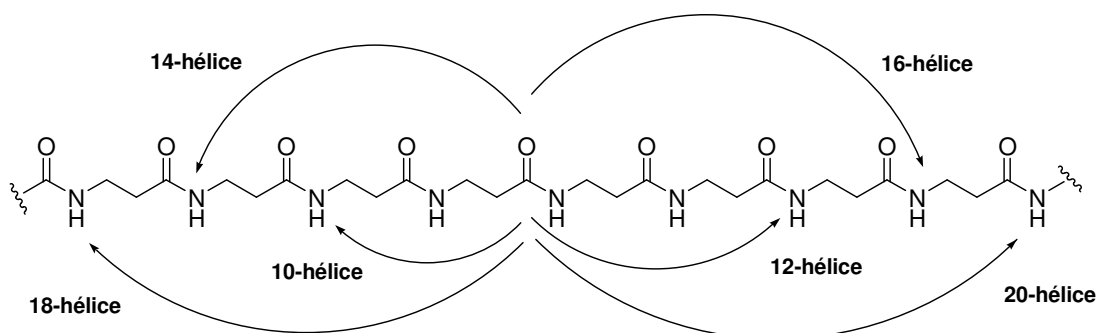
¹¹² Arndt, H-D.; Knoll, A.; Koert, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2076-2078.

4.2. 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.¹¹³ 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 (esquema 55). Además, los β -péptidos son generalmente más estables a la hidrólisis enzimática debido a la imposibilidad de las peptidasas de romper enlaces amida de β -aminoácidos, lo que les convierte en candidatos para el desarrollo de nuevos medicamentos.



Hélices estables (flechas planas) e inestables (flechas de trazo) de poli- α -aminoácidos



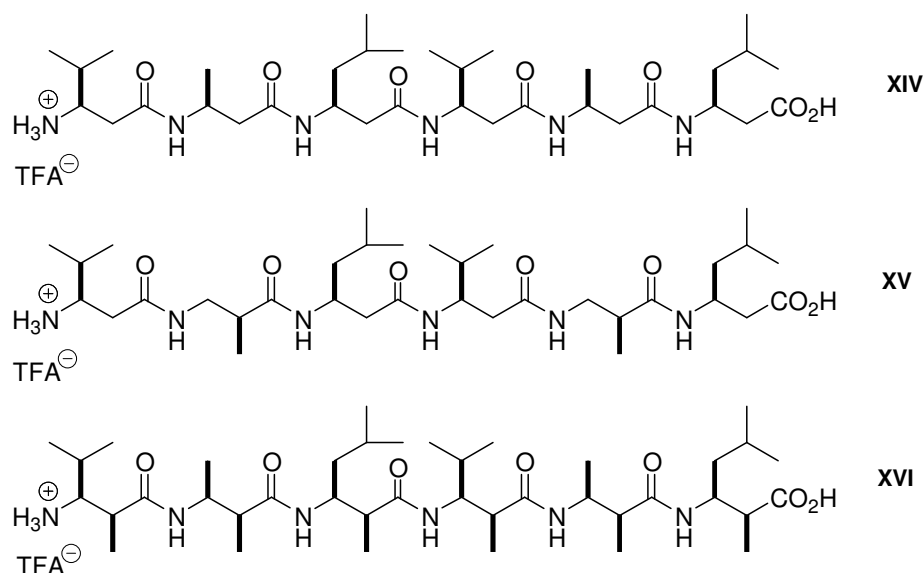
Hélices estables predecibles de poli- β -aminoácidos

Esquema 55

¹¹³ a) Seebach, D.; Overhand, M.; Kühnle, F. N. M.; Martinoni, B.; Oberer, L.; Hommel, U.; Windmer, H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 913-941. b) Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173-180.

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 solo seis unidades de β -aminoácidos.¹¹⁴ Estos β -péptidos pueden adoptar las conformaciones de 10, 12, 14, 16, 18 y 20 hélices, como se muestra en el esquema 55. 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 corta¹¹⁵ como **XV** (esquema 56) y de diferentes β -péptidos en los que se incorporan β -aminoácidos con sustituyentes en las posiciones 2 y/o 3 como **XIV** y **XVI**, encontrando que el patrón de sustitución incide directamente en la estructura final adoptada por el péptido.¹¹⁶



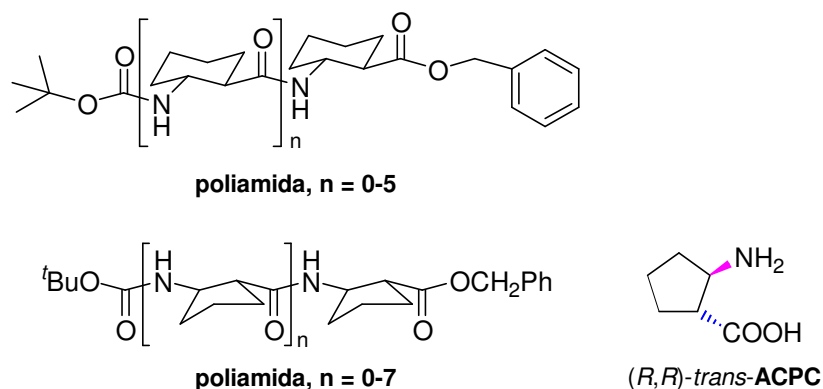
Esquema 56

¹¹⁴ a) Seebach, D.; Matthews, J. L. *Chem. Commun.* **1997**, 2015-2022. b) Werder, M.; Hauser, H.; Abele, S.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1774-1783. c) Kritzer, J. A.; Lear, J. D.; Hodsdon, M. E.; Schepartz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9468-9469. d) English, E. P.; Chumanov, R. S.; Gellman, S. H.; Compton, T. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 2661-2667.

¹¹⁵ Seebach, D.; Ciceri, P. E.; Overhand, M.; Jaun, B.; Rigo, D.; Oberer, L.; Hommel, U.; Amstutz, R.; Widmer, H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 2043-2066.

¹¹⁶ Seebach, D.; Abele, S.; Gademann, K.; Guichard, G.; Hintermann, T.; Jaun, B.; Matthews, J. L.; Schreiber, J. V.; Oberer, L.; Hommel, U.; Widmer, H. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 932-982.

Gellman¹¹⁷ y colaboradores han sintetizado e investigado oligómeros formados por los ácidos *trans*-2-aminociclopentano 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.



Esquema 57

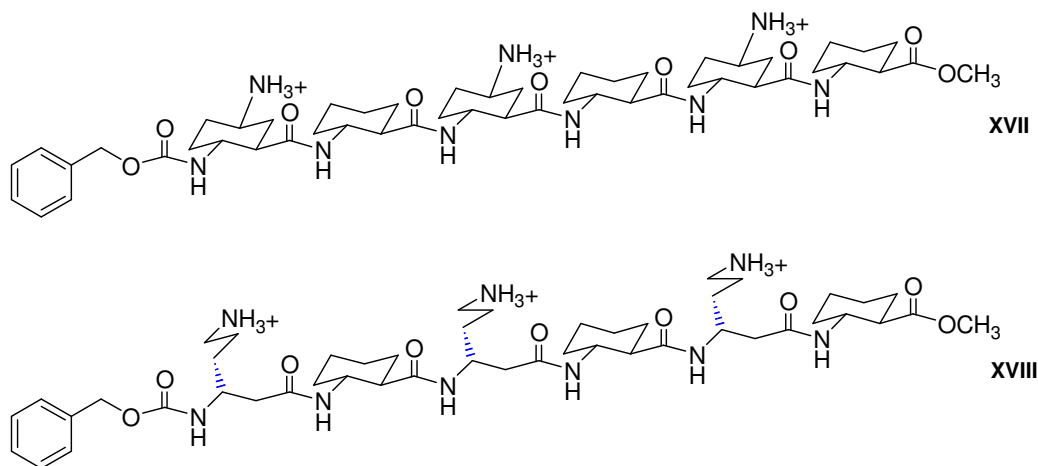
Recientemente Davies, Claridge y colaboradores¹¹⁸ han realizado un estudio sobre las preferencias conformacionales en estado sólido y solución de series homólogas de β -peptidos derivados del ácido *trans*-2-aminociclopentano carboxílico (ACPC) mediante diferentes técnicas espectroscópicas y cristalográficas 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 las proteínas.

¹¹⁷ a) Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Karle, I. L.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13071-13072. b) Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Klein, D. A.; Powell, D. R.; Huang, X.; Barchi, Jr. J. J.; Gellman, S. H. *Nature* **1997**, *387*, 381-384. c) Appella, D. H.; Christianson, L. A.; Klein, D. A.; Richards, M. R.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7574-7581. d) Appella, D. H.; Barchi, J. J. Jr.; Durell, S. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2309-2310. e) Horne, W. S.; Price, J. L.; Keck, J. L.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4178-4180. f) Horne, W. S.; Price, J. L.; Gellman, S. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 9151-9156. g) Price, J. L.; Horne, W. S.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12378-12387. h) Choi, S. H.; Guzei, I. A.; Spencer, L. C.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13879-13885.

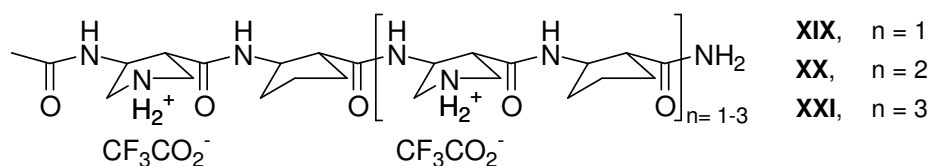
¹¹⁸ Abraham, E.; Bailey, C. W.; Claridge, T. D. W.; Davies, S. G.; Ling, K. B.; Odell, B.; Rees, T. L.; Roberts, P. M.; Russell, J. A.; Smith, A. D.; Smith, L. J.; Storr, H. R.; Sweet, M. J.; Thompson, A. L.; Thomson, . E.; Tranter, G. E.; Watkin, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1797-1815.

Hasta ahora se han obtenido β -péptidos con un número pequeño de unidades que adoptan estructuras secundarias en disolventes orgánicos análogas a las proteínas (hélice, lámina y giro). Gellman¹¹⁹ describe β -péptidos que con sólo 6 unidades como **XVII** y **XVIII** (esquema 58) presentan una conformación helicoidal en solución acuosa. La presencia de sustituyentes cargados asegura la elevada solubilidad en agua.¹²⁰ La flexibilidad del esqueleto está determinada por la cuidadosa elección de los grupos funcionales de la unidad de β -aminoácido.



Esquema 58

El tetrámero¹²¹ **XIX** (esquema 59) que incorpora la unidad de ácido (3*S*,4*R*)-*trans*-4-aminopirrolidín-3-carboxílico (APC) adquiere una estructura 12-hélice en solución acuosa, donde el nitrógeno del heterociclo supone un apéndice para la inserción de diferentes cadenas. De este modo, 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.



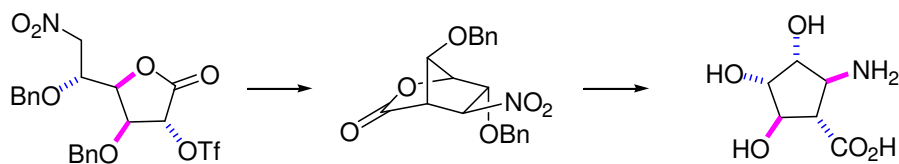
Esquema 59

¹¹⁹ a) Werder, M.; Hauser, H.; Abele, S.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1774-1783. b) Kritzer, J. A.; Lear, J. D.; Hodsdon, M. E.; Schepartz, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9468-9469. c) English, E. P.; Chumanov, R. S.; Gellman, S. H.; Compton, T. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 2661-2667.

¹²⁰ Arvidsson, P. I.; Rueping, M.; Seebach, D. *Chem. Commun.* **2001**, 649-650.

¹²¹ a) Wang, X.; Espinosa, J. F.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4821-4822. b) Lee, H.-S.; Syud, F. A.; Wang, X.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7721-7722.

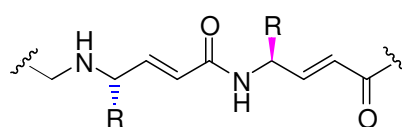
En esta línea es interesante el β -aminoácido ciclopentánico altamente hidroxilado que se indica en el esquema 60 y que ha sido sintetizado por Estévez y colaboradores¹²² a partir de L-idosa.



Esquema 60

Otros "foldámeros":

Desde la aparición de esta terminología muchas unidades estructurales alternativas excluyendo β -péptidos han sido utilizadas demostrándose que adoptan variedad de estructuras secundarias incluyendo hélices, láminas y giros. Así, Clardy, Schreiber y colaboradores¹²³ han examinado las propiedades conformacionales de análogos de péptidos pequeños conteniendo "aminoácidos vinílogos".



Péptido "vinlogo"

Esquema 61

Tanto Seebach¹²⁴ como Hanessian¹²⁵ han demostrado que γ -péptidos adoptan formas de hélices estables con tan solo 4 unidades de aminoácido, mostrando además como los sustituyentes en α pueden estabilizar la estructura helicoidal. Gervay¹²⁶ describe como δ -péptidos del mismo modo adoptan estructuras helicoidales.

¹²² a) Soengas, R. G.; Pampín, M. B.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 205-211. b) Soengas, R. G.; Estévez, J. C.; Estévez, R. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1423-1425.

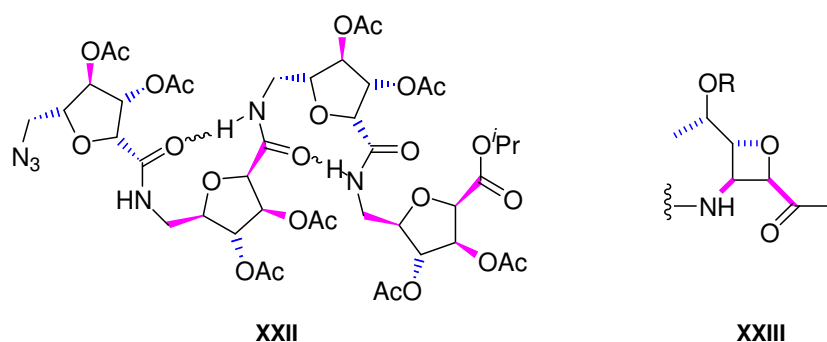
¹²³ Hagihara, M.; Anthony, N. J.; Stout, T. J.; Clardy, J.; Schreiber, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6568-6570.

¹²⁴ Hintermann, T.; Gademann, K.; Jaun, B.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 983-1002.

¹²⁵ Hanessian, S.; Luo, X.; Schaum, R.; Michnick, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8569-8570.

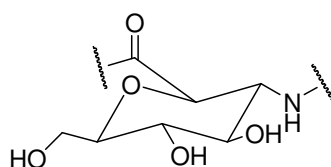
¹²⁶ Szabo, L.; Smith, B. L.; McReynolds, K. D.; Parril, A. L.; Morris, E. R.; Gervay, J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1074-1078.

En la misma línea Fleet^{127,128} demuestra que el péptido **XXII** (esquema 62) formado por unidades de carbohidratos (“carbopéptidos”) permiten una considerable diversidad estructural adoptando un repetido β -giro y una 16-hélice levorrotatoria, en los correspondientes δ -péptidos. Como complemento al estudio anterior demuestra que hexámeros en donde la unidad de β -aminoácido es un anillo oxetánico **XXIII** adopta conformación de 10-hélice.



Esquema 62

Asimismo, Ichikawa¹²⁹ 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.



Esquema 63

El desarrollo de estrategias de síntesis asimétricas de aminoácidos que permitan aumentar la diversidad y funcionalización de las unidades estructurales complementado con las nuevas técnicas de química combinatoria y simulación dinámica molecular (MD),¹³⁰ permiten anticipar que el dominio de los heteropolímeros proveerá el acceso a un

¹²⁷ Smith, M. D.; Claridge, T. D. W.; Fleet, G. W. J.; Tranter, G. E.; Sansom, M. S. P. *Chem. Commun.* **1998**, 2041-2042.

¹²⁸ Claridge, T. D. W.; Goodman, J. M.; Moreno, A.; Angus, D.; Barker, S. F.; Taillefumier, C.; Watterson, M. P.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4251-4255.

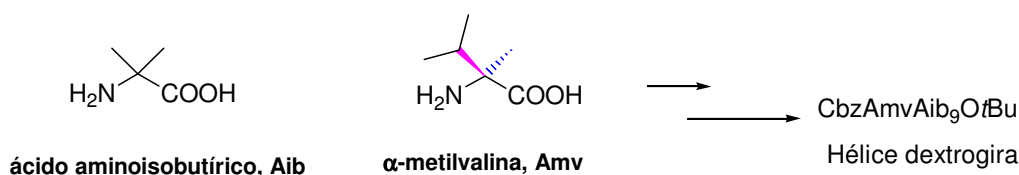
¹²⁹ Suhara, Y.; Hildreth, J. E. K.; Ichikawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1575-1578.

¹³⁰ Daura, X.; Gademan, K.; Jaun, B.; Seebach, D.; Gunsteren, W. F.; Mark, A. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 136.

universo de moléculas que influenciarán profundamente la química y la sociedad al haberse encontrado en estas las actividades biomédicas 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. Gellman¹³¹ 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 **magainina**. DeGrado¹³² propone que son las propiedades fisicoquímicas de estas hélices, y no su secuencia precisa o quiralidad, la característica clave requerida para su actividad biológica.

En la última década, Clayden y colaboradores se interesan en el control del sentido de la helicidad en oligómeros formados por aminoácidos cuaternarios, particularmente cuando el nitrógeno terminal lleva un residuo quiral y el resto del oligómero está formado por residuos aquirales como el ácido aminoisobutírico.¹³³ Recientemente han establecido que α -metilvalina Cbz-prottegida (Amv) es un buen controlador de la helicidad de los oligómeros.



Esquema 64

4.3. Ácidos peptidonucleicos, APN.

La búsqueda de agentes terapéuticos que puedan actuar en la síntesis y expresión de los genes representa una línea de investigación puntera en los campos terapéuticos, medicinales y farmacológicos.¹³⁴ 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

¹³¹ Porter, E. A.; Wang, X.; Lee, H-S.; Weisblum, B.; Gellman, S. H. *Nature* **2000**, *404*, 565-565.

¹³² Hamuro, Y.; Schneider, J. P.; DeGrado, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12200-12201.

¹³³ a) Clayden, J.; Castellanos, A.; Solà, J.; Morris, G. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5962. b) Solà, J.; Helliwell, M.; Clayden, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4548.

¹³⁴ Milligan, J. F.; Matteucci, M. D.; Martin, J. C.; *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 1923.

el análisis en todos los niveles (sintético, metabólico, patógeno,...) a la hora de obtener un compuesto con propiedades optimistas en este área.

Los APN, ácidos peptidonucleicos, son resultado de esta preocupación, y constituyen un área de investigación de primera línea en el campo bioquímico. Nielsen¹³⁵ describió los APN como moléculas análogas a los ácidos nucleicos, donde la cadena (desoxi)ribosa fosfato se ha reemplazado por una cadena pseudopeptídica, donde sólo se conservan como ramificaciones las 4 bases nitrogenadas. Así, mediante la repetición de un único monómero de tipo amídico y su unión a las 4 bases nitrogenadas, la secuenciación es determinada ya no por la ordenación de aminoácidos en función de sus ramificaciones laterales (como ocurre en las proteínas), sino por la de las nuevas unidades en función de las bases púrico/pirimidínicas.

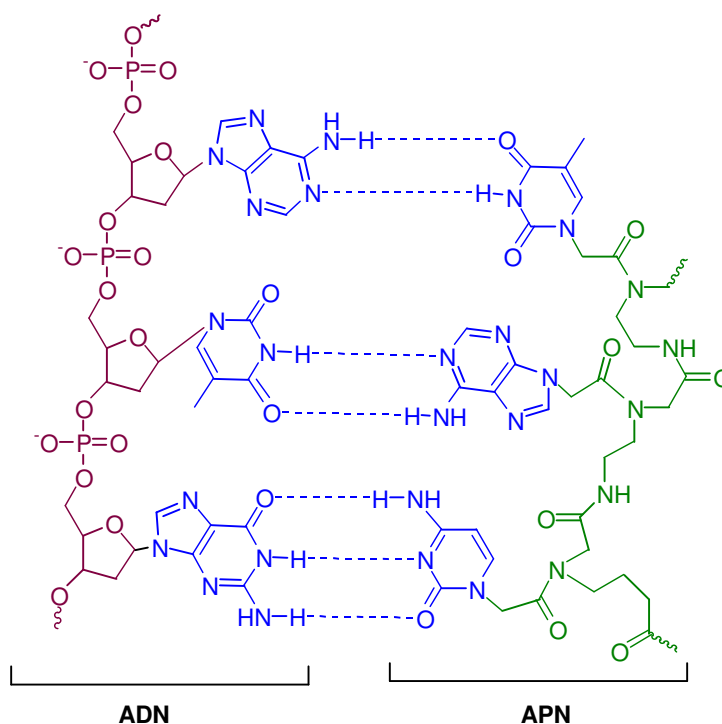


Figura 2

¹³⁵ a) Nielsen, P. E.; Egholm, M.; Berg, R. H.; Buehardt, O., *Science*, **1991**, 254, 1497. b) Egholm, M.; Buchardt, O.; Nielsen, P. E.; Berg, R. H.; *J. Amer. Chem Soc.* **1992**, 114, 1895. c) Hyrup, B.; Nielsen, P. E.; *Biorg. Med. Chem.* **1996**, 4, 5-23.

Las características únicas¹³⁶ 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.
- Son resistentes a la degradación enzimática.
- Pueden prepararse a gran escala con bajo coste.
- 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.

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 ARNm; y la traducción de ARNm, donde los fragmentos peptidonucleicos se hibridan con el ARNm, bloqueando la acción de los ribosomas en el proceso de biosíntesis de proteínas.

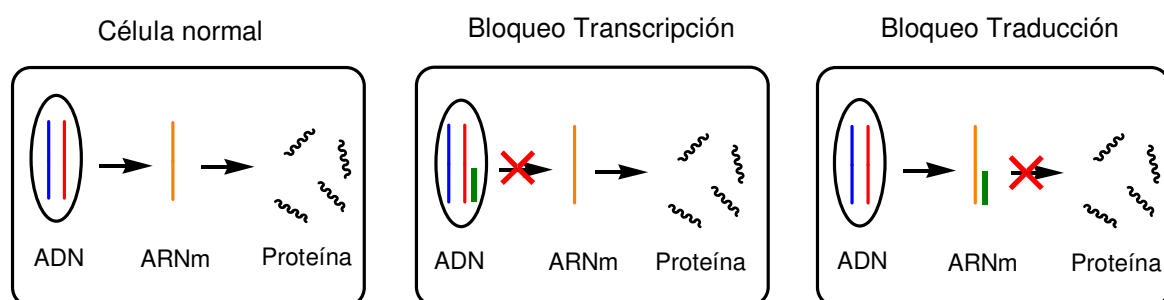
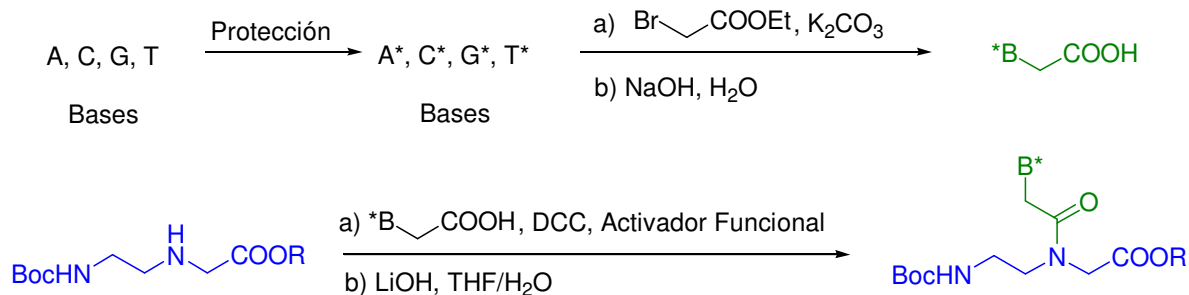


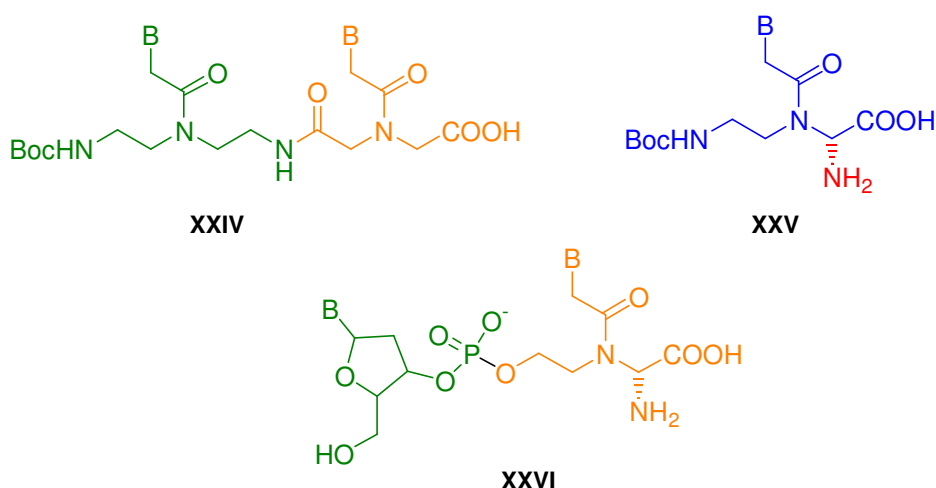
Figura 3

Con estas prometedoras características se han abordado síntesis de muy diversas variedades de APN. Uno de los primeros monómeros que se prepararon fue el ácido N-(2-aminoetil)-glicil nucleico.^{135a,b} La obtención se basa en dos fases: preparación de los ácidos 2-nucleicoacéticos protegidos adecuadamente y posterior enganche al esqueleto amídico de (2-aminoetil)-glicina.

¹³⁶ Kosynkina, L.; Wang, W.; Liang, T. G.; *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 5173.



Una de las variables que se comenzaron a modificar de estos APN iniciales fue la longitud de la cadena del monómero (en azul en la figura anterior) o de la unión base-monómero, también llamada “linker” (en verde en la figura anterior).¹³⁷ Otras modificaciones son: la formación de heterodímeros (XXIV),¹³⁸ el empleo de aminoácidos homocirales (XXV)¹³⁹ y la formación de APN-ADN quimeras (XXVI),¹⁴⁰ donde se alternan unidad nucleótida y de APN.



¹³⁷ a) Hyrup, B.; Egholm, M.; Rolland, M.; Nielsen, P. E.; Berg, R. H.; Buchardt, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 90, 518. b) Hyrup, B.; Egholm, M.; Nielsen, P. E.; Wittung, P.; Norden, B.; Buchardt, O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 7964.

¹³⁸ Lagriffoul, P.-H.; Egholm, M.; Nielsen, P. E.; Berg, R. H.; Buchardt, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1994**, 4, 1081.

¹³⁹ Dueholm, K. L.; Petersen, K. H.; Jensen, D. K.; Egholm, M.; Nielsen, P. E.; Buchardt, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1994**, 4, 1077.

¹⁴⁰ Petersen, K. H.; Jensen, D. K.; Egholm, M.; Nielsen, P. E.; Buchardt, O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, 5, 1119.

La siguiente evolución del campo de los APN es la supresión de la unión peptídica entre el “linker” y la cadena principal. Esto supone el incremento de la flexibilidad de la unidad y una mejor unión al fragmento de ADN/ARN. Por el contrario, el empleo de monómeros aminoetilpirrolidínicos (**XXVII**), aminoetilpiperóclicos (**XXVIII**) u otro tipo de ciclos aumenta la rigidez y disminuye la libertad conformacional.¹⁴¹ Jugando con estos fenómenos es posible modular la rigidez conformacional del monómero.

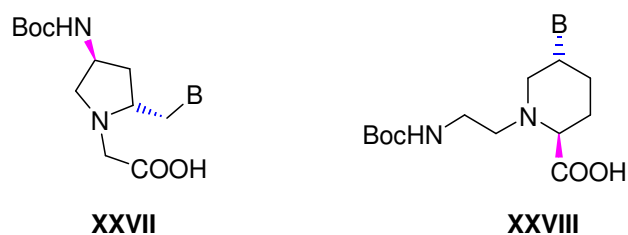
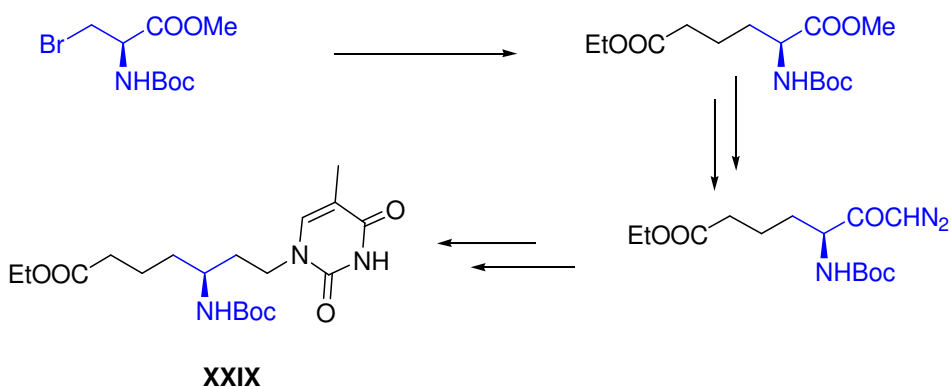


Figura 5

Finalmente, la inclusión de centros estereogénicos en los monómeros dota de quiralidad a la molécula e incluso puede inducir una determinada helicidad a la cadena polipeptídica.¹⁴² Una muestra de una unidad monómera de APN quiral **XXIX**, con interesantes aplicaciones¹⁴³ ha sido preparada por Leumann¹⁴⁴ a partir de un derivado muy elaborado de alanina, éster metílico de 3-bromo-*N*-[(*terc*butoxi)carbonil]-L-alanina, en 8 pasos de reacción con un 3.8% de rendimiento global y un exceso enantiomérico del 78%.



Esquema 66

¹⁴¹ a) D'Costa, M.; Kumar, V; Ganesh, K. N.; *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 883. b) Shriude, P. S.; Kumar V. A.; Ganesh, K.; *Tetrahedron*, **2004**, 60, 9485.

¹⁴² Harada, H; Funayama, S.; Shoji, Y; Wada, T; *Nucleic Acids Symposium Series*, 51, 259.

¹⁴³ Milligan, J.F.; Mattenczi, M.D.; Martin, J.C.; *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 1923.

¹⁴⁴ Saviethri, D.; Leumann, C.; Scheffold, R. *Helv. Chim. Acta*, **1996**, 79, 288.

Una vez sintetizado los monómeros que se han diseñado, solo 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.¹⁴⁵

4.3.1. Aplicaciones de APN's. Sensores de ADN.

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 piezoeléctricos.¹⁴⁶ 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.¹⁴⁷ La idea es unir la molécula-sonda (APN's 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° C a un soporte de oro, dada la gran fuerza del enlace S–Au. Esta sencilla metodología, llamada autoinmovilización (en inglés self-assembling, SAM), permite obtener en un solo paso de inmovilización cristales de material altamente idóneo para su empleo como sensores.¹⁴⁸

¹⁴⁵ a) Gait, M. J. *Oligonucleotide Synthesis, a Practical Approach*; IRL Press: Oxford, 1984. b) L. Christensen, R. Fitzpatrick, B. Gildea, K. H. Petersen, H. F. Hansen, T. Koch, M. Egholm, O. Buchardt, P. E. Nielsen, J. Coull, R. Berg, *J. Pept. Sci.* **1995**, *1*, 17. c) J. C. Norton, J. H. Waggenspack, E. Varnum, D. R. Corey, *Bioorg. Med. Chem.* **1995**, *3*, 437; d) G. Haaima, A. Lohse, O. Buchardt, P. E. Nielsen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1939; e) K. Dueholm, M. Egholm, C. Behrens, L. Christensen, H. F. Hansen, T. Vulpius, K. H. Petersen, R. H. Berg, P. E. Nielsen, O. Buchardt, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5767.

¹⁴⁶ a) Dharuman, D.; Hahn, J.H.; *Sens. Actuators B: Chem.*, **2007**, *127*, 536. b) Fang, B.; Jiao, S.; Li, M.; Qu, Y.; Jiang, X.; *Biosens. Bioelectron.*, **2008**, *23*, 1175. c) Su, X.; Wu, Y. J.; Knoll, W.; *Biosens. Bioelectron.*, **2005**, *21*, 719. d) Niu, S.; Singh, G.; Saraf, R. F.; *Biosens. Bioelectron.*, **2007**, *23*, 714. e) ikholm-Lundin, I.; Piskonen, R.; Albers, W. M.; *Biosens. Bioelectron.*, **2007**, *22*, 1323. f) Duman, M.; Saber, R.; Piskin, E.; *Biosens. Bioelectron.*, **2003**, *18*, 1355. g) Skládal, P.; Riccardi, C. S.; Yamanaka, H.; Costa, P. I.; *J. Virol. Methods*, **2004**, *117*, 145. h) Tombelli, S.; Minunni, M.; Mascini, M.; *Methods*, **2005**, *37*, 48.

¹⁴⁷ a) Ha, T. H.; Kim, S.; Lim, G.; Kim, K.; *Biosens. Bioelectron.*, **2004**, *20*, 378. b) Gong, P.; Lee, C.; Gamble, L. J.; Castner, D. G.; Grainger, D. W.; *Anal. Chem.*, **2006**, *78*, 3326. (c) Mao, X.; Yang, L.; Su, X.; Li, Y.; *Biosens. Bioelectron.*, **2006**, *21*, 1178.

¹⁴⁸ Briones, C.; Mateo-Marti, E.; Gomez-Rodriguez, C.; Parro, V.; Roman, E.; Martín-Gago, J.A.; *J. Catal. A: Chem.*, **2005**, *228*, 131.

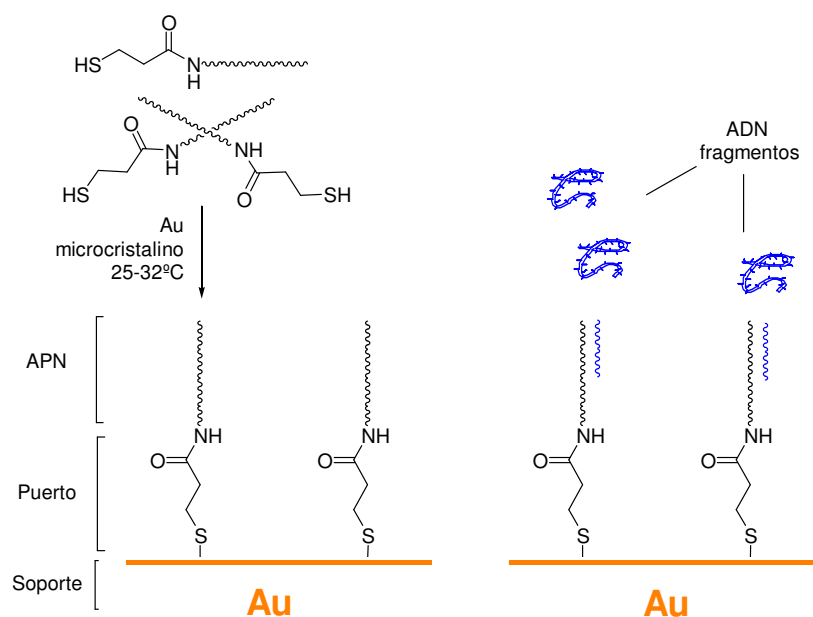


Figura 6

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 fotoelástica), 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-APN).

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.* ó *Listeria monocytogenes*, abre un horizonte nuevo de posibilidades.

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,¹⁴⁹ así como el de su posterior condensación aldólica.¹⁵⁰ Los resultados obtenidos se han aplicado a la síntesis de derivados de análogos peptídicos de ácidos nucleicos (APN).¹⁵¹

También se ha realizado la síntesis asimétrica de derivados ciclopentánicos y ciclohexánicos, entre los que destacan pirrolidinas y piperidinas¹⁵² y el haberse realizado la síntesis formal del alcaloide con esqueleto *cis*-decahidroquinolínico pumiliotoxin C.^{153,149a}

Destaca el haber utilizado eficazmente la metodología de resolución cinética paralela¹⁵⁴ en la síntesis asimétrica de compuestos ciclopentánicos, por resolución de (*RS*)-5-*terc*-butil-ciclopenteno-1-carboxilato de metilo.

Recientemente¹⁵⁵ se ha comunicado la síntesis asimétrica de los ocho diastereoisómeros del ácido 2-amino-5-carboximetil-ciclopentano-1-carboxílico (**I**), utilizando la estrategia que se muestra en el esquema retrosintético siguiente:

¹⁴⁹ a) “Metodología y Aplicación de la Reactividad de Diésteres Diinsaturados con Amiduros de Litio Quirales”. Sara Hernández Domínguez, *Tesis Doctoral*. Salamanca **2001**. b) Urones, J. G.; Garrido, N. M.; Díez, D.; Domínguez, S. H.; Davies, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1637-1641. c) Urones, J. G.; Garrido, N. M.; Díez, D.; Domínguez, S. H.; Davies, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2683-2685.

¹⁵⁰ “Adición de Amiduros de Litio Quirales y Condensación Aldólica Aplicada a la Síntesis Asimétrica de Iridoides”. V. Elena Ramos Macías, *Grado de Salamanca*. Salamanca **2000**.

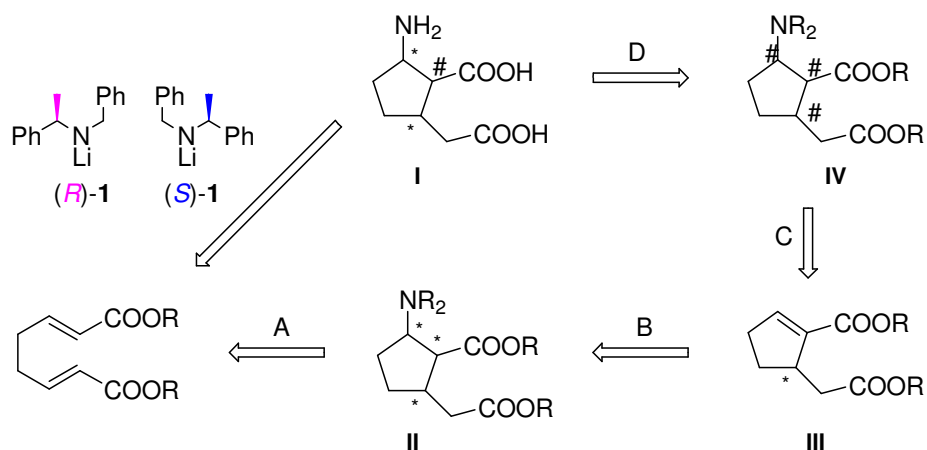
¹⁵¹ Garrido, N. M.; Díez, D.; Domínguez, S. H.; Sánchez, M. R.; García, M.; Urones, J. G. *Molecules* **2006**, *11*, 435-443.

¹⁵² Davies, S. G.; Díez, D.; Domínguez, S. H.; Garrido, N. M.; Kruchinin, D.; Price, P. D.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1284-1301.

¹⁵³ Garrido, N. M.; Díez, D.; Domínguez, S. H.; García, M.; Sánchez, M. R.; Davies, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2183-2186.

¹⁵⁴ Davies, S. G.; Díez, D.; El Hammoumi, M. M.; Garner, A. C.; Garrido, N. M.; Long, M. J. C.; Morrison, R. M.; Smith, A. D.; Sweet, M. J.; Whitney, J. M. *Chem. Commun.* **2003**, 2410-2411.

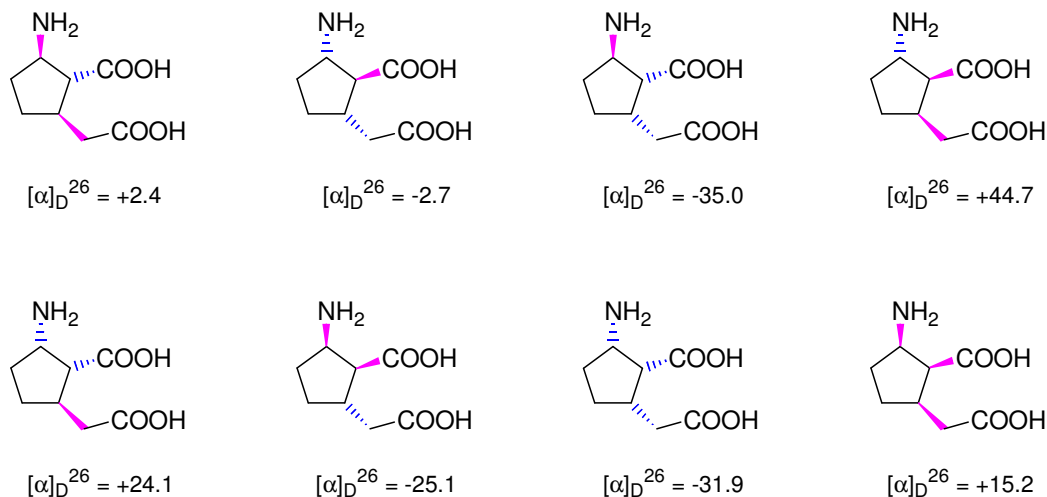
¹⁵⁵ a) Urones, J. G.; Garrido, N. M.; Díez, D.; El Hammoumi, M. M.; Domínguez, S. H.; Casaseca, J. A.; Davies, S. G.; Smith, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 364-372. b) Garrido, N. M.; El Hammoumi, M. M.; Díez, D.; García, M.; Urones, J. G. *Molecules* **2004**, *9*, 373-382.



A: Reacción *dominó* estereoselectiva de adición inter- e intramolecular. B: Eliminación estereoespecífica *syn*. C: Adición conjugada estereoselectiva. D: Desprotección.

Esquema 1

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 (**II**), eliminación de Cope (**III**) y readición (**IV**) junto con la complementariedad de los amiduros (*R*)- y (*S*)-**1**. Esto ha permitido la síntesis de los 8 diastereoisómeros de los β -aminodiácidos ciclopentánicos óptimamente puros que se indican a continuación:

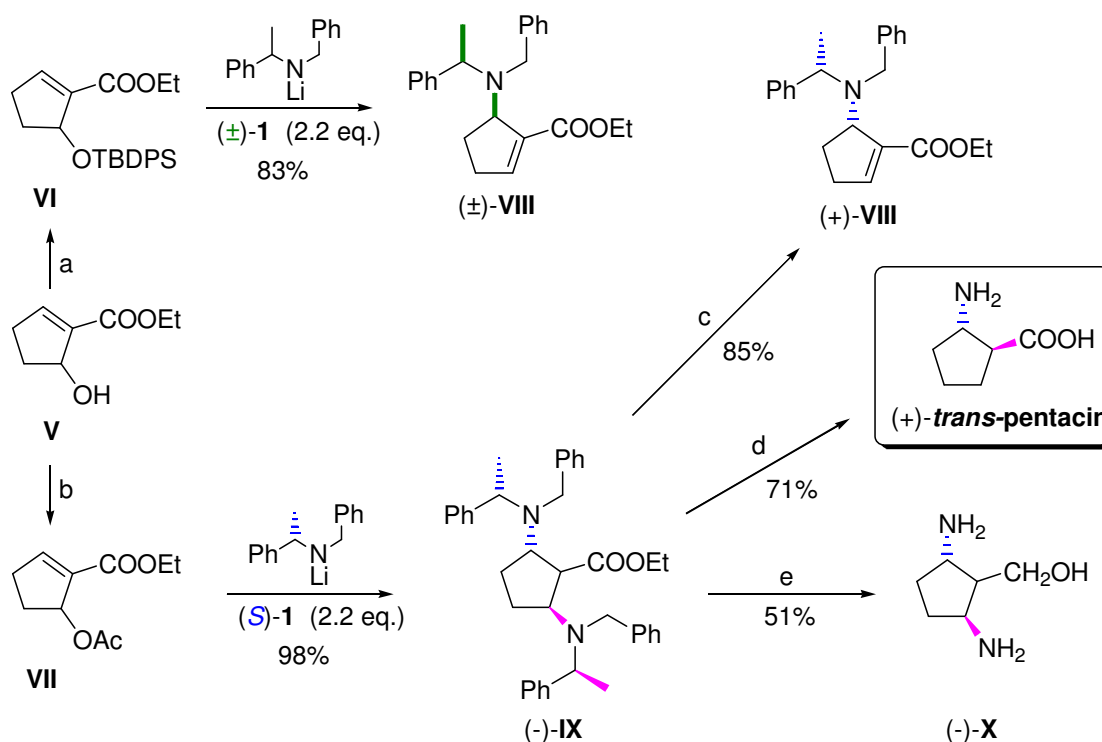


Esquema 2

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 (**V** y **XII**).¹⁵⁶ La reactividad como se indica en los esquemas 3 y 4 resultó ser muy dependiente tanto del grupo protector del hidroxilo, como del tamaño del anillo.

En el esquema 3 se muestran las estrategias¹³⁰ para obtener los derivados de mono **VIII** y diadición (-)-**IX**, así como los correspondientes β -aminoácido (*trans*-**pentacina**) y el β,β' -diaminociclopentilmetanol (-)-**X** precursor del β,β' -diaminoácido.¹⁵⁷



a: TBDPSCI/Imidazol/ Et_3N ; b: $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Pi}$; c: $\text{SiO}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$; d: i) $\text{H}_2/\text{Pd-C}/\text{EtOH}$; ii) KOH/MeOH 10%; iii) Dowex 50x8-200; e) $\text{DIBAL-H}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/-78^\circ\text{C}/\text{H}_2/\text{Pd-C}/\text{EtOH}$.

Esquema 3

Destacan como hechos más relevantes:

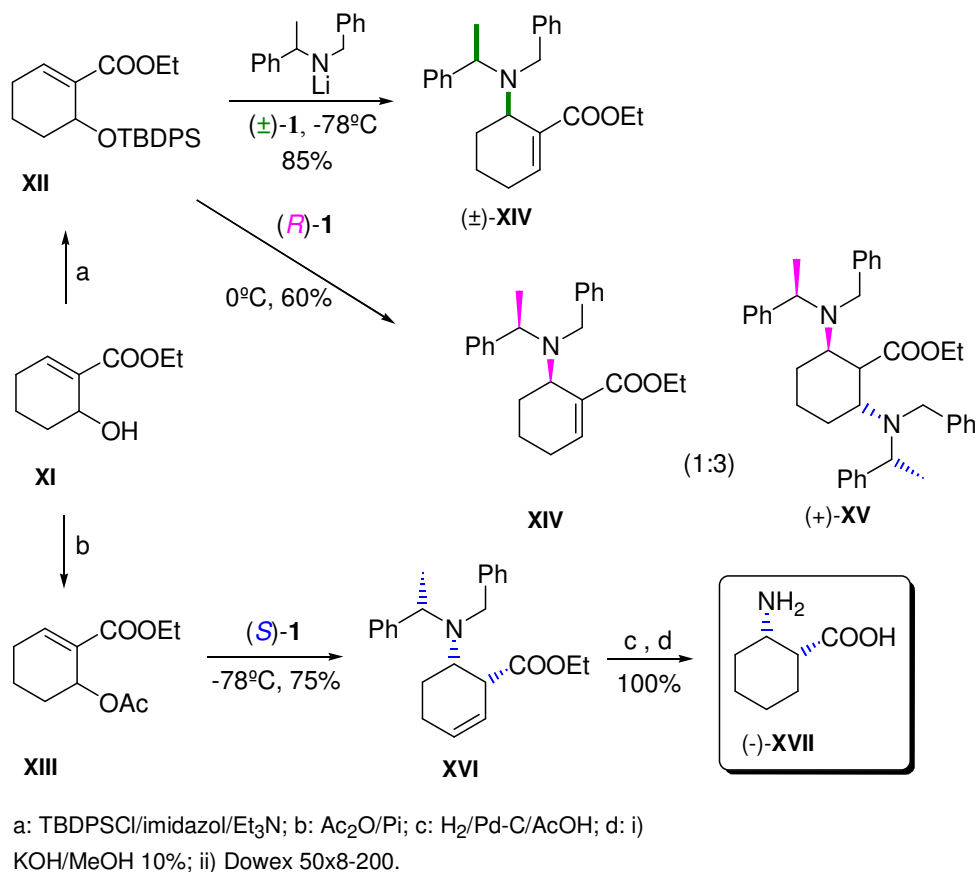
- La imposibilidad de obtener el producto de diadición estereoselectivamente a partir del sililéter. Este se obtiene, sin embargo, con facilidad a partir del acetato.
- La dificultad para la hidrogenolisis del correspondiente β,β' -diaminoéster (**IX**) dada la gran congestión estérica en un ciclo pequeño y la acidez del hidrógeno α

¹⁵⁶ “*Síntesis Asimétrica de β -Aminoácidos Ciclopentánicos via Adición de Amiduros de Litio Quirales y Resolución Cinética Paralela*”. El Hammoui, M. M., Tesis Doctoral. Salamanca **2002**.

¹⁵⁷ LePlae, P. R.; Umzawa, N.; Lee, H-S.; Gellman, S. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5629-5632.

respecto del grupo etoxicarbonilo que provoca la eliminación de uno de los auxiliares quirales.

En el esquema 4 se muestran las estrategias para obtener productos de mono **XIV**, diadición (+)-**XV** y el *cis*- β -aminoácido ciclohexánico (-)-**XVII**.

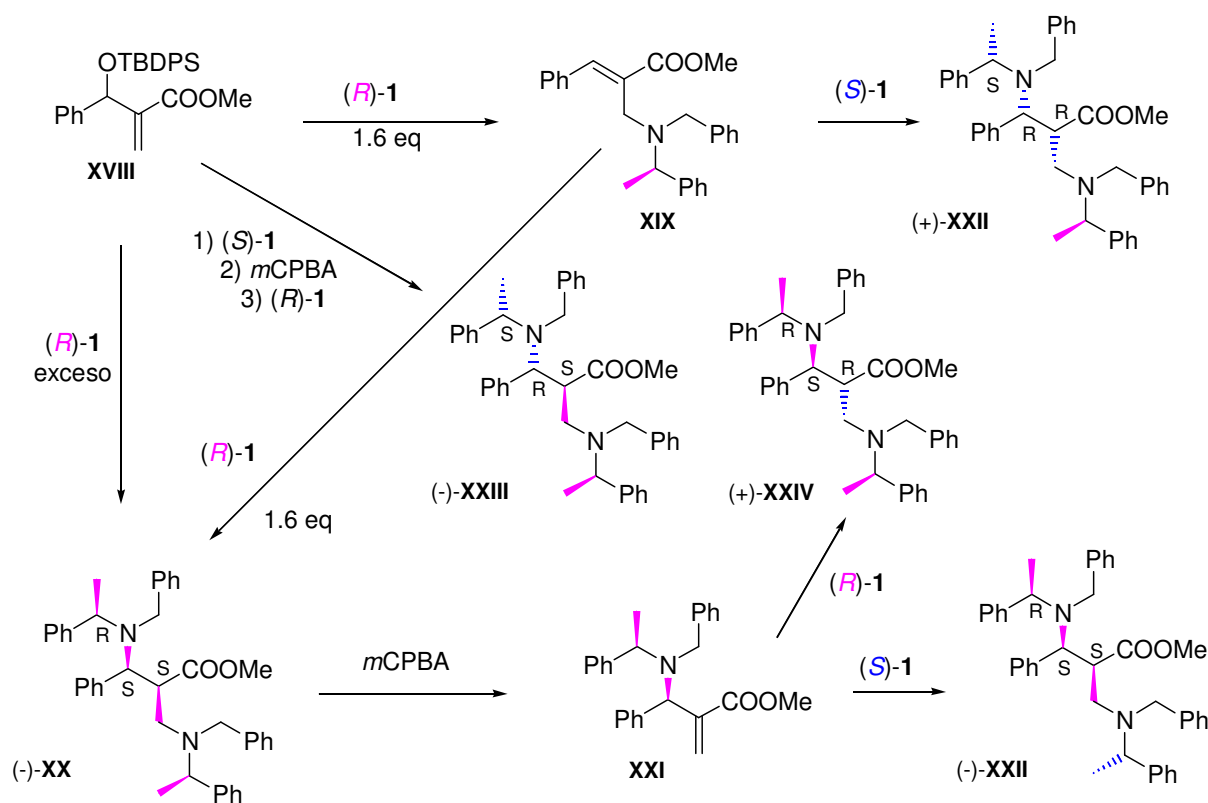


Esquema 4

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 **XVIII** y como únicos reactivos quirales (*R*)- 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*)- y (*S*)-**1**].



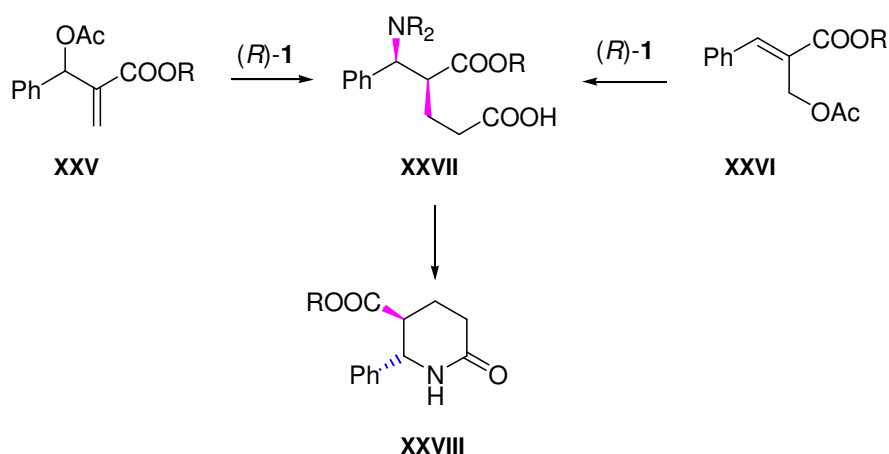
Esquema 5

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.¹⁵⁸

En cambio los aductos de Baylis-Hillman acetilados (**XXV** y el isómero **XXVI**) presentan una reactividad muy diferente (esquema 6). Por reacción de **XXV** ó **XXVI** con los amiduros quirales se obtiene con buen rendimiento y estereoselectivamente en un sólo paso de reacción, el ácido **XXVII**. Este compuesto presenta una agrupación de β -

¹⁵⁸ “Metodología y Aplicación de la Reactividad de aductos de Baylis-Hillman con amiduros de litio quirales”. Mercedes García García. *Tesis doctoral*, Salamanca 2006.

aminoéster y puede ser transformado en la piperidona **XXVIII** por reacción de hidrogenolisis.

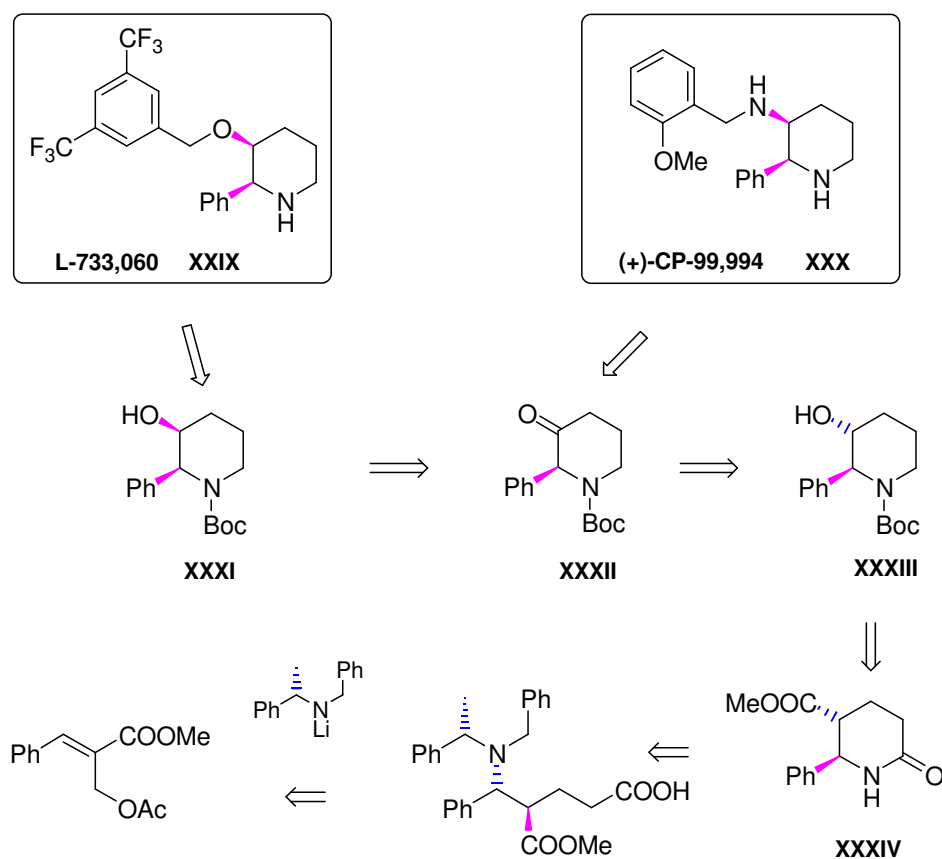


Esquema 6

La obtención del ácido **XXVII** como se indica en el esquema 6, 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 (**XXIX**), y (+)-CP-99,994 (**XXX**),¹⁵⁹ 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 del derivado **XXIX** se describe en una secuencia lineal de 11 pasos de reacción con un rendimiento global de 5.3%, mientras que la síntesis de **XXX** se describe en 9 pasos con un rendimiento global de 5.5% (esquema 7). Pasos claves en la síntesis son la transformación del grupo metoxicarbonilo de **XXXIV** en acetilo, la posterior oxidación de Baeyer-Villiger y por último, la inversión de la configuración de C-3 en **XXXIII**.

¹⁵⁹ Garrido, N. M.; García, M.; Sánchez, M. R.; Díez, D.; Urones, J. G. *Synlett* **2010**, 3, 387-390.



Esquema 7

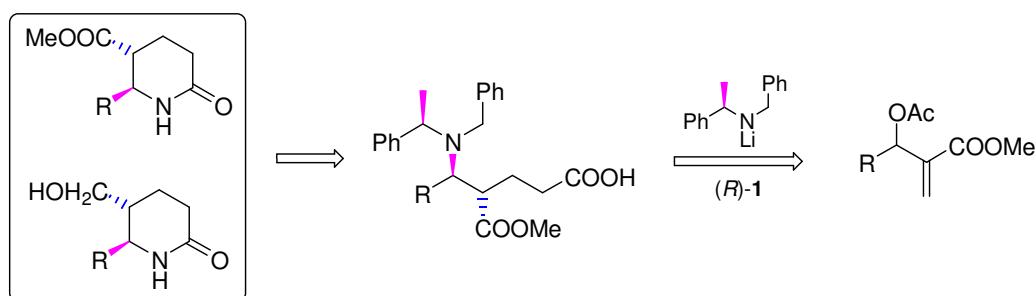
En el presente trabajo se pretende completar el estudio de esta metodología con otros aductos de Baylis-Hillman acetilados y aplicarlo a la síntesis de productos naturales con importantes propiedades biológicas.

Objetivos

Como ya se ha indicado los productos que se obtienen al aplicar la metodología que se describe 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 trabajo previo,¹⁶⁰ 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.

El siguiente objetivo y dado el resultado preliminar que se muestra en el siguiente esquema es la aplicación de los aductos de Baylis-Hillman acetilados a la síntesis de productos naturales biológicamente activos, como son los alcaloides piperidínicos, indolizidínicos, quinolizidínicos y tetrahydroquinolínicos a los que diferentes grupos de investigación han dedicado un gran esfuerzo sintético.¹⁶¹

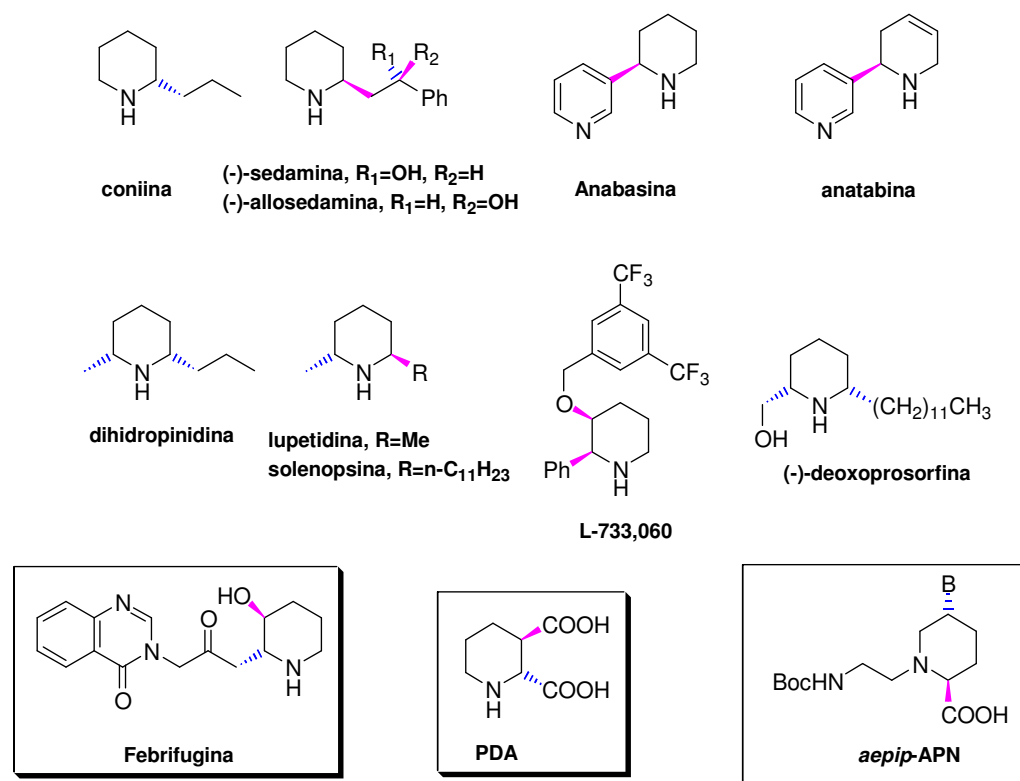


Esquema 1

Dadas las características del grupo alcóxicarbonilo de poder ser eliminado o transformado convenientemente en otros grupos alquilo o hidroxilo y del grupo carbonilo del producto resultante para transformarse en un grupo alquilo, son asequibles las siguientes piperidinas sustituidas:

¹⁶⁰ “Metodología y Aplicación de la Reactividad de aductos de Baylis-Hillman con amidos de litio quirales”. Mercedes García García. *Tesis doctoral*, Salamanca **2006**.

¹⁶¹ a) Norton Matos, M. R. P.; Afonso, C. A. M.; Batey, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7007-7010. b) Cossy, J.; Mirguet, O.; Pardo, D. G. *Synlett* **2001**, *10*, 1575-1577. c) Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Bosch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2237-2240.



Esquema 2

Así, se encuentran interesantes derivados monosustituidos en posición 2 como coniina¹⁶² y sedamina¹⁶³ que poseen propiedades anestésicas y antibióticas,¹⁶⁴ también con sustituyente aromático como los componentes del tabaco anabasina y anatabina.¹⁶⁵ Derivados disustituidos en posición 2 y 6 como dihidropinidina, lupetidina,¹⁶⁶ las solenopsinas¹⁶⁷ y deoxoprosorfina.¹⁶⁸ Muy interesantes resultan los derivados 2,3-disustituido por presentar el patrón de sustitución encontrado como por ejemplo el derivado L-733,060,¹⁶⁹ en el alcaloide (+)-febrifugina¹⁷⁰ y en el ácido piperidindicarboxílico (PDA).¹⁷¹

¹⁶² Baley, P. D.; Millwood, P. A.; Smith, P. D. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1998**, 633-640.

¹⁶³ a) Cossy, J.; Willis, C.; Bellosta, V.; BouzBouz, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1982-1992. b) Marion, L.; Lavigne, R.; Lemay, L. *Can. J. Chem.* **1951**, *29*, 347-351.

¹⁶⁴ Bourrinet, P.; Quevauviller, A. *Ann. Pharm. Fr.* **1968**, *26*, 787-796.

¹⁶⁵ Felpin, F-X.; Girard, S.; Vo-Thanh, G.; Robins, R. J.; Villières, J.; Lebreton, J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6305-6312.

¹⁶⁶ Amat, M.; Hidalgo, J.; Llor, N.; Bosch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2419-2422.

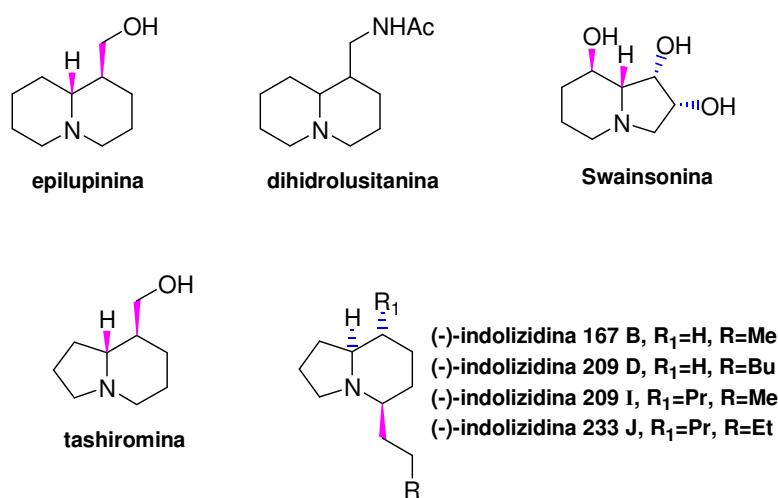
¹⁶⁷ Leclercq, S.; Thirionet, L.; Broeders, F.; Daloze, D.; Vander Meer, R.; Braekman, J. C. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8465-8478.

¹⁶⁸ O'Hagan, D. *Natural Prod. Rep.* **1997**, 637-651.

¹⁶⁹ a) Lee, J.; Hoang, T.; Lewis, S.; Weissman, S. A.; Askin, D.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6223-6225. b) Wu, S.; Dubois, K.; Rogiers, J.; Toppet, S.; Compennolle, F.; Hoornaert, G. *J. Tetrahedron* **2000**, *56*, 3043-3051. c) Harrison, T.; Williams, B. J.; Swain, C. H.; Ball, R. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 2545-2550. d) Balsamo, M.; Crotti, P.; Macchia, B.; Macchia, F. *J. Med.*

En la actualidad en nuestro grupo de trabajo aplicando esta metodología, ya se ha comunicado la síntesis de L-733,060 como se ha indicado en los antecedentes,¹⁷² y la de los ácidos piperidindicarboxílicos¹⁷³ como se detalla en la presente memoria.

Si los derivados de piperidina obtenidos poseen un grupo R- con una funcionalización que permita formar un nuevo ciclo con el nitrógeno se pueden obtener alcaloides con esqueleto indolizidínico¹⁷⁴ como tashiromina¹⁷⁵ y swainsonina,¹⁷⁶ y quinolizidínicos como epilupinina¹⁷⁷ y dihidrolusitanina¹⁷⁸ un nuevo producto natural, cuya estructura se determina por espectrometría de masas y queda por establecer su estereoquímica.



Esquema 3

Se han sintetizado gran número de indolizidinas como la 167 B,¹⁷⁹ la 209 D¹⁸⁰ y destaca la síntesis asimétrica de las 209 I y 223 J realizada por Enders,¹⁸¹ utilizando la metodología de las hidrazonas quirales SAMP/RAMP.

Chem. **1973**, *16*, 224-227. e) Balsamo, A.; Barili, P. L.; Gagliardi, M.; Lapucci, A.; Macchia, B.; Macchia, F. *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1982**, *17*, 285-289.

¹⁷⁰ Okitsu, O.; Suzuki, R.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 809-823.

¹⁷¹ Agami, C.; Hamon, L.; Kadouri-Puchot, C.; Le Guen, V. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5736-5742.

¹⁷² Garrido, N. M.; García, M.; Sánchez, M. R.; Díez, D.; Urones, J. G. *Synlett* **2010**, *3*, 387-390.

¹⁷³ Garrido, N. M.; Sánchez, M. R.; Díez, D.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 872-880.

¹⁷⁴ Michael, J. P. *Natural Prod. Rep.* **1997**, 619-636.

¹⁷⁵ Correia, C. R. D.; Faria, A. R.; Carvalho, E. S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5109-5112.

¹⁷⁶ Au, C. W. G.; Pyne, S. G. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7097-7099.

¹⁷⁷ Pandey, G.; Reddy, G. D.; Chakrabarti, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 219-224.

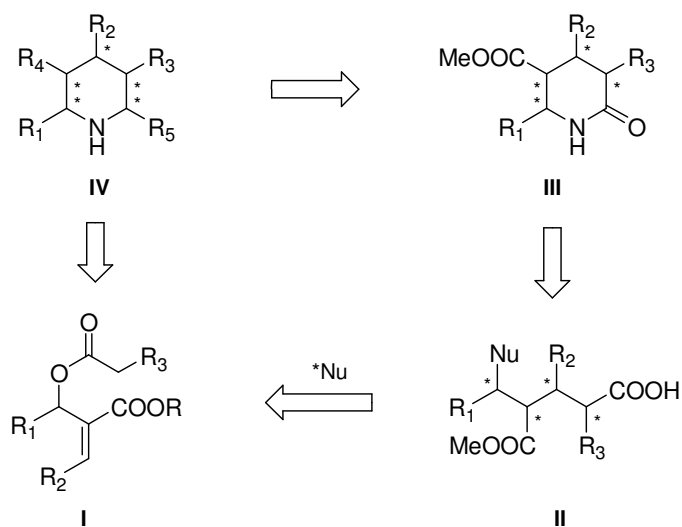
¹⁷⁸ Greinwald, R.; Bachmann, P.; Lewis, G.; Witte, L.; Czygan, F-C. *Biochem. Syst. Ecol.* **1995**, *23*, 547-553.

¹⁷⁹ Lee, E.; Li, K. S.; Lim, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1445-1446.

¹⁸⁰ Ahman, J.; Somfai, P. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9747-9756.

¹⁸¹ Enders, D.; Thiebes, C. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 573-578.

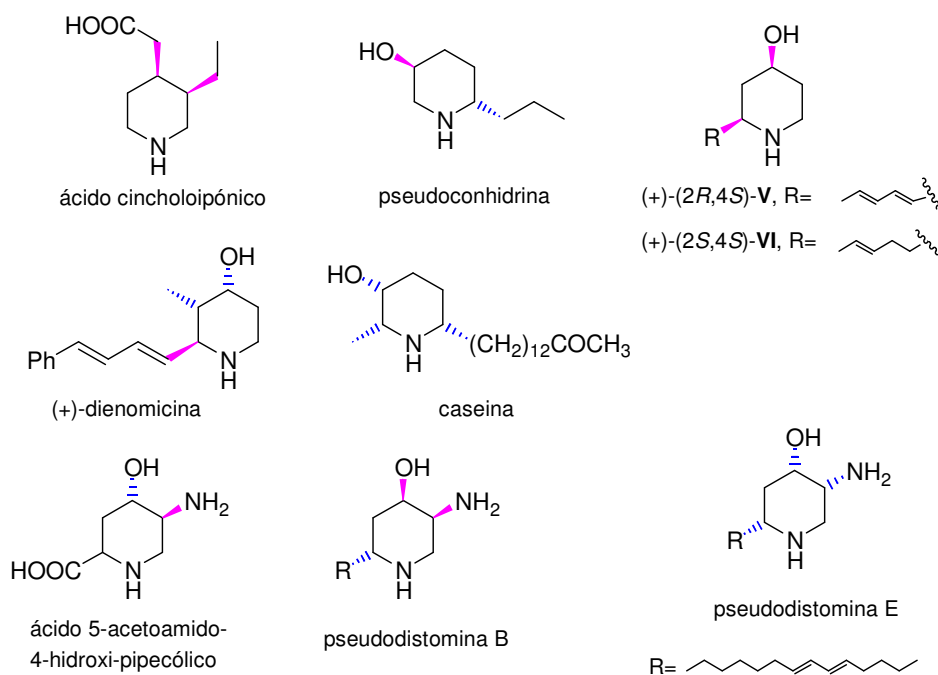
Una vez conseguido lo anterior se podrá extender a la síntesis de prácticamente todos los derivados piperidínicos diferentemente sustituidos como se generaliza en el siguiente esquema retrosintético:



Esquema 4

El diseño que permita el control estereoquímico de **IV** será de gran interés en la síntesis asimétrica de compuestos piperidínicos.

Una muestra representativa de algunos de los alcaloides significativos con esqueleto de piperidina se recoge en el siguiente esquema:



Esquema 5

Con dos sustituyentes en posiciones 3 y 4 el ácido cincholoipónico,¹⁸² en 2 y 5 pseudoconhidrina,¹⁸³ en 2 y 4 los compuestos **V** y **VI** que han sido sintetizados recientemente¹⁸⁴ y aislados como intermedios en rutas metabólicas de piperidinas¹⁸⁵ y se proponen como intermedios en la síntesis del agente antimicrobiano streptazolina.¹⁸⁶

Ya como derivados trisustituídos, y uno de los sustituyentes un grupo hidroxilo destacan el antibiótico (+)-dienomicina,¹⁸⁷ caseína¹⁸⁸ y su enantiómero spectralina.¹⁸⁹ Con función hidroxilo y amina están las pseudodistominas B y E¹⁹⁰ conocidas por su actividad antagonista de calmodulina y su citotoxicidad contra las células L1210 de la leucemia,¹⁹¹ y el ácido 5-acetamido-4-hidroxi-pipecólico que es inhibidor de sialidasa.¹⁹²

También se pueden citar las piperidinas altamente hidroxiladas que se indican¹⁹³ que son inhibidores de la glicosidasa. Existe un amplio debate sobre la naturaleza exacta del mecanismo estérico y electrónico del estado de transición para la ruptura enzimática del glicósido.¹⁹⁴

¹⁸² Amat, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2787-2790.

¹⁸³ Löfstedt, J.; Pettersson-Fasth, H.; Bäckvall, J-E. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2225-2230.

¹⁸⁴ Celestini, P.; Danieli, B.; Lesma, G.; Sacchetti, A.; Silvani, A.; Passarella, D.; Viridis, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1367-1370.

¹⁸⁵ Romeyke, Y.; Keller, M.; Kluge, H.; Grabley, S.; Hammann, P. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3335-3346.

¹⁸⁶ Mayer, M.; Thiericke, R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3486-3489.

¹⁸⁷ Barros, M. T.; Januário-Charmier, M. A.; Maycock, C. D.; Michaud, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 1519.

¹⁸⁸ Christofidis, I.; Welter, A.; Jadot, J. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 977-979.

¹⁸⁹ Ladenburg, A.; Adam, G. *Chem. Ber.* **1891**, *24*, 1671-1676.

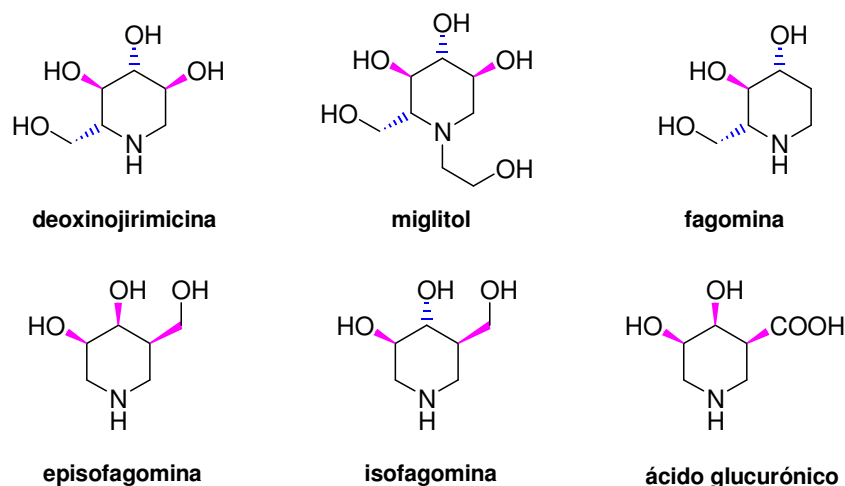
¹⁹⁰ Langlois, N.; Calvez, O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8285-8288.

¹⁹¹ Ninomiya, I.; Kiguchi, T.; Naito, T. *Alkaloids* **1998**, *60*, 986-990.

¹⁹² Glänzer, B. I.; Györgydeák, Z.; Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1991**, *74*, 343-369.

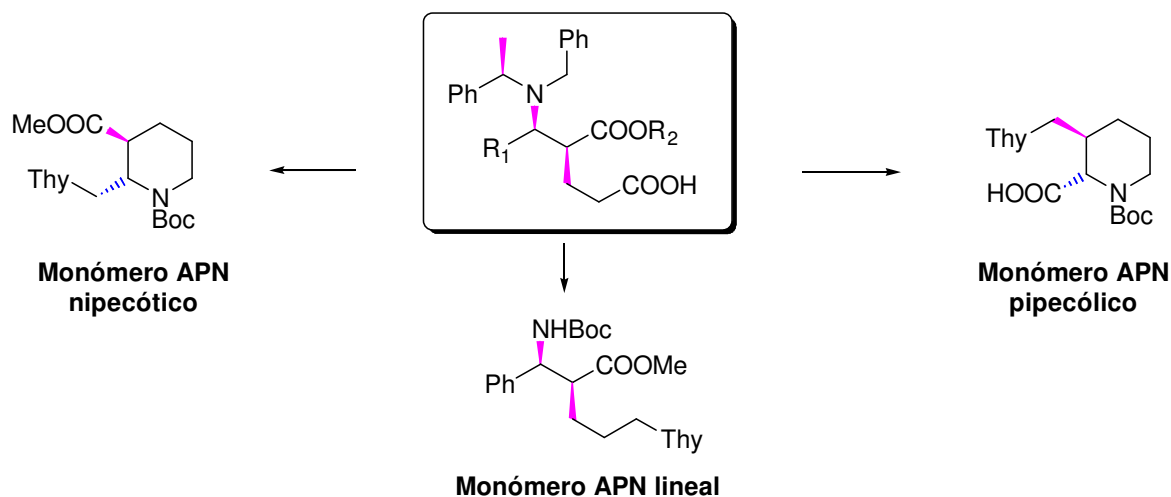
¹⁹³ a) García-Moreno, M. I.; Benito, J. M.; Mellet, C. O.; García Fernández, J. M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7604-7614. b) Sun, H.; Millar, K. M.; Yang, J.; Abboud, K.; Horenstein, B. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2801-2804. c) Amat, M.; Llor, N.; Huguet, M.; Molins, E.; Espinosa, E.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3257-3260. d) Bols, M. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 1-8.

¹⁹⁴ Jespersen, T. M.; Dong, W.; Sierks, M. R.; Skrydstrup, T.; Lundt, I.; Bols, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1778-1779.



Esquema 6

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 γ -sustituídos iniciales que se obtienen presentan una funcionalización muy sugerente para obtener diferentes aminoésteres que incorporen una base (por ejemplo: timina) del sistema ADN/ARN, además de poder obtener tanto sistemas lineales como cíclicos derivados del ácido nipécotico y pipecólico.



Esquema 7

Así, los objetivos de este trabajo son los siguientes:

1) Obtención de los aductos de Baylis-Hillman debidamente funcionalizados como aceptores de Michael a partir de:

- aldehídos saturados.
- aldehídos conjugados y con función oxigenada en posición β .
- aldehídos insaturados.
- aldehídos aromáticos.

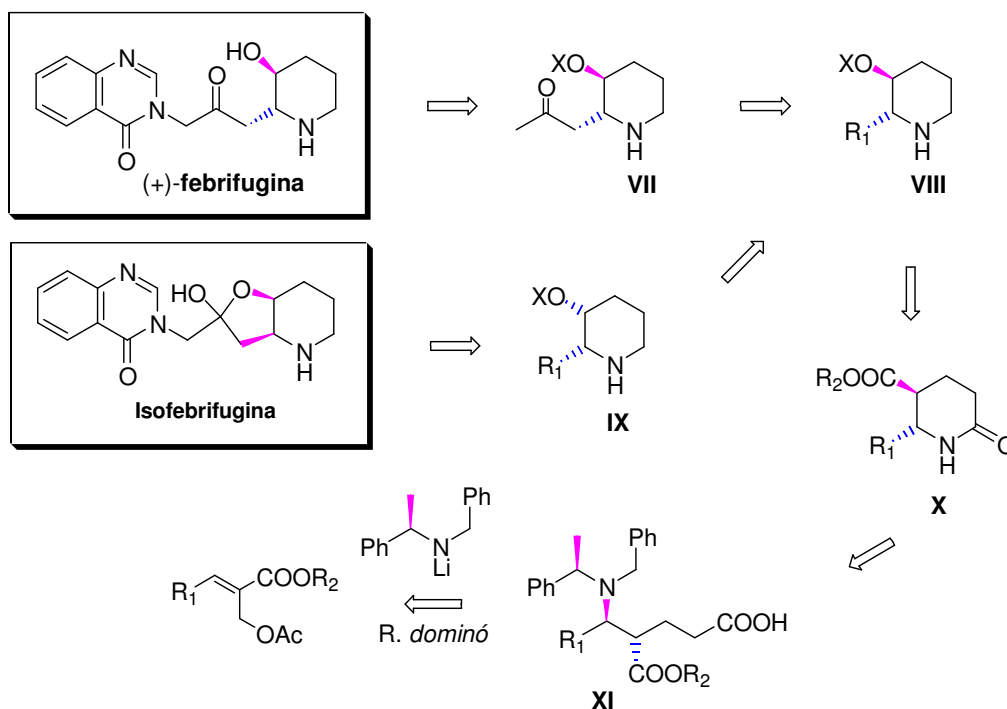
2) Estudio de la reactividad y mecanismo de los aductos de Baylis-Hillman acetilados con amiduros de litio quirales.

3) Aplicación de los resultados a la síntesis asimétrica de:

- Piperidinas 2,3-disustituidas por transformación de grupos funcionales.


En nuestro caso se aplicará, según se muestra en los siguientes esquemas retrosintéticos, a la síntesis asimétrica de diferentes compuestos con esqueleto piperidínico como:

1. (+)-febrifugina y por extensión a la (+)-isofebrifugina.



Esquema 8

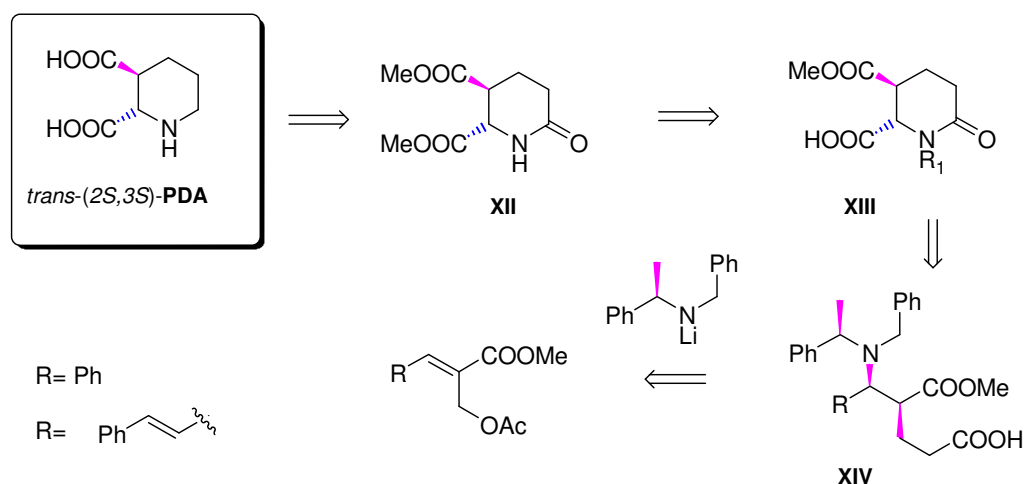
Tabla 1: Sustituyentes R_1 en los aductos de Baylis-Hillman

	a	b	c	d
R_1		$\text{Z}=\text{CMe}(\text{OZ})$ Z= TMS, TBDPS	R_3 -CH=CH- $\text{R}_3 = \text{H, Me, Ph}$	R_3 -C≡C- $\text{R}_3 = \text{H, Me, Ph}$

A partir del compuesto **VII** ($X = \text{Bn}$) es inmediata la síntesis de febrifugina, como ha sido descrito en 2004 por Toshio Honda.¹⁹⁵ El compuesto **VIII** debe tener un grupo R que se convierta fácilmente en la metil cetona que presenta **VII**. Los grupos elegidos son los que se indican en la tabla: a) con la propia cetona protegida como dioxolano. b) con la cetona enmascarada en forma de éter de enol. c) con un doble enlace, al contar con diferentes oxidantes capaces de introducir la funcionalización requerida y d) con un triple enlace.

El compuesto **VIII**, se puede transformar en **IX** (precursor de isofebrifugina) por inversión de la configuración de C-3, y es asequible a partir del alcocarbonilo **X** por reacciones convencionales en Química Orgánica, que ya se ha aplicado en la síntesis de L-733,060.¹⁹⁶ Este (**X**) se obtendrá en la reacción de hidrogenolisis de **XI**, que es el que se genera en la reacción dominó por tratamiento de los aductos de Baylis-Hillman acetilados con el amiduro de litio quiral (*R*)-1.

2. Ácidos piperidindicarboxílicos (PDA).



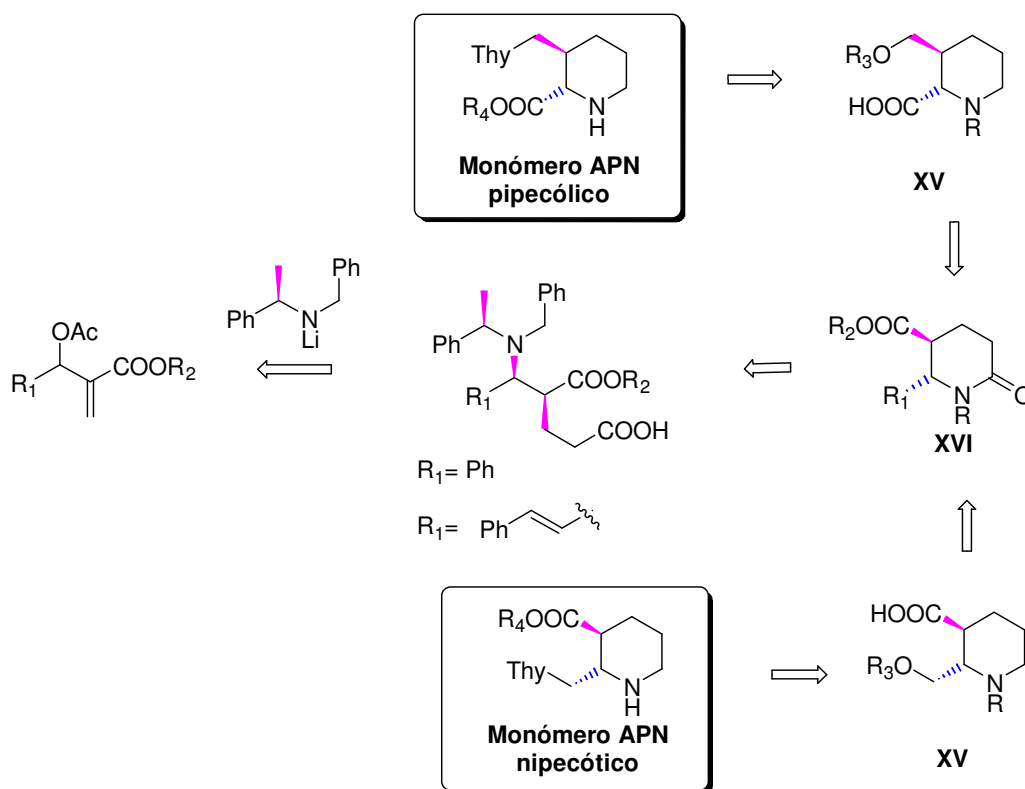
Esquema 9

¹⁹⁵ Katoh, M.; Matsune, R.; Naguse, H.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6221-6223.

¹⁹⁶ Garrido, N. M.; García, M.; Sánchez, M. R.; Díez, D.; Urones, J. G. *Synlett* **2010**, 3, 387-390.

La síntesis del ácido *trans*-piperidindicarboxílico (PDA) es inmediata a partir de **XII** por reducción de la amida e hidrólisis de los ésteres metílicos. La función carboxílica en posición C-6 del intermedio **XIII** es asequible por oxidación del grupo fenilo u ozonólisis del grupo estirilo presente en el correspondiente δ -aminoácido **XIV** procedente de la reacción *dominó* de los aductos de Baylis-Hillman derivados del benzaldehído y cinamaldehído.

3. Ácidos peptidonucleicos (APN).



Esquema 10

Por último, la síntesis de monómeros de ácidos peptidonucleicos (APN) puede llevarse a cabo a partir de los aminoalcoholes **XV** que presentan la funcionalidad necesaria para realizar una sustitución por la base timina. Los compuestos **XV** son asequibles por sucesivas transformaciones de la piperidona **XVI** obtenidas a partir de los δ -aminoácidos procedentes de la reacción *dominó* como se muestra en el esquema 10.

Discusión y Resultados

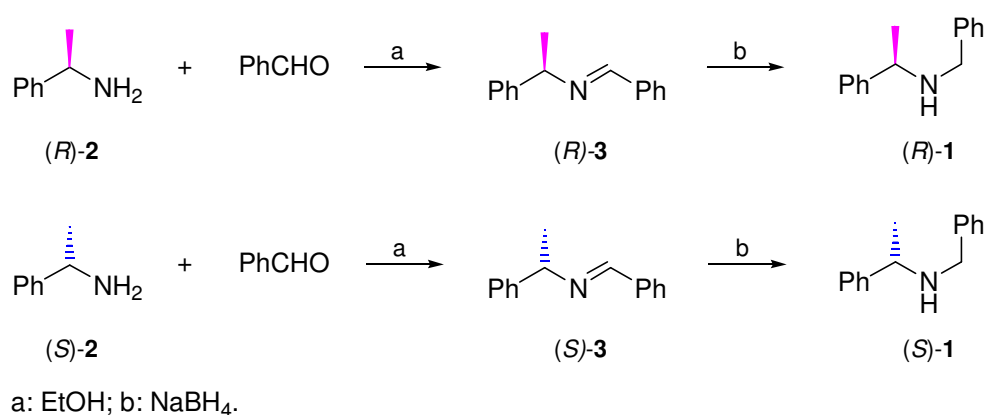
Capítulo I:

Obtención de materiales de partida

I. OBTENCIÓN DE MATERIALES DE PARTIDA.

I.1. Preparación de Aminas Secundarias.

La obtención de las aminas quirales (*R*)-**1** y (*S*)-**1**,¹⁹⁷ se realiza por condensación de (*S*)- y (*R*)-*N*- α -metilbencilamina con benzaldehído en EtOH a ebullición. Se obtienen las iminas (*S*)- y (*R*)-**3** que bien pueden aislarse o, en las mismas condiciones de reacción, someterse a una reducción con NaBH₄ para producir las aminas: (*S*)-**1** ($[\alpha]_D^{26} = -57.0$) y (*R*)-**1** ($[\alpha]_D^{26} = +55.5$) que se purifican por cristalización de sus hidrocloruros obtenidos por tratamiento con HCl 2M.



Esquema 1

(*R*)-**1** y (*S*)-**1** son las aminas que se utilizan en el presente trabajo como auxiliares quirales en síntesis asimétrica y presentan las siguientes ventajas:

- Son fáciles de obtener en grandes cantidades y baratos.¹⁹⁸
- El producto de partida existe en ambas formas enantiómeras: *R* y *S*.
- Los derivados que producen en las reacciones o sus hidrocloruros son con frecuencia cristalinos, lo que facilita su purificación.
- Los grupos bencilos unidos al átomo de nitrógeno se pueden eliminar fácilmente por hidrogenólisis, si se desean productos con función amina.

¹⁹⁷ Para indicar la estereoquímica de las estructuras orgánicas se sigue la nomenclatura utilizada por Maehr, H. *J. Chem. Ed.* **1985**, 62, 114.

¹⁹⁸ En la actualidad son productos comerciales, aunque en ocasiones se preparan para usarlas directamente o para usarlos directamente o para introducir en la estructura las modificaciones oportunas.

- Si se desean compuestos no nitrogenados existen diferentes métodos para eliminar aminas terciarias (y por tanto estos auxiliares): eliminación de Hofmann o de Cope (*vide infra*).
- Si el objetivo sintético es un alcohol, existen métodos estereoselectivos de transformación del grupo amina en hidroxilo, con retención¹⁹⁹ o inversión²⁰⁰ 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.²⁰¹ Alternativamente también podrán emplearse aminas similares diferentemente funcionalizadas con grupos alilo,²⁰² metoxibencilo,²⁰³ 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.

I.2. Preparación de Aductos de Baylis-Hillman.

La reacción de Baylis-Hillman es la que se utiliza en el presente trabajo para obtener los sustratos aceptores de Michael frente a los amiduros de litio.

La reacción de ésteres α,β -insaturados, nitrilos, amidas o cetonas con aldehídos bajo la acción de catalizadores como son aminas terciarias (comúnmente DABCO) o fosfinas trisustituidas se conoce como reacción de Baylis-Hillman.

¹⁹⁹ Heggvik, L. R.; Fiksdahl, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2189-2192.

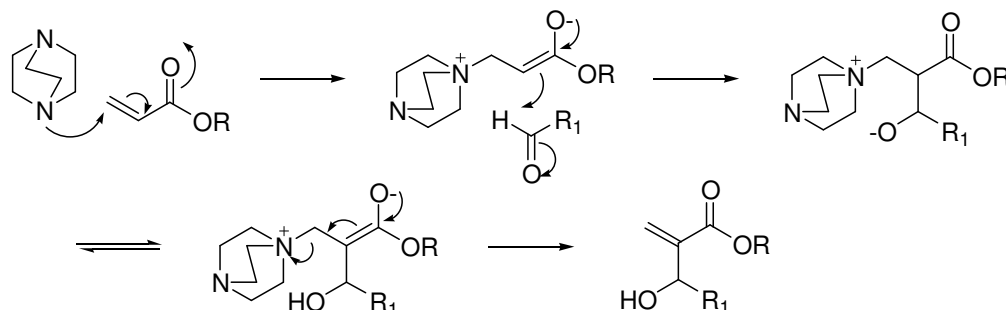
²⁰⁰ Ileby, N.; Kuzma, M.; Heggvik, L. R.; Sørbye, K.; Fiksdahl, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2193-2198.

²⁰¹ a) "Asymmetric Synthesis of β -Aminoacids". Ichihara, O., *Tesis Doctoral*. Oxford **1995**. b) Davies, S. G.; Ichihara, O. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6045-6048.

²⁰² a) Davies, S. G.; Garrido, N. M.; McGee, P. A.; Shilvock, J. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 3105-3110. b) Davies, S. G.; Fenwick, D. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commu.* **1995**, 1109-1110.

²⁰³ a) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Smith, A. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2941-2945. b) Bull, S. D.; Davies, S. G.; Delgado-Ballester, S.; Kelly, P. M.; Kotchie, L. J.; Gianotti, M.; Laderas, M.; Smith, A. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 3112-3121.

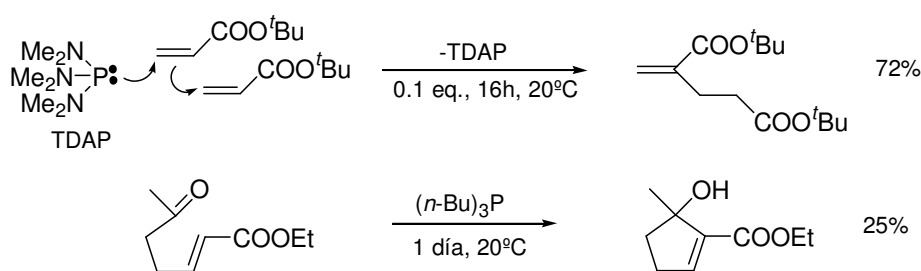
El mecanismo que se propone²⁰⁴ supone la adición de Michael de la amina terciaria al compuesto α,β -insaturado, seguido del ataque nucleofílico del enolato al aldehído. La eliminación de la amina da lugar al correspondiente alcohol alílico:



Esquema 2

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.²⁰⁵ Se ha encontrado que la velocidad de reacción aumenta con la presión²⁰⁶ debido al gran volumen negativo de activación que manifiesta la transformación, el uso de catalizadores que forman puentes de hidrógeno como 3-hidroxiquinuclidina²⁰⁷ o hidroxialquilacrilatos.²⁰⁸ En estos casos es probable que se forme un intermedio cíclico estabilizado.

Se han descrito también, reacciones de dimerización de ésteres crotonícos²⁰⁹ que tienen lugar con fosfinas como TDAP (trisdimetilaminofosfina) o reacciones intramoleculares²¹⁰ que transcurren con buenos rendimientos utilizando $(n\text{-Bu})_3\text{P}$ como se indica en el esquema.



Esquema 3

²⁰⁴ Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 795-796.

²⁰⁵ Basavaiah, D.; Gowriswari, V. V. L. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2461.

²⁰⁶ Hill, J. S.; Isaacs, N. S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5007-5010.

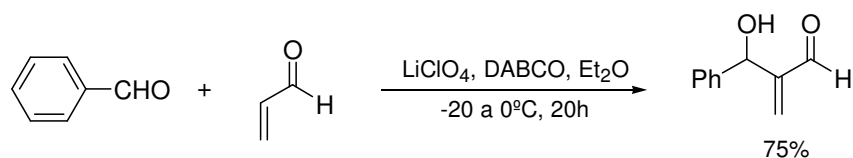
²⁰⁷ Drewes, S. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4653-4670.

²⁰⁸ Basavaiah, D.; Gowriswari, V. V. L. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1611.

²⁰⁹ Amri, H.; Rambaud, M.; Villières, J. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7381-7382.

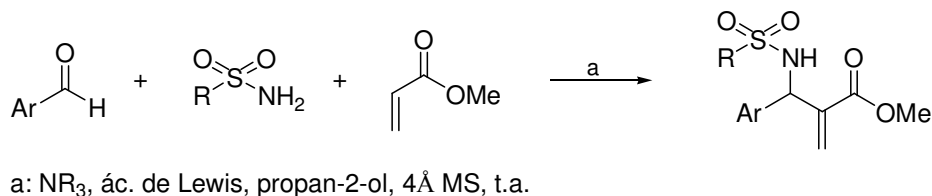
²¹⁰ Roth, F.; Gyax, P.; Fräter, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1045-1048.

En la actualidad se están utilizando nuevas metodologías empleando ácidos de Lewis como TiCl_4 en Me_2S que permite realizar la reacción a temperatura ambiente en 20 h,²¹¹ o como se muestra en el esquema utilizar perclorato de litio que acelera notablemente la reacción y se puede realizar incluso a temperaturas en el rango de -20 a 0°C .²¹²



Esquema 4

La reacción de Baylis-Hillman es una de las reacciones que más atención está recibiendo últimamente²¹³ tanto en lo que se refiere a la obtención de nuevos productos como derivados de β -aminoácidos²¹⁴ por reacción en un sólo paso de tres componentes como son: acrilato, sulfonamida y aldehído (esquema 5) como por la búsqueda de nuevas condiciones que aumenten la velocidad y el rendimiento de la reacción utilizando dióxido de carbono supercrítico,²¹⁵ ultrasonidos,²¹⁶ irradiación microondas²¹⁷ ó líquidos iónicos.²¹⁸



Esquema 5

Por otra parte, cada vez son más las aplicaciones que encuentran los productos que se elaboran tan fácilmente por este procedimiento como se describe en una excelente revisión de Basavaiah.^{213a}

²¹¹ Kataoka, T.; Iwama, T.; Kinoshita, H.; Tsujiyama, S.; Tsurukami, Y.; Iwamura, T.; Watanabe, S. *Synlett* **1999**, 197-198.

²¹² Kawamura, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1523.

²¹³ a) Ciganek, E. "Organic Reactions" Paquette, L. A. Ed.; Wiley; New York, **1997**; Vol 51, p 201-350. b) Basavaiah, D.; Dharma Rao, P.; Suguna Hymna, R. *Tetrahedron* **1996**, 52, 8001-8062. c) Basavaiah, D.; Rao, A. J.; Satyanarayana, T. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 811-891.

²¹⁴ Balan, D.; Adolfsson, H. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2329-2334.

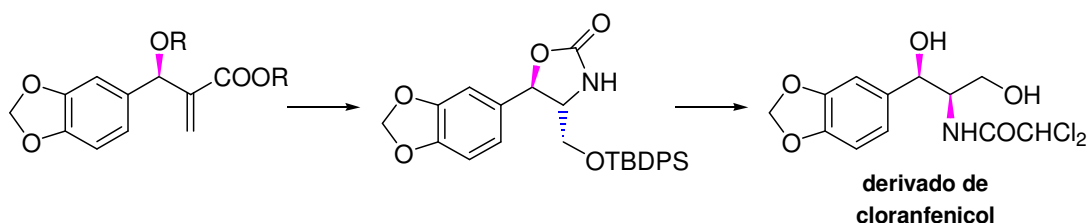
²¹⁵ a) Rose, P. M.; Clifford, A. A.; Rayner, C. M. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **2002**, 968-969. b) Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Saritha, B.; Sultana, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5865-5867.

²¹⁶ Ge, S.-Q.; Hua, Y.-Y.; Xia, M. *Ultrason. Sonochem.* **2009**, 16, 743-746.

²¹⁷ Kundu, M. K.; Mukherjee, S. B.; Balu, N.; Padmakumar, R.; Bhat, S. V. *Synlett* **1994**, 444.

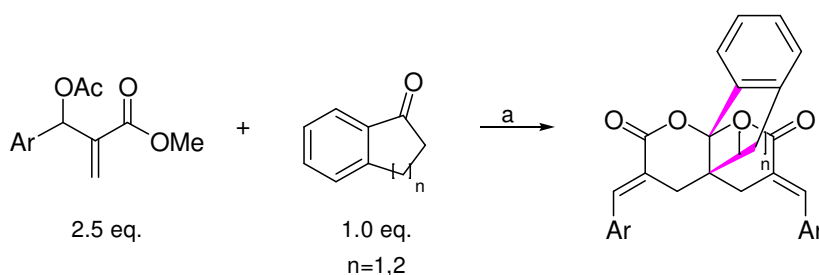
²¹⁸ a) Sugden, S.; Wilkins, H. *J. Chem. Soc.* **1929**, 1291-1298. b) Chowdhury, S.; Mohan, R. S.; Scott, J. L. *Tetrahedron* **2007**, 63, 2363-2389. c) Jeong, Y.; Ryu, J.-S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4183-4191.

Un ejemplo es la síntesis de la oxazolidinona²¹⁹ que se indica en el esquema 6, precursora de cloranfenicol,²²⁰



Esquema 6

o 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.²²¹



a: i) NaH/benceno/80°C; ii) KOH/MeOH/t.a./cristalización; iii) TFAA/DCM/t.a.

Esquema 7

En este trabajo, los ésteres α,β -insaturados con una agrupación hidroxialquílica en posición α , que se utilizan como productos de partida se obtienen de acuerdo con los procedimientos descritos en la literatura.²²² Por tratamiento de acrilato de metilo o *terc*-butilo con el aldehído correspondiente en presencia de DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano) o DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno) y tiempos prolongados de reacción se obtienen los aductos **A (4-19)** como se indican en el esquema 8. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 1.

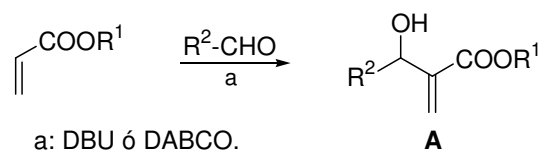
²¹⁹ Coelho, F.; Rossi, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2797-2800.

²²⁰ Park, J. M.; Ko, S. Y.; Koh, H. Y. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2765-2768.

²²¹ Basavaiah, D.; Satyanarayana, T. *Organic Lett.* **2001**, *3*, 3619-3622.








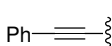
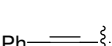
²²² a) Lawrence, N. J.; Crump, J. P.; McGrown, A. T.; Hadfield, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3939-3941.

b) Brown, J. M.; Evans, P. L.; James, A. P. *Org. Synthesis* **1989**, *68*, 64. c) Aggarwal, V. K.; Mereu, A. *Chem. Commun.* **1999**, 2311-2312. d) Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 795-796.



Esquema 8

Tabla 1. Obtención de los aductos de Baylis-Hillman.

Entrada	R ¹	R ²	tiempo	A/%
<i>Aldehídos saturados</i>				
1	Me	Me	21 horas	4/61
2	tBu	Me	3 días 17 horas	7/17
3	Me		6 días	8/54
4	Me		21 días	9/58
5	tBu	HOOC-	1 día	----
6	tBu	EtOOC-	14 horas 30 min.	10/8
<i>Aldehídos conjugados y con función oxigenada en posición β</i>				
7	Me		15 días	----
8	----		----	----
<i>Aldehídos insaturados</i>				
9	Me		3 días	12/21
10	Me		8 días	13/66
11	tBu		8 días	14/34
12	Me		6 horas	15/23
13	tBu		2 horas 30 min.	16/24
<i>Aldehídos aromáticos</i>				
14	Me	Ph	21 horas	17/55
15	tBu	Ph	3 días 17 horas	18/35
16	Me	fur-2-ilo	18 horas 30min.	19/80

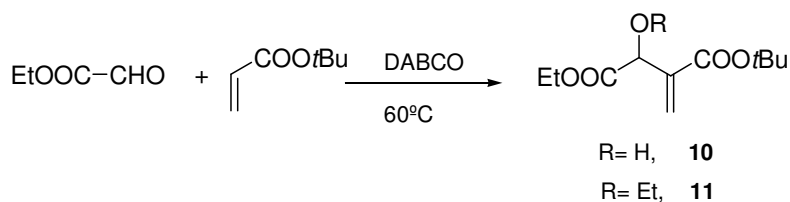
En un trabajo anterior²²³ se habían obtenido previamente los aductos de Michael **4**, **7**, **17** y **18**. Como se observa en la tabla 1, los acrilatos de *terc*-butilo reaccionan más lentamente que los de metilo (entradas 2 y 15) obteniéndose 17 y 35% de rendimiento respectivamente, pero puede aumentarse para períodos prolongados de reacción.

Para completar este trabajo se decide obtener diferentes aductos de Baylis-Hillman a partir de sus correspondientes aldehídos, la mayoría de ellos con una función oxigenada enmascarada en posición β , necesaria para los objetivos de este trabajo (síntesis de febrifugina, PDA y APN), y probar, posteriormente su reactividad con amiduros de litio quirales. Para ello se emplean:

1. Aldehídos saturados.
2. Aldehídos conjugados y con función oxigenada en posición β .
3. Aldehídos insaturados.
4. Aldehídos aromáticos.

- Aldehídos saturados:

Cuando se emplean aldehídos saturados (entrada 1-6) se obtienen los correspondientes aductos de Baylis-Hillman **4-10** con rendimientos moderados excepto cuando se emplea el ácido glioxílico que polimeriza[♦] y el etil glioxilato que da lugar al aducto **10** con bajo rendimiento (8%) y una pequeña cantidad del derivado **11** por transesterificación de un grupo etoxilo en posición C-2 (2%).



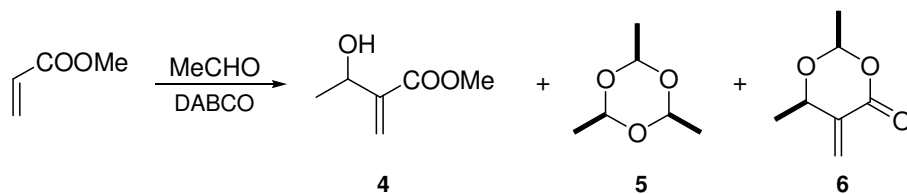
Esquema 9

Además, en la obtención de **4**, por reacción de acrilato de metilo con acetaldehído, se observa en el crudo de reacción la existencia de 2,4,6-trimetiltioxano **5**, formado por

²²³ “Metodología y Aplicación de la Reactividad de aductos de Baylis-Hillman con amiduros de litio quirales”. Mercedes García García. *Tesis doctoral*, Salamanca **2006**.

[♦] Se observa la aparición de un residuo gomoso en el matraz de reacción.

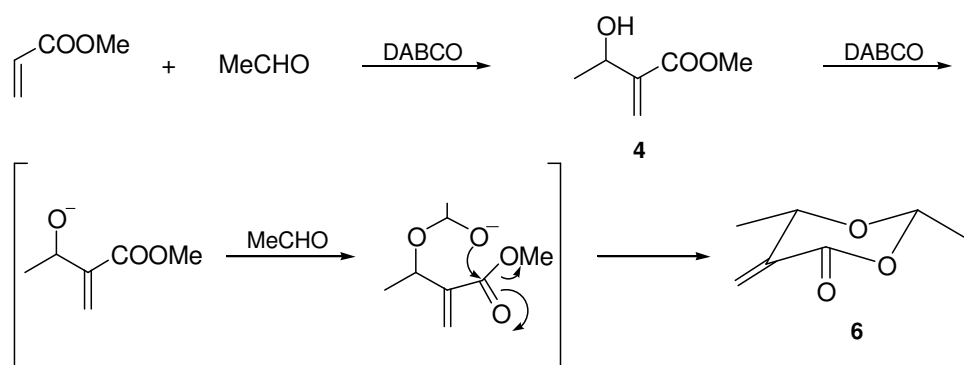
trimerización del exceso de aldehído empleado, y por cromatografía de columna se aísla un 2% de 2,6-dimetil-5-metilen-4-oxo-(1,3)-dioxano **6**.



Esquema 10

El compuesto **6** posee una agrupación lactónica conjugada y en su espectro de RMN ^1H presenta además de las señales de dos metilos dobles, señales de cuatro hidrógenos, dos de ellos olefínicos que aparecen como singuletes a 5.63 y 6.50 ppm y dos cuartetos, uno muy desapantallado a 5.51 ppm por ser geminal a dos funciones oxigenadas y otro a 4.63 ppm geminal a función oxigenada y alílico.

Este derivado cíclico se obtiene como se indica en el esquema 11, una vez formado el aducto deseado **4** por posterior desprotonación del alcohol por la base (DABCO) y adición nucleofílica del alcoholato sobre acetaldehído genera el intermedio aniónico que produce la lactona acetálica cíclica **6**.



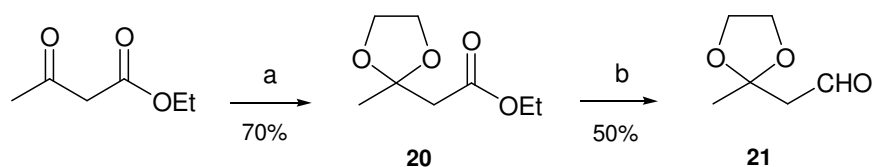
Esquema 11

La formación de estos derivados cíclicos ya ha sido observada por Pelmutter, cuando en esta reacción utiliza acrilatos de fenilo.²²⁴

En la obtención del aducto con el carbonilo protegido **8**, es necesaria la síntesis del aldehído precursor a partir de acetoacetato de etilo como se indica en el esquema 12. La

²²⁴ Perlmutter, P.; Puniani, E.; Westman, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1715-1718.

cetona se protege en forma de dioxolano con etilenglicol y posteriormente se realiza la reducción del grupo éster con DIBAL-H en DCM a -78°C .



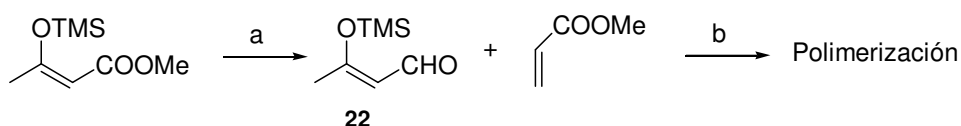
a. Etilenglicol, *p*-TsOH, tolueno, 50%; b. DIBAL-H, DCM, -78°C , 100%.

Esquema 12

- Aldehídos conjugados y con función oxigenada en posición β :

Cuando se emplean aldehídos conjugados y con función oxigenada en posición β no se obtienen resultados satisfactorios, pero la obtención de estos aductos de Baylis-Hillman requiere la síntesis previa de los aldehídos conjugados **22** y **23**.

El aldehído **22**, se obtiene por reducción con DIBAL-H de β -trimetilsililoxicrotonato de metilo, pero es extremadamente lábil. La eliminación por evaporación a presión reducida del tolueno que lleva como disolvente inerte el DIBAL-H, provoca la descomposición del aldehído **22** y los intentos de hacer reaccionar el crudo sin purificar con acrilato de metilo en directo, sólo produce derivados de polimerización.

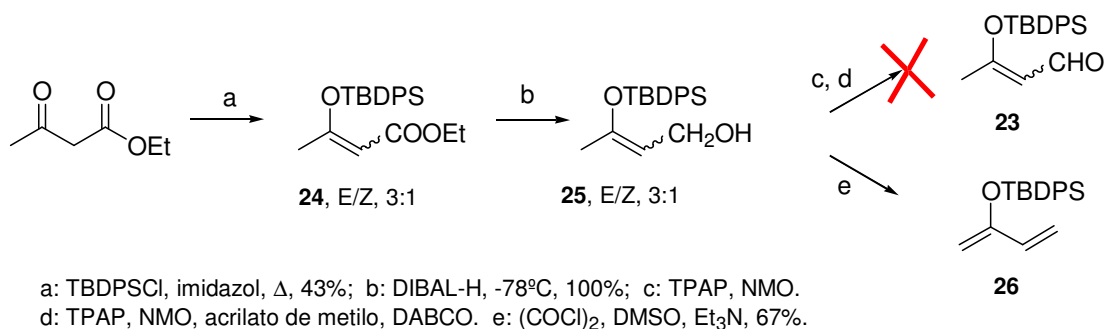


a: DIBAL-H, 100%; b: DABCO.

Esquema 13

Se decide obtener el aldehído **23** (esquema 14) donde el enol está protegido en forma de un silano más estable como es el *tert*-butildifenil silano.²²⁵

²²⁵ Hanessian, S.; Lavallo, P. *Can. J. Chem.* **1975**, 53, 2975; *idem, ibid.*, **1977**, 55, 562.



Esquema 14

Por tratamiento de acetilacetato de etilo con TBDPSCl en medio básico se obtiene la mezcla E/Z de éteres de enol en relación 3:1 de la que por reducción controlada con DIBAL-H no es posible obtener el aldehído **23** y se obtiene con buen rendimiento el alcohol alílico **25**.

Los intentos de oxidación de **25** hasta aldehído con el reactivo de Ley,²²⁶ incluso en presencia de acrilato de metilo para provocar la reactividad del incipiente aldehído, no producen resultados positivos.

Los intentos de oxidación por el método alternativo de Swern²²⁷ permiten obtener el dieno **26**, por lo que se decide preparar aductos de aldehídos insaturados.

- Aldehídos insaturados:

Cuando se emplean aldehídos insaturados se obtienen los aductos **12-16** (tabla1, entradas 9-13) con bajo rendimiento excepto cuando se utiliza cinamaldehído y acrilato de metilo como materiales de partida obteniéndose el producto de reacción **13** con un rendimiento del 66%.

- Aldehídos aromáticos:

Finalmente, se emplean aldehídos aromáticos como el benzaldehído y el fur-2-aldehído obteniéndose los aductos de Baylis-Hillman **17-19** con buenos rendimientos.

En todos los espectros de RMN^1H de los aductos de Baylis-Hillman destaca la señal de un hidroxilo alílico a metileno disustituido como por ejemplo $\delta(\text{ppm})$: 5.86 (1H, s, $H-I'_A$), 6.27 (1H, s, $H-I'_B$) y 5.48 (1H, s, $H-3$), en el caso de **17**.

²²⁶ a) Ley, S. V. *Aldrichimica Acta*, **1990**, 23, 13. b) Ley, S. V.; Griffith, W.P. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 3204.

²²⁷ Swern, D. *Synthesis* 19878, 297.

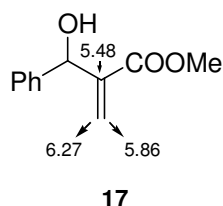
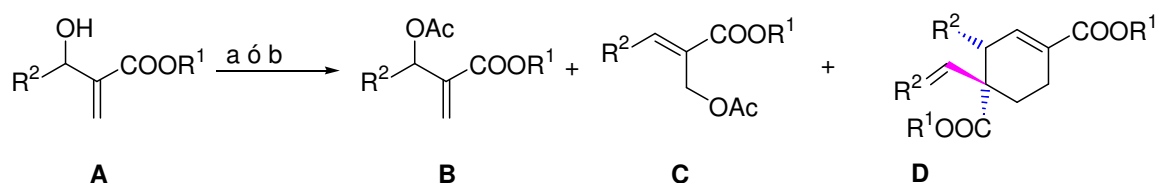


Figura 1

A partir de los correspondientes alcoholes **4-19** se obtienen los derivados protegidos en forma de acetatos **27-49**. Dependiendo de las condiciones habituales de tratamiento, bien con $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Pi}$ ó $\text{AcCl}/\text{Et}_3\text{N}$, y de los sustituyentes R^1 y R^2 del aducto de Baylis-Hillman **A** se obtienen diferentes resultados que se resumen en el esquema 15 y la tabla 2.


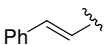
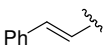
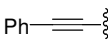
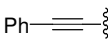


a: $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Pi}$; b: $\text{AcCl}/\text{Et}_3\text{N}$.

Esquema 15

Tabla 2. Reacciones de acetilación.

Entrada	A/mmol	R^1	R^2	$\text{Ac}_2\text{O}/\text{eq.}^{[a]}$	Pi/eq.	tiempo	B/%	C/%	D/%
<i>Aductos derivados de aldehídos saturados</i>									
1	4/1.4	Me	Me	6.4	7.5	1h	--	28/19	--
2	4/1.8	Me	Me	6.4	7.5	26h	--	28/8	29/26
3	7/0.8	^t Bu	Me	6.4	7.5	3h	30/86	--	--
4	7/1.8	^t Bu	Me	6.4	7.5	71h	30/26	31/16	32/24
5	8/4.7	Me		6.4	7.5	12h	33/5	34/2	35/68
6	9/0.6	Me		6.4	7.5	9d	36/29	37/58	--
7 ^[b]	9/3.2	Me		22.5	96.4	16d	--	37/18	38/43
<i>Aductos derivados de aldehídos insaturados</i>									
8	12/2.2	Me		3.2	3.8	6h	--	--	--
9	13/1.4	Me		3.2	3.8	6h	--	--	--
<i>Aductos derivados de aldehídos aromáticos</i>									
10	17/4.4	Me	Ph	1.5	1.5	5½h	39/51	40/22	--
11	17/15.4	Me	Ph	6.4	7.5	4días	--	40/88	--
12	18/8.2	^t Bu	Ph	6.4	7.5	4½días	41/43	42/43	--

Entrada	A/mmol	R ¹	R ²	AcCl/eq. ^[a]	Et ₃ N/eq.	tiempo	B/%	C/%	D/%
<i>Aductos derivados de aldehídos saturados</i>									
13	4/6.2	Me	Me	1.8	1.8	2h	27/54	--	--
14	8/0.5	Me		3.0	3.0	18h	33/38	--	--
15	10/0.7	^t Bu	EtOOC-	3.0	3.0	2h	43/80	--	--
<i>Aductos derivados de aldehídos insaturados</i>									
16	13/7.0	Me		4.0	4.0	2h	44/86	--	--
17	14/15.9	^t Bu		3.0	3.0	4½h	45/56	--	--
18	15/1.5	Me		3.0	3.0	1½h	46/85	--	--
19	16/7.0	^t Bu		3.0	3.0	1h	47/76	--	--
<i>Aductos derivados de aldehídos aromáticos</i>									
20	17/0.8	Me	Ph	2.0	2.0	1h	39/75	--	--
21	19/0.8	Me	fur-2-ilo	1.2	1.2	2h	48/52	49/5	--

^[a] La adición se realiza a 0°C, se mantiene a esta temperatura durante 15min. y se deja el resto del tiempo a temperatura ambiente. ^[b] La reacción se lleva a cabo a 100°C.

- *Aductos derivados de aldehídos saturados:*

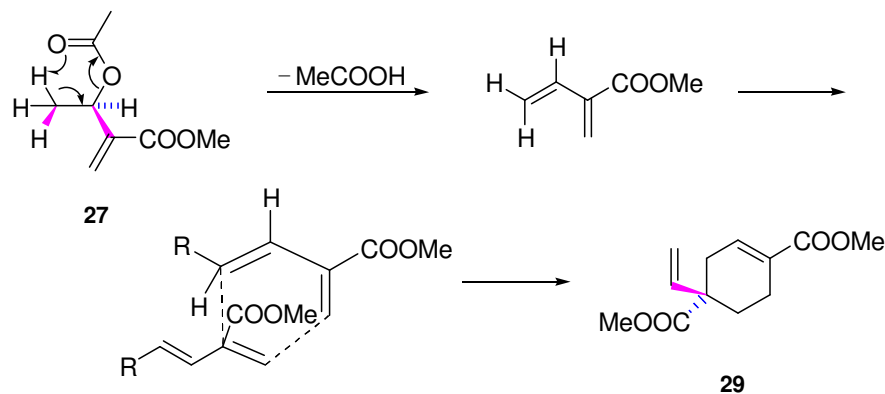
Como se observa en la tabla 2, cuando se hacen reaccionar aductos de Baylis-Hillman derivados de aldehídos saturados con Ac₂O/pi durante prolongados períodos de reacción se obtienen la mezcla de acetatos isómeros **B** y **C**, y mayoritariamente el producto de Diels-Alder cíclico **D** (**29**, **32**, **35** y **38**).

Las señales de los espectros de RMN del compuesto cíclico **29**, que coinciden con los descritos en bibliografía,²²⁸ permiten deducir inmediatamente la agrupación en su estructura de dos unidades estructurales de la molécula inicial, así se observan en el espectro de RMN ¹H las señales de dos ésteres metílicos a 3.72 y 3.68 ppm, uno de ellos conjugado con un doble enlace trisustituido cuyo protón resuena a 6.96 ppm (m), destacan las señales a 5.13 (2H, m) y 5.86 ppm (1H, dd, *J*= 17.4 y 10.6 Hz) asignables al doble enlace *trans*-monosustituido de la cadena lateral.

La explicación de la formación de este compuesto se indica en el esquema 16. En la reacción de acetilación del hidroxilo alílico de **4**, se obtiene el acetoxiderivado **27**, que en períodos prolongados de reacción tiene lugar la eliminación de una molécula de ácido

²²⁸ Basavaiah, D.; Subramanian, P.; Pakala, K. S. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4227-4230.

acético, dando lugar al dieno que experimenta consigo mismo una reacción de ciclación de Diels-Alder [4+2], en la faceta más favorable de adición *endo*²²⁹ para producir el derivado ciclohexánico *para*-sustituido.



Esquema 16

El compuesto **32** ya había sido descrito coincidiendo los datos espectroscópicos con los que se dan en la bibliografía.²³⁰ Y los compuestos **35** y **38** se determinan por experimentos de correlación bidimensionales homo ($^1\text{H}/^1\text{H}$) y heteronucleares ($^1\text{H}/^{13}\text{C}$) a un enlace HMQC y a varios enlaces HMBC.

Sin embargo, el tratamiento con AcCl y Et_3N de los aductos de Baylis-Hillman derivados de aldehídos saturados (entradas 13-15) permite obtener únicamente el acetato sin reordenar **B**.

- Aductos derivados de aldehídos insaturados:

Cuando se hacen reaccionar aductos de Baylis-Hillman derivados de aldehídos insaturados **12** y **13** con $\text{Ac}_2\text{O}/\text{pi}$ no se obtienen resultados satisfactorios, mientras que con AcCl y Et_3N el derivado **12** reacciona dando lugar exclusivamente al acetato con el doble enlace terminal **44** con un 89% de rendimiento. Los aductos **14-16** también reaccionan con AcCl y Et_3N para dar los acetatos con el doble enlace disustituido **45**, **46** y **47** con un 56%, 85% y 76% de rendimiento respectivamente.

²²⁹ Alder, K.; Stein, G. *Angew. Chem.* **1937**, *50*, 510-519.

²³⁰ Hoffmann, H. M. R.; Rabe, J. *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 413-415.

- Aductos derivados de aldehídos aromáticos:

En el caso del aldehído aromático **17** se observa que a períodos cortos de reacción con Ac₂O/pi da lugar a la mezcla de acetatos isómeros, mientras que para períodos prolongados de reacción se obtiene exclusivamente el acetato reordenado. Sin embargo, el tratamiento de **17** con AcCl y Et₃N (entrada 20) permite obtener únicamente el acetato sin reordenar **39** con un 75% de rendimiento. Cuando se trata **18** con Ac₂O/pi se obtiene la mezcla de acetatos isómeros **41** y **42** y cuando se emplea el derivado del fur-2-aldehído **19** (entrada 21) se obtiene mayoritariamente el acetato con el doble enlace disustituido **48**.

En todos los espectros de RMN ¹H de los derivados acetilados con el doble enlace disustituido se muestran señales del sistema alílico análogo al anterior de los aductos de Baylis-Hillman, como por ejemplo en **39** a 5.86 ppm (1H, s, *H-I'*_A) y 6.40 (1H, s, *H-I'*_B), pero ahora con el hidrógeno geminal a la función oxigenada más desapantallado a 6.69 ppm (1H, s, *H-3*). En cambio en los derivados acetilados con el doble enlace trisustituido como **40**, se observa un sistema alílico con únicamente 2 señales a 4.95 ppm (2H, s, CH₂OAc) y 7.98 ppm (1H, s, *H-3*) como corresponde a la estructura que se indica. Todos sus datos coinciden con los descritos en bibliografía²³¹ donde asignan la geometría *E* para el doble enlace con base en la constante de acoplamiento en el espectro de ¹³C, ³J_{CH}=7.5 Hz que existe entre el carbono carbonílico y el hidrógeno olefínico.²³²

La geometría *E* del doble enlace se corrobora por los nOe que se indican en la figura 2.

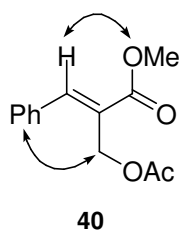


Figura 2

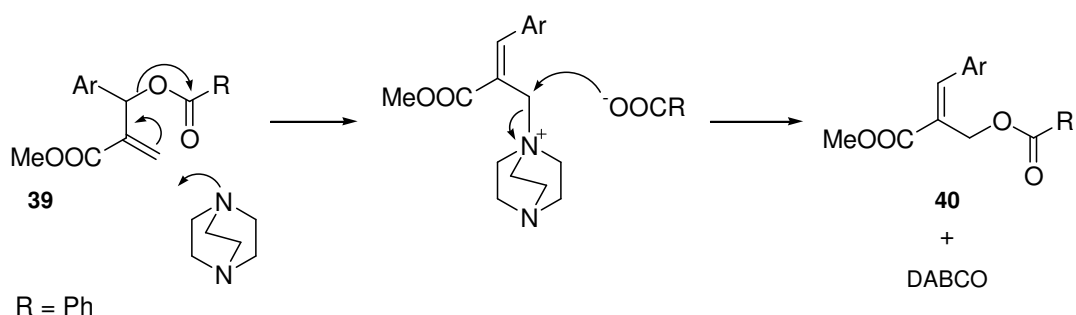
Los procedimientos descritos permiten obtener el derivado acetilado **B** con rendimientos aceptables y en algunos casos el **C**. No obstante, para generalizar la

²³¹ Foucaud, A.; El Guemmout, F. *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1989**, 403-408.

²³² a) Cope, A. C.; Foster, T. T.; Towle, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 3929-3934. b) Cramm, D. J.; McCarty, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5740-5745. c) Cope, A. C.; Ciganek, E.; Howell, C. F.; Schweizer, E. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4663-4669.

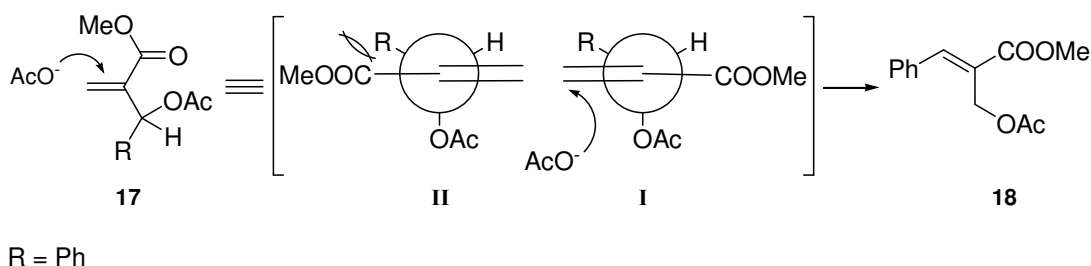
obtención de estos se desarrollarán métodos de isomerización, como se indica a continuación.

En la literatura se describe la obtención de **40** a partir de **39** por tratamiento de éste en medio heterogéneo con K_2CO_3 ó KF y en presencia de cloruro de trietilbencilamonio²²⁸ y alternativamente por tratamiento en medio homogéneo con DABCO a reflujo en THF.²³³ El estudio mecanístico que realizan indica que la reacción transcurre como se muestra en el esquema 17, inicialmente reacción $SN2'$ de la amina terciaria para dar lugar a la sal de amonio que experimenta reacción $SN2$ 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 acetoxi.



Esquema 17

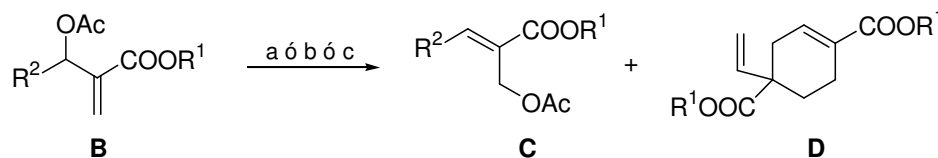
En nuestro caso a pesar de que **39** es el derivado que se obtiene inicialmente por acetilación del hidroxilo alílico con anhídrido acético, el isómero **40** se produce como consecuencia de una reacción de sustitución nucleofílica $SN2'$, del acetato generado con el intermediario **I**, en el que el grupo fenilo se sitúa en la zona que presenta menor impedimento, como se indica en las proyecciones de Newman del esquema 18, y así se obtiene el derivado con estereoquímica *E*.



Esquema 18

²³³ Mason, P. H.; Emslie, N. D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12001-12008.

En algunos casos es difícil conseguir el derivado acetilado con doble enlace trisustituido **C**, de modo que se decide ensayar diferentes reacciones de isomerización sobre los derivados acetilados **B**. Las condiciones de reacción utilizadas, así como los tiempos de reacción y los resultados se recogen en el esquema 19 y la tabla 3:



a: DABCO/THF; b: KF/Al₂O₃/BnN⁺Et₃Cl⁻; c: CsF/THF/BnN⁺Et₃Cl⁻; d: PdCl₂(MeCN)₂, THF; e: MgBr₂, THF.

Esquema 19

Tabla 3. Reacciones de isomerización.

Entrada	B/mmol	R ¹	R ²	tiempo	T ^a	B/%	C/%	D/%	E ^[f] /%
<i>Aductos derivados de aldehídos saturados</i>									
1	27/1.4 ^[b]	Me	Me	2h	reflujo	--	--	29/48	--
2	27/0.5 ^[b]	Me	Me	6h30min	reflujo	27/10	--	29/42	--
3	27/0.4 ^[c]	Me	Me	21días	t.a.	--	28/20	29/45	--
4	30/0.3 ^[c]	^t Bu	Me	46h	reflujo	30/80	31/5	--	--
5	33/0.1 ^[c]	Me		5 días	t.a.	--	--	--	--
6	33/0.4 ^[d]	Me		5 días	t.a.	--	--	--	50/26
7	33/0.2 ^[e]	Me		1 día	t.a.	--	--	--	51/58
8	43/0.1 ^[c]	^t Bu	EtOOC-	5 días	t.a.	43/5	52/17	--	--
<i>Aductos derivados de aldehídos insaturados</i>									
9	44/4.0 ^[c]	Me		3 días	t.a.	--	53/93	--	54/7
10	45/5.5 ^[c]	^t Bu		14 días	t.a.	45/40	55/40	--	--
11	46/0.5 ^[c]	Me		3 días	t.a.	--	56/85	--	--
12	47/1.4 ^[c]	^t Bu		5 días	t.a.	--	57/77	--	58/8
<i>Aductos derivados de aldehídos aromáticos</i>									
13	48/1.0 ^[c]	Me	fur-2-ilo	3h30min	reflujo	--	49/98	--	--

^[a] DABCO/THF. ^[b] KF/Al₂O₃/BnN⁺Et₃Cl⁻. ^[c] CsF/THF/BnN⁺Et₃Cl⁻. ^[d] PdCl₂(MeCN)₂, THF. ^[e] MgBr₂, THF.

^[f] Otros compuestos

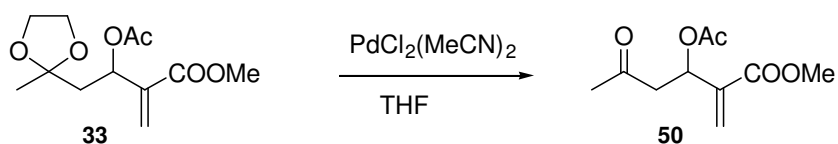
- Aductos derivados de aldehídos saturados:

Sobre el sustrato acetilado **27** se prueban diferentes condiciones de reacción (entradas 1-3) obteniéndose en todos los casos el producto de Diels-Alder **29**, siendo únicamente posible obtener un 20% del isómero acetilado **28** después de 21 días de reacción a temperatura ambiente.

Para el derivado **30**, en las condiciones descritas en la tabla se obtiene el isómero acetilado con doble enlace trisustituido **31** con muy bajo rendimiento (entrada 4).

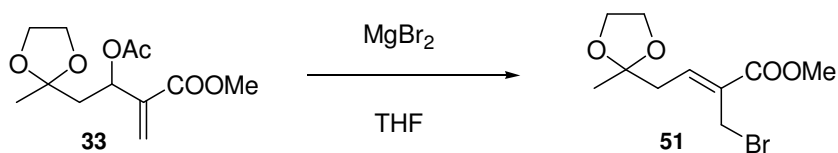
Cuando se trata el derivado **33** con CsF/THF/BnN⁺Et₃Cl⁻ se recupera el material de partida sin reaccionar. Por ello, se ensayan otras condiciones diferentes de reacción.

Así cuando se trata el acetato **33** con PdCl₂(MeCN)₂ en THF, en lugar de obtener el acetato con doble enlace trisustituido se obtiene el producto de desprotección **50**.



Esquema 20

Debido a estos resultados se ensaya la reacción del acetato **33** con MgBr₂ en THF, pero al igual que en el caso anterior no se obtiene el compuesto objetivo sino que conduce al derivado bromado reordenado **51**. El espectro de masas C₁₀H₁₅O₄NaBr: 301.0046 y los datos espectroscópicos, permiten deducir que se trata del derivado bromado con el doble enlace trisustituido.



Esquema 21

A pesar de ensayar diversas condiciones de reacción, no se consigue obtener el acetato con el doble enlace trisustituido, **34**.

- Aductos derivados de aldehídos insaturados:

Sin embargo, cuando los derivados acetilados derivados de aldehídos insaturados **44-47** (entradas 9-13) se hacen reaccionar con $\text{CsF/BnN}^+\text{Et}_3\text{Cl}^-$ se consiguen los derivados acetilados con el doble enlace trisustituido con muy buen rendimiento.

Pero además al tratar **44** con $\text{CsF/BnN}^+\text{Et}_3\text{Cl}^-$ (entrada 9) se obtiene un 93% del derivado acetilado trisustituido **53** y un 7% del compuesto acetilado **54** que posee estereoquímica (2*Z*,4*E*) de los dobles enlaces. Sucede lo mismo con **47** (entrada 12), obteniéndose un 77% del derivado acetilado **57** y un 8% del compuesto acetilado trisustituido **58** con estereoquímica (4*E*) del doble enlace.

- Aductos derivados de aldehídos aromáticos:

Por último, cuando se hace reaccionar el derivado **48** con $\text{CsF/BnN}^+\text{Et}_3\text{Cl}^-$ se obtiene el derivado acetilado con el doble enlace trisustituido **49** con un 98% de rendimiento.

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 derivados de aldehídos insaturados sólo tiene lugar cuando se emplean $\text{AcCl/Et}_3\text{N}$ como reactivos mientras que cuando se utiliza Ac_2O y piridina no se obtienen los resultados deseados.
- ✓ La mayoría de los compuestos son fácilmente reordenados dando lugar a los aductos acetilados con doble enlace trisustituido.

Una vez obtenidos los aductos de Baylis-Hillman y sus derivados se procede al estudio de su reactividad con los amiduros de litio quirales obtenidos previamente.

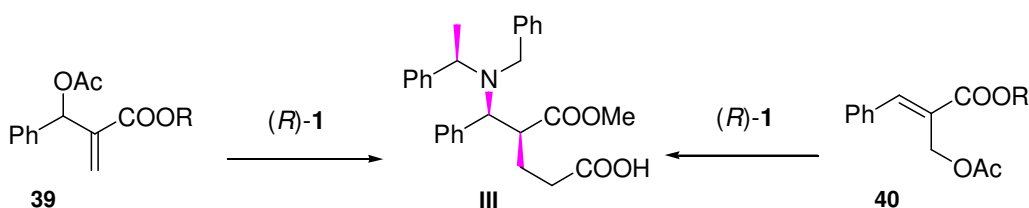
Capítulo II:

Reactividad de aductos de Baylis-Hillman acetilados con amiduros

II. REACTIVIDAD DE ADUCTOS DE BAYLIS-HILLMAN ACETILADOS.

Como 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 (cíclico o acíclico), del grupo protector del hidroxilo (derivado sililado o acetilado) e incluso del tamaño en los compuestos cíclicos. Pero lo 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.

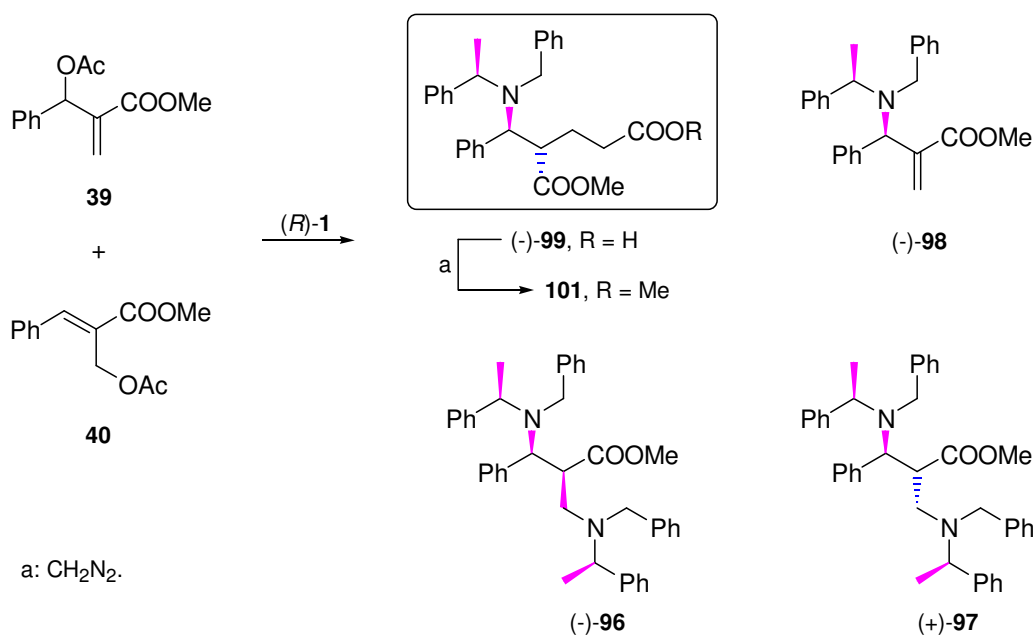
Por reacción de **39** con los amiduros quirales se obtiene con buen rendimiento y estereoselectivamente en un sólo paso de reacción, el δ -aminoácido **III**, el cuál además presenta una agrupación β -aminoéster.



Esquema 22

La obtención del ácido **III** como se indica en el esquema 22, 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*).

Cuando se realizó la adición del amiduro de litio quiral (*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 23:



Esquema 23

Tabla 4. Adición de *(R)*-1 a **39** y **40**.

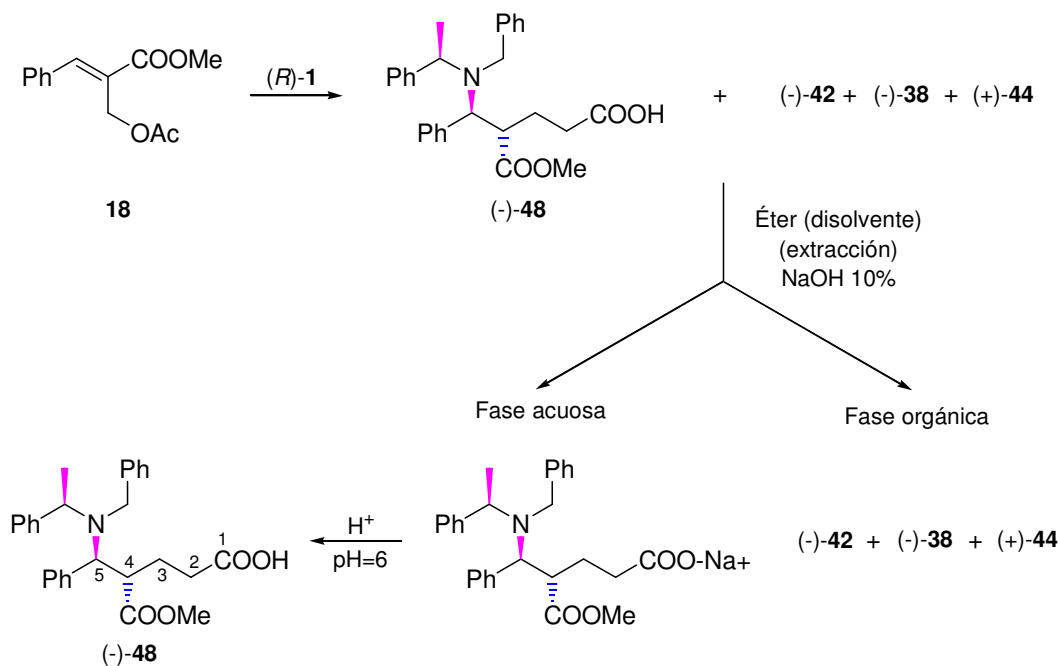
39 /mmol	40 /mmol	<i>(R)</i> -1/eq.	(-)- 99 /%	(-)- 96 /%	(+)- 97 /%	(-)- 98 /%
6.10 ⁻²	30.10 ⁻²	3.8	50	16	5	5
0.5	--	3.8	22	50	--	--
--	1.8	3.8	54	9	3	3

Como se indica en la tabla 4, por adición del amiduro sobre una mezcla de los acetatos **39/40** en relación 1:5, se obtiene además del producto de monoación (-)-**98** (5%) y la mezcla de productos de diación (-)-**96**/(+)-**97** en relación (3:1), un nuevo producto ácido (-)-**99** más polar, que por tratamiento con diazometano conduce al correspondiente diéster **101**. En su espectro de RMN ¹H se observan señales de dos singletes de los metilos de los grupos metoxicarbonilos a 3.23 y 3.66 ppm, correspondientes respectivamente al que ya existía en la molécula y al de nueva formación.

Si la reacción se realiza por adición sobre el derivado acetilado con doble enlace terminal **39**, se obtiene el producto de diación (-)-**96** (50%) como único diastereoisómero y un 22% del ácido anterior (-)-**99**.

En cambio cuando el sustrato es **40** se obtienen (-)-**98** (3%), (-)-**96**/(+)-**97**(12%) en relación 3:1 y un 54% de (-)-**99**. Los resultados obtenidos son congruentes con el hecho de que los compuestos (-)-**98** y *(R)*-1 forman el par “mismatched”. El compuesto (-)-**99** es el

diastereoisómero mayoritario y su estereoquímica es la que se muestra en el esquema.²³⁴ Además, resulta muy fácil su aislamiento pues dadas sus características ácidas se extrae con facilidad de la mezcla de reacción como se indica en el esquema 24, y se puede obtener con elevada pureza óptica (>95% e.e.) por purificación cromatográfica o cristalización normalmente en mezclas de hexano/éter.



Esquema 24

Los experimentos de correlación bidimensional homonuclear ^1H - ^1H (COSY) y heteronuclear ^1H - ^{13}C normal (HMQC) y a larga distancia (HMBC) de (-)-99 permiten corroborar su estructura y la asignación completa de sus datos espectroscópicos. Destacan las conectividades de uno 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 3 e indican la formación de un puente de hidrógeno intramolecular de ocho miembros entre el oxígeno carbonílico del éster y el hidrógeno del ácido.

²³⁴ Es relevante que se obtiene el mismo ácido que cuando se utiliza el acetato isómero 39, pero con mayor rendimiento, Aquí, previa a la reacción *dominó* (reordenamiento de Ireland-Claisen/Adición de Michael) ha ocurrido un reordenamiento de acetato alílico, como se comenta con detalle más adelante.

Al adoptar el ciclo la conformación que se indica, explica los nOes que se observan; las constantes de acoplamiento medidas para $H-3_A$, $H-3_B$, $H-4$ y $H-5$; y que el desplazamiento de $H-3_A$ (2.53 ppm) y $H-3_B$ (1.57 ppm) sea tan diferente debido al apantallamiento que experimenta este último por el grupo fenilo sobre $C-5$.

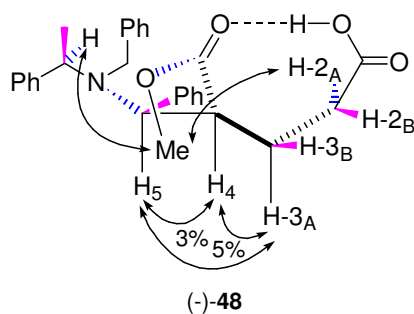


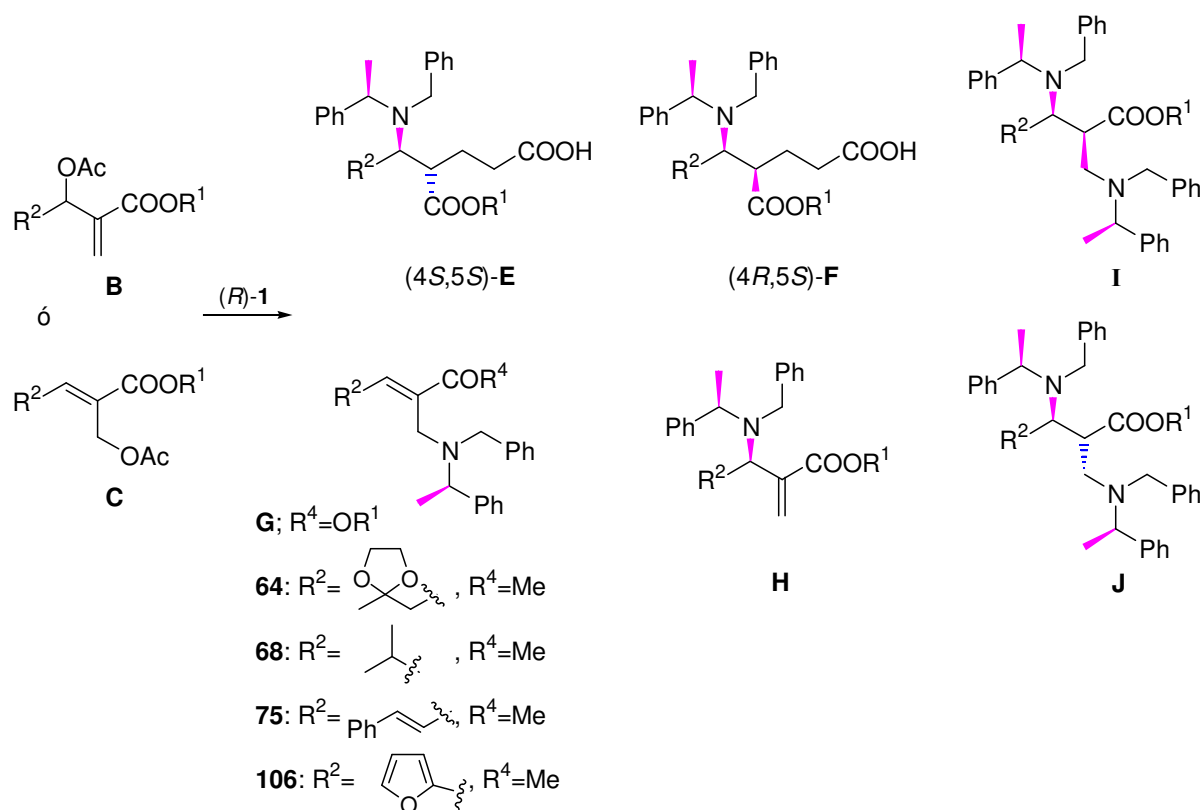
Figura 3

Teniendo en cuenta lo interesante de estos resultados, con los que se puede describir nuevas reacciones *dominó* (Ireland-Claisen/Adición de Michael y Reordenamiento acetato alílico/Ireland-Claisen/Adición de Michael), se decide completar el estudio de esta reactividad con los diferentes aductos de Baylis-Hillman obtenidos en el capítulo anterior, determinar el mecanismo de reacción y examinar su posible aplicación a la síntesis de productos naturales con importantes actividades biológicas.

II.1. Reactividad de Aductos de Baylis-Hillman con Amiduros de Litio.

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

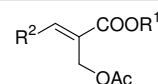
En el siguiente esquema se muestran los compuestos que se obtienen en las reacciones de adición asimétrica de (R)-**1** ó (S)-**1** tanto a los derivados de Baylis-Hillman acetilados como a los derivados acetilados reordenados. Los resultados obtenidos por adición a los aductos acetilados con el doble enlace terminal (**B**) se recogen en la tabla 5 y los resultados por adición a los acetatos con el doble enlace trisustituido (**C**) en la tabla 6:



Esquema 25

Tabla 5. Adición de (R)-1 ó (S)-1 al acetato con doble enlace terminal B.

Entrada	B	R ¹	R ²	E/% ^[c]	e.d./% ^[d,e]	G/%	I/%	J/%
<i>Aductos derivados de aldehídos saturados</i>								
1	27 ^[a]	Me	Me	(+)-59/5	N.D.	62/9	(+)-60/11	(+)-61/6
2	30 ^[a]	^t Bu	Me	(+)-63/23	N.D.	--	--	--
3	33 ^[b]	Me		--	--	66/6	--	--
4	36 ^[b]	Me		--	--	69/6	--	--
5	43 ^[a]	^t Bu	EtOOC-	--	--	--	--	--
<i>Aductos derivados de aldehídos insaturados</i>								
6	44 ^[a]	Me		--	--	75/18	74/3	73/3
7	46 ^[a]	Me		90/10	N.D.	--	--	--
8	47 ^[a]	^t Bu		94/10	N.D.	--	92/7	93/7
<i>Aductos derivados de aldehídos aromáticos</i>								
9	39 ^[a]	Me	Ph	(-)-99/22	85(>95)	100/2	(-)-96/50	(+)-97/2
10	41 ^[a]	^t Bu	Ph	(-)-103/38	>95(>95)	--	102/21	--
11	48 ^[a]	Me	fur-2-ilo	(-)-108/18	86(>95)	106/5	(-)-107/33	--

Tabla 6. Adición de (*R*)-**1** ó (*S*)-**1** al acetato con doble enlace trisustituido **C**.


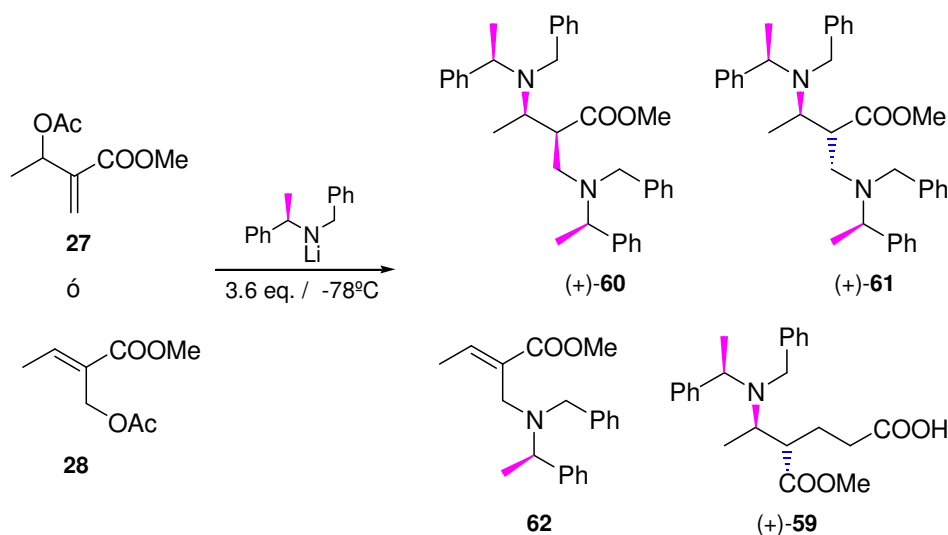
Entrada	C	R ¹	R ²	E/%. ^[c]	e.d./% ^[d,e]	G/%	I/%	J/%
<i>Aductos derivados de aldehídos saturados</i>								
1	28 ^[a]	Me	Me	(+)- 59 /8	N.D.	62 /9	(+)- 60 /3	(+)- 61 /4
2	31 ^[a]	^t Bu	Me	(+)- 63 /18	N.D.	--	--	--
3	37 ^[b]	Me		--	--	--	--	--
4	52 ^[a]	^t Bu	EtOOC-	--	--	--	--	--
<i>Aductos derivados de aldehídos insaturados</i>								
5	53 ^[a]	Me		(-)- 78 /38	25	--	76 /8	(-)- 77 /8
6	55 ^[a]	^t Bu		86 /29	--	--	84 /10	85 /10
7	56 ^[a]	Me	Ph—	90 /10	--	--	88 /6	89 /6
8	57 ^[a]	^t Bu	Ph—	94 /9	--	--	92 /9	93 /9
<i>Aductos derivados de aldehídos aromáticos</i>								
9	40 ^[a]	Me	Ph	(-)- 99 /54	89(>95)	(-)- 98 /3	(-)- 96 /9	(+)- 97 /3
10	42 ^[a]	^t Bu	Ph	(-)- 103 /56	>95(>95)	105 /1	102 /7	104 /2
11	49 ^[a]	Me	fur-2-ilo	(-)- 108 /32	72(>95)	--	(-)- 107 /9	(+)- 109 /12

^[a]Adición de (*R*)-**1**. ^[b]Adición de (*S*)-**1**. ^[c]Rendimiento del producto aislado. ^[d]Determinado por análisis espectroscópico de RMN ¹H referido a (4*S*,5*S*)-**E** sobre (4*R*,5*S*)-**F**. ^[e]Los valores del paréntesis se determinan después de cromatografía en columna y en algunos casos por cristalización en Hex/AcOEt.

II.1.1. Reactividad de Aductos de Baylis-Hillman derivados de aldehídos saturados con Amiduros de Litio.

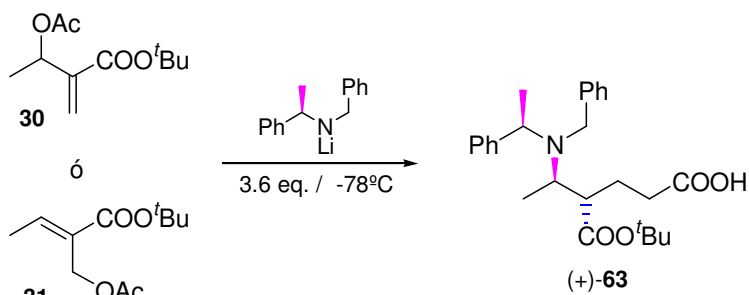
Cuando se realiza la adición de (*R*)-**1** sobre **27** (entrada 1, tabla 5) y **28** (entrada 1, tabla 6) por separado se obtienen mezclas complejas de reacción de las cuales se aíslan después de cromatografía en columna sobre sílice “flash” el compuesto ácido (+)-**59**, los productos de diadición (+)-**60** y (+)-**61** y el producto de monoaddición **62**. No se observa diferencia de reactividad entre el acetato **27** y su isómero reordenado **28**, y además el producto esperado de la reacción *dominó* (+)-**59** se obtiene con muy bajo rendimiento. Esto puede deberse a la presencia del grupo alquilo en la posición 3 y provocar, por tanto, reacciones de desprotonación, así como al tratarse de un éster metílico puede verse favorecida la adición 1,2.²³⁵

²³⁵ Davies, S. G.; Garrido, N. M.; Kruchinin, D.; Ichihara, O.; Kotchie, L. J.; Price, P. D.; Mortiner, A. J. P.; Russell, A. J.; Smith, A. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1793-1811.



Esquema 26

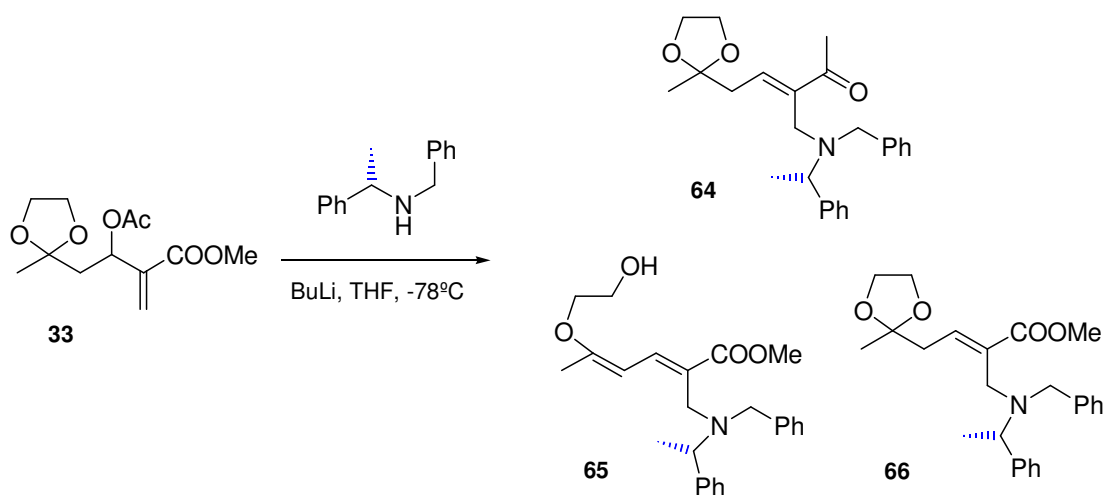
Por tanto se decide sintetizar el aducto **30** que posee un éster *tert*-butílico, que aumenta el volumen del éster impidiendo la adición 1,2 y se comprueba así su reactividad. Una vez obtenidos los derivados acetilados **30** y **31** se lleva a cabo la reacción de adición de (*R*)-**1** sobre cada uno de ellos por separado (entradas 2, tablas 5 y 6), obteniendo en ambos casos mezclas complejas de reacción que se cromatografían sobre sílice “flash”. Sólo es posible aislar el compuesto ácido **(+)-63**, pero además, se identifican en las diferentes fracciones de la cromatografía productos de mono y diadición.



Esquema 27

Aunque en ambos casos se obtiene el producto resultante de la reacción *dominó* **(+)-63** los rendimientos no son los esperados, por tanto se decide proseguir el estudio de la reactividad con otros aductos sintetizados previamente.

Se continúa el estudio de la reactividad con el aducto de Baylis-Hillman **33** con (*S*)-**1**, el cual presenta el grupo cetónico protegido en forma de dioxolano muy interesante para nuestro objetivo en la síntesis de **(+)-febrifugina**.



Esquema 28

De la mezcla compleja de reacción se aíslan tres productos en los que ha tenido lugar la monoación del amiduro, como son: la metil cetona conjugada **64**, el éster metílico $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -diinsaturado **65** y el éster metílico α,β -insaturado **66**, con 17, 24 y 6 % de rendimiento respectivamente.

En los espectros ^1H y ^{13}C de estos compuestos son muy similares las señales de la agrupación *N*-bencil-*N*-(α)-metilbencilamina (fig.4) indicando que los tres productos son el resultado de la reacción $\text{S}_{\text{N}}2'$ por parte del amiduro aproximándose al doble enlace terminal, con eliminación del acetoxilo.

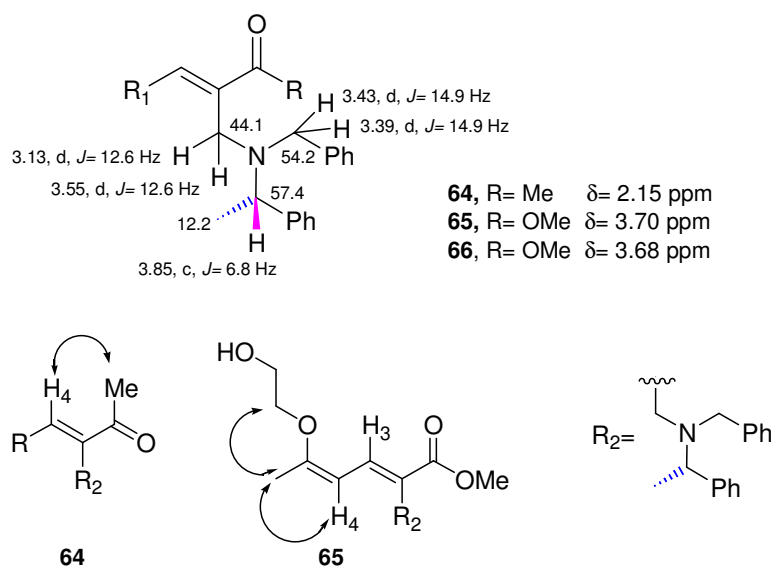
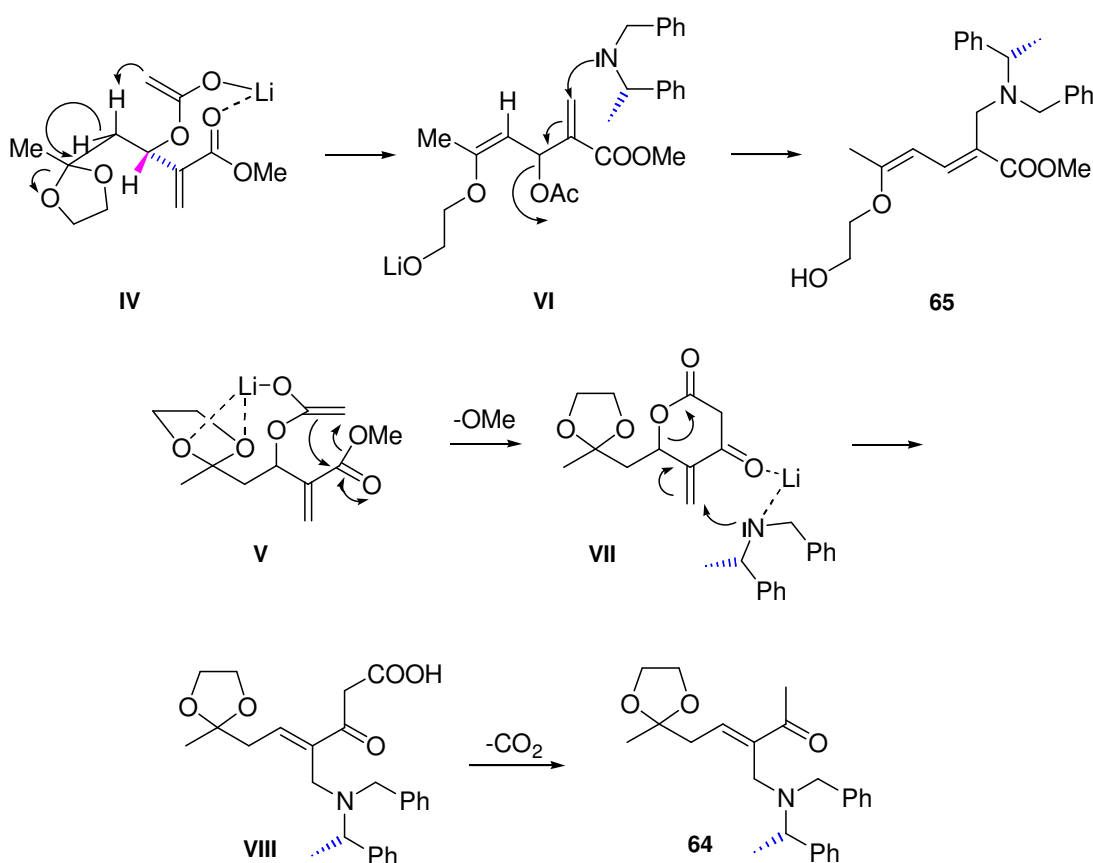


Figura 4

Para **65** se deduce una estereoquímica *2E,4Z* para los dobles enlaces, dado el desplazamiento químico de *H-3* ($\delta = 7.73$ ppm) y los nOes (fig.4) observados entre *H-4* y el metilo C-6 que indica su disposición *cis*.

La estereoquímica *E* del doble enlace en **66** y **64** se deduce del desplazamiento químico del hidrógeno olefínico β al carbonilo a 6.82 y 6.64 ppm respectivamente, y por el nOe observado en **64** entre *H-4* y el metilo α -cetónico, a la vez que fija la conformación *s-trans* del carbonilo conjugado.

Los estados de transición **IV** y **V** (esquema 29), ambos formados por la abstracción del protón ácido del grupo acetoxilo por parte de la base (que es el requerido para el reordenamiento de Ireland-Claisen objetivo), como se indica en el esquema 29 explican la formación de **64** y **65** respectivamente.

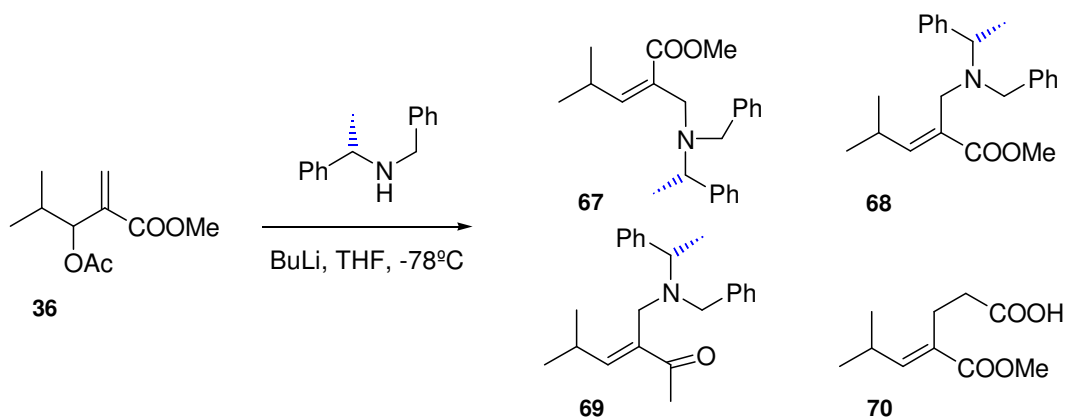


Esquema 29

El primero (**IV**) evoluciona abstrayendo un hidrógeno del carbono adyacente (C-4) a través de un estado cíclico de 6 miembros y eliminación antiperiplanar del alcóxido, por parte del anión generado para dar **VI** que por posterior reacción S_N2' por parte del amiduro da lugar a **65**.

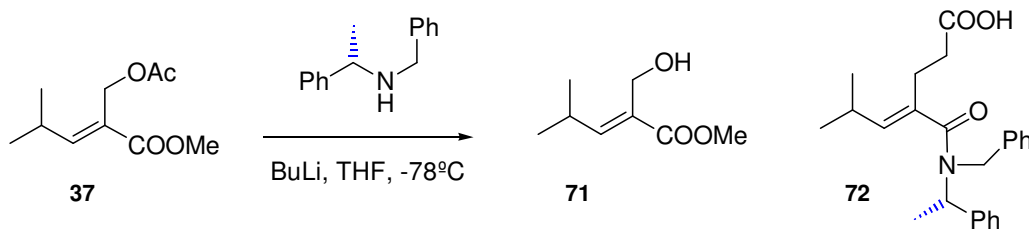
El segundo (**V**) encuentra más favorable la adición al metoxicarbonilo para formar la oxolactona insaturada **VII**, que puede experimentar la reacción S_N2' comentada produciendo **VIII**, un β -cetoácido que en el proceso puede descarboxilarse para dar la metilcetona **64**.

Para tratar de observar la tendencia de forma generalizada en la reactividad de aductos de Baylis-Hillman derivados de aldehídos saturados, se estudia el comportamiento de los acetoxiderivados **36** y **37** con (*S*)-**1**, como se detalla a continuación. En la reacción de **36** con (*S*)-**1** se obtiene una mezcla compleja de la que se separan por cromatografía en columna los siguientes compuestos: los productos de monoación **67** y **68** con estereoquímica *Z* del doble enlace [5.71 (1H, d, $J= 9.6$ Hz, *H*-3)] y *E* [6.54 (1H, d, $J= 10.4$ Hz, *H*-3)] respectivamente, la metilcetona α,β -insaturada **69** y el derivado de la reacción de reordenamiento de Ireland-Claisen **70**, en el que no se ha producido la posterior adición de Michael del amiduro, probablemente por ser un compuesto disustituido en γ que dificulta la aproximación del reactivo a la posición β .



Esquema 30

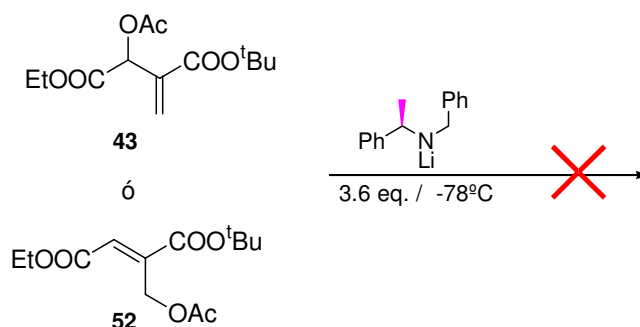
La adición de (*S*)-**1** al acetoxiderivado reordenado **37** permite aislar de la mezcla de reacción el producto de partida (9%) junto con el hidroxiderivado **71** (10%) donde se ha producido la hidrólisis selectiva del acetato, probablemente en el proceso de neutralización de la reacción y la amida **72** en un 35% de rendimiento.



Esquema 31

En este caso el acetato reordenado experimenta la reacción de reordenamiento de Ireland-Claisen con mejor rendimiento, pero aquí, como se ha comentado al estar impedida la adición de Michael en posición β , dado la disustitución en γ se produce la reacción de adición 1,2 del amiduro al grupo metoxicarbonilo, obteniéndose la amida.²³⁶

Finalizamos el estudio de la reactividad de aductos de Baylis-Hillman derivados de aldehídos saturados haciendo reaccionar los acetoxiderivados **43** y **52** con (*R*)-**1**. Tanto en la reacción de **43** como en la de **52** con (*R*)-**1** se obtiene una mezcla compleja de la que no se identifica ningún compuesto procedente de la reacción *dominó*.

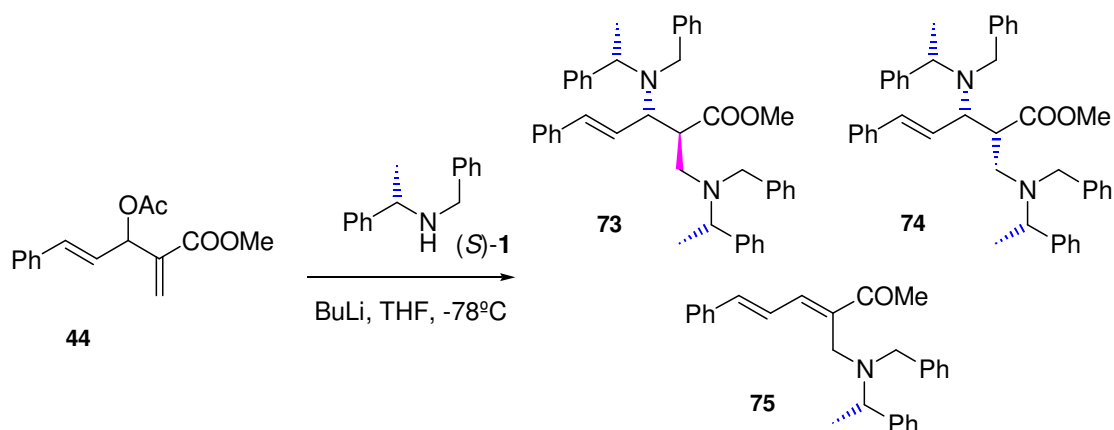


Esquema 32

II.1.2. Reactividad de Aductos de Baylis-Hillman derivados de aldehídos insaturados con Amiduros de Litio.

Dada la facilidad para obtener los aductos de Baylis-Hillman derivados del aldehído cinámico **44** ó **55** con el grupo acetato reordenado, y por presentar una funcionalización tan sugerente, se decide estudiar en este apartado la reactividad de estos derivados.

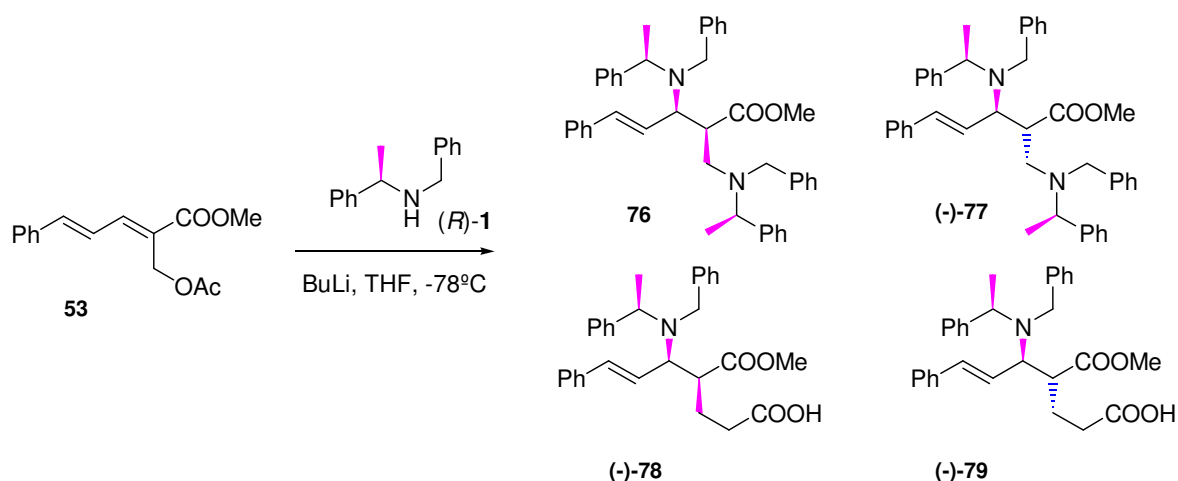
²³⁶ Davies, S. G.; Garrido, N. M.; Kruchinin, D.; Ichihara, O.; Kotchie, L. J.; Price, P. D.; Price Mortimer, A. J.; Russell, A. J.; Smith, A. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1793.



Esquema 33

La adición de *(S)*-**1** al aducto **44** produce una mezcla compleja de reacción de la que se aíslan después de sucesivas cromatografías en columna los productos de diadición **73** y **74** (12%) en relación 1:1 y la metilcetona **75** (25%).

Al igual que en un trabajo llevado a cabo previamente en nuestro grupo de investigación en el que se estudia la reactividad de derivados de Baylis-Hillman obtenidos a partir del benzaldehído, aquí el acetato reordenado **53** por reacción con *(R)*-**1** permite obtener con muy buen rendimiento (60%) el derivado de la reacción *dominó* iniciada por reacción de reordenamiento de acetato alílico, seguido de un reordenamiento de Ireland-Claisen y posterior adición estereoselectiva de Michael, pero se obtienen dos diastereoisómeros, el *sin* **78** y el *anti* **79** en relación 1.75:1. Además se obtienen los productos de diadición **76** y **77** *sin/anti* (16%) en relación 1:1.



Esquema 34

En una reacción paralela sin cambio aparente en las condiciones de reacción se obtienen únicamente (-)-**78** y (-)-**79** con 51 y 31% de rendimiento respectivamente, sin que se detecte en el crudo de reacción los productos de diadición.

- **Determinación de la estereoquímica.**

La determinación de la estereoquímica de los productos resultantes de la reacción *dominó* se lleva a cabo mediante:

- Patrón de asignación.

Los espectros de RMN ^1H de los productos de diadición **76** y (-)-**77** muestran una multiplicidad y desplazamiento para los hidrógenos olefinicos muy diferente en **76**: 6.20-6.40 (2H, m, sistema complejo) y en (-)-**77**: 5.84 (1H, dd, $J= 15.8$ y 10.1 Hz, *H-4*), 6.25 (1H, d, $J= 15.8$ Hz, *H-5*), en este caso características de un enlace *trans*, lo que indujo a pensar en un principio que **76** era el isómero con estereoquímica *Z*, a pesar de que era dudoso desde el punto de vista mecanístico que este doble enlace interviniese en la reacción.

Situación idéntica respecto a RMN ^1H del sistema olefinico, se observa para los isómeros ácidos (-)-**78** y (-)-**79** (figura 5).

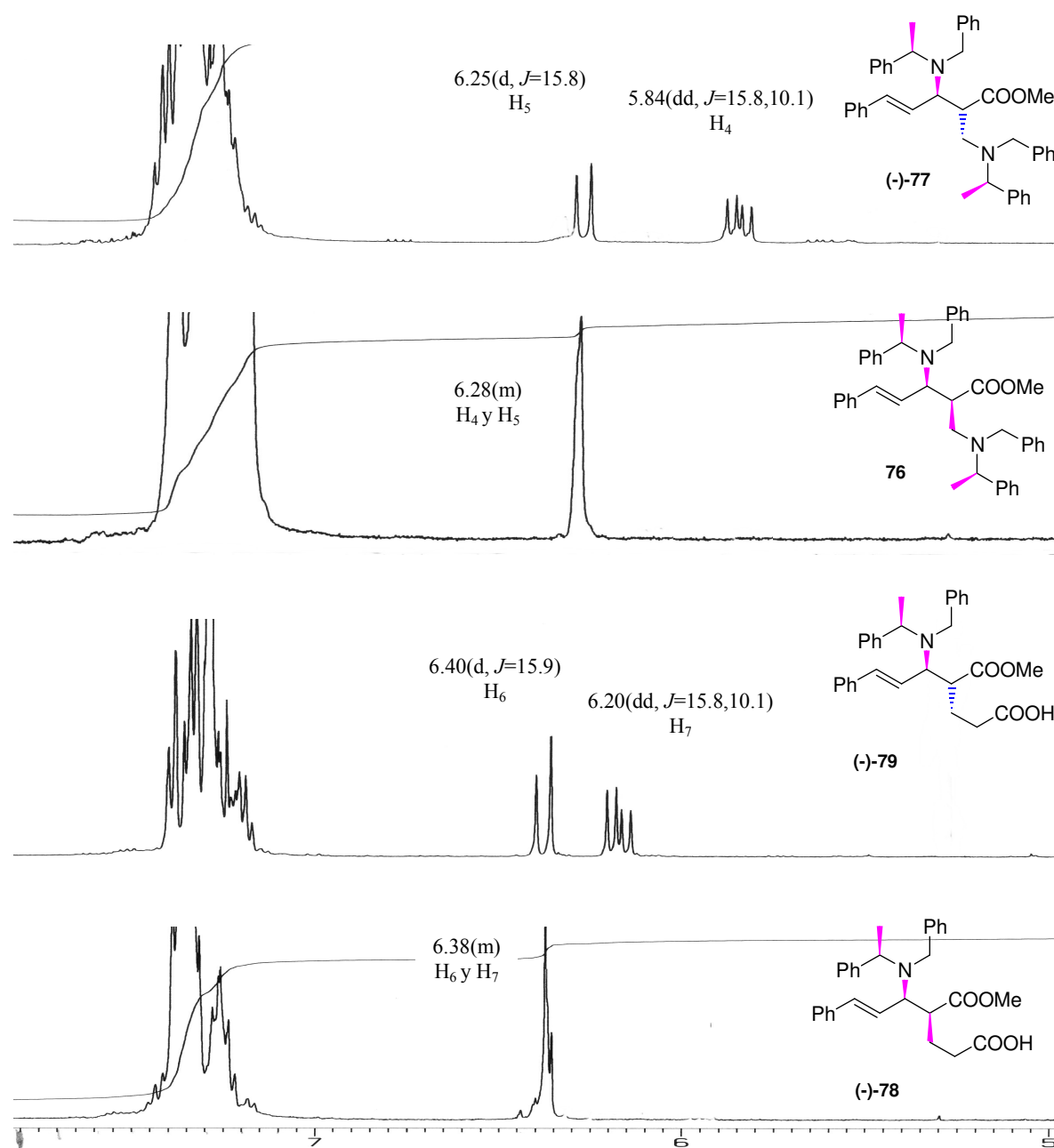


Figura 5

No obstante, la estereoquímica se establece por comparación con los productos obtenidos en un trabajo anterior²³⁷ donde se controla la estereoquímica de los 2 centros estereogénicos del sistema de la figura 6, y se establece un patrón de asignación (figura 8) que permite distinguir los derivados *sin* y *anti* disustituidos en 2 y 3 observando el

²³⁷ “Metodología y Aplicación de la Reactividad de aductos de Baylis-Hillman con amiduros de litio quirales”. Mercedes García García. Tesis, Salamanca 2006.

desplazamiento y multiplicidad de señales características, especialmente afectadas por el topismo²³⁸ de la conformación preferente.

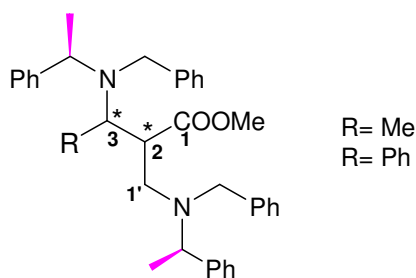


Figura 6

Las constantes de acoplamiento y desplazamiento de los hidrógenos especialmente los de la posición 1' para los fenilvinilderivados permiten deducir, como se indica en las proyecciones de Newman de la figura 7, la conformación más estable para los dos diastereoisómeros; dada la dificultad de giro de los enlaces C2-C3 y C2-C1' debido al gran volumen de los sustituyentes, presentando en definitiva atropoisomería.²³⁹

Las proyecciones dibujadas explican la multiplicidad observada para los hidrógenos implicados y que $H-1'_A$ esté tan desapantallado en **76** por estar eclipsado (**X**) con el grupo metoxicarbonilo y afectado por su cono de anisotropía y en (-)-**77** esté muy apantallado por ser *anti* respecto del éster (**XII**).

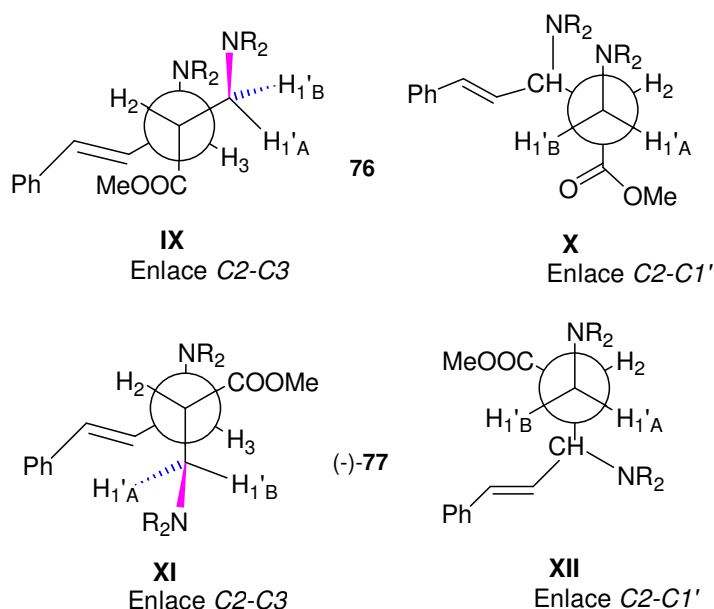


Figura 7

²³⁸ Hanson, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 2731. b) Mislow, K.; Siegel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3319.

²³⁹ Adams, R.; Yuan, R. C. *Chem. Rev.* **1933**, 12, 261.

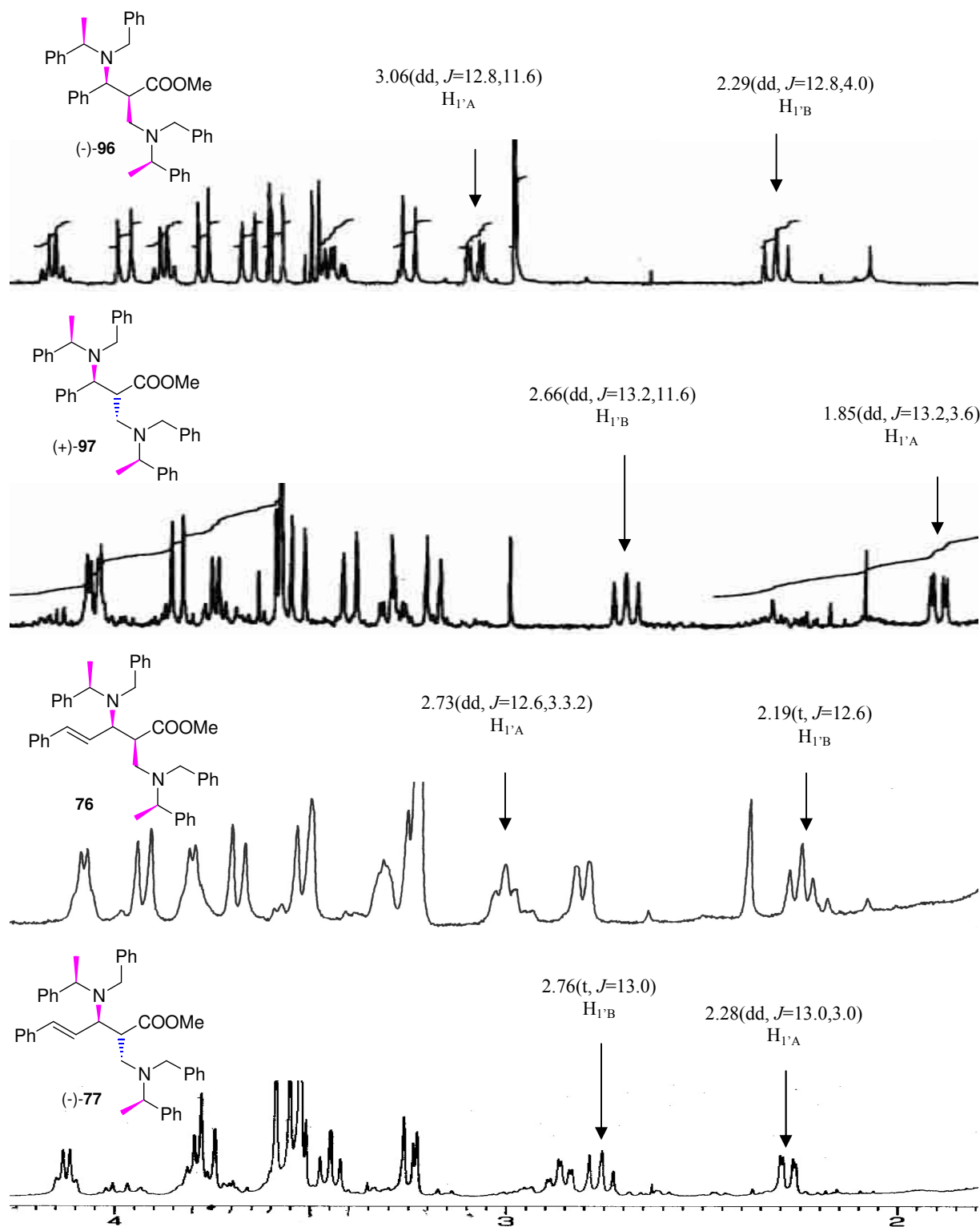


Figura 8

En la figura 9 se muestran los modelos de bolas y CPK de las estructuras de mínima energía obtenidas para los isómeros **76** y (-)-**77**.*

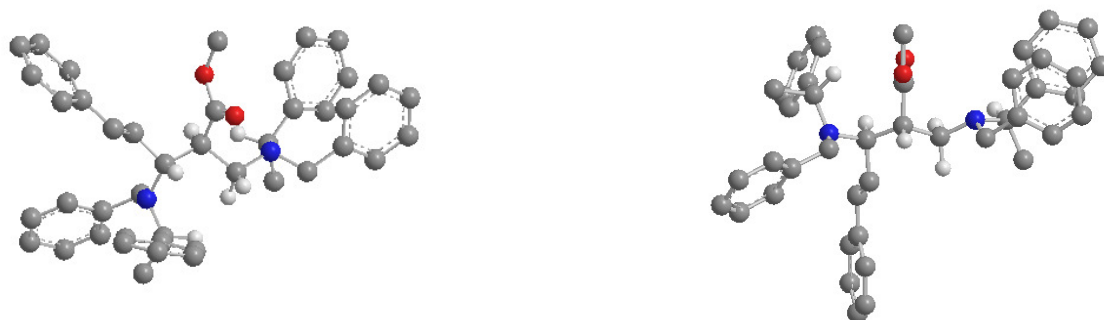


Fig. 9a Modelo de bolas de **76** y (-)-**77**.



Fig. 9b Modelo CPK de **76** y (-)-**77**.



Figura 9

La estereoquímica de (-)-**78** se asigna *sin* y la de (-)-**79** *anti* en consonancia con las similitudes observadas con los productos de diadición (figura 8) y se demuestra por su transformación en otros derivados (*vide infra*). En la figura 10 se muestra las estructuras de mínima energía obtenidas* para los isómeros de diadición **76** y (-)-**77** y los ácidos (-)-**78** y (-)-**79**; en los derivados *sin* se observa como el hidrógeno olefínico β respecto del fenilo conjugado, se encuentra afectado por el cono de desapantallamiento de uno de los anillos

* Optimizada con el método semiempírico PM3, para cada rotación de 10° del ángulo diedro C1-C2-C3-C4 en **76** y (-)-**77** realizados con el programa Chem3D Ultra "The Molecular Modelling System". Cambridge Scientific Computing.

* Optimizada con el método semiempírico PM3, para cada rotación de 10° del ángulo diedro C6-C5-C4-COOMe para (-)-**78** y (-)-**79**.

aromáticos del auxiliar quiral, provocando que su desplazamiento sea por tanto igual que el del otro hidrógeno olefínico. Esto no ocurre en los derivados *anti*.

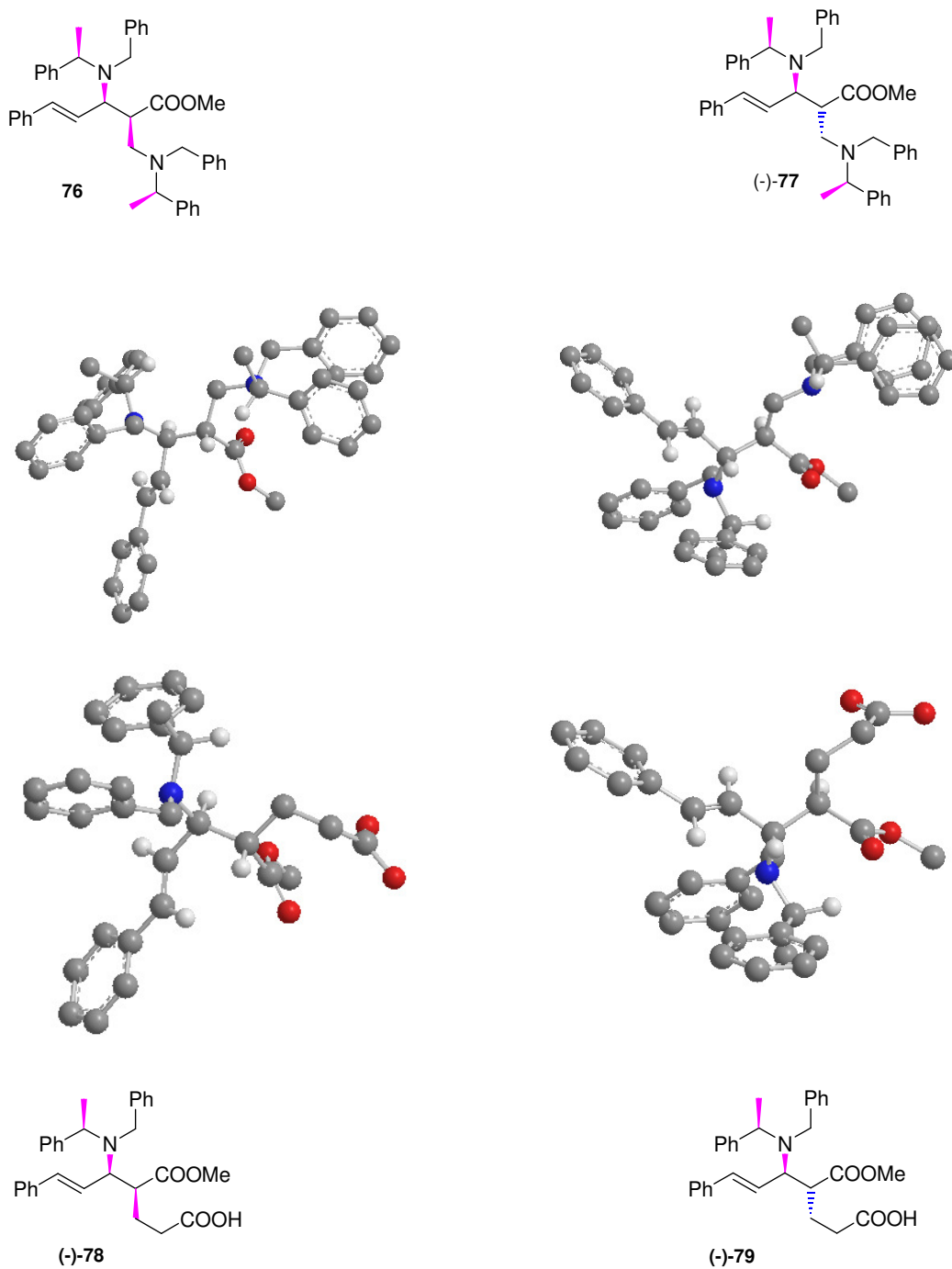
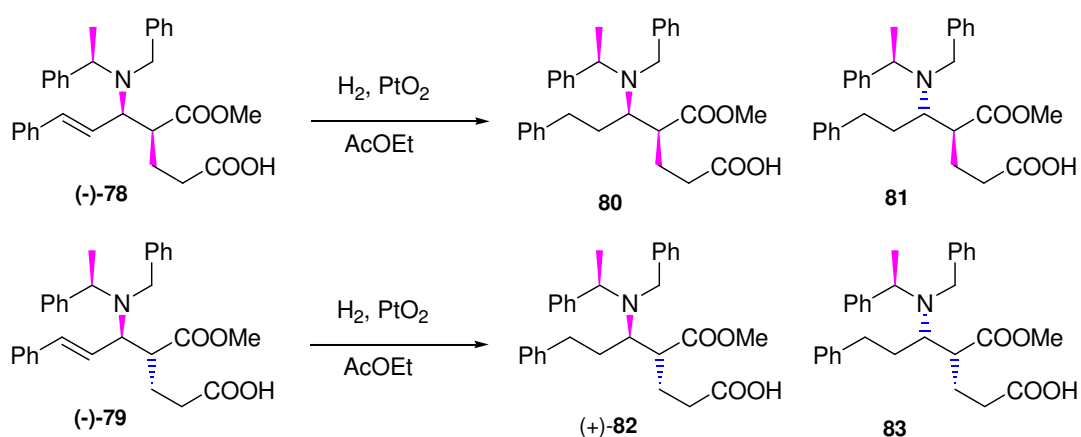


Figura 10

○ Reacción de Hidrogenación del doble enlace de los ácidos (-)-78 y (-)-79.

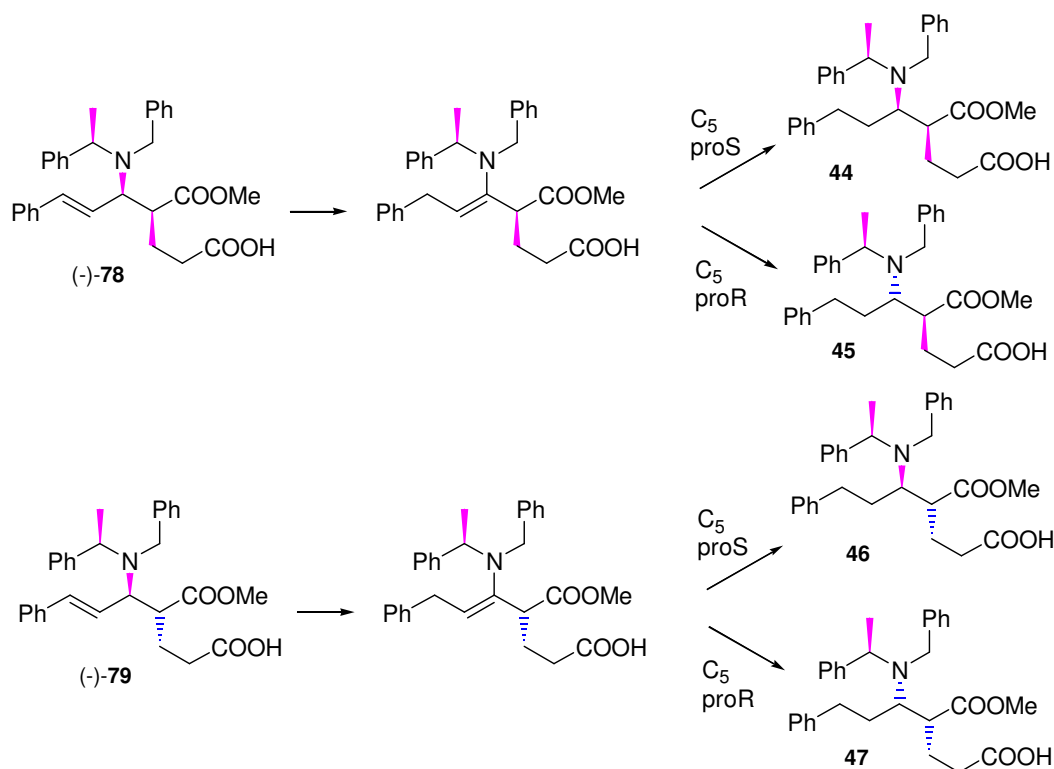
Cuando se obtuvieron los aductos (-)-78 y (-)-79 de la reacción *dominó* de reordenamiento de Ireland-Claisen y posterior adición de Michael, inicialmente dadas las características tan diferenciadas de las señales del sistema olefinico, como se ha comentado anteriormente, se pensó en la posibilidad de la presencia de los isómeros *Z* y *E*, por lo que una hidrogenación del doble enlace conduciría al mismo compuesto. Sin embargo, por hidrogenación de la mezcla de (-)-78 y (-)-79 (1.7:1) en presencia de PtO₂ como catalizador se obtiene una mezcla muy compleja de reacción. Por ello, se decide realizar la reacción de cada isómero por separado.



Esquema 35

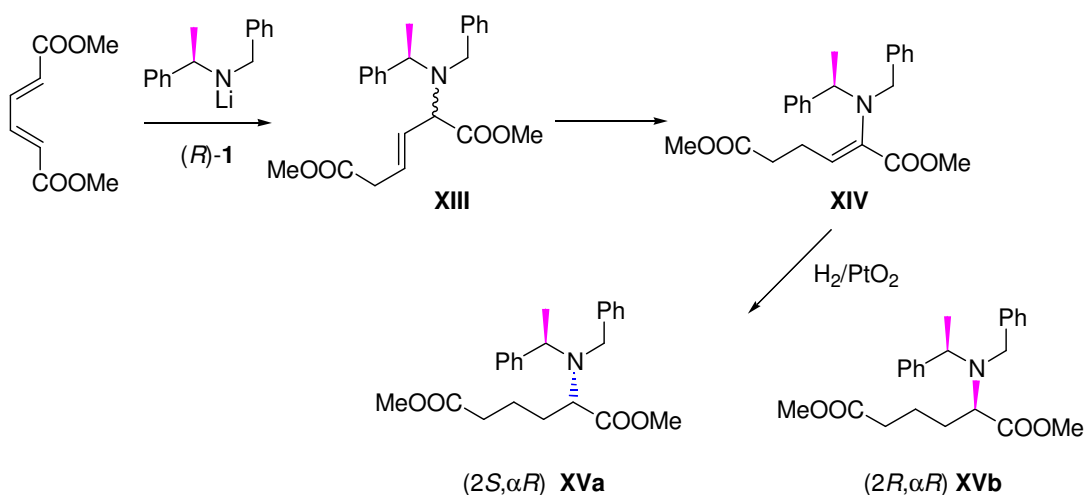
Cuando se realiza la hidrogenación del isómero *sin*, (-)-78, se obtiene la mezcla de epímeros en C-5, 80 y 81 con 39% y 11% respectivamente. De igual manera, la hidrogenación del isómero *anti* (-)-79, que conduce a la mezcla de epímeros (+)-82 y 83 con un 41% y 9% de rendimiento respectivamente.

La existencia de 4 diastereoisómeros corrobora la asignación estereoquímica de (-)-78 y (-)-79. La epimerización en esta reacción es debida al reordenamiento del doble enlace hasta la correspondiente enamina y a la posterior entrada del hidrógeno por cada una de las caras del sustrato, dando lugar a los diferentes estereoisómeros como se indica en el siguiente esquema.



Esquema 36

Se había observado algo similar en un trabajo anterior²⁴⁰ donde por adición de (*R*)-1 a (*E,E*)-hexa-2,4-dienoato de dimetilo se obtiene el α -aminodiéster **XIII**, la tautomería del doble enlace a la enamina se produce simplemente cuando se encuentra disuelta en CHCl_3 y por reacción de hidrogenación se obtiene la mezcla de epímeros **XVa** y **XVb** en relación 3:1.



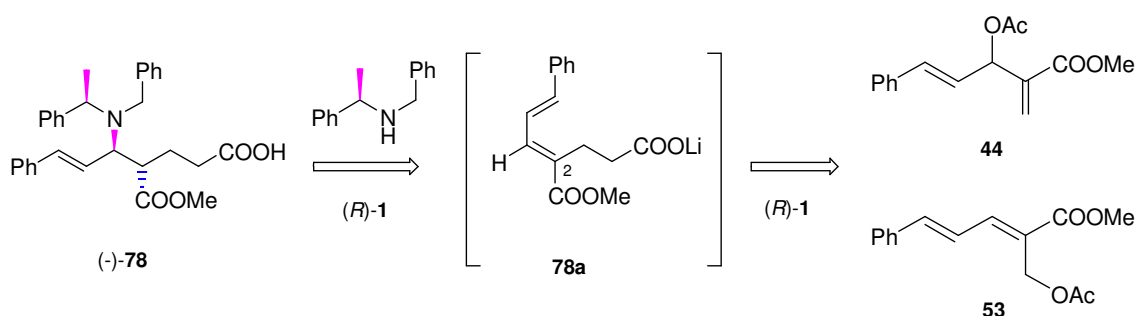
Esquema 37

²⁴⁰ "Metodología y Aplicación de la Reactividad de Diésteres Diinsaturados con Amiduros de Litio Quirales". Sara Hernández Domínguez, Tesis Doctoral. Salamanca 2001.

La asignación estereoquímica de los diastereoisómeros **80-83** se ha realizado por comparación de sus datos espectroscópicos con los de **XVa** y **XVb**.

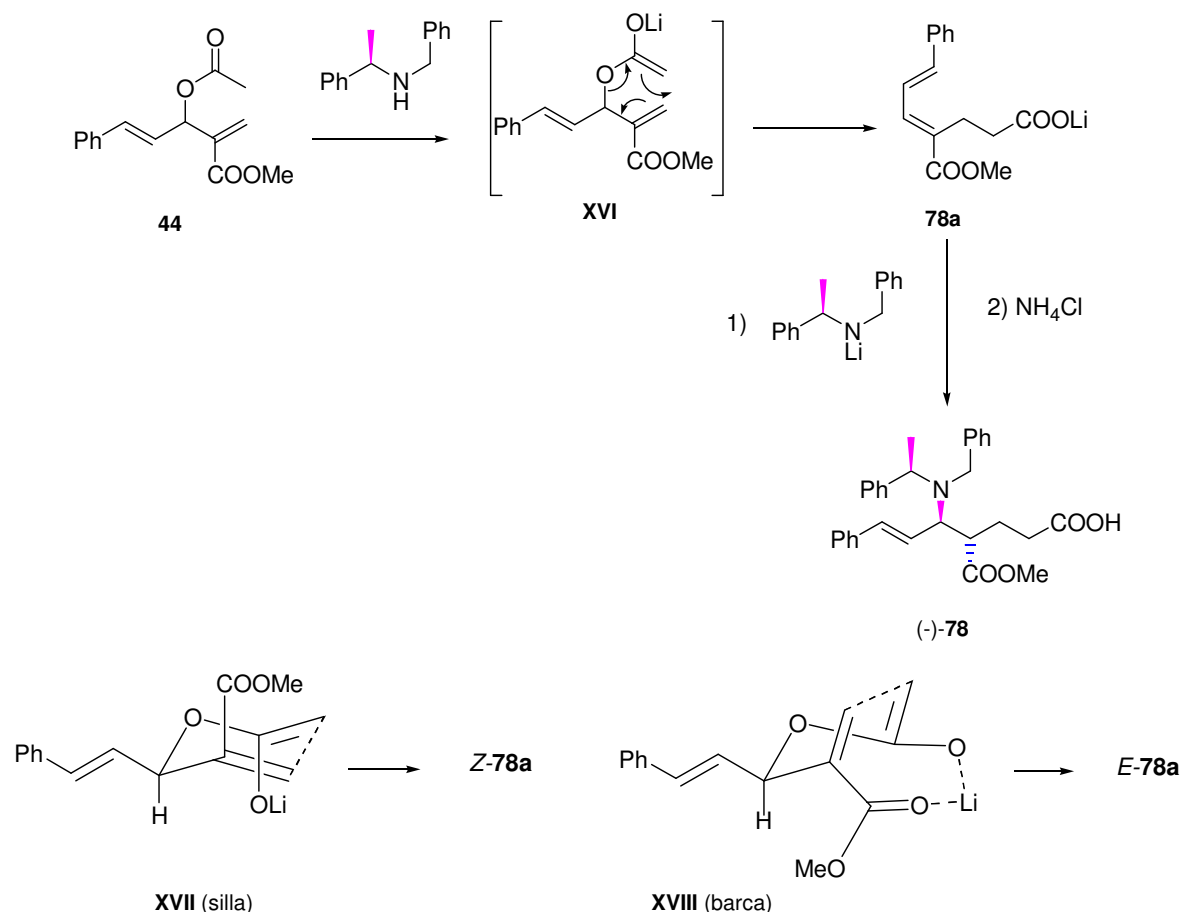
- **Mecanismo de Reacción.**

Basándose en el precedente de un trabajo anterior y una vez establecida la estructura del compuesto (-)-**78**, se deduce que este compuesto tiene como precursor al carboxilato **78a** (esquema 38) que cuenta con una agrupación de aceptor de Michael con un grupo carboxietilo en posición 2, y que se genera a partir de los acetatos **44** y/o **53** por tratamiento básico.



La obtención de **78a** a partir de **44** se puede explicar fácilmente por una reacción de reordenamiento de Ireland-Claisen²⁴¹ (esquema 39), pero paradójicamente es **53** el que produce con buen rendimiento el derivado del reordenamiento (-)-**78**.

²⁴¹ Ireland, R.E.; Mueller, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897-5898.



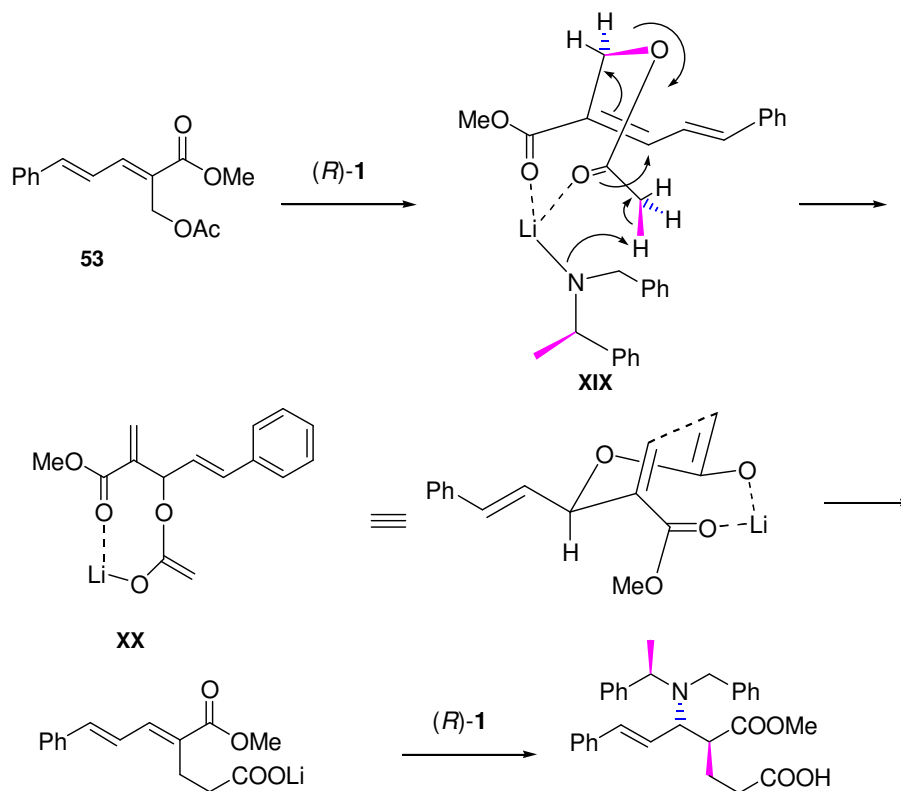
Esquema 39

El estado de transición **XVIII** del enolato **XVI**, está favorecido por dos razones:

- el grupo metoxicarbonilo se aleja del grupo fenilo voluminoso con la consiguiente relajación estérica y
- permite la quelatación del litio con el oxígeno carbonílico del grupo metoxicarbonilo. Esto explica que se obtenga la estereoquímica *E* necesaria para experimentar la adición estereoselectiva de Michael.

El hecho de la reactividad tan diferente que presentan los acetatos **44** y reordenado **53**, se explica cómo se indica en el esquema 40. El amiduro de litio derivado de (*R*)-**1** al quelatarse con el oxígeno carbonílico de **53** orienta al grupo acetoxilo en un estado tricoordinado con el litio que provoca la abstracción de un hidrógeno del metilo del acetato (intermedio **XIX**). El oxígeno aniónico generado está próximo al doble enlace para producir un reordenamiento que proporciona el enolato del compuesto **53** (intermedio **XX**), que al estar ya formado se reordena rápidamente, antes de la adición del amiduro. A

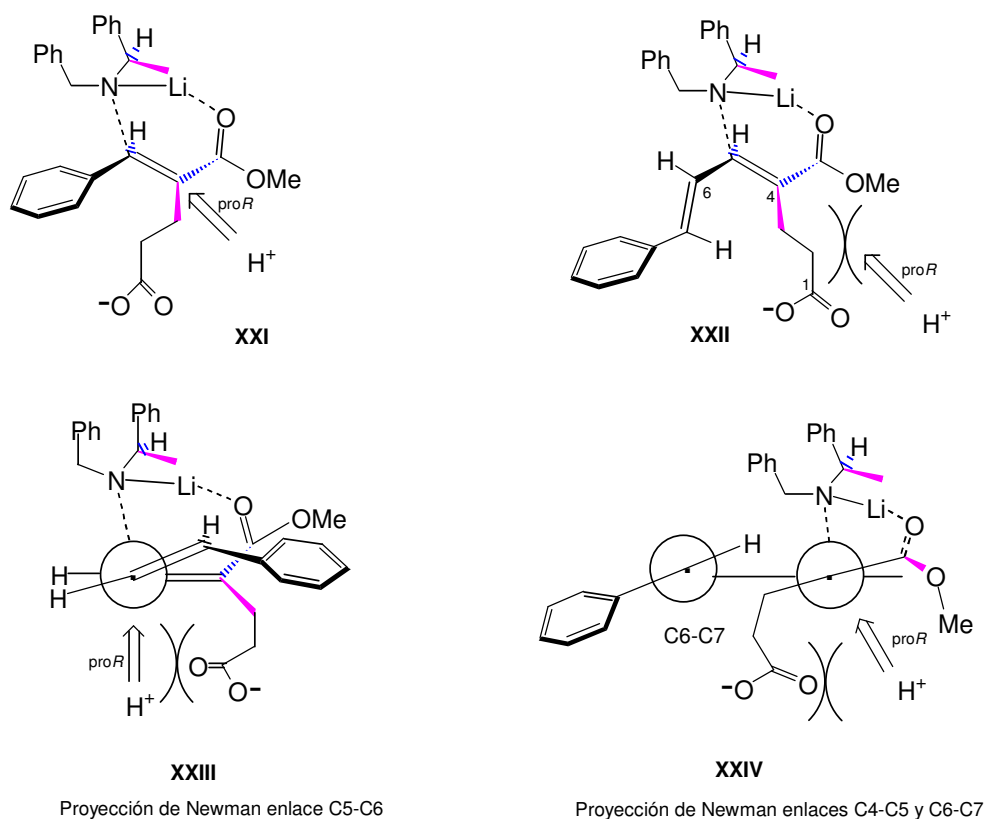
diferencia de cuando ocurre la adición directa del amiduro sobre **44** que es más rápida la adición que la desprotonación del acetato, lo que justifica los resultados obtenidos. Este reordenamiento aniónico *O,O*-alílico ha sido también observado en un sistema bis-alílico éster por el profesor McIntosh.²⁴²



Esquema 40

La diferente estereoselectividad observada en la adición de (*R*)-**1** a 2-acetoximetil-3-fenil-prop-2-enoato de metilo y a 2-acetoximetil-5-fenil-penta-2,4-dienoato de metilo **53** (esquema 41), puede deberse a que en el primero, la estructura del electrófilo es prácticamente plana (**XXI**) y tienen lugar la adición del amiduro y posteriormente la entrada del electrófilo por diferentes caras y la reacción es totalmente estereoselectiva (e.d.>95%). En el segundo caso la aproximación del amiduro a través de la conformación *s-cis* del enoato provoca que el dieno también se disponga *s-cis* (**XXII**) para facilitar la entrada del amiduro. El enlace σ C3sp²-C4sp² debe estar parcialmente girado (**XXIII**), evitando la coplanaridad de los enlaces π de los dos dobles enlaces, lo que provoca que el carboxilato se proyecte hacia la cara pro*R* de C-4, explicando la competencia con la protonación de este centro para dar los diastereoisómeros (-)-**78** y (-)-**79**, que se pueden separar fácilmente por cromatografía de columna.

²⁴² Prof. Matthias C. McIntosh *et al*; comunicación personal.

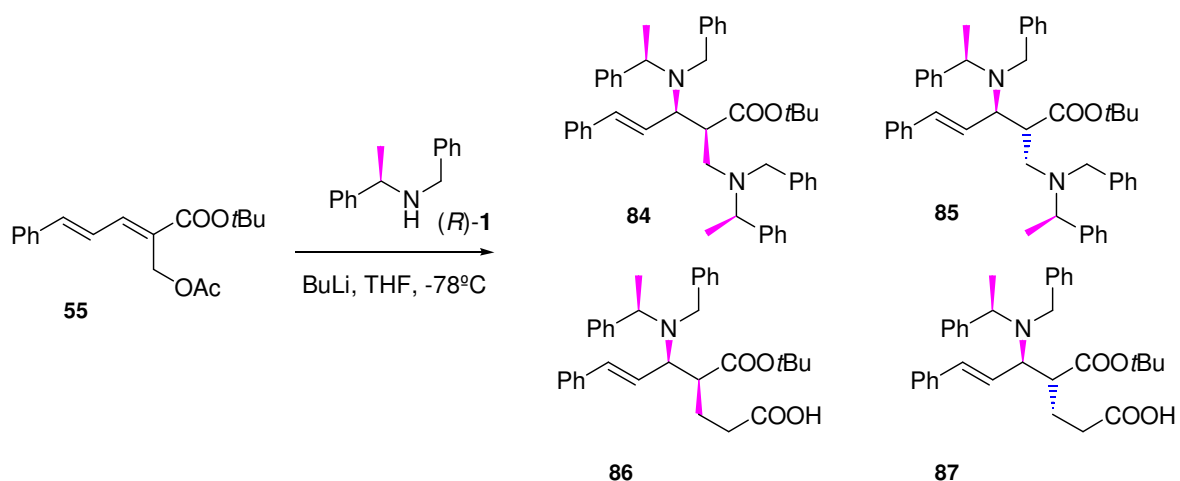


Esquema 41²⁴³

Una vez analizado el mecanismo de reacción se continúa el estudio de la reactividad de aductos de Baylis-Hillman derivados de aldehídos insaturados con amiduros de litio quiral.

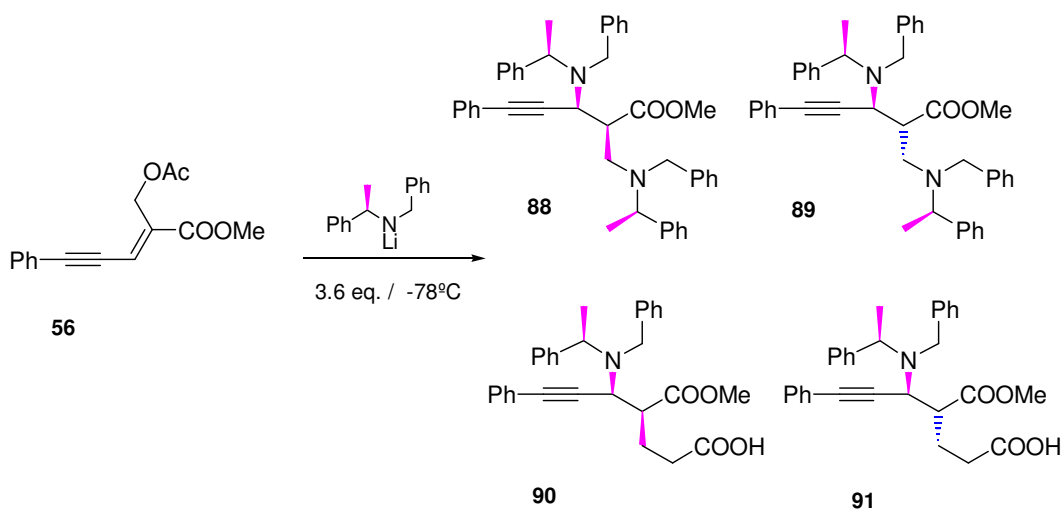
La adición de (*R*)-**1** al aducto **55** produce una mezcla compleja de reacción de la que se identifican después de sucesivas cromatografías en columna los productos de diadición **84** y **85** (12%) y en relación 1:1 y la mezcla de ácidos **86** y **87** (29%).

²⁴³ Estados de Transición comparativos de la adición de Michael a los productos derivados del reordenamiento de Ireland-Claisen de 3-acetoxi-2-benciliden-propanoato de metilo y de 3-acetoxi-3-(fenil-prop-2-eniliden)-propanoato de metilo.



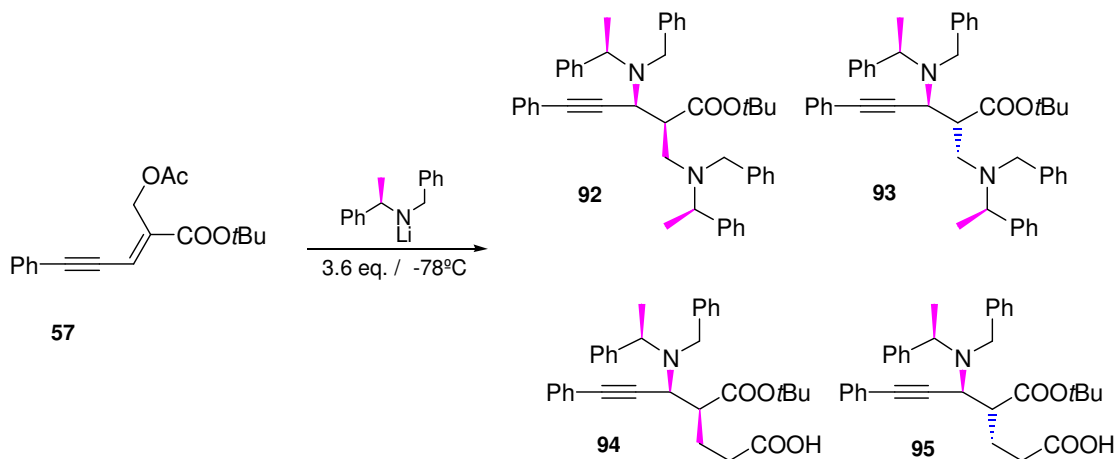
Esquema 42

Al adicionar (R) -**1** al acetato **46** se obtiene una mezcla compleja de reacción. Por RMN ^1H se identifica en el crudo de reacción, únicamente, el δ -aminoácido **90** (10%). Sin embargo, al adicionar (R) -**1** al acetato reordenado **56** se obtienen los productos de diadición **88/89** (6%) y los productos de reordenamiento esperado **90** (10%) y **91** (8%). Los productos de diadición **88/89** y el ácido **91** no han sido aislados, pero se identifica por RMN ^1H . Además se observa en una de las fracciones de la cromatografía señales características de metilcetona similares a las que presenta el compuesto **75**.



Esquema 43

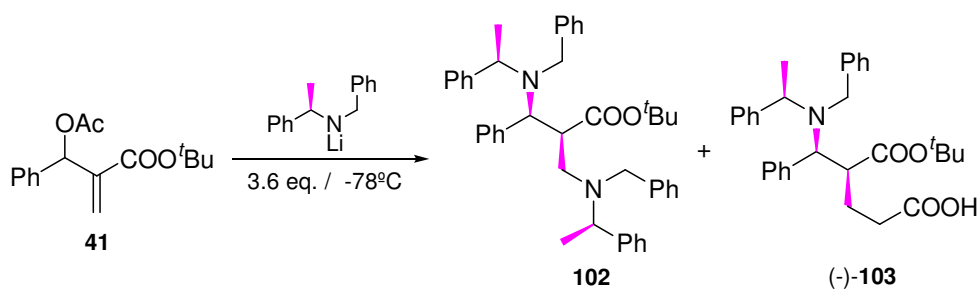
Cuando se adiciona el amiduro de litio (*R*)-**1** tanto al acetato **47** como al acetato reordenado **57** se obtiene una mezcla compleja de reacción donde se identifica los productos de diadición **92/93** y los productos de la reacción *dominó* **94/95** todos ellos con bajo rendimiento.



Esquema 44

II.1.3. Reactividad de Aductos de Baylis-Hillman derivados de aldehídos aromáticos con Amiduros de Litio.

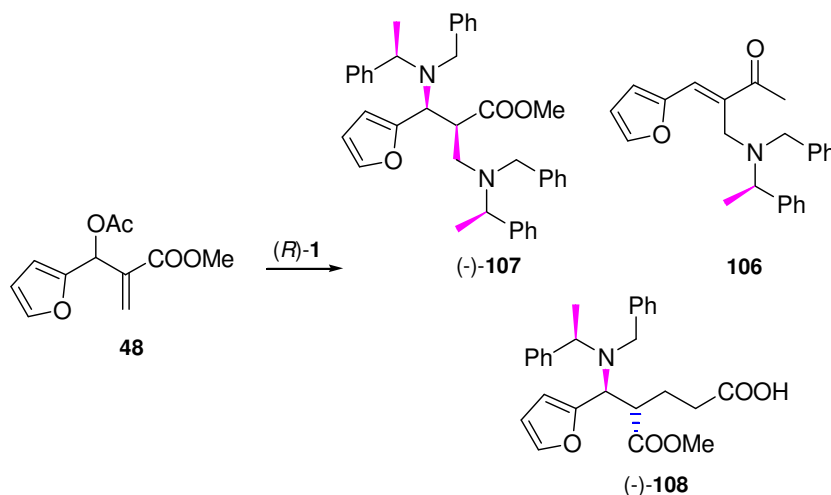
Al adicionar (*R*)-**1** al acetato **41** se obtiene el producto de diadición **102** (51%) y el producto de reordenamiento esperado (-)-**103** (24%). El producto de diadición **102** no ha sido aislado, pero se identifica por RMN ¹H en las fracciones de cromatografía en las que se encuentra, teniendo en cuenta que su espectro sigue el patrón de sustitución ya indicado y es similar al obtenido para el éster metílico. Se diferencian perfectamente las señales correspondientes a los dos grupos auxiliares quirales introducidos en la molécula y los dos hidrógenos sobre *C-1'*: 2.50 (1H, t, *J*= 12.3 Hz, *H-1'*_B) y 3.19 (1H, dd, *J*= 12.8 y 2.4 Hz, *H-1'*_A), corroborándose así que el compuesto obtenido es el derivado *syn*.



Esquema 45

Si la adición se realiza sobre el acetato reordenado **42** se obtiene el derivado de monoación con doble enlace terminal **105** (1%), los productos de diación *sin/anti* **102/104** (9%, 3:1) y el ácido (-)-**103** (56%).

Al realizar la adición de (*R*)-**1** sobre el derivado acetilado tetrahidrofuránico con doble enlace terminal **48** (entrada 11, tabla 5), se obtiene el producto de diación (-)-**107** (33%) como único diastereoisómero y un 18% del ácido (-)-**108**, además de un 5% de la metil cetona conjugada **106**.



Esquema 46

La metilcetona **106** no ha podido ser caracterizada completamente debido a su inestabilidad, pero cabe destacar como señales más representativas las que se observan en el RMN ^1H a $\delta(\text{ppm})$: 2.06 (3H, s, COCH_3) y 7.59 (1H, s, *H-4*) del hidrógeno olefínico sobre doble enlace disustituido con estereoquímica *E*.

Si se realiza la adición de (*R*)-**1** al acetoxiderivado reordenado **49** (entrada 11, tabla 6) de la mezcla de reacción se aíslan los compuestos de diación (-)-**107** y (+)-**109** en relación 1:1.3 con un rendimiento del 9% y 12% respectivamente, además del compuesto ácido (-)-**108** en un 32%. Los compuestos de diación cumplen la regla de asignación general propuesta para los derivados *syn* y *anti*, como se comprueba por sus datos de RMN ^1H . Para (-)-**107** los hidrógenos sobre *C-1'* resuenan a 2.18 (1H, t, $J= 12.6$ Hz, *H-1'_B*) y 2.97 ppm (1H, dd, $J= 12.6$ y 4.0 Hz, *H-1'_A*), mientras que para (+)-**109** lo hacen a 1.84 (1H, dd, $J= 13.0$ y 3.3 Hz, *H-1'_A*) y 2.75 ppm (1H, t, $J= 13.0$ Hz, *H-1'_B*).

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

- ✓ Los aductos con un grupo metilo en posición 3 se comportan de forma diferente al resto de aductos estudiados.
- ✓ En todos los casos, excepto en la adición sobre los derivados acetilados de **8**, **9** y **10**, la adición sobre el acetato reordenado conduce al ácido con mayor rendimiento, debido a que en este caso se produce un reordenamiento de acetato alílico previo al reordenamiento de Ireland-Claisen y la adición asimétrica de Michael que es común en todos los casos.
- ✓ Los derivados de diadición *syn* y *anti* obtenidos para todos los aductos se ajustan al patrón de asignación de estereoquímicas propuesto anteriormente. La aplicación de este patrón permite identificar los dos diastereoisómeros en los espectros de RMN ^1H , ya que el producto minoritario no ha sido aislado en todos los casos.
- ✓ Los datos de RMN ^1H de los ácidos están de acuerdo con los mínimos energéticos obtenidos por modelización y que se indican en la figura 10. Donde se observa que en los derivados *anti* el sustituyente sobre C-5 está afectado por un grupo fenilo del auxiliar. Esto no ocurre para los derivados *syn*.

Es muy importante el hecho de que este proceso puede ser escalado, ya que cuando sobre una mezcla de los acetatos isómeros **41/42** en relación 1:1 se adiciona el amiduro de litio quirral (*R*)-**1** siguiendo el procedimiento general descrito, del crudo de reacción se extrae el compuesto ácido (-)-**103** en un 45% de rendimiento. En la fase acuosa se localizan compuestos de mono **105** y diadición **102** y **104**.

Capítulo III:

Aplicación a la síntesis de derivados de productos naturales: FEBRIFUGINA

III. APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES CON ESQUELETO PIPERIDÍNICO: FEBRIFUGINA.

Una vez analizada la reactividad que presentan los aductos de Baylis-Hillman diferentemente protegidos frente a amiduros de litio quirales y encontrando el sorprendente comportamiento de los derivados acetilados que experimentan una reacción *dominó* estereoselectiva tanto en el reordenamiento inicial tipo Ireland-Claisen como en la posterior adición de Michael, se aplica a la síntesis asimétrica de piperidonas y piperidinas, precursoras de productos naturales como la febrifugina, la isofebrifugina, la swainsonina y la prosopinina entre otros (figura 11).

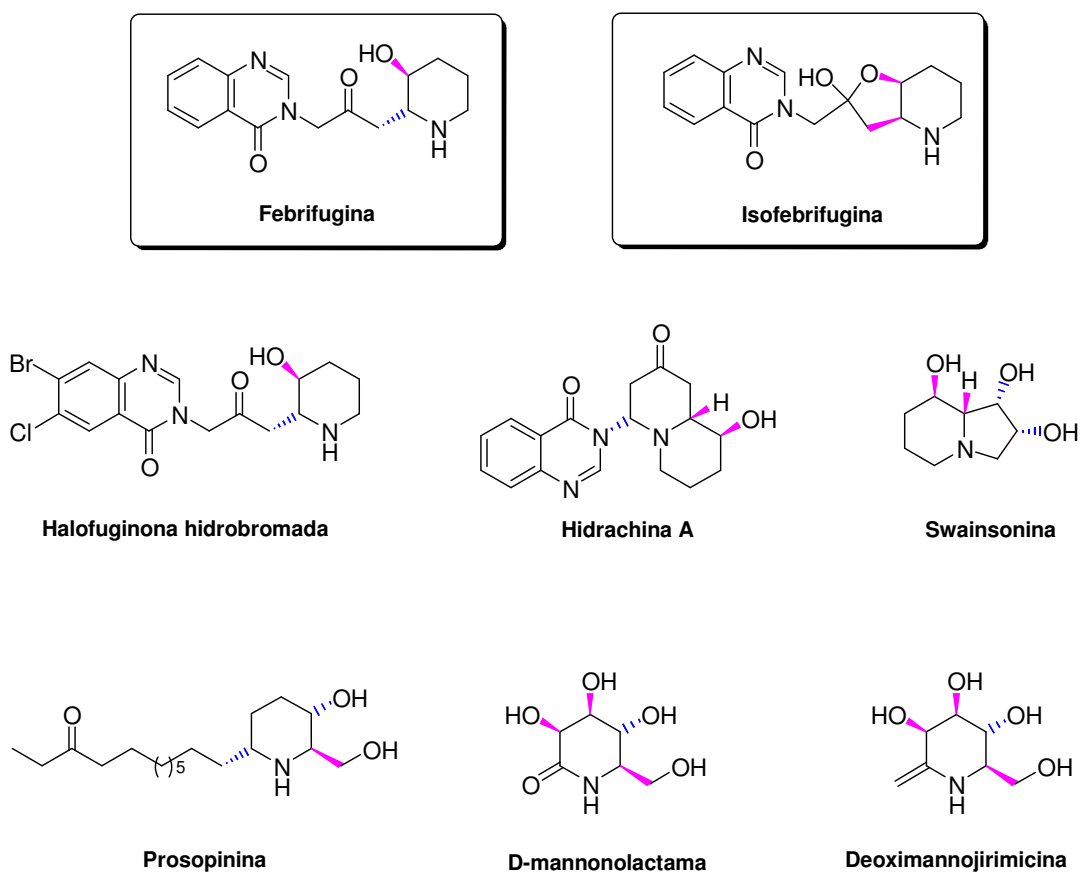


Figura 11

Los alcaloides (+)-**febrifugina** y (+)-**isofebrifugina**²⁴⁴ han sido aislados de las plantas medicinales chinas *Dichroa febrifugine* Lour (Chang Shan) y *Hydrangea umbellata* respectivamente, hace 50 años. Sin embargo, durante más de 2000 años se han utilizado infusiones de Chang Shan para el tratamiento de enfermedades como el cáncer de estómago y la malaria.²⁴⁵ Recientemente se ha demostrado que tanto la (+)-**febrifugina** como la (+)-**isofebrifugina** presentan una potente actividad antimalárica frente a diversos parásitos que causan la enfermedad, la cual se estima afecta entre 300-500 millones de personas al año.²⁴⁶ Debido a esta atractiva actividad biológica se han llevado a cabo numerosas síntesis racémicas y quirales de estos compuestos así como de numerosos análogos.²⁴⁷ Sus estructuras planas fueron propuestas en 1950 mientras que sus configuraciones relativa y absoluta no fueron propuestas hasta 1973 basándose en el trabajo sintético de Baker.²⁴⁸ Sin embargo, la configuración relativa de la (+)-**febrifugina** fue corregida en 1973 y posteriormente las configuraciones absolutas de ambas, en 1999 con ayuda de la síntesis asimétrica total de Kobayashi.²⁴⁹ Estudios químicos y biológicos sobre la actividad antimalárica de ambos compuestos ha desarrollado nuevos fármacos con estructuras similares a los anteriores como la **halofuginona** que se emplea como aditivo alimentario antiparásito²⁵⁰ y la **hidrachina A**²⁵¹ como otro potente antimalárico.

²⁴⁴ a) Koepfli, J.B.; Mead, J.F.; Brockman, J.A.Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 1837-1838. b) Koepfli, J.B.; Mead, J.F.; Brockman, J.A.Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 1048-1054. c) Murata, K.; Takeno, F.; Fushiya, S.; Oshima, Y., *J. Nat. Prod.*, **1998**, *61*, 729-733.

²⁴⁵ a) Wiesner, J.; Ortmann, R.; Jomaa, H.; Schiltzer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5274. b) Kumar, V.; Mahajan, A.; Chibale, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 2236.

²⁴⁶ McLaughlin, N. P.; Evans, P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 518-521.

²⁴⁷ a) Burgess, L. E.; Gross, E. K. M.; Jurka, J. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3255. b) Takeuchi, Y.; Hattori, M.; Abe, H. Harayama, T. *Synthesis* **1999**, *10*, 1814. c) Takeuchi, Y.; Azuma, K.; Takakura, K.; Abe, H.; Kim, H-S.; Wataya, Y. Harayama, T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1213. d) Ooi, H.; Urushibara, A.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y.; Hatakeyama, S. *Org. Lett.*, **2001**, *6*, 953. e) Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Org. Lett.*, **2000**, *20*, 3193. f) Sugiura, M.; Kobayashi, S. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 477. g) Hung, P. Q.; Liu, L. X.; Wei, Bg.; Ruan, Y. P., *Org. Lett.*, **2003**, *11*, 1927. h) Katoh M.; Matsune, R.; Nagase, H; Honda, T., *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 6221.

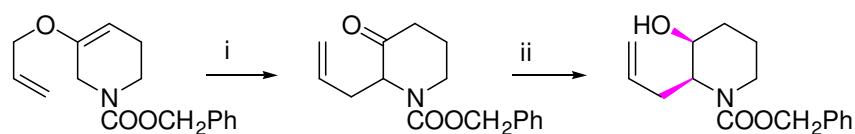
²⁴⁸ a) Baker, B. R.; Schaub, R. E.; McEvoy, F. J.; Williams, J. H., *J. Org. Chem.*, **1952**, *17*, 132. b) Baker, B. R.; McEvoy, F. J.; Schaub, R. E.; Joseph, J. P.; Williams, J. H., *J. Org. Chem.*, **1953**, *18*, 153. c) Baker, B.R.; McEvoy, F. J., *J. Org. Chem.*, **1955**, *20*, 118.

²⁴⁹ a) Kobayashi, S.; Ueno, M.; Suzuki, R.; Ishitani, H., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2175-2178. b) Kobayashi, S.; Ueno, M.; Suzuki, R.; Ishitani, H.; Kim, H-S.; Wataya, Y. J., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6833.

²⁵⁰ Waletzky, E.; Berkelhammer, G.; Kantor, S. U. S. Patent 3320124, **1967**.

²⁵¹ Pacman, R.; Chang, F. R.; Chen, C.-Y.; Kuo, R. Y.; Lee, Y. H.; Wu, Y. C., *J. Nat. Prod.*, **2001**, *64*, 948.

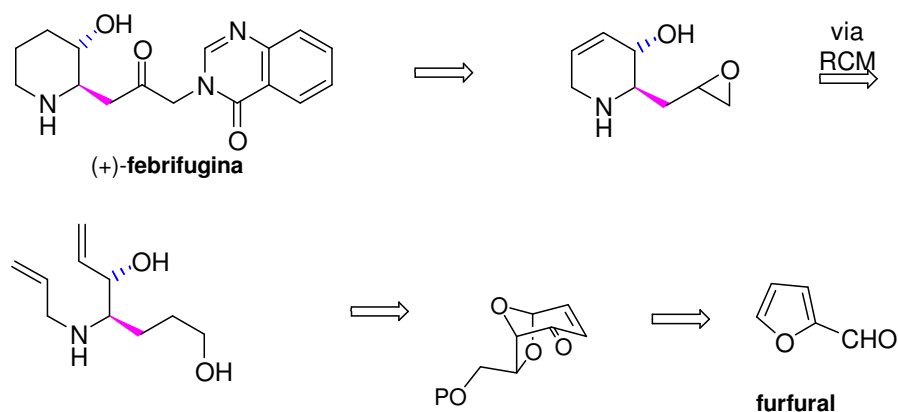
En 1999, Takeuchi y colaboradores²⁵² sintetizaron la mezcla racémica de los agentes antimaláricos (+)-**febrifugina** y (+)-**isofebrifugina** utilizando un inusual reordenamiento de Claisen del alil enol éter del esquema en presencia del complejo $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ seguido de una reducción estereoselectiva de la 2-alilpiperidin-3-ona con NaBH_4 (97%). Más tarde, en el año 2001, publican un trabajo²⁵³ similar donde describen la síntesis del 2-alil-3-piperidinol utilizando la metodología de resolución cinética dinámica por reducción de la piperidin-3-ona con levadura de panadero (sucrosa) con un 62% de rendimiento (e.e.= 97%).



i: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, MeCN, t.a., 1.5 h, (74%); ii: NaBH_4 , MeOH, 0°C, 0.5h, (97%).

Esquema 47

Taniguchi y Ogasawara²⁵⁴ en 2000 comunican una síntesis diastereocontrolada del alcaloide (+)-**febrifugina** empleando un intermedio quiral que contiene un biciclo[3.2.1]octano, el cual exhibe una inherente selectividad convexo-facial y que permite la síntesis de una amina diinsaturada que por reacción de metátesis de olefinas proporciona el ciclo piperidínico.



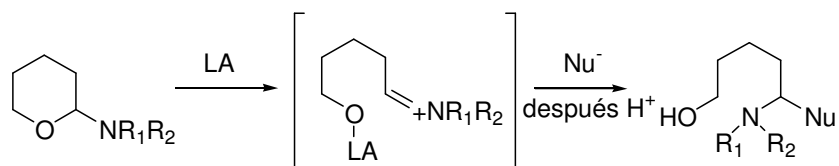
Esquema 48

²⁵² Takeuchi, Y.; Hattori, M.; Abe, H. y Harayama, T. *Synthesis* **1999**, 10, 1814-1818.

²⁵³ Takeuchi, Y.; Azuma, K.; Takakura, K.; Abe, H.; Kim, H-S.; Wataya, Y.; Harayama, T. *Tetrahedron* **2001**, 57, 1213-1218.

²⁵⁴ Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Org. Lett.* **2000**, 20, 3193-3195.

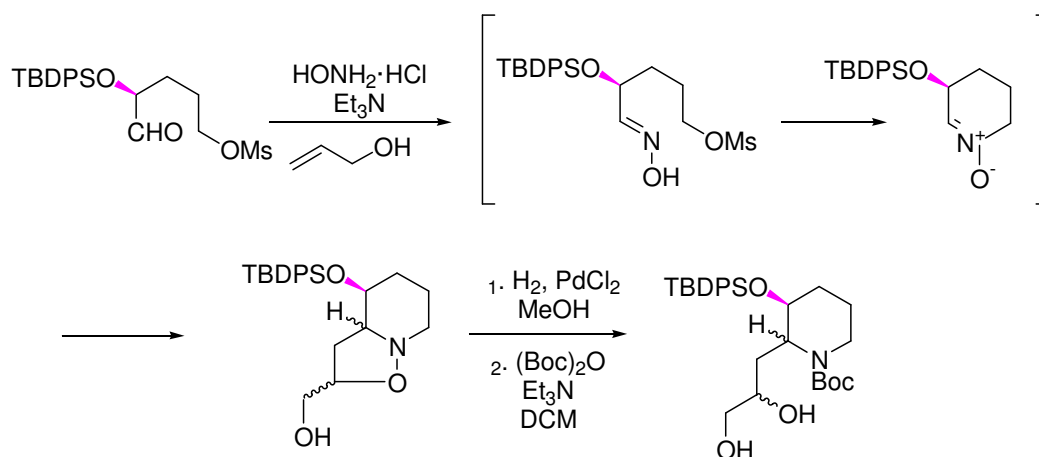
En el año 2001, Sugiera y Kobayashi²⁵⁵ utilizan reacciones con nucleófilos de apertura de anillos *N,O*-acetálicos catalizadas por ácidos de Lewis, las cuales son muy eficaces para la obtención de alcoholes acíclicos con una alta diastereoselectividad. La síntesis de (+)-**isofebrifugina** es una de sus aplicaciones sintéticas.



LA: ácido de Lewis, Nu⁻: Nucleófilo

Esquema 49

Ooi y colaboradores²⁵⁶ proponen la síntesis de (+)-**febrifugina** y (+)-**isofebrifugina** basándose en una reacción de cicloadición 1,3-dipolar de una nitrona quiral con un alcohol alílico obteniéndose tres aductos con una selectividad *exo/endo* 90/10 y 74/26 de selectividad diastereofacial. Los tres aductos se pueden separar por cromatografía de columna con sílica-gel, pero por hidrogenolisis y *t*-butoxicarbonilación de la mezcla se obtiene un diol con un 94% de rendimiento.

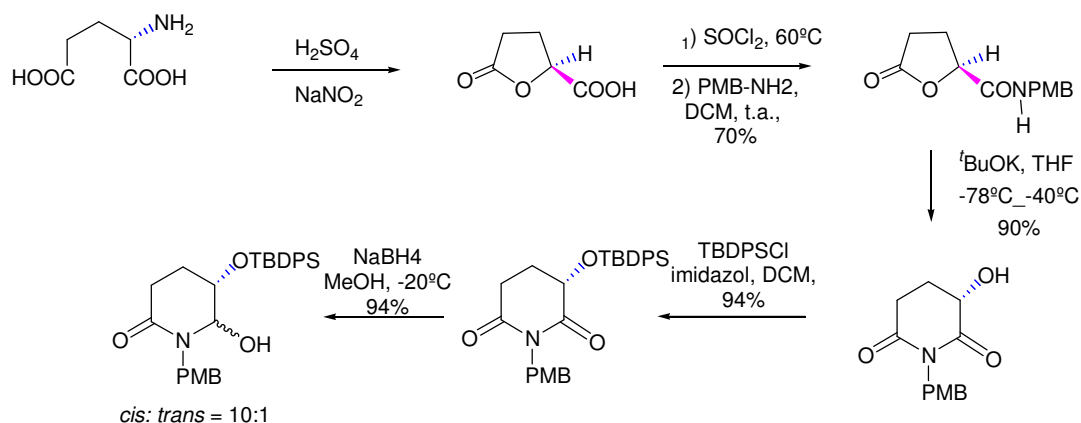


Esquema 50

²⁵⁵ Sugiura, M. y Kobayashi, S. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 477-480.

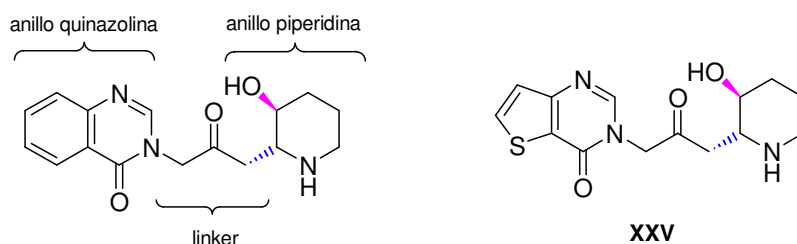
²⁵⁶ Ooi, H.; Urushibara, A.; Esumi, T.; Iwabuchi, Y. Y Hatakeyama, S. *Org. Lett.*, **2001**, 6, 953-955.

Huang²⁵⁷ al igual que T. Honda y col.²⁵⁸ emplean el ácido (*S*)-glutámico como fuente de quiralidad para obtener selectivamente la γ -lactona con una amida en C-5, que al tratarla con ^tBuOK en THF a -78°C provoca una expansión de anillo (90%). El carbonilo sobre C-2 del compuesto expandido se reduce selectivamente con NaBH₄, lo que permite poder utilizarlo para insertar la cadena presente en (+)-isofebrifugina.



Esquema 51

En 2006 Kikuchi y colaboradores²⁵⁹ deciden sintetizar una nueva serie de derivados de (+)-febrifugina debido a la imposibilidad de emplear este compuesto como fármaco e intentar de esta manera minimizar sus efectos secundarios. Modifican 1) el anillo de quinazolina, 2) el linker y/o 3) el anillo de piperidina, y posteriormente analizan su actividad antimalárica. Llegan a la conclusión que el anillo de piperidina debe permanecer intacto y encuentran que el compuesto sintetizado **XXV** presenta una potente actividad antimalárica y una alta selectividad terapéutica tanto *in vitro* como *in vivo*.



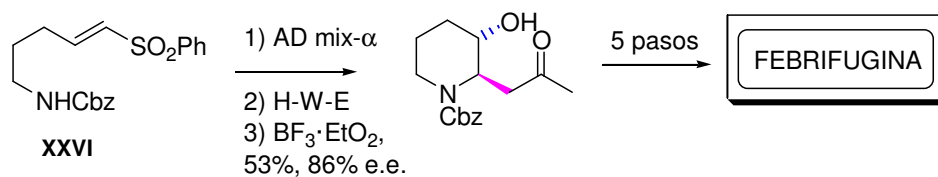
Esquema 52

²⁵⁷ Hung, P.Q.; Liu, L.X.; Wei, B.g.; Ruan, Y.P., *Org. Lett.*, **2003**, *11*, 1927-1929.

²⁵⁸ Miho Katoh, Ryuichiro Matsune, Hiromasa Nagase, Toshio Honda, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 6221-6223.

²⁵⁹ Kikuchi, H.; Yamamoto, K.; Horoiwa, S.; Hirai, S.; Kasahara, R.; Hariguchi, N.; Matsumoto, M.; Oshima, Y. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4698-4706.

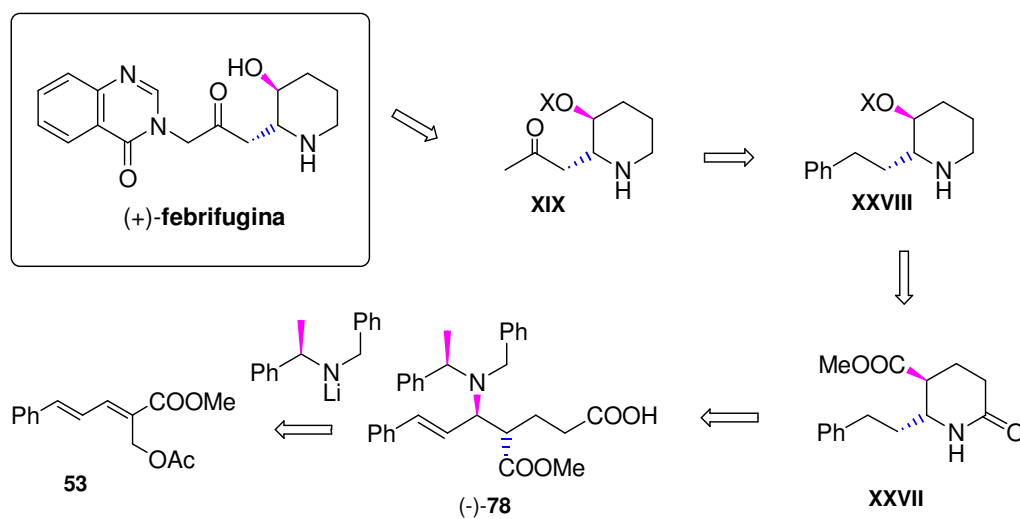
McLaughlin y Evans²⁶⁰ sintetizan 3-hidroxipiperidinas en tres pasos iniciándose con la dihidroxilación asimétrica de la amina funcionalizada como vinil-sulfona **XXVI**.



Esquema 53

Atendiendo a nuestros resultados, y como se muestra en el esquema retrosintético 54, la obtención de (+)-**febrifugina** requiere en primer lugar, la síntesis de la piperidona **XXVII** a partir del acetato reordenado **53**. Las posteriores transformaciones sobre el grupo éster presente en la piperidona conducirán al alcohol **XXVIII**. Destaca la necesidad de tener que funcionalizar la posición bencílica en **XXVIII** para obtener la cetona **XIX**, y poder transformarla en un precursor ya utilizado previamente en la síntesis de (+)-**febrifugina**.²⁶¹

Por lo tanto, para esta síntesis se propone el siguiente esquema retrosintético:



Esquema 54

²⁶⁰ McLaughlin, N. P.; Evans, P. J. *Org. Chem.* **2010**, *75*, 518-521.

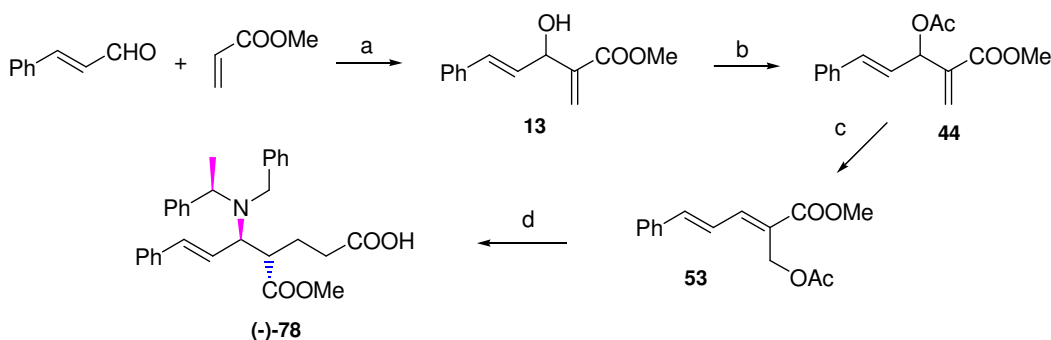
²⁶¹ Katoh, M.; Matsune, R.; Naguse, H.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6221-6223.

El ácido (-)-**78** es el producto de la reacción *dominó* que se produce al adicionar la amina quirál (*R*)-**1** sobre **53**. La posterior hidrogenolisis conducirá a **XXVII** que presenta el anillo base para la síntesis de **XIX**. Los pasos claves en la síntesis serán la transformación del grupo metoxicarbonilo de **XXVII** en acetilo, la posterior oxidación de Baeyer-Villiger y por último, la oxidación bencílica del grupo feniletilo.

Así, la obtención de (2*R*,3*S*)-3-acetoxi-2-oxopropil-piperidina se describe en varios pasos:

a. Obtención del δ -aminoácido (-)-78.

El δ -aminoácido (-)-**78** se obtiene a partir de **13** con un rendimiento global del 30% en 3 pasos de reacción a través de la secuencia de reacciones ya conocidas que se muestra en el siguiente esquema:



a: DABCO, 66%; b: AcCl, Et₃N, 86%; c: CsF, BnN⁺Et₃Cl⁻, THF, 93%; d: (*R*)-**1**/*n*-BuLi, 38%.

Esquema 55

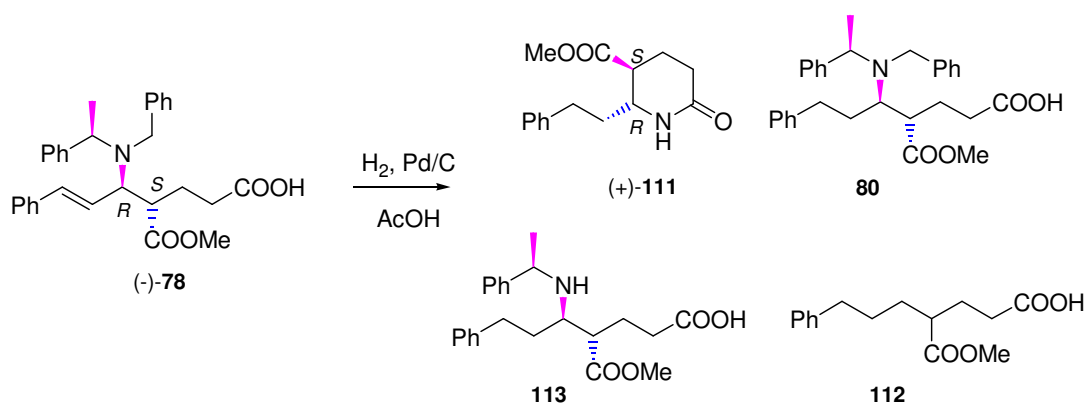
El δ -aminoácido que se indica con el grupo metoxicarbonilo en γ y agrupación derivada de estireno, es el material de partida que se utiliza en la síntesis de (+)-**febrifugina** que se describe en este capítulo.

b. Obtención de la piperidona (+)-115.

Con anterioridad, se ha descrito la obtención de la lactama cíclica por hidrogenolisis del δ -aminoácido procedente de la reacción *dominó*.²⁶² Así, iniciamos la aproximación sintética con el tratamiento de (-)-**78** con H₂ (5atm) utilizando Pd sobre C (10%) como catalizador y ácido acético como disolvente, que conduce a la δ -lactama cíclica esperada

²⁶² Garrido, N. M., García, M., Díez, D., Sánchez, M. R.; Sanz, F., Urones, J. G.; *Organic Lett.* **2008**, *10*, 1687-1690.

(+)-**111**, junto con el producto de hidrogenación del doble enlace **80**, el producto de monodesbencilación **113** y el ácido **112**.



Esquema 56

Se ensayan diversas condiciones de reacción para optimizar este paso de la síntesis. Los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 7 Condiciones y Reactivos utilizados en la reacción de hidrogenolisis.

Entrada	(-)-78/mg	Catalizador ^[a]	Disolvente	tiempo	(+)-111	112	113	80
1	214	Pd/C	AcOH	22h	23%	4%	19%	—
2	343	Pd/C	AcOH	25h	28%	—	18%	—
3	550	Pd/C	AcOH	16h	16%	2%	19%	—
4	53	Pd/C	AcOEt	24h	13%	—	15%	—
5	37	Pd(OH) ₂ /C	AcOEt	19h	44%	—	—	41%
6	125	Pd/C	MeOH	71h 15min	29%	—	32%	—

^[a] Cantidad de catalizador: 40% en peso.

Como se puede observar, los mejores resultados se obtienen cuando se hace reaccionar el δ -aminoácido (-)-**78** con H₂, Pd(OH)₂/C en AcOEt durante 19 horas (entrada 5), aislándose la δ -lactama (+)-**111** y el δ -aminoácido hidrogenado **80** con un 44% y 41% de rendimiento respectivamente.

El espectro de masas de (+)-**111** con un ión [MH]⁺ en 262 uma [C₁₄H₁₉NO₂] y los datos espectroscópicos, permiten deducir que se trata de una piperidin-2-ona (IR: 1660 cm⁻¹) *trans*-disustituida en posición 5 y 6. Se deduce de las constantes de acoplamiento observadas para *H*-5 que resuena a 2.55 ppm (1H, ddd, *J*= 10.0, 8.4 y 3.8 Hz), las dos constantes de acoplamiento mayores de 6 Hz, lo fijan en posición axial así como al *H*-5. La asignación completa de las señales del espectro de RMN ¹H se realiza por correlación

bidimensional homonuclear ($^1\text{H}/^1\text{H}$ COSY) y los nOes más destacables son los de la figura 12. Su poder rotatorio $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +40.8$ (1.2, CHCl_3) es muy parecido y del mismo signo que el de la piperidona (+)-**156** con un grupo fenilo sobre C-5 e idéntica estereoquímica $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +43.5$ (1.1, CHCl_3),²⁶³ lo que permite establecer la estereoquímica absoluta, así como corroborar la de los compuestos precursores.

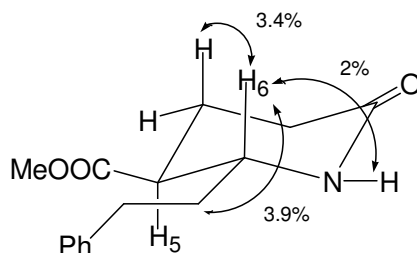


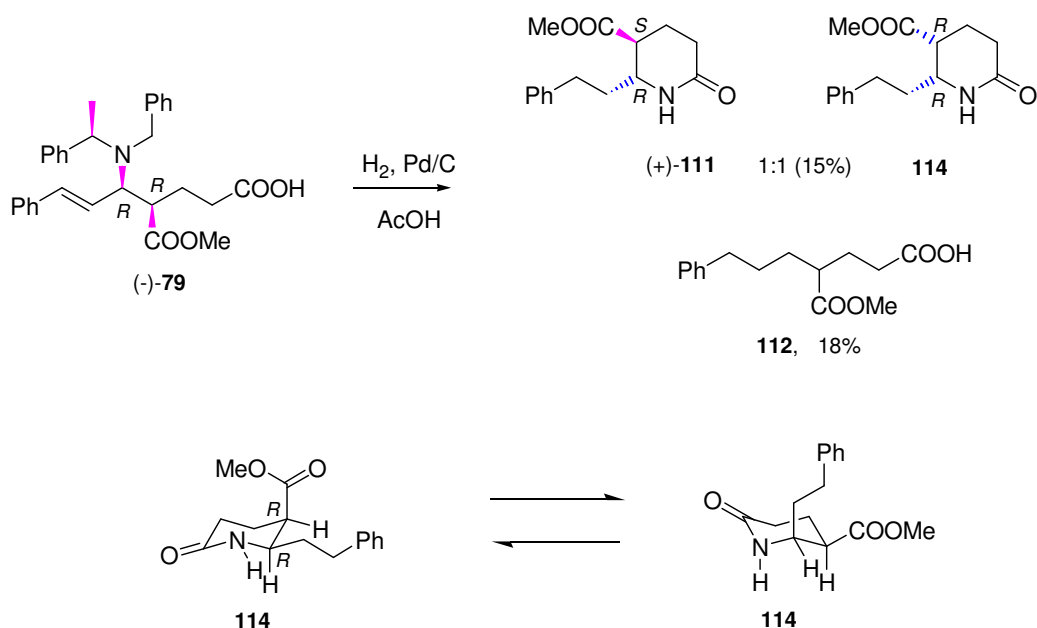
Figura 12

Los datos del espectro de RMN ^1H de **113** permiten deducir la ruptura del grupo bencilo unido al nitrógeno, manteniéndose las señales del grupo (α)-metilbencil 3.93 (1H, c, $J= 6.8$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{H}$) y 1.35 (3H, d, $J= 6.8$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{Me}$) ppm.

El ácido **112**, presenta en el espectro IR bandas de carbonilo (1735 y 1710 cm^{-1}) y en su espectro de RMN ^1H es característica la señal del éster metílico a $\delta=3.60$ ppm, no observándose la de las dos agrupaciones bencílicas unidas al nitrógeno. Es de esperar que en el medio ácido se haya producido una reacción retro-Michael, favorecida por la protonación de la amina y posterior hidrogenación del incipiente doble enlace.

Debido a la baja reproducibilidad de esta reacción y para completar el estudio del comportamiento de estos δ -aminoácidos en presencia de H_2 se analiza la reacción de hidrogenólisis de (-)-**79**, epímero del anterior en C-4. Así, al hacer reaccionar el δ -aminoácido (-)-**79** con H_2 , Pd/C en AcOH se obtiene una mezcla compleja de reacción de la que por cromatografía de columna se consigue aislar una mezcla de δ -lactamas, (+)-**111** y **114**, en relación 1:1 (15%) y el ácido **112** (18%).

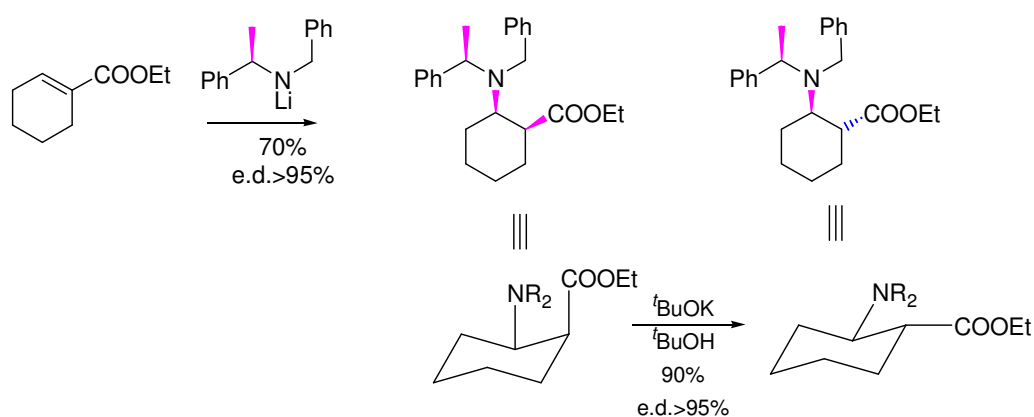
²⁶³ "Metodología y Aplicación de la Reactividad de aductos de Baylis-Hillman con amiduros de litio quirales". Mercedes García García. *Tesis doctoral*, Salamanca **2006**.



Esquema 57

La estereoquímica $4R,5R$ de $(-)-79$ conduce en la ciclación a la δ -lactama $5,6$ -*cis*-disustituida 114 , con uno de los grupos voluminosos en disposición axial. Es probable que el medio ácido de reacción provoque la epimerización del centro que soporta el grupo metoxycarbonilo por ser configuracionalmente lábil.

Una isomerización similar en medio básico se realiza en la síntesis asimétrica del ácido *trans*- β -aminociclohexanocarboxílico por isomerización en medio básico del aducto *cis* obtenido en la adición del amiduro a ciclohexanocarboxilato de etilo.²⁶⁴

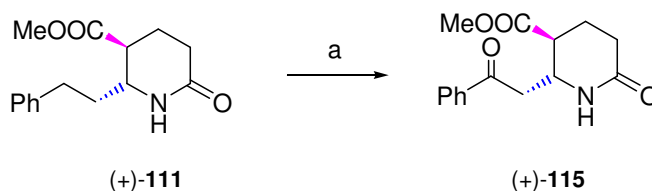


Esquema 58

²⁶⁴ Davies, S. G.; Ichihara, O.; Lenior, I.; Walters, IAS. *J. Chem. Soc.-Perkin Transactions*, **1994**, 1411-1415.

Este hecho es muy relevante pues permite poder realizar una síntesis convergente a partir de los dos epímeros obtenidos en la reacción *dominó*.

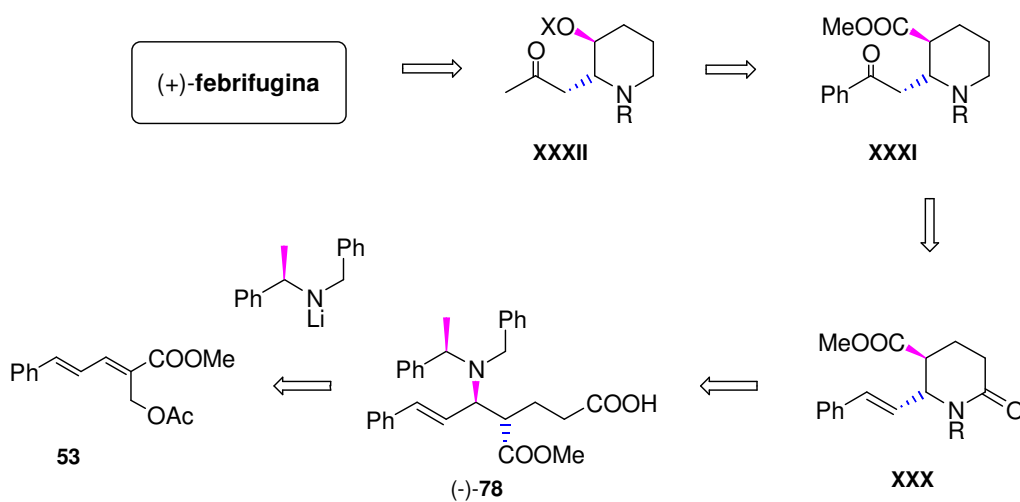
Para probar la accesibilidad de la ruta sintética una vez conseguida la piperidona con el grupo feniletilo se ensayan las condiciones de oxidación bencílica de (+)-**111** con Na₂CrO₄ en benceno seco obteniéndose la cetona (+)-**115**.



a: Na₂CrO₄, NaOAc, AcOH/Ac₂O, benceno, 26%.

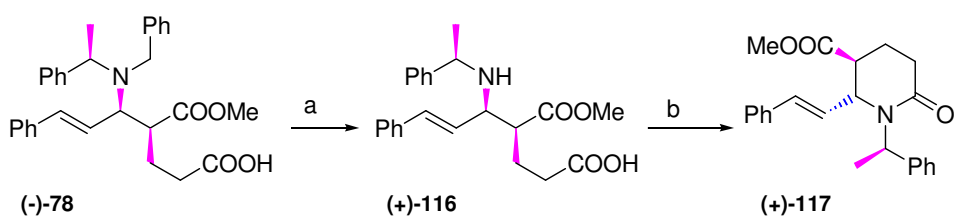
Esquema 59

Con vistas a tener una mayor diversidad funcional y mantener el doble enlace estirínico que se pierde en la reacción de hidrogenolisis, se decide utilizar una nueva estrategia de síntesis de (+)-**febrifugina**. El plan de trabajo a seguir se refleja en el siguiente esquema retrosintético:



Esquema 60

Previamente se ha demostrado acceso directo a δ -lactamas desde los correspondientes δ -aminoácidos por una reacción *one-pot* de hidrogenolisis-ciclación. Pero como el resultado obtenido hidrogena el doble enlace estirínico (precursor de mayor funcionalización), se decide obtener el anillo lactámico por monodesbencilación del δ -aminoácido (-)-**78** con CAN^{265} y posterior ciclación con DIPEA, EDCI y hidroxibenzotriazol obteniéndose la amida (+)-**117** con un 97 % de rendimiento y con la amina protegida en forma de α -metil-bencilo y manteniendo el doble enlace del sustituyente en C-6.



a: CAN , $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$:5/1, 98%; b: DIPEA, EDCI, hidroxibenzotriazol, DMF, t.a., 97%.

Esquema 61

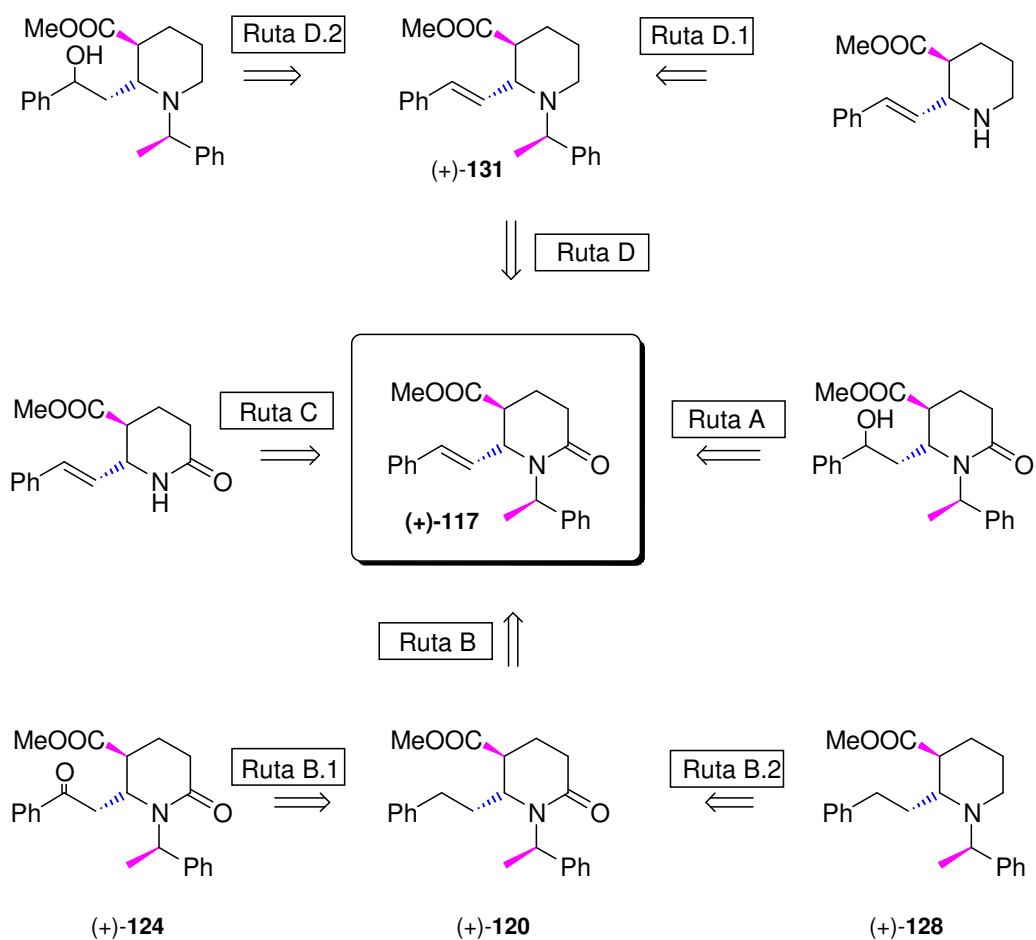
Tanto las reacciones de reducción de piperidona a piperidina como las de intercambio del grupo metoxicarbonilo sobre C-5 por hidroxilo, han sido puestas a punto en nuestro grupo de trabajo.²⁶⁶ Así, las perspectivas de futuro más inmediatas, además de optimizar las condiciones de reacción realizadas, es analizar inicialmente la estrategia de funcionalización de la posición bencílica para obtener **XXXI**, que se espera poder transformar en el precursor que ya ha sido utilizado en la síntesis de (+)-**febrifugina**.²⁶⁷

²⁶⁵ Bull, S. D.; Davies, S. G.; Garner, A. C.; O'Shea, M. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 3281-3287.

²⁶⁶ "Metodología y Aplicación de la Reactividad de aductos de Baylis-Hillman con amiduros de litio quirales". Mercedes García García. *Tesis doctoral*, Salamanca **2006**.

²⁶⁷ Katoh, M.; Matsune, R.; Naguse, H.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6221-6223.

Se diseñan diversas rutas de síntesis del precursor de (+)-febrifugina, modificando el orden de secuencia de reacciones a seguir, a partir del intermedio (+)-117 según se muestra en el siguiente esquema:

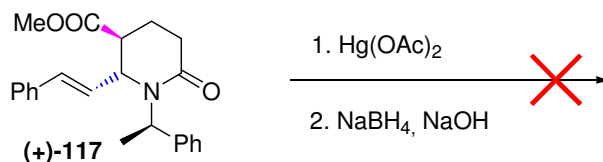


III.1. RUTA A

En esta ruta se pretende funcionalizar la posición bencílica del sustituyente en C-6. Para ello se ensayan diversas reacciones de hidroxilación del doble enlace en (+)-117 mediante:

· Reacción con mercurio II

Se prueban diferentes condiciones de reacción (tabla 8) variando tiempo y cantidad de reactivos pero en todos los casos se recupera el producto de partida sin reaccionar.



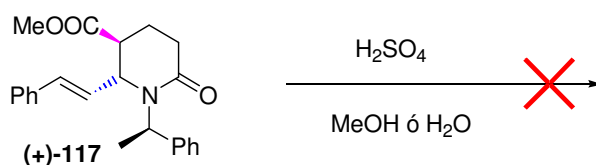
Esquema 63

Tabla 8 Condiciones y Reactivos

Entrada	(+)-117/mg	THF/H ₂ O/mL	Hg(OAc) ₂ /mg	NaOH 3M/mL	NaBH ₄ 0.5M/mL	t
1	19	0.15	49	0.15	0.15	4 d 5h
2	18	0.15	47	0.15	0.15	6d

· Reacción con H₂SO₄ y H₂O.

Al igual que en el caso anterior, se prueba la reacción modificando el tiempo, la temperatura y el disolvente pero no se consigue el objetivo deseado.

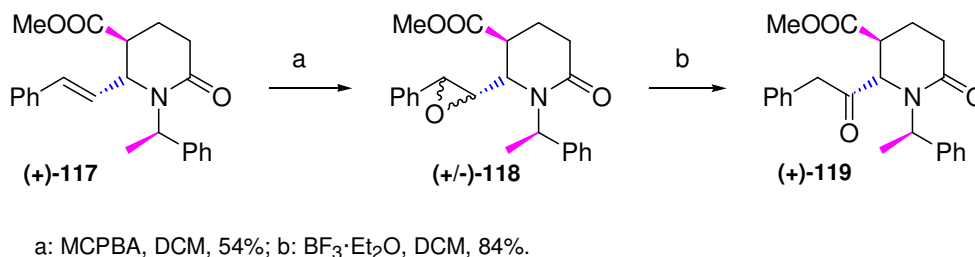


Esquema 64

Tabla 9 Condiciones y Reactivos

Entrada	(+)-117/mmol	disolvente	T ^a	tiempo
1	0.076	H ₂ O (0.5 mL)/MeOH	t.a.	1h 30 min
2	0.054	H ₂ O (0.5 mL)/THF	t.a.	22h 40 min
3	0.028	MeOH (0.5 mL)/H ₂ O	t.a.	23h
4	0.061	H ₂ O (0.5 mL)	60°C	17h 30 min

En vista de estos resultados se decide epoxidar el doble enlace con MCPBA obteniéndose la mezcla racémica de epóxidos (+/-)-**118** con un 54 % de rendimiento. Su posterior apertura con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ nos conduce al compuesto (+)-**119** con el grupo cetona en la posición β respecto al grupo fenilo según se puede deducir de los espectros de $^1\text{HRMN}$: δ (ppm) 3.55 (1H, AB, $J_{\text{AB}} = 14.4$ Hz, $H-2'_A$) y 3.68 (1H, AB, $J_{\text{AB}} = 14.4$ Hz, $H-2'_B$).



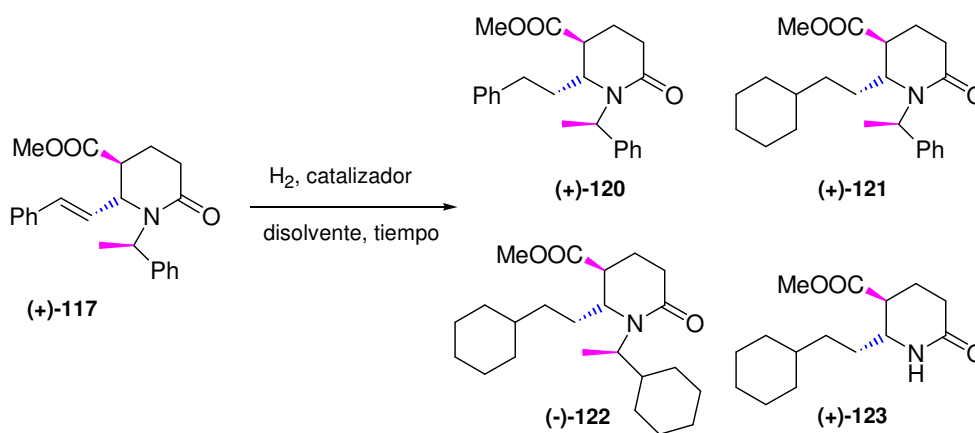
Esquema 65

Este es un resultado muy prometedor pues la reacción de oxidación de Baeyer-Villiger daría el éster que por hidrólisis conduce a un hemiaminal que ya ha sido empleado en la síntesis de (+)-**febrifugina**.²⁶⁸

III.2. RUTA B

Se decide entonces realizar la hidrogenación del doble enlace (+)-**117** y la posterior funcionalización de la posición bencílica.

Se ensayan diversas condiciones de la reacción de hidrogenación y los resultados obtenidos se resumen en la siguiente tabla y esquema:



Esquema 66

Tabla 10 Condiciones y Reactivos.

Entrada	Catalizador ^[a]	Disolvente	tiempo	(+)-120	(+)-121	(-)-122	(+)-123
1	Pd/C	AcOH/(5atm.H ₂)	18h	89%	—	—	—
2	PtO ₂	AcOEt	13h 30min	—	35%	11%	9%
3	PtO ₂	AcOEt	30min	79%	—	—	—
4	Pd/C	AcOEt	1h 30min	93%	—	—	—

^[a] Cantidad de catalizador: 40% en peso.

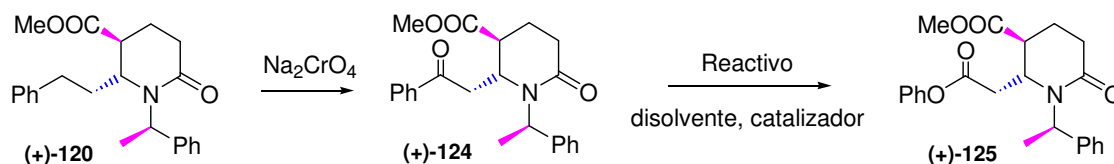
Como se observa en la tabla, cuando se hace reaccionar la lactama (+)-117 con hidrógeno en presencia de PtO₂ en AcOEt durante un tiempo prolongado de reacción se obtienen los productos de (+)-121, (-)-122 y (+)-123. A períodos más cortos de reacción se obtiene el producto deseado, (+)-120. Sin embargo, las mejores condiciones de reacción son las que se muestran en la entrada 4, cuando se hace reaccionar (+)-117 con H₂, Pd/C en AcOEt durante 1h. 30min.

○ **RUTA B.1**

A continuación se somete el compuesto (+)-120 a una oxidación bencílica con exceso de Na₂CrO₄. No se consigue una gran reproducibilidad de esta reacción aunque se ensaya en numerosas ocasiones. Se obtienen mezclas complejas de reacción en las que se consiguen identificar productos de sobreoxidación y aislar la cetona (+)-124 con un 44% de rendimiento en el mejor caso.

El siguiente paso en la ruta sintética consiste en la obtención del éster fenílico por reacción de Baeyer-Villiger. Se ensayan diferentes condiciones de reacción:

1. Reacción con TFPAA, H₂O₂ en cloroformo.
2. Reacción con MCPBA.
3. Reacción con UHP, Na₂HPO₄, ATFA en DCM.



Esquema 67

²⁶⁸ Hung, P. Q.; Wei, Bg.; Ruan, Y-P. *Synlett* **2003**, *11*, 1663-1667.

Tabla 11 Condiciones y Reactivos

Entrada	(+)-124/mmol	Reactivos	tiempo	T ^a	(+)-125/%
1	0.076	TFPAA, H ₂ O ₂ , cloroformo	50h	50°C	17
2	0.017	MCPBA, cloroformo	7 d	t.a.	2
3	0.023	MCPBA, DCM, NaHCO ₃	30 d	t.a.	3
4	0.019	MCPBA, DCM, Na ₂ CO ₃	30 d	t.a.	3
5	0.023	MCPBA, cloroformo	5h 30 min	50°C	5
6	0.450	UHP, Na ₂ HPO ₄ , ATFA, DCM	3h 30 min	50°C	39

Como se observa en la tabla, las mejores condiciones de reacción son las descritas en la entrada 6 donde se obtiene el éster (+)-125 por tratamiento con UHP, Na₂HPO₄ y ATFA en DCM a 50°C con un 39% de rendimiento.

La posterior hidrólisis del éster (+)-125 con H₂O₂ a pH básico nos conduce al ácido (+)-126 (43%). Este compuesto es cristalino (hexano/AcOEt) y la estructura deducida por difracción de rayos X confirma su estereoquímica absoluta como (5*S*, 6*R*, α*R*) y corrobora lo que ya había sido establecido en compuestos precursores.

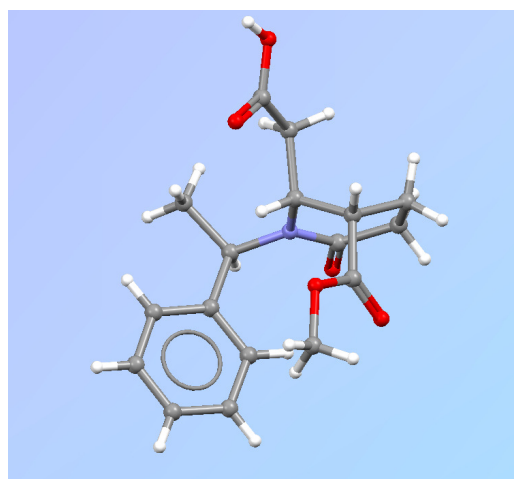
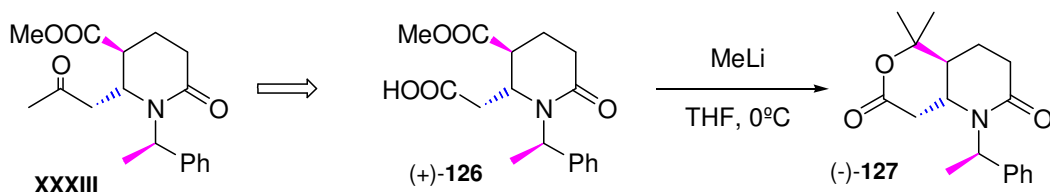


Figura 13

Estructura de rayos X de monocristal de (+)-126.

En un intento de obtener la metilcetona XXXIII señalada en el esquema 68 como precursor de (+)-febrifugina, se lleva a cabo por tratamiento del ácido (+)-126 con MeLi (5 eq.) obteniéndose un compuesto bicíclico cuya estructura se determina por experimentos de RMN.



Esquema 68

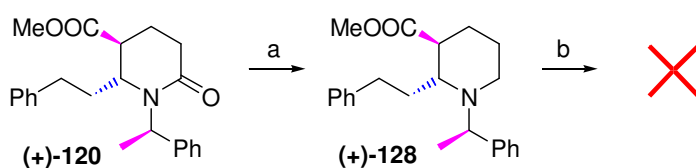
Se observa que el radical organometálico reacciona con el éster para producir el dialquil alcohol y posteriormente ocurre la lactonización del compuesto.

○ **RUTA B.2**

Para intentar mejorar el rendimiento global de esta ruta se decide cambiar la estrategia de síntesis:

1. reducción de la amida a amina para eliminar la tensión del anillo piperidona, que como se verá más adelante fija la posición de los dos sustituyentes del anillo en posición *trans*-diaxial en una conformación de bote.
2. funcionalización de la posición bencílica.

Una vez obtenido el producto de hidrogenación del doble enlace (+)-120 se lleva a cabo la reducción de la lactama a amina con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (73%). Se decide entonces oxidar la posición bencílica con Na_2CrO_4 pero no se identifica ningún producto de oxidación en el crudo de reacción.



a: $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, THF, 73%; b: Na_2CrO_4 , NaOAc, AcOH/Ac₂O, benceno.

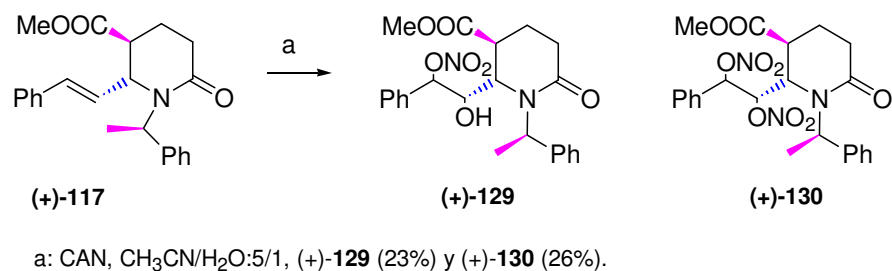
Esquema 69

III.3. RUTA C

La ruta que se propone en esta ocasión consiste en:

1. desprotección de la amina y posterior
2. funcionalización de la posición bencílica para intentar reducir el impedimento estérico que puede generar un grupo tan voluminoso como *N*-(α -metil-bencilo).

La lactama (+)-**117** se hace reaccionar con CAN en una mezcla $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}:5/1$ para la desprotección de la amida ya que en las pruebas de hidrogenación ya se habían ensayado las condiciones de hidrogenolisis y no se obtuvieron los resultados deseados. La reacción con CAN conduce a dos productos de sustitución del doble enlace cuyas estructuras se corroboran por experimentos de RMN.



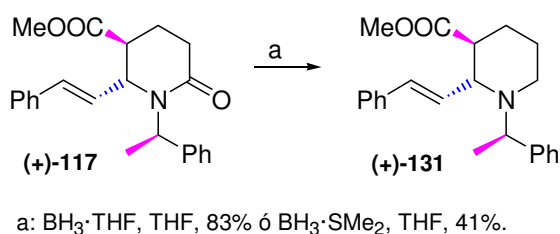
Esquema 70

Se observa en los experimentos de protón como las señales características del doble enlace han desaparecido, sin embargo se mantienen las señales correspondientes al grupo metilbencilamino. Además en los experimentos de carbono se observa, para (+)-**129**: $\delta(\text{ppm})$ 73.9 (CH, C-1') y 88.1 (CH, C-2'), y para (+)-**130**: $\delta(\text{ppm})$ 81.9 (CH, C-1') y 83.7 (CH, C-2'), desplazamientos característicos de una unión C-O.

Los resultados obtenidos conducen a desarrollar una nueva ruta sintética:

III.4. RUTA D

En la ruta D se reduce la lactama (+)-**117** con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ó $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ obteniéndose la amina con un 83 y 40% de rendimiento respectivamente. Obtenido este compuesto se decide analizar su comportamiento en dos rutas alternativas.



Esquema 71

○ **RUTA D.1**

Para mantener el doble enlace intacto se decide llevar a cabo la desprotección del grupo amina con CAN en CH₃CN/H₂O, pero se recupera el material de partida sin reaccionar.

Debido a esto se prueban las condiciones de la ruta D.2.

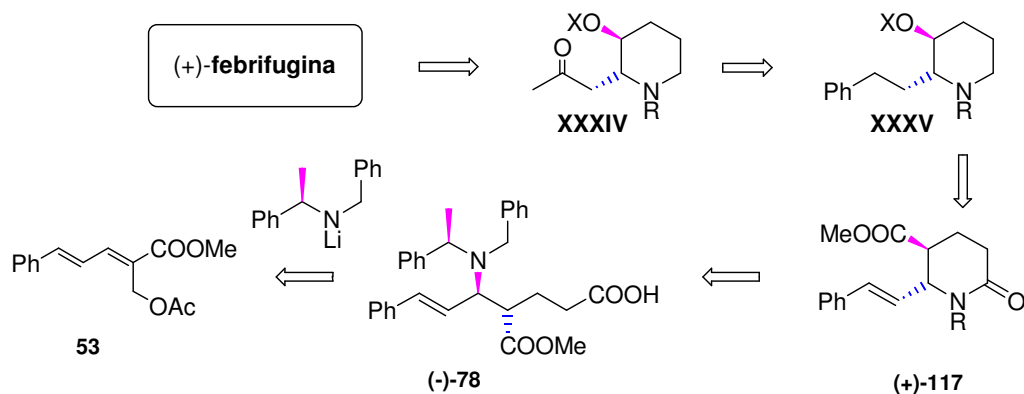
○ **RUTA D.2**

Una vez obtenido el producto de reducción de la lactama (+)-**131** se hace reaccionar con Hg(OAc)₂, NaBH₄, NaOH para la hidroxilación del doble enlace pero al igual que cuando se hace reaccionar la piperidona (+)-**117**, sólo se recupera el material de partida sin reaccionar.

Tabla 12 Condiciones y Reactivos.

Entrada	(+)- 131 /mg	THF/H ₂ O/mL	Hg(OAc) ₂ /mg	NaOH 3M/mL	NaBH ₄ 0.5M/mL	t
1	48	0.40	132	0.40	0.40	41 h
2	45	0.40	123	0.40	0.40	6d

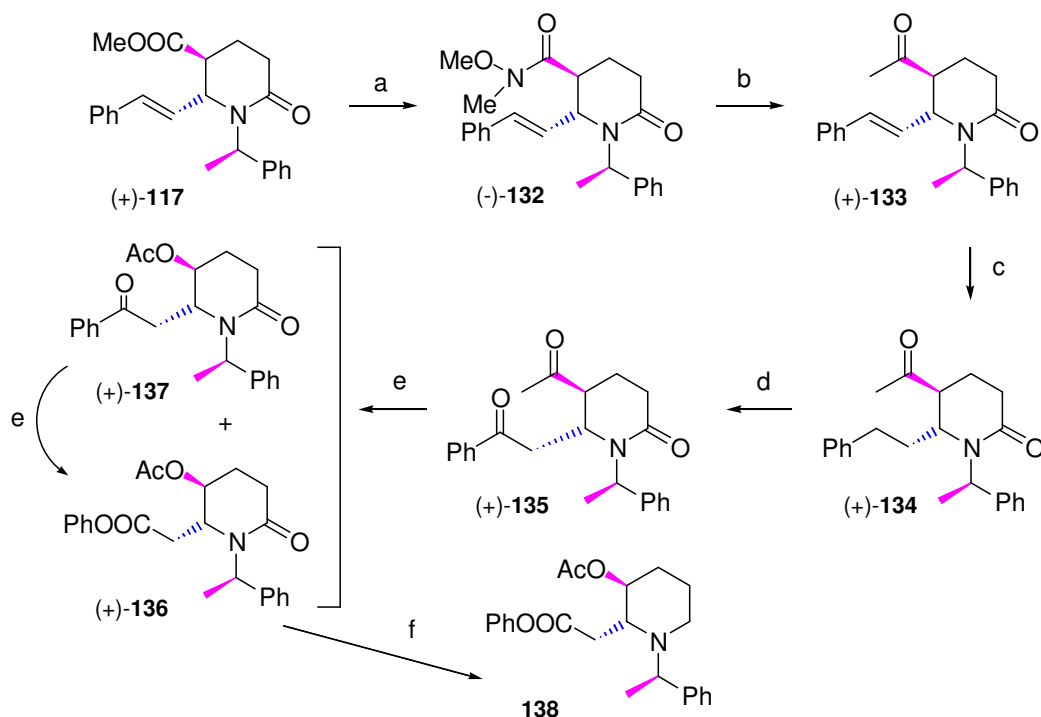
Una vez analizada todas las rutas propuestas se concluye que la mejor manera de conseguir nuestro objetivo final es seguir los pasos establecidos en la ruta B.1. Se replantea el esquema retrosintético en el que, primero se transforma el grupo metoxicarbonilo sobre C-5 a través de las reacciones previamente ensayadas en nuestro grupo de trabajo y posteriormente el grupo estirínico.



Esquema 72

a. Obtención del precursor 138.

La síntesis del intermedio **138** a partir de (+)-**117**, se realiza según se indica en el esquema 73:



a) Hidrocloruro de *N,O*-dimetilhidroxilamina, THF, *n*-BuLi, 92%; b) MeMgBr, THF, 97%; c) H₂, Pd/C, AcOEt, 82%; d) Na₂CrO₄, Ac₂O/AcOH, NaOAc, 25%; e) UHP, Na₂HPO₄, ATFA, DCM, 28% ((+)-**136**) y 19% ((+)-**137**); f) BH₃·THF, THF.

Esquema 73

Al hacer reaccionar (+)-**117** con hidrocloruro de *N,O*-dimetilhidroxilamina²⁶⁹ en THF usando *n*-BuLi 1.6M como base se obtiene la amida de Weinreb²⁷⁰ correspondiente (-)-**132** con un 92% de rendimiento.

El posterior tratamiento de (-)-**132** con bromuro de metilmagnesio²⁷¹ 3.0M conduce a la metilcetona (+)-**133** con un 97%. Los datos espectroscópicos confirman la existencia de la metilcetona con unos desplazamientos de 1.63 ppm (3H, s) en RMN ¹H y de 27.7 (CH₃, CH₃CO) y 207.1 ppm (C, CH₃CO) para RMN ¹³C.

²⁶⁹ Davis, F. A.; Rao, A.; Carroll, P. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3856.

²⁷⁰ Prasad, K. R.; Anbarasan, P. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8303-8308.

²⁷¹ Mamos, P.; Karigiannis, G.; Athanassopoulos, C.; Bichta, S.; Kalpaxis, D.; Papaioannou, D. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5187-5190.

La hidrogenación de (+)-**133** con H₂, Pd/C en AcOEt conduce a (+)-**134** (84%). La posterior oxidación bencílica con exceso de Na₂CrO₄ da lugar a la dicetona (+)-**135** con bajo rendimiento (25%). Este producto cristaliza fácilmente en hexano/AcOEt. El análisis de la estructura de rayos X de (+)-**135** confirma que se trata del isómero *trans*. Se determinó la configuración del nuevo centro estereogénico formado, (5*S*,6*R*). Además se observa como el anillo de la piperidona adquiere una conformación de bote con los sustituyentes de C-5 y C-6 en disposición axial.²⁷²

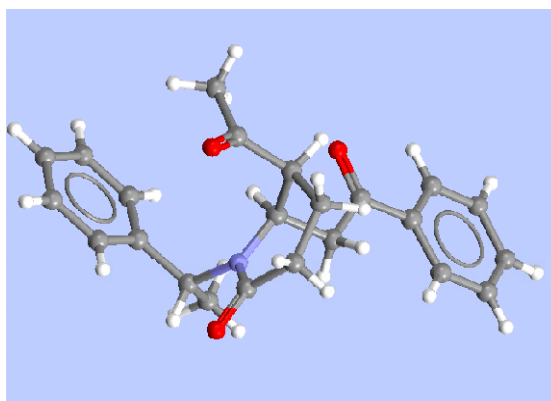


Figura 14

Estructura de rayos X de monocristal de (+)-**135**.

Esta orientación axial es debida a la minimización de la tensión alílica A^(5,6) entre el *N*-(α -metil-bencilo) y el sustituyente en posición C-6 axial.²⁷³

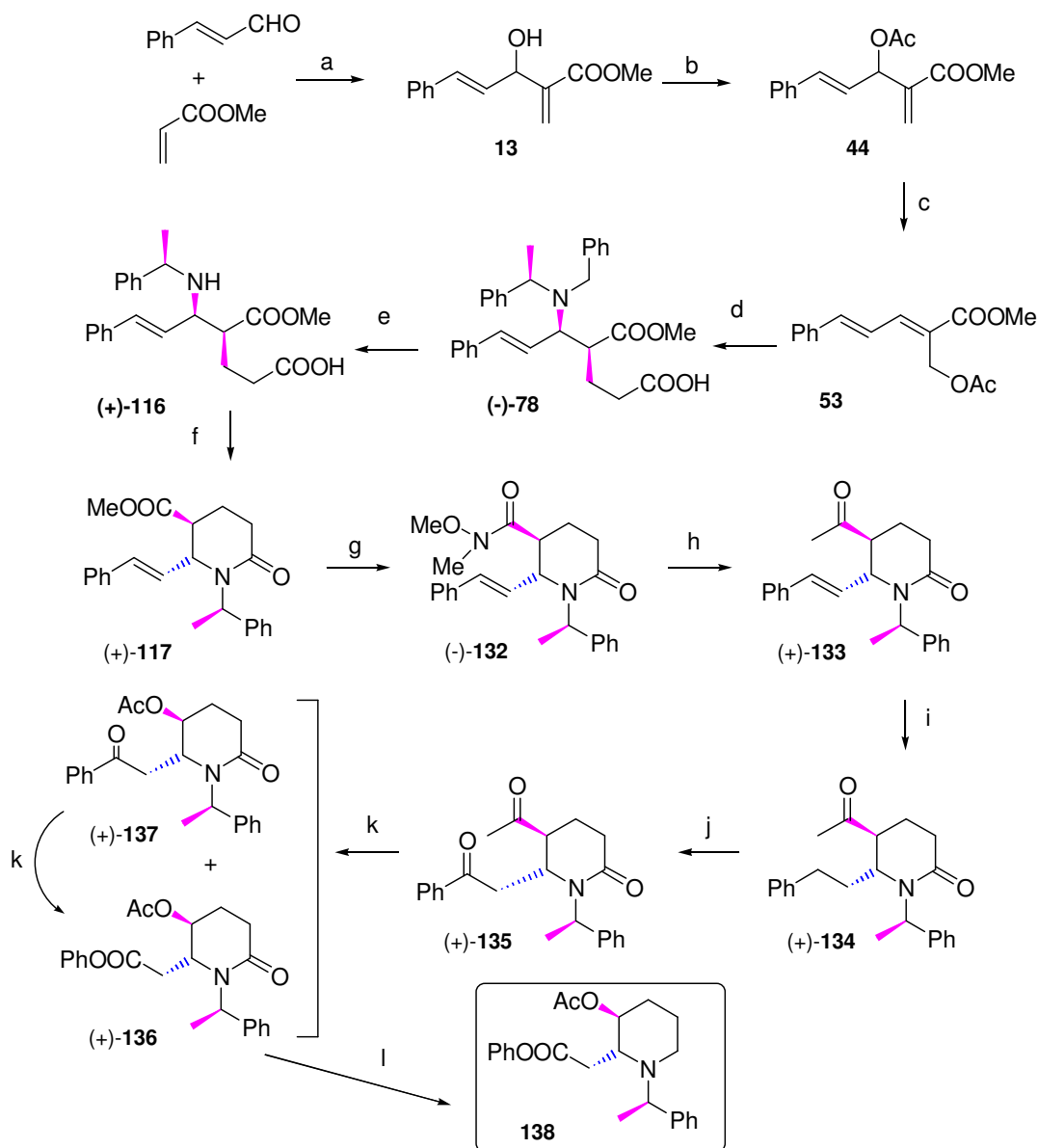
La reacción de Baeyer-Villiger de (+)-**135** con UHP/ATFA²⁷⁴ conduce a una mezcla de (+)-**136** y (+)-**137** en un 28 y 19% de rendimiento respectivamente, separables por cromatografía de columna. Una nueva reacción de Baeyer-Villiger de (+)-**137** produce el éster (+)-**136** con un 55% de rendimiento. Finalmente la reducción de la lactama (+)-**136** con BH₃·THF en THF conduce a la amina **138** (61%).

²⁷² La tensión A^(1,3) en *N*-acilpiperidinas ha demostrado que hace más estables los conformeros 2-axial sustituidos que los correspondientes isómeros 2-ecuatoriales: a) Paulson, H.; Todt, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1966**, *5*, 899-900. b) Scott, J. W.; Durham, L. J.; De Jongh, H. A. P.; Burckhardt, V.; Johnson, W. S. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 2381-2386. c) Chow, Y. L.; Colon, C. J.; Tam, J. N. S. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 2821-2825. d) Fraser, R. R.; Grindley, T. B. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4169-4172. e) Quick, J.; Modello, C.; Humora, M.; Brennan, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2705-2708. f) Beak, P.; Zajdel, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1010-1018.

²⁷³ Aquí la tensión es entre el sustituyente en posición 5 y 6 en el sistema amida alílico. Para una visión general de la tensión alílica A^(1,3) ver referencia: Johnson, F. *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375-413.

²⁷⁴ a) Demnitz, F. W. J.; Philippini, C.; Raphael, R. A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5114-5120. b) Cooper, M. S.; Heaney, H.; Newbold, J.; Sanderson, W. R. *Synlett* **1990**, 533-535.

Por lo tanto, se describe la síntesis del importante derivado **138** precursor de (+)-febrifugina en una secuencia lineal de 8 pasos de reacción con un rendimiento global de 5.1% a partir del δ -aminoácido (-)-**78** resultante de la reacción *dominó* del aducto de Baylis-Hillman derivado del cinamaldehído según se muestra en el esquema.

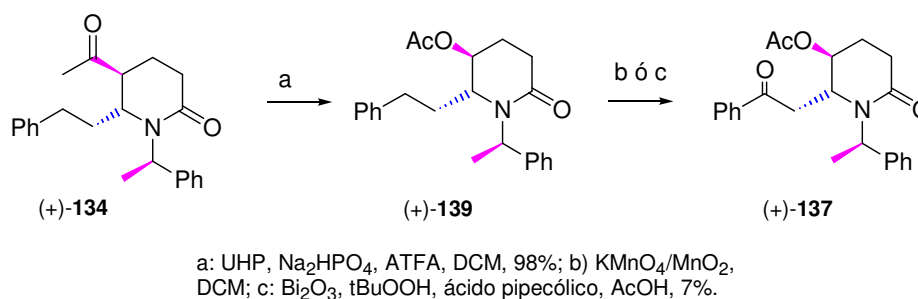


a: DABCO, 66%; b: AcCl, Et₃N, 86%; c: CsF, Bn⁺Et₃Cl⁻, THF, 93%; d: (*R*)-**1**/*n*-BuLi, 38% y 22% del epímero en C-4; e: CAN, CH₃CN/H₂O, 98%; f: DIPEA, EDCI, hidroxibenzotriazol, DMF, 97%. g) Hidrocloruro de *N,O*-dimetilhidroxilamina, THF, *n*-BuLi, 92%; h) MeMgBr, THF, 97%; i) H₂, Pd/C, AcOEt, 82%; j) Na₂CrO₄, Ac₂O/AcOH, NaOAc, 25%; k) UHP, Na₂HPO₄, ATFA, DCM, 28% ((+)-**136**) y 19% (+)-**137**); l) BH₃·THF, THF.

Esquema 74

Para intentar mejorar el rendimiento global de esta ruta sintética se ensayan diferentes condiciones de oxidación bencílica variando el grupo funcional en posición C-5. La obtención del acetilderivado (+)-**139** se lleva a cabo por reacción de Baeyer-Villiger de (+)-**134** con UHP/ATFA. Sobre esta lactama se ensayan diferentes condiciones de oxidación bencílica.

Cuando se trata (+)-**139** con $\text{MnO}_2/\text{KMnO}_4$ en DCM se recupera el material de partida sin reaccionar. Sin embargo cuando se hace reaccionar con NaBH_4 , ácido pipecólico, *t*BuOOH en una mezcla de H_2O , piridina y AcOH utilizando Bi_2O_3 como catalizador²⁷⁵ se obtiene la cetona (+)-**136** con bajo rendimiento. Este resultado no mejora las condiciones ensayadas previamente en las que se empleaba exceso de Na_2CrO_4 .



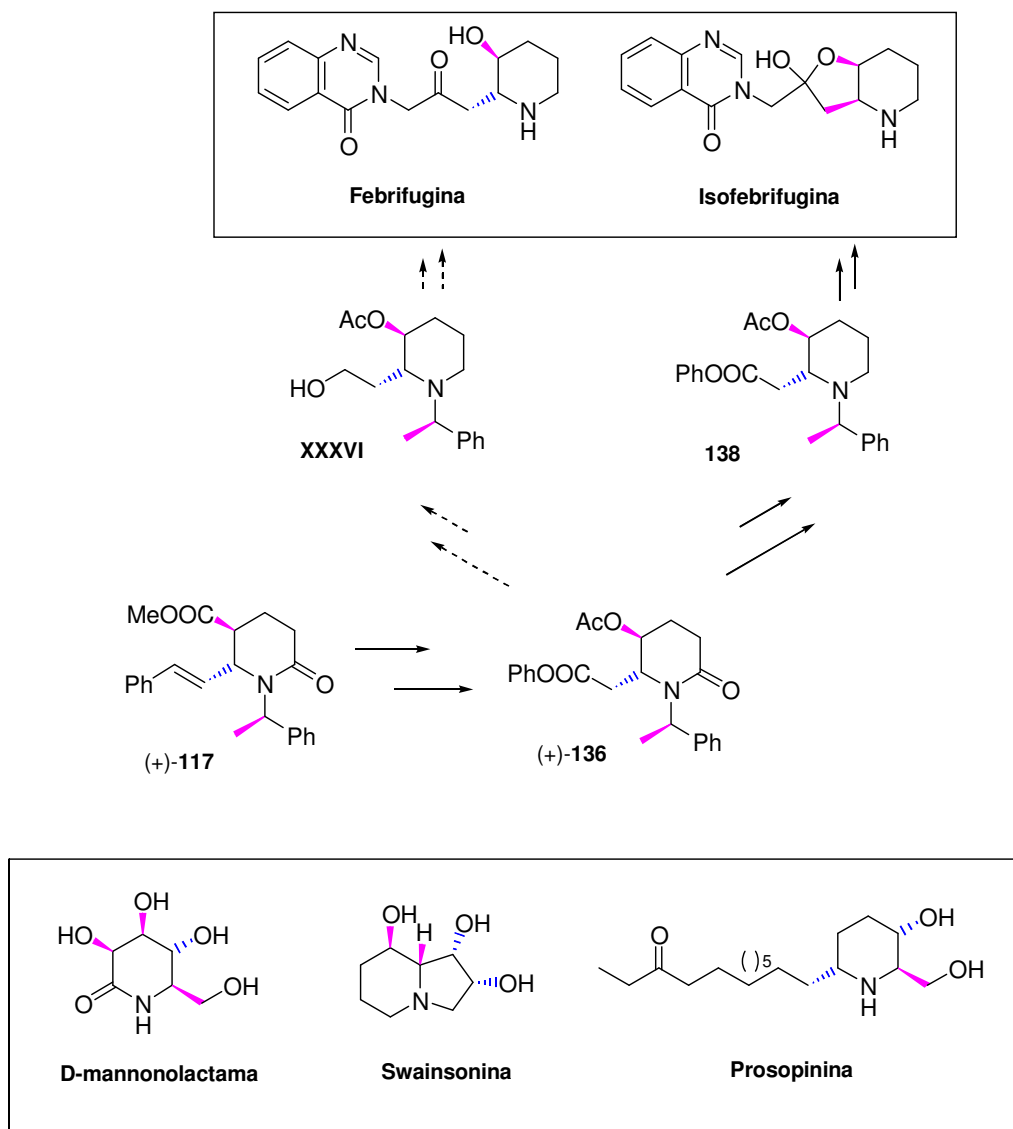
Esquema 75

Se decide modificar el grupo protector sobre C-5 por hidrólisis del acetato con K_2CO_3 en MeOH dando lugar al alcohol (+)-**140** con un 43% de rendimiento. Se intenta proteger este compuesto tanto en forma de mesilato como de *t*butildimetilsilano pero únicamente se recupera el material de partida sin reaccionar.

Sin embargo se realiza una prueba con MOMCl en DCM obteniéndose **141** con un 56% de rendimiento. Cuando se ensayan las condiciones de oxidación bencílica con exceso de Na_2CrO_4 se obtiene una mezcla compleja de reacción de la que no se aísla el compuesto deseado.

²⁷⁵ Callens, E.; Burton, A. J.; White, A. J. P.; Barrett, A. G. M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3709-3717.

Por lo tanto, en este capítulo se ha descrito la síntesis de un precursor en la síntesis de (+)-**febrifugina**, ya empleado en trabajos previos.²⁷⁶ Además se ha obtenido el intermedio (+)-**136**, que por reducción con LAH daría lugar a un aminoalcohol, precursor ya empleado en la síntesis de dichos alcaloides, (+)-**febrifugina** y (+)-**isofebrifugina**.²⁷⁷ También, se han obtenido diferentes intermedios con una funcionalidad muy atractiva para analizar su reactividad y ser empleados como precursores de otras piperidinas y piperidonas como la *D*-**mannonolactama**, la **swainsonina** y la **prosopinina**.²⁷⁸



Esquema 76

²⁷⁶ Kikuchi, H.; Yamamoto, K.; Horoiwa, S.; Hirai, S.; Kasahara, R.; Hariguchi, N.; Matsumoto, M.; Oshima, Y. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 4698-4706.

²⁷⁷ Hirai, S.; Kikuchi, H.; Kim, H-S.; Begum, K.; Wataya, Y.; Tasaka, H.; Miyazawa, Y.; Yamamoto, K.; Oshima, Y. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 4351-4359.

²⁷⁸ Wijdeven, M. A.; Willensmsen, J.; Rujjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2831-2844.

Capítulo IV:

Síntesis de los ácidos *cis*- y *trans*-2,3-piperidindicarboxílicos, PDA

IV. APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE LOS ÁCIDOS *cis*- Y *trans*-PIPERIDINDICARBOXÍLICOS, PDA.

Como se ha mencionado en capítulos anteriores, existe un gran número de compuestos naturales y no-naturales que presentan en su estructura piperidinas quirales polisustituidas y poseen importantes actividades biológicas.²⁷⁹ Un ejemplo de ellos son los derivados del ácido nipecótico y pipercolico, los cuales están relacionados con el sistema nervioso central.

Los aminoácidos excitatorios (EAA) son conocidos por mediar en la excitación sináptica y por lo tanto en la transmisión de señales nerviosas en el sistema nervioso central de mamíferos mediante su unión a los receptores de los EAA.²⁸⁰ La modulación de estos receptores parece estar implicado en varios desórdenes neurológicos, tales como la corea de Huntington, el Alzheimer y la epilepsia.²⁸¹

Se sabe que el ácido glutámico y aspártico son los principales neurotransmisores excitatorios y sus complejos receptores son farmacológicamente caracterizados por su afinidad por el ácido *N*-metil-*D*-aspártico (NMDA), ácido kaínico, el ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico (AMPA) y *trans*-1-aminociclopentil-1,3-dicarboxílico (ACPD). El receptor NMDA ha sido el más estudiado y la síntesis de análogos de NMDA constituye un área activa de investigación. Algunos de estos análogos restringidos son los ácidos *cis*- y *trans*-2,3-piperidindicarboxílicos (PDA).

Teniendo en cuenta su importancia farmacológica, varios métodos han sido desarrollados para sintetizar PDA y sus derivados.²⁸²

²⁷⁹ a) Schneider, M. J. "Pyridine and Piperidine Alkaloids: An Update In Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives" Pelletier, S. W., Ed. Pergamon: Oxford, **1996**; Vol. 10, pag 155-299. b) Fodor, G. B.; Colasanti, B. "The Pyridine and Piperidine Alkaloids: Chemical and Pharmacology In Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives" Pelletier, S. W., Ed. Wiley-Interscience: New York, **1985**; Vol. 3, pag 1-90.

²⁸⁰ Moloney, M. G.; *Nat. Prod. Rep.* **1998**, 205-219.

²⁸¹ a) Whitten, J. P.; Muench, D.; Cube, R. V.; Nyce, P. L.; Baron, B. M.; McDonald, I. A. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1991**, 1, 441-444; b) Herrling, P. L. in "The NMDA Receptor", Watkins, J. C.; Collingridge, G. L., eds., IRL Press at Oxford Univ. Press: Oxford, UK, **1989**.

²⁸² a) Makara; G. M.; Marshall, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5069-5072; b) Johansen, J. E.; Christie, B. D.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4914-4920.

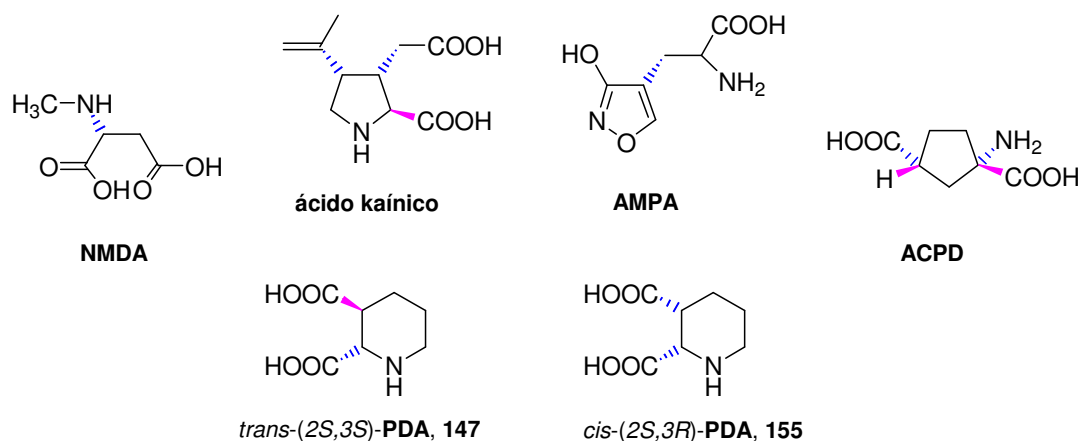


Figura 15

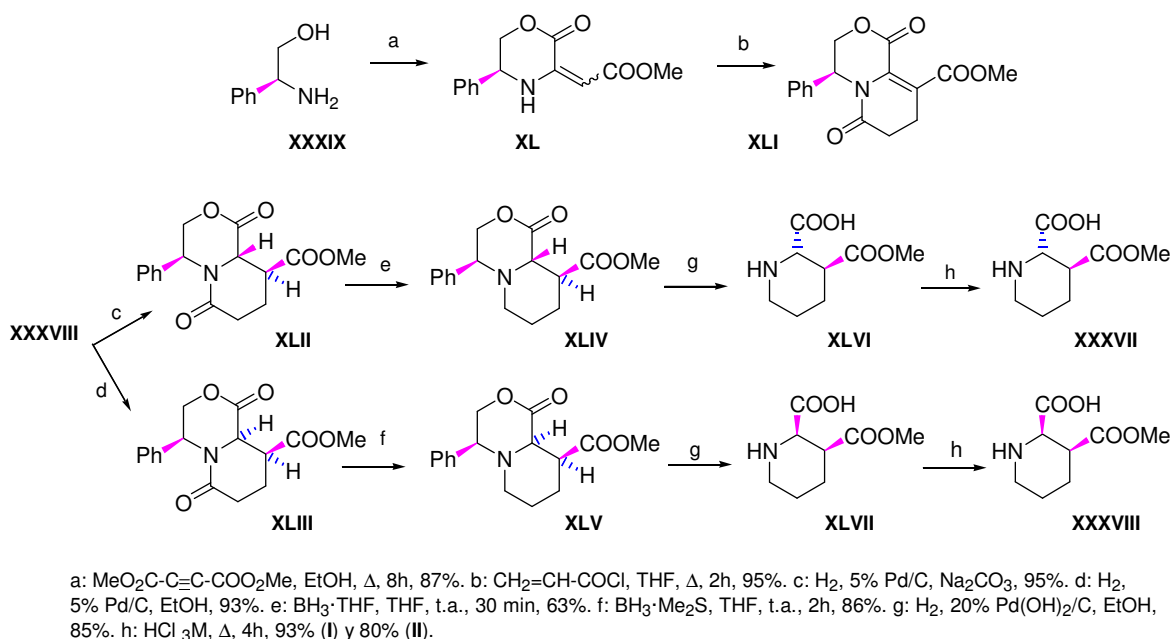
En 1982 J. Davies y colaboradores²⁸³ comunican la primera síntesis racémica de estos compuestos por hidrogenación de las piridinas correspondientes y estudian su relación estructura-actividad (SAR). Observaron que el racemato del isómero *trans* actúa como agonista del NMDA,²⁸⁴ mientras que el isómero *cis* consiguió ser resuelto y observaron que ambos enantiómeros presentan una actividad antagonista. Sin embargo, la configuración absoluta 2*R*, 3*S* fue asignada al enantiómero más activo, el levorotatorio, ya que en estudios previos se había puesto de manifiesto que los compuestos con configuración 2*R* presentaban una mayor actividad que los compuestos con configuración 2*S*.

En 1995 Agami y colaboradores²⁸⁵ obtienen a partir del mismo inductor quiral, 2-fenilglicinol los PDA enantioméricamente puros. La síntesis se basa en la formación de δ -lactamas vía aza-anulación de Stille/hidrogenación con inducción asimétrica como se muestra en el esquema.

²⁸³ Davies, J.; Evans, R. H.; Francis, A. A.; Jones, A. W.; Smith, D. A. S.; Watkins, J. C. *Neurochemical Research*, **1982**, 7, 1119-1133.

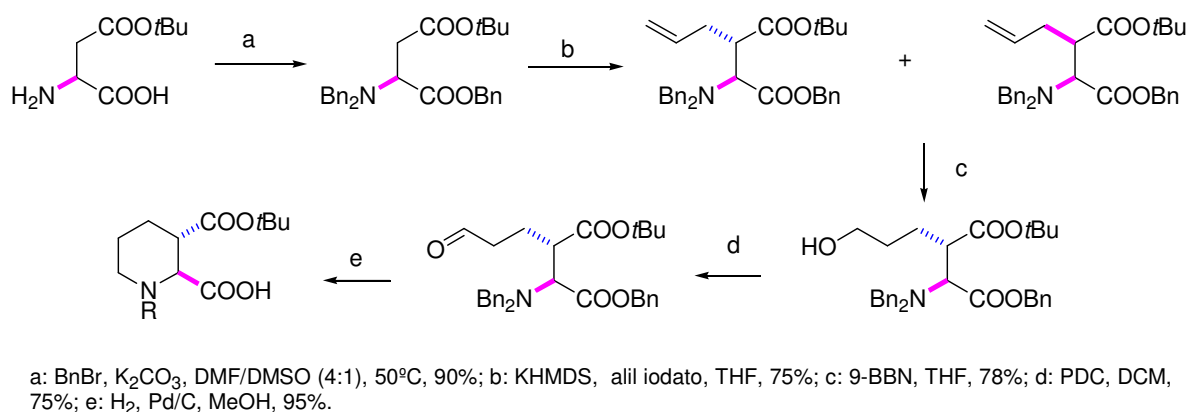
²⁸⁴ Olverman, H. J.; Jones, A. W.; Mewett, K. N.; Watkins, J. C. *Neuroscience*, **1988**, 26, 17-33.

²⁸⁵ a) Agami, C.; Kadouri-Puchot, C.; Le Guen, V.; Vaissermann, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1657-1660.
b) Agami, C.; Hamon, L.; Kadouri-Puchot, C.; Le Guen, V. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5736-5742.



Esquema 77

Xue y colaboradores²⁸⁶ llevan a cabo la síntesis del *trans*-2,3-piperidindicarboxilato de *t*-butilo en cinco pasos a partir ácido L-aspartico como se muestra en el siguiente esquema:



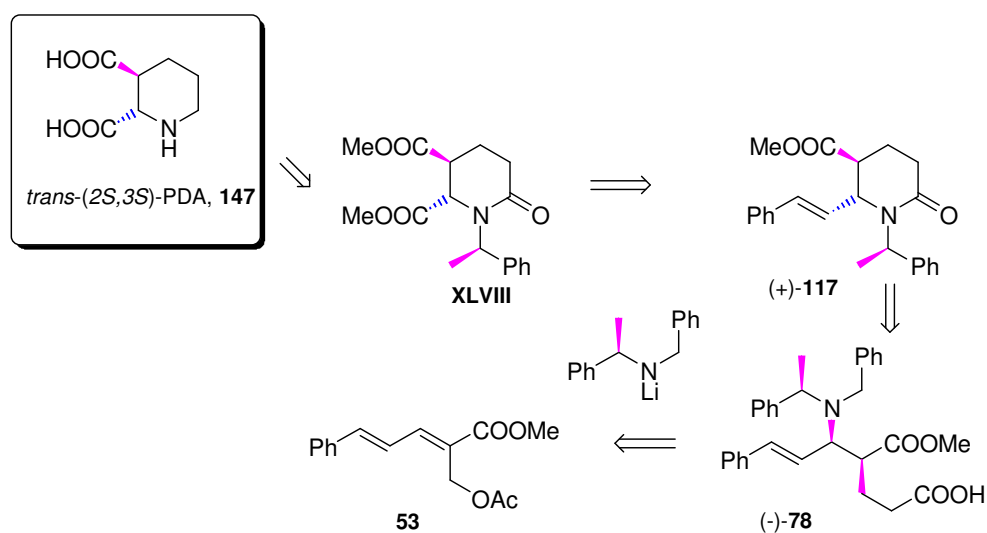
Esquema 78

²⁸⁶ Xue, C-B.; He, X.; Roderick, J.; Corbett, R. L.; Decicco, C. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 865-870.

IV.1. Síntesis del ácido *trans*-2,3-piperidindicarboxílicos, *trans*-PDA.

Atendiendo a nuestros resultados, y como se muestra en el esquema retrosintético 79, la obtención de *trans*-PDA se lleva a cabo a partir de la piperidona (+)-117 obtenida a partir del acetato reordenado 53 ya empleada como precursor en la síntesis de febrifugina en el capítulo anterior. Las posteriores transformaciones sobre el grupo vinilo presente en la piperidona conducen a la amida XLVIII. Destaca el hecho de que el grupo estirilo lleva enmascarado un grupo carbonilo necesario en la síntesis de estos compuestos, y que puede ser funcionalizado en el momento oportuno.

Por lo tanto, para esta síntesis se propone el esquema retrosintético siguiente:

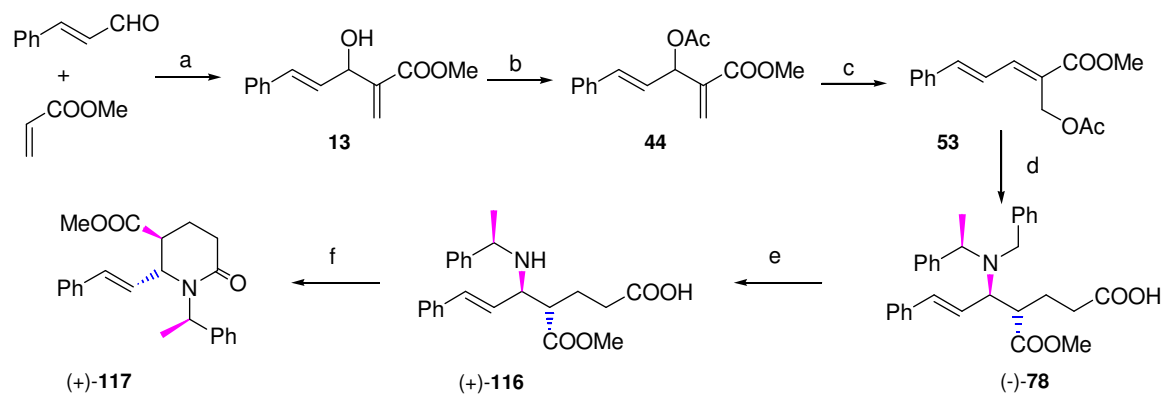


Esquema 79

Así, la obtención hidroclicuro del ácido (2*S*,3*S*)-piperidin-2,3-dicarboxílico se describe en varios pasos:

a. Obtención de (5*S*,6*R*, α *R*)-6-(2-fenilvinil)-5-metoxicarbonil-1-(*N*- α -metilbencil) piperidin-2-ona, (+)-117.

La síntesis del intermedio (+)-117 a partir del aminoácido (-)-78, se realiza a través de la secuencia de reacciones ya conocidas que se muestra en el esquema siguiente:

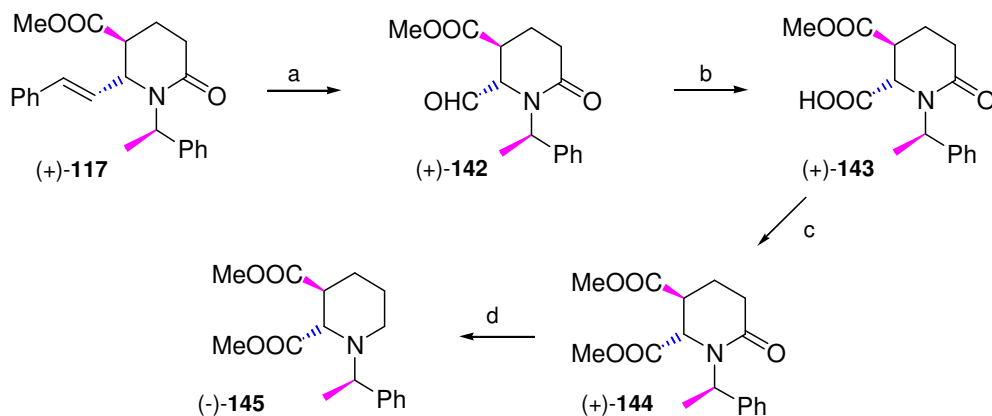


a: DABCO, 66%; b: AcCl, Et₃N, 86%; c: CsF, BnN⁺Et₃Cl⁻, THF, 93%; d: (*R*)-1-*n*-BuLi, 38% y 22% del epímero en C-4; e: CAN, CH₃CN/H₂O, 98%; f: DIPEA, EDCl, hidroxibenzotriazol, DMF, 97%.

Esquema 80

b. Obtención de (2*S*,3*S*, α *R*)-1-(*N*- α -metil-bencil)-piperidin-2,3-dicarboxilato de dimetilo.

La síntesis del intermedio (-)-145 a partir de (+)-117, se realiza como se indica en el esquema 81:



a: 1) O₃, CH₂Cl₂; 2) Me₂S, 94%; b: NaClO₂, NaH₂PO₄, *t*-BuOH, 2-metil-2-buteno, 82%; c: TMSCHN₂, Benceno/MeOH: 1/1, 67%; d: BH₃·THF, THF, 73%.

Esquema 81

Se somete la lactama (+)-117 a ozonolisis para llevar a cabo la ruptura del grupo estirilo y sorprendentemente tanto la degradación oxidativa del ozónido resultante con Me₂S para obtener el aldehído como la degradación reductiva con H₂O₂ para obtener el ácido dan lugar al aldehído (+)-142.

Este producto cristaliza fácilmente en hexano/AcOEt. El análisis de la estructura de rayos X de (+)-**142** confirma que se trata del isómero *trans*. Se determinó la configuración de los nuevos centros estereogénicos formados como (5*S*,6*S*). Además se observa como el anillo de la piperidona adquiere una conformación de bote con los sustituyentes de C-5 y C-6 en disposición axial.

Se ha observado que en *N*-acilpiperidinas la tensión $A^{(1,3)}$ proporciona una mayor estabilidad para los conformeros 2-axial sustituidos que para los correspondientes isómeros 2-ecuatoriales.²⁸⁷ En este caso, la tensión se hace patente entre los sustituyentes del sistema alílico amida en posición 5 y 6. Así, esta orientación axial en (+)-**142** es debida a la minimización de la tensión alílica $A^{(5,6)}$ entre el *N*-(α -metil-bencilo) y el formilo axial.²⁸⁸

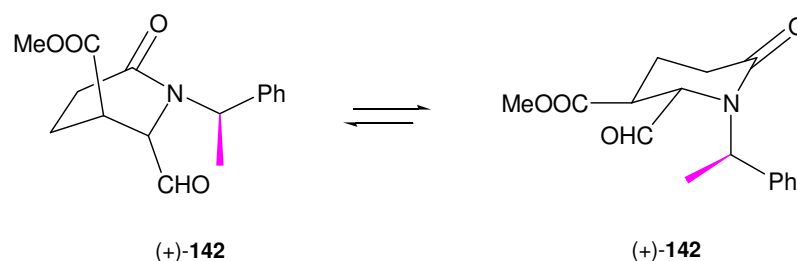


Figura 16

Esto está en concordancia con la constante de acoplamiento para H6 a 4.20 (1H, brs) y H5 a (1H, ddd, $J= 6.8, 5.1$ y 1.9 Hz), donde $J_{H5,H6}= 1.9$ Hz, y por tanto con el valor del ángulo diedro H6-C6-C5-H5, 84.7° medido desde la estructura del cristal. Se observa una pauta similar para la constante de acoplamiento en todas las α -*N*-metilbencilpiperidonas C-6 sustituidas de este trabajo, lo que implica que todas ellas presentan una conformación similar sometida al mismo efecto de tensión alílica $A^{(5,6)}$.

²⁸⁷ a) Paulson, H.; Todt, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1966**, *5*, 899-900. b) Scott, J. W.; Durham, L. J.; De Jongh, H. A. P.; Burckhardt, V.; Johnson, W. S. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 2381-2386. c) Chow, Y. L.; Colon, C. J.; Tam, J. N. S. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 2821-2825. d) Fraser, R. R.; Grindley, T. B. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 4169-4172. e) Quick, J.; Modello, C.; Humora, M.; Brennan, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2705-2708. f) Beak, P.; Zajdel, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1010-1018.

²⁸⁸ Johnson, F. *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 375-413.

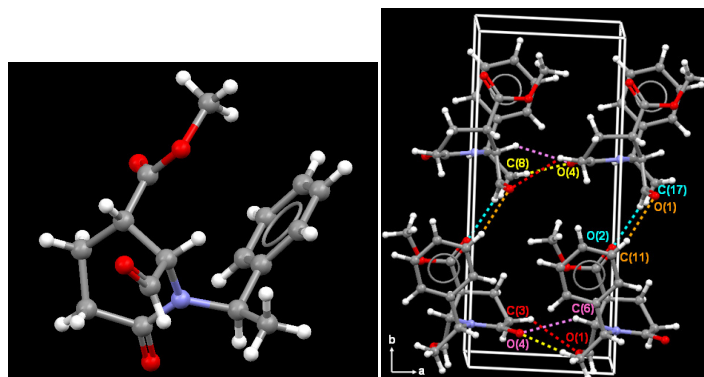


Figura 17

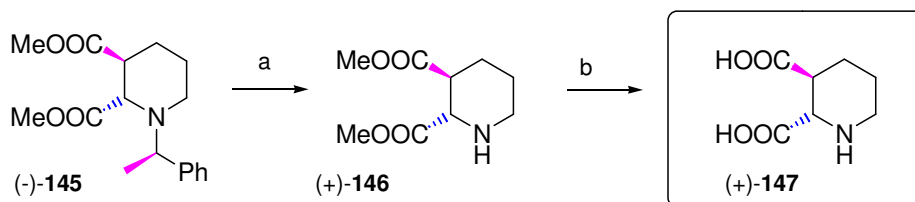
Estructura de rayos X de monocristal de (+)-**142**.

La posterior oxidación del aldehído resultante con NaClO_2 conduce al correspondiente ácido carboxílico (+)-**143** con un 82% de rendimiento.

Es necesaria la protección del grupo ácido para poder llevar a cabo una posterior reducción del grupo lactama con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$. Se ensayan las condiciones de reacción de obtención de ésteres *t*-butílicos con ATFA/*t*-BuOH pero los resultados obtenidos no son los esperados ya que se recupera el producto de partida sin reaccionar. Debido a este resultado se hace reaccionar (+)-**143** con TMSCHN_2 en una mezcla benceno/MeOH:1/1 obteniéndose el diéster metílico (+)-**144** con un 67% de rendimiento. Una vez protegido el grupo carbonilo se trata este compuesto (+)-**144** con un exceso del complejo $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ²⁸⁹ en THF obteniéndose el producto de reducción de la lactama, (-)-**145**.

c. Obtención del hidrocloreuro del ácido (2*S*,3*S*)-piperidin-2,3-dicarboxílico.

La obtención del *trans*-PDA se lleva a cabo a través de la secuencia de reacciones siguiente:



a) H_2 , Pd/C, AcOH, 67%; b) HCl 3M, Δ , 96%.

Esquema 82

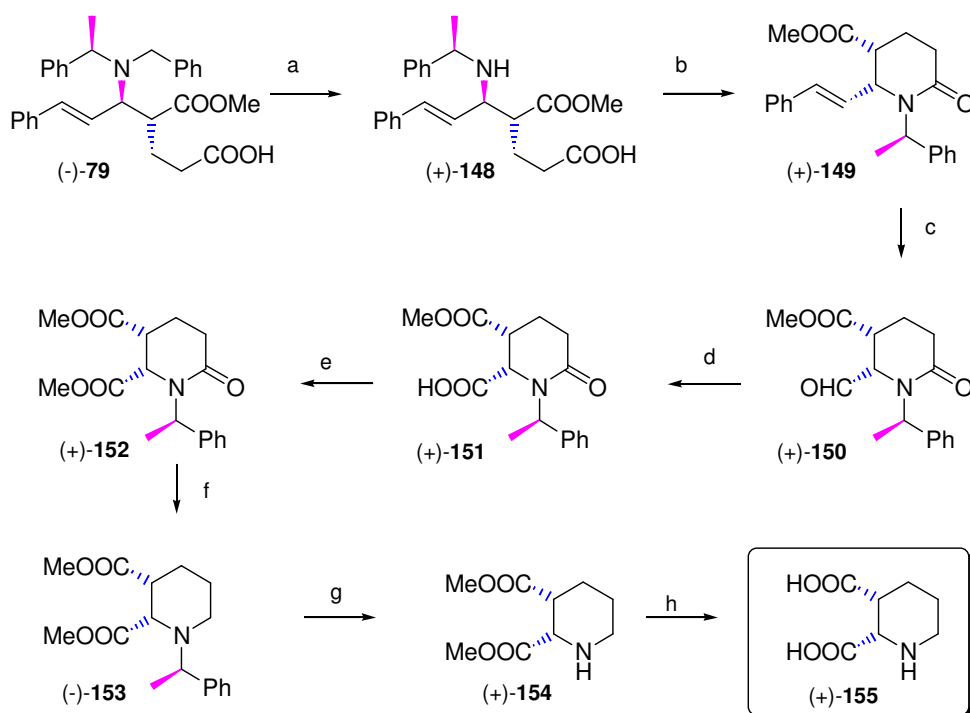
²⁸⁹ Choi, Y. M.; Emblidge, R. W.; Kucharczyk, N.; Sofia, R. D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1194-1198.

Cuando se hace reaccionar (-)-**145** con H₂ y Pd/C conduce al compuesto (+)-**146**. Se observa una constante de acoplamiento $J_{H_2,H_3}=8.0$ Hz, en concordancia con una conformación *trans*-diecuatorial entre los sustituyentes esteres en los carbonos C5 y C6.

Finalmente, la hidrólisis ácida del aminodiéster (+)-**146** conduce al esperado aminodiácido (+)-**147** como su clorhidrato, $[\alpha]_D^{20}=+18.6$ (*c* 0.62, HCl 6M) [lit.^{285b} $[\alpha]_D^{20}=+16.6$ (*c* 1.60, HCl 6M)].

IV.2. Síntesis del ácido *cis*-2,3-piperidindicarboxílicos, *cis*-PDA.

Siguiendo el mismo método que en la obtención del compuesto *trans*-PDA, se obtiene el isómero *cis*-(2*S*,3*R*)-PDA desde el δ -amino ácido (-)-**79**.



a: CAN, CH₃CN/H₂O, 96%; b: DIPEA, EDCl, Hidroxibenzotriazol, DMF, 48%; c: 1) O₃, CH₂Cl₂; 2) H₂O₂, 89%; d: NaClO₂, NaH₂PO₄, *t*-BuOH, 2-metil-2-buteno, 50%; e: TMSCHN₂, Benceno/MeOH: 1/1, 98%; f: BH₃·THF, THF, 40%; g: H₂, Pd/C, AcOH, 61%; h: HCl 3M, Δ , 81%.

Esquema 83

Cuando se hace reaccionar (-)-**79** con CAN se obtiene el producto de monodesbecilación (+)-**148** con un 96% de rendimiento. La ciclación del ácido (+)-**148** conduce a la correspondiente amida (+)-**149**. La obtención del *cis*-PDA se lleva a cabo a través de la siguiente secuencia de reacciones:

1. Ruptura del grupo vinilo en (+)-**149** por ozonolisis y posterior tratamiento con H₂O₂ del ozónido resultante.
2. Oxidación del aldehído resultante (+)-**150** con NaClO₂.
3. Esterificación del ácido carboxílico (+)-**151** con TMSCHN₂.
4. Reducción de la amida (+)-**152** a amina (-)-**153** con BH₃·THF.
5. Desprotección del grupo amina con H₂, Pd/C. Y finalmente,
6. Hidrólisis de los esteres en (+)-**154** con HCl 3M permiten obtener el isómero *cis*-PDA (+)-**155**, $[\alpha]_D^{20} = +2.8$ (*c* 0.75, HCl 6M) [lit.²⁸⁴ $[\alpha]_D^{20} = +4.2$ (*c* 1.00, HCl 6M)].

Se describe la síntesis de los importantes análogos cíclicos del NMDA, *trans*-(2*S*,3*S*)- y *cis*-(2*S*,3*R*)-PDA, en una secuencia lineal de 8 pasos de reacción con un rendimiento global de 21% y 4% respectivamente, utilizando las aminas cíclicas (+)-**117** y (+)-**149** obtenidas a partir de los δ -aminoácidos procedentes de la reacción *dominó*.

Es de resaltar que utilizando la amina enantiómera, (*S*)-**1**, se pueden obtener los diastereoisómeros *trans*-(2*R*,3*R*)- y *cis*-(2*R*,3*S*)-PDA.

Capítulo V:

Síntesis de ácidos peptidonucleícos, APN

SÍNTESIS DE UNIDADES MONOMÉRICAS DE ÁCIDOS PEPTIDONUCLEÍCOS (APN).

Los ácidos peptidonucleicos, APN, constituyen un área de investigación de gran relevancia en el campo bioquímico. Dadas las prometedoras características que poseen estos compuestos se han abordado síntesis de diversas variedades de APN basadas en diferentes modificaciones de la definición inicial de APN dada por Nielsen.²⁹⁰ Una de esas modificaciones es el empleo de monómeros aminoetilpiperidínicos (*aepip*-APN, **XLIX**) u otro tipo de ciclos que modulan la rigidez conformacional del monómero como el derivado **L** (pipecolil-APN) y es la base del desarrollo de este capítulo de síntesis de unidades monoméricas con esqueleto piperidínico.

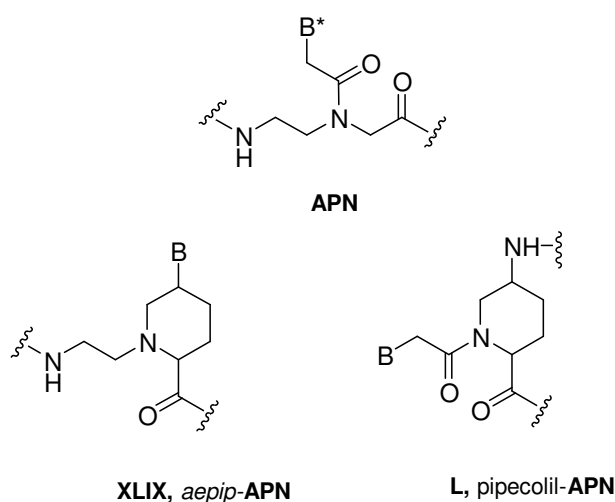


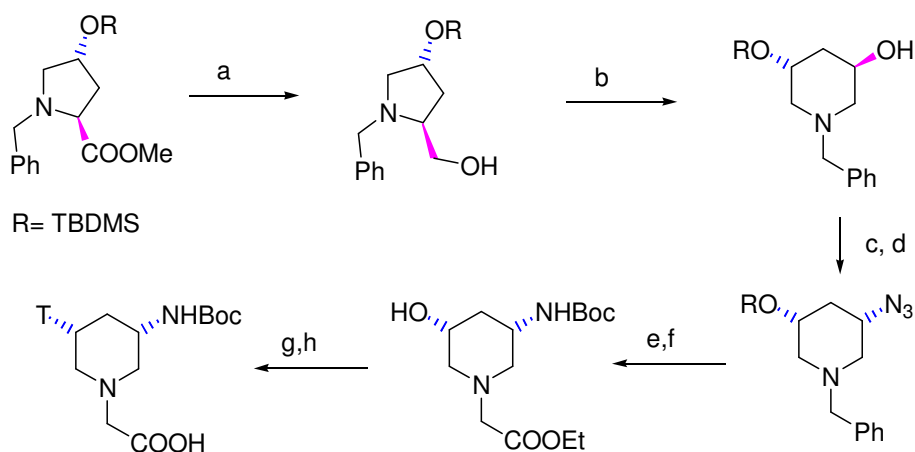
Figura 18

Varios métodos han sido desarrollados para sintetizar monómeros de APN derivados del ácido piperidínico.

En 2004, Kumar y colaboradores²⁹¹ sintetizan un monómero piperidínico quiral de APN por expansión de un anillo pirrolidínico según se muestra en el esquema 84:

²⁹⁰ a) Nielsen, P. E.; Egholm, M.; Berg, R. H.; Buehardt, O., *Science*, **1991**, 254, 1497. b) Egholm, M.; Buchardt, O.; Nielsen, P. E.; Berg, R. H.; *J. Amer. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 1895.

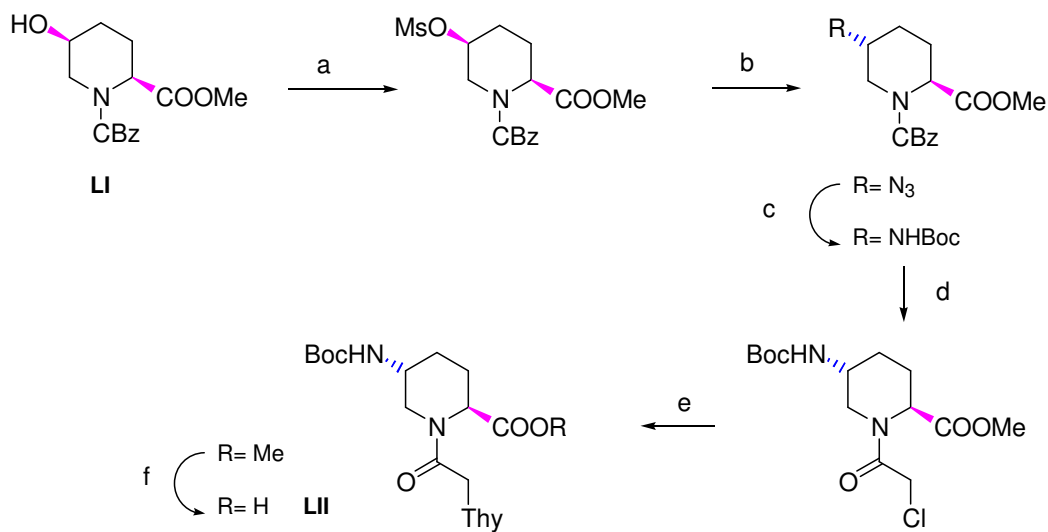
²⁹¹ Kumar, V. A.; Lonkar, P. S. *Tetrahedron* **2004**, 14, 2147-2149.



a: LiBH_4/THF ; b: 1. TFAA; 2. DIPEA; c: MsCl , pi; d: NaN_3 , DMF; e: $\text{H}_2/\text{Ra}/\text{Ni}$, $(\text{Boc})_2\text{O}$; f: 1. $\text{Pd-C}/\text{H}_2$; 2. $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$, DIPEA; 3. TBAF/THF; g: N-3-benzotrimina, PPh_3 , DIAD; h. NaOH 1M, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$.

Esquema 84

En 2005 estos mismos investigadores²⁹² realizan la síntesis del monómero quiral **LII** a partir del derivado del ácido piperólico **LI** según se muestra en el siguiente esquema:



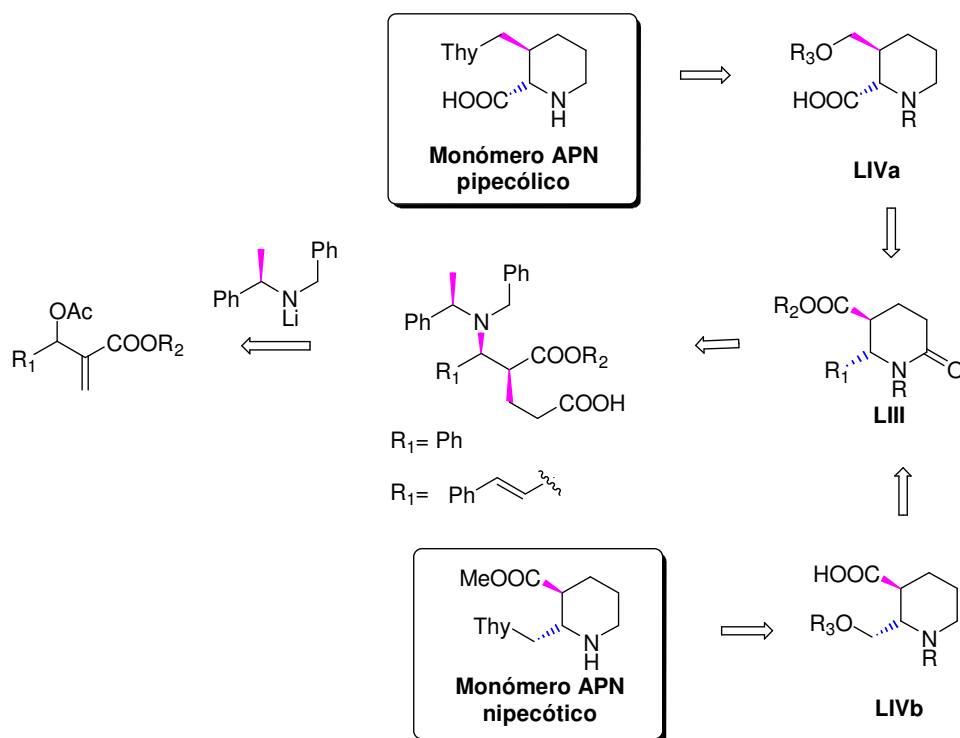
a: MsCl , pi, 70%; b: NaN_3 , DMF, 90%; c) $\text{H}_2/\text{Ra}/\text{Ni}$, $(\text{Boc})_2\text{O}$, 90%; d: 1. $\text{Pd-C}/\text{H}_2$; 2. ClCH_2COCl , 60%; e: Timina, K_2CO_3 , DMF, 73%; f. NaOH 1M, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$, 90%.

Esquema 85

²⁹² a) Kumar, V. A.; Lonkar, P. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6956-6959. b) Govindaraju, T.; Kumar, V. A.; Ganesh, K. N. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1858-1865.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos hasta el momento, el objetivo inmediato de este trabajo es la aplicación de la metodología de la reacción *dominó* a la síntesis de monómeros convenientemente funcionalizados para producir APN, dadas las atractivas y potenciales aplicaciones de estas especies químicas en el ámbito terapéutico.²⁹³

El primer objetivo en este capítulo es sintetizar monómeros de APN derivados del ácido pipecólico y del ácido nipecótico, tal y como se indica en el siguiente esquema retrosintético:



Esquema 86

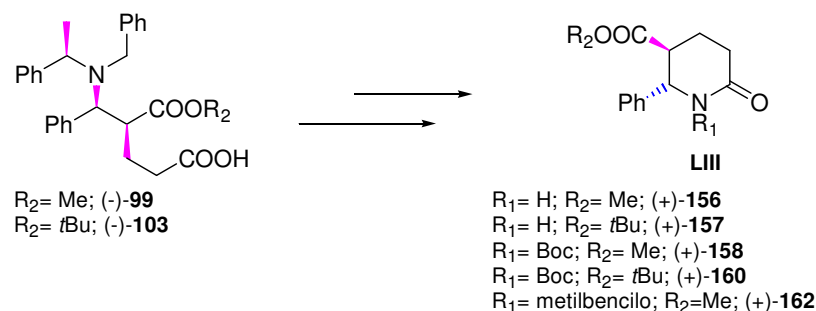
Como se muestra en el esquema, las moléculas objetivo son asequibles a partir de los correspondientes aminoalcoholes **LIVa** y **LIVb** por sustitución del grupo $-OR$ por la base timina. A su vez, estos compuestos son factibles por sucesivas transformaciones en los sustituyentes C-5 y C-6 de la lactama **LIII** previamente obtenida en nuestro grupo de trabajo empleando los productos de la reacción *dominó* de los aductos de Baylis-Hillman derivados del benzaldehído y del cinamaldehído. Como se detalla a continuación se ha ordenado la discusión de este capítulo comenzando por el estudio de los derivados que presentan la función carboxílica enmascarada en el grupo fenilo y seguidamente con el grupo estirilo.

²⁹³ Lagriffoul, P.-H.; Egholm, M.; Nielsen, P. E.; Berg, R.H.; Buchardt, O.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1994**, *4*, 1081.

V.1. Síntesis de monómeros cíclicos a partir de derivados de benzaldehído.

Se inicia la síntesis de monómeros de APN empleando el aducto de Baylis-Hillman derivado del benzaldehído.

a. Obtención de las diferentes piperidonas LIII.



Esquema 87

El tratamiento del δ -aminoácido (-)-**99** con H_2 (5 atm) utilizando Pd sobre C (10%) como catalizador, conduce a la δ -lactama (+)-**156** como único producto de reacción observado (81%). Sus datos espectroscópicos permiten deducir que se trata de una piperidin-2-ona (IR: 1660 cm^{-1}) *trans*-disustituída en posiciones 5 y 6. Los sustituyentes se encuentran en disposición ecuatorial como corresponde a la constante de acoplamiento de 9.0 Hz para *H*-5 y *H*-6.

El compuesto (+)-**156** es cristalino y la estructura deducida por difracción de rayos X confirma su estereoquímica absoluta (figura 19) y por tanto la de su precursor (-)-**99**, resultante de la reacción *dominó*.

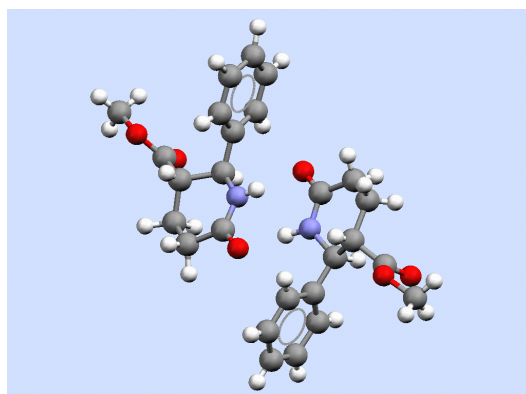


Figura 19:

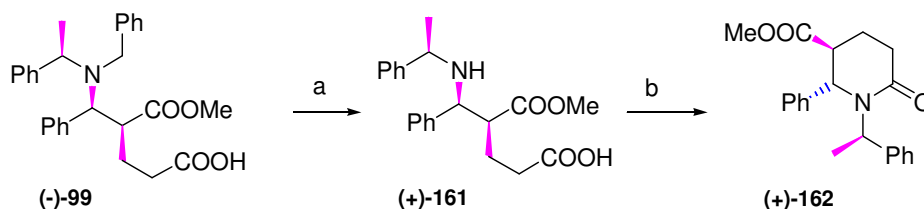
Estructura de rayos X de monocristal de (+)-(5*S*,6*S*)-**156**.

El compuesto (+)-**156** cristaliza como un dímero asociado por puentes de hidrógeno intermoleculares como puede observarse en la figura y esto es una muestra de su aplicabilidad a la obtención de oligómeros derivados de estas unidades estructurales.²⁹⁴

De igual manera que en la obtención de la piperidona (+)-**156**, por tratamiento del δ -aminoácido (-)-**103** con H₂ (5 atm) utilizando Pd sobre C (10%) como catalizador, se obtiene la δ -lactama (+)-**157** (41%) con un éster *t*-butílico en posición C-5 en lugar de un éster metílico.

Se decide también, proteger el nitrógeno de las lactamas (+)-**156** y (+)-**157** en forma de *boc*-derivados por tratamiento con dicarbonato de di-*terc*-butilo, DMAP y Et₃N en DCM, obteniéndose los compuestos (+)-**158** y (+)-**160** con un 89% y 70% de rendimiento respectivamente.

Además, dada la experiencia previa de obtención de δ -lactamas, por monodesbencilación del δ -aminoácido (-)-**78** procedente de la reacción *dominó* del aducto de Baylis-Hillman derivado del cinamaldehído y posterior ciclación del producto obtenido con DIPEA y hidroxibenzotriazol en DMF se decide ensayar estas condiciones de reacción con el δ -aminoácido derivado del benzaldehído (-)-**99** obteniéndose (+)-**162** con un 80% de rendimiento.



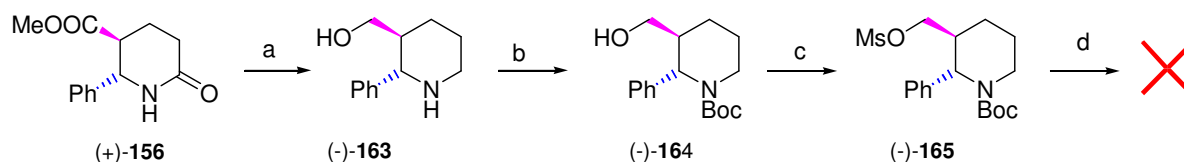
a: CAN, CH₃CN/H₂O, 59%; b: DIPEA, EDCI, hidroxibenzotriazol, DMF, 80%;

Esquema 88

²⁹⁴ a) Gellman, S. H.; Woolfson, D. N. *Nature Structural Biology* **2002**, *9*, 408-410. b) Espinosa, J. F.; Syud, F. A.; Gellman, S. H. *Protein Science* **2002**, *11*, 1492-1505. c) Arnold, U.; Hinderaker, M. P.; Nillson, B. L.; Huck, B. R.; Gellman, S. H.; Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7324-7330. d) Aravinda, S.; Shamala, N.; Rajkishore, R.; Gopi, H. N.; Balaran, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3863-3865.

b. Obtención del aminoalcohol LIVa precursor del monómero de APN pipercolico.

La síntesis del aminoalcohol LIVa precursor del monómero de APN pipercolico se lleva a cabo a partir de (+)-**156** según se indica en el esquema 89:



a: LAH, THF, 84%; b: Boc₂O, THF, 60%; c: MsCl, Et₃N, DCM, 93%; d: NaIO₄, RuCl₃·xH₂O, CCl₄/CH₃CN/H₂O.

Esquema 89

La reducción de (+)-**156** con LAH a reflujo conduce al aminoalcohol (-)-**163** (84%), que por tratamiento con dicarbonato de di-*tert*-butilo origina el carbamato (-)-**164** (60%). La posterior protección del alcohol en forma de mesilato por tratamiento con MsCl, Et₃N en DCM conduce al compuesto (-)-**165** con un 93% de rendimiento.

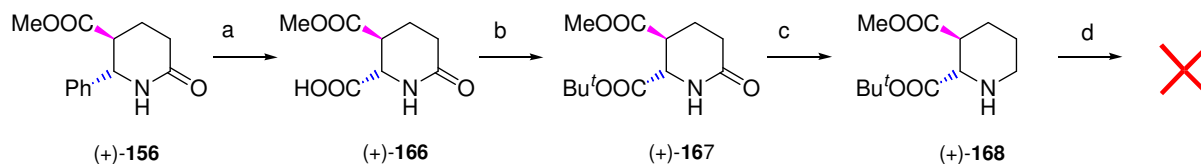
Finalmente se ensayan las condiciones de obtención de de la función carboxílica en LIVa propuesto en el esquema retrosintético 86, por oxidación del anillo aromático con NaIO₄ en una mezcla de CCl₄/CH₃CN/H₂O usando RuCl₃·xH₂O como catalizador,²⁹⁵ pero únicamente se recupera el material de partida sin reaccionar.

En vista de los resultados obtenidos se decide obtener el grupo carboxilo del ácido pipercolico en una etapa anterior, y los derivados serán precursores de monómeros derivados del ácido nipecótico y pipercolico para utilizar en la síntesis de APN.

²⁹⁵ a) Yang, D.; Zhang, C. *J Org Chem.* **2001**, *66*, 4814-4818. b) Acherki, H.; Alvarez-Ibarra, C.; García-Navazo, G.; Gómez-Sánchez, E.; Quiroga-Feijóo, M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, *15*, 3419-3426. c) Ezquerro, J.; Yrretagoyena, B. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 3271-3278.

- A partir de (+)-156:

La síntesis del intermedio (+)-168 a partir de (+)-156 se realiza como se indica en el esquema 90:





a: NaIO₄, RuCl₃·xH₂O, CCl₄/CH₃CN/H₂O, 48%; b: ATFA, *t*BuOH, 13%; c: BH₃·THF, THF, 70%; d: TFA.

Esquema 90

Al hacer reaccionar (+)-156 con NaIO₄ en una mezcla de CCl₄/CH₃CN/H₂O usando RuCl₃·xH₂O como catalizador se obtiene en el mejor caso el producto de oxidación (+)-166 con un 48% de rendimiento. La reproducibilidad de esta reacción es baja debido, entre otras cosas, a la insolubilidad del producto de reacción en disolventes orgánicos como éter, DCM ó AcOEt. El ácido se aísla de la fase acuosa por extracción con *n*-butanol.

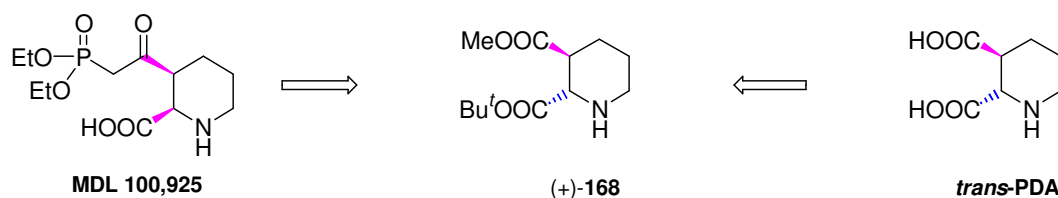
La necesaria reducción de la piperidona a piperidina en un paso posterior en nuestra estrategia de síntesis obliga a la protección ortogonal del grupo ácido en forma de éster *t*-butílico. Se ensayan diversas condiciones de reacción. Los resultados obtenidos se reflejan en la siguiente tabla:

Tabla 13 Condiciones y Reactivos

Entrada	(+)-166/mmol	Reactivos	Tiempo	T ^a	(+)-167/%
1	0.08	ATFA, <i>t</i> BuOH	39h	0°C-t.a.	13
2	0.81	 , H ₂ SO ₄ , DCM	16h	-78°C-t.a.	---
3	0.41	 , H ₂ SO ₄ , DCM	40h	0°C-t.a.	---

Como se observa en la tabla los resultados no son demasiado satisfactorios ya que sólo cuando el ácido se somete a las condiciones descritas en la entrada 1 se obtiene el diéster, (+)-167 con un 13% de rendimiento. Además no se consigue reproducir de nuevo la reacción, recuperándose en todas las ocasiones el producto de partida sin reaccionar.

La posterior reducción de la amida con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ conduce a (+)-**168** con un 70% de rendimiento. Este diéster (+)-**168**, es un interesante ácido piperidindicarboxílico (PDA) ortogonalmente sustituido, por lo que se establece un nuevo procedimiento de obtención de PDA diferente al descrito en el capítulo anterior. Además, este compuesto es precursor de otro tipo de análogos cíclicos de NMDA como el MDL 100,925.²⁹⁶



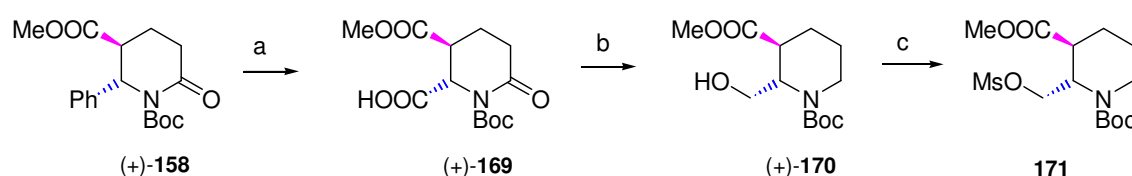
Esquema 91

Dada la escasa cantidad con la que se alcanza este paso de la estrategia sintética se decide realizar una prueba para conseguir la desprotección selectiva del éster *t*-butílico con TFA, pero no se identifica el producto de reacción deseado.

- A partir de (+)-**158**:

Se decide entonces modificar la estrategia de síntesis e intentar mejorar la solubilidad de los productos utilizando el compuesto con el nitrógeno de la amida protegido con Boc_2O . Para ello, se hace reaccionar el anillo aromático de la lactama (+)-**158** con NaIO_4 , $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ en una mezcla de $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ obteniéndose (+)-**169**. Sin embargo tanto el rendimiento (14%) como la solubilidad del producto no mejoran. Al igual que en el caso anterior, el producto se aísla al extraer la fase acuosa con *n*-butanol. A pesar de ello se continúa analizando la reactividad de este compuesto.

La reducción con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ conduce al aminoalcohol (+)-**170** con un 30% de rendimiento que por posterior tratamiento con MsCl da lugar a **171** con un 39% de rendimiento.



a: NaIO_4 , $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 14%; b: $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, THF, 30%; c: MsCl , Et_3N , DCM, 39%.

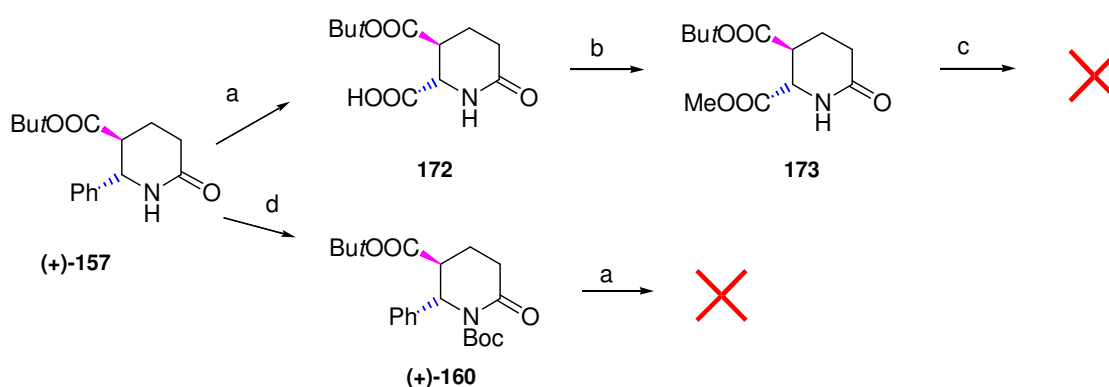
Esquema 92

²⁹⁶ Whitten, J. P.; Muench, D.; Cube, R. V.; Nyce, P. L.; Baron, B. M.; McDonald, I. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1991**, 9, 441-444.

El compuesto **171** es un intermedio muy avanzado en la síntesis de monómeros de APN, pero debido a los bajos rendimientos obtenidos durante el desarrollo de esta ruta sintética y a la escasa cantidad con la que se alcanza este paso de reacción se decide repetir esta secuencia de reacciones modificando el sustituyente C-5 en **LIII** y comprobar la influencia de la presencia de un grupo más voluminoso en esa posición.

- A partir de (+)-157 y (+)-160:

Los resultados obtenidos cuando se emplea las lactamas con un éster *t*-butílico en posición C-5, (+)-157 y (+)-160, se resumen en el siguiente esquema:



a: NaIO₄, RuCl₃·xH₂O, 33%; b: TMSCHN₂, benceno/MeOH, 100%; c: BH₃·THF, THF;
d: Boc₂O, DMAP, Et₃N, 70%.

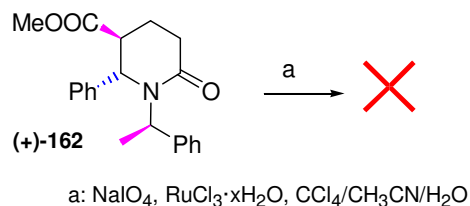
Esquema 93

La oxidación del anillo aromático de la lactama (+)-157 con NaIO₄ conduce al ácido **172**, que al igual que en el caso anterior, se aísla de la fase acuosa por extracción con *n*-butanol siendo insoluble en disolventes orgánicos. Un intento de esterificación con TMSCHN₂ conduce al compuesto **173**, precursor de los ácidos piperidindicarboxílicos obtenidos en el capítulo anterior. Dada la dificultad para aislar este compuesto y su baja solubilidad se decide analizar la reactividad del derivado (+)-160 protegido en forma de *boc*-derivado. Sin embargo, la oxidación del anillo aromático con NaIO₄ no conduce al producto deseado.

- A partir de (+)-162:

En vista a los resultados hasta ahora obtenidos se decide, en esta ocasión, analizar la reactividad de la lactama (+)-162 la cual presenta el nitrógeno de la amida trisustituido. El intento de obtención del ácido en posición C-6 por tratamiento con NaIO₄, RuCl₃·xH₂O en

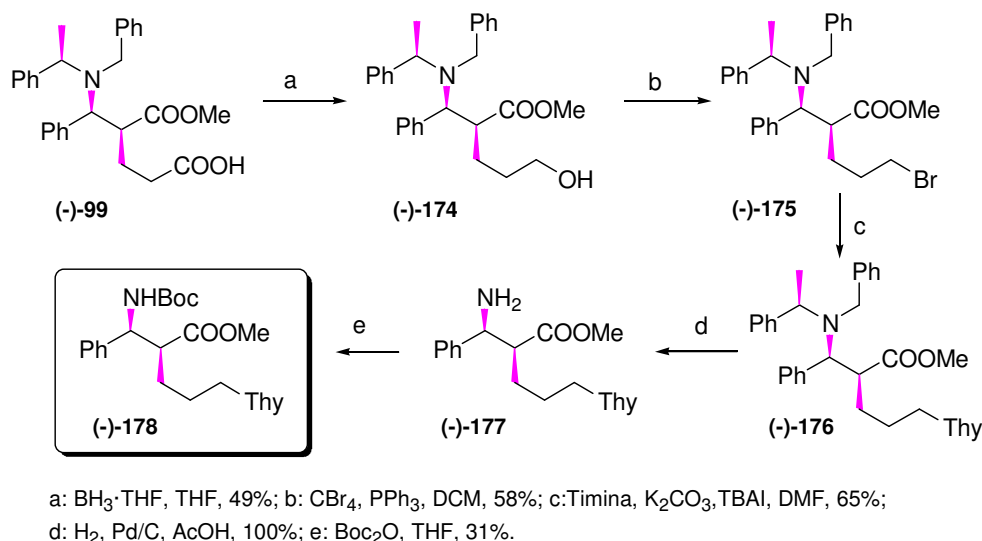
una mezcla de $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ da lugar a una mezcla compleja de reacción de la que no se aísla el producto ácido deseado.



Esquema 94

V.2. Síntesis de monómero de APN lineal.

Debido a la dificultad encontrada en todas las rutas hasta ahora descritas en la oxidación del anillo aromático, se decide modificar la estrategia de síntesis e iniciar la síntesis con otro intermedio con la función ácida enmascarada más accesible como la piperidona (+)-117 derivada del aducto de Baylis-Hillman del cinamaldehído. Pero antes de iniciar esta estrategia, se analiza la síntesis de un monómero acíclico de APN derivado del benzaldehído (esquema 95) para comprobar la reactividad y estabilidad de la base timina en la desprotección del grupo α -metilbencilo necesaria para la obtención de los monómeros de APN en esta ruta.

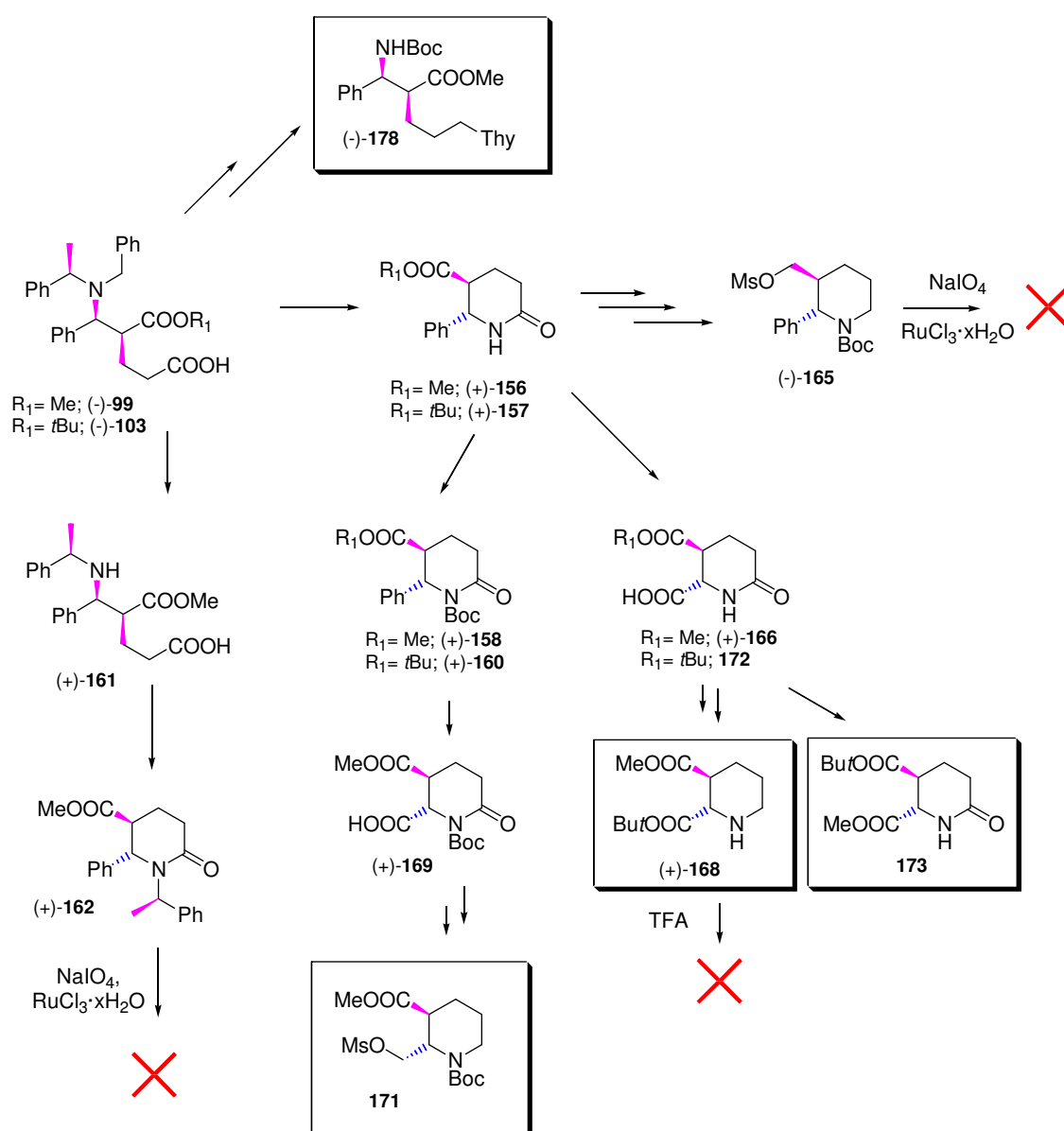


Esquema 95

Este análisis se inicia con el tratamiento del δ -aminoácido derivado del benzaldehído (-)-99 con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ en THF obteniéndose el producto de reducción (-)-174 con un 49% de rendimiento. La sustitución del grupo hidroxilo por bromo con PPh_3 y CBr_4 en DCM

conduce al compuesto (-)-**175**. La posterior reacción de sustitución del bromo por timina da lugar al monómero de APN (-)-**176** con un 65% de rendimiento. Los intentos de desbencilación y protección con Boc_2O en un solo paso no tienen lugar, por lo que la desprotección de la amina se lleva a cabo por hidrogenolisis con H_2 , Pd/C en AcOH y posteriormente la protección con Boc_2O en THF conduce al monómero lineal de APN (-)-**178** con un 31% de rendimiento, que ya es un β -aminoéster que incorpora la unidad de timina y que puede ser utilizado en la síntesis de APN.

Los resultados obtenidos a partir del aducto de Baylis-Hillman derivado del benzaldehído se resumen en el siguiente esquema general:



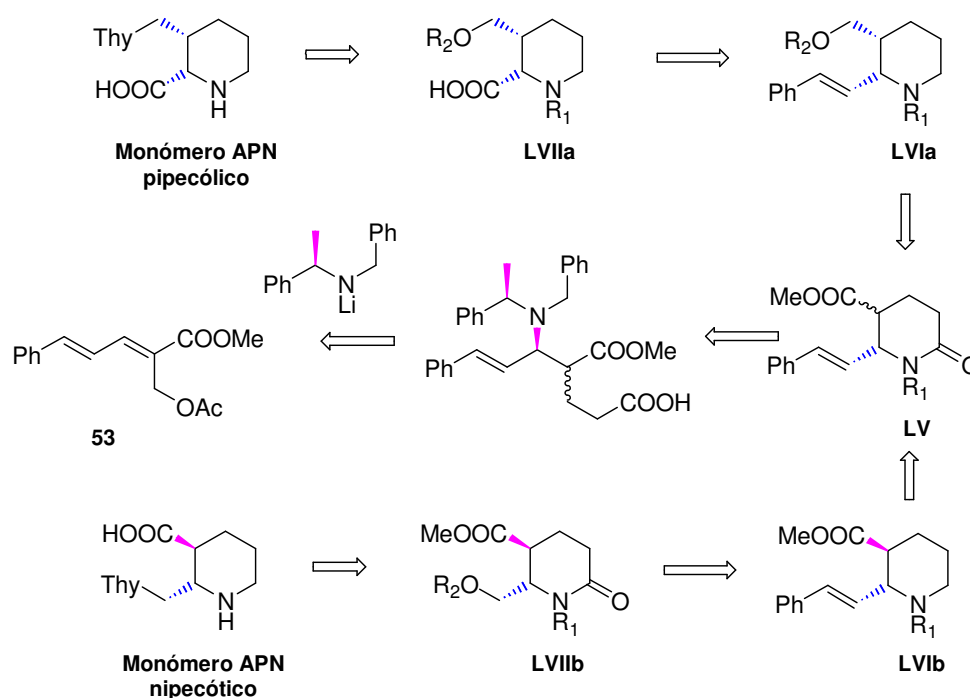
Esquema 96

Se puede destacar que:

- Se ha sintetizado con un 18.5% de rendimiento global el β -aminoéster (-)-**177** que incorpora una unidad de timina y es aplicable a la síntesis de APN.
- Se han sintetizado, aunque con bajo rendimiento, la piperidina (+)-**168** y la piperidona **173** que incorporan una interesante protección ortogonal de los grupos carboxilos y son precursores de los ácidos 2,3-piperidindicarboxílicos, PDA.
- La piperidona **171** con el grupo mesiloxi-metilo en posición 2, está convenientemente funcionalizado para la síntesis de monómeros derivados del ácido nipecótico, pero el bajo rendimiento con el que se obtiene, hace que se proyecte un nuevo proceso sintético.

V.3. Síntesis de monómeros cíclicos a partir de derivados de cinamaldehído.

Debido a la dificultad para oxidar el grupo fenilo en los sustratos hasta ahora obtenidos, se decide, como se ha mencionado con anterioridad, modificar la estrategia sintética, e iniciar la síntesis a partir de la δ -lactama (+)-**117** ó su epímero en C-5, (+)-**149** derivadas del aducto de Baylis-Hillman del cinamaldehído donde el grupo estirilo presenta una función carboxílica enmascarada que permitirá obtenerla en el momento oportuno. El siguiente esquema retrosintético muestra la estrategia sintética a llevar a cabo para la obtención de monómeros de APN derivados del ácido piperólico y del ácido nipecótico:



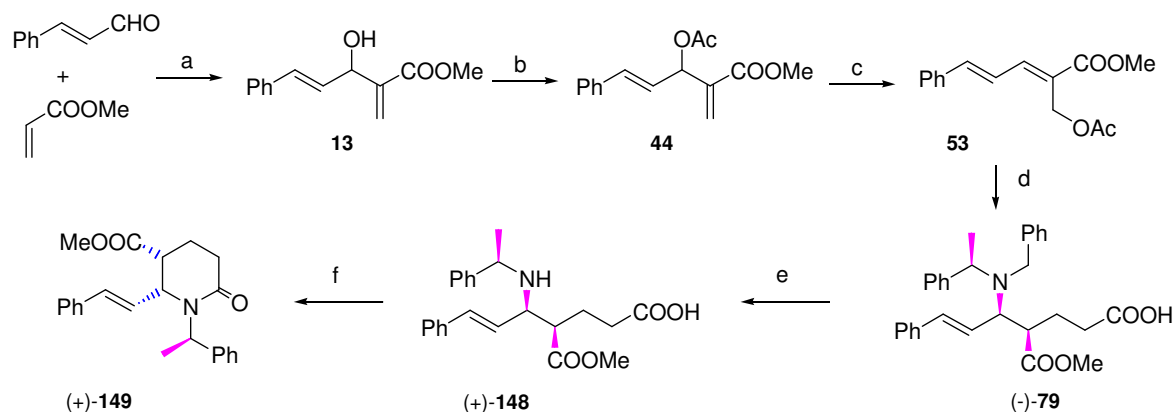
Esquema 97

Los pasos claves de esta ruta son la obtención de las piperidinas **LVia** y **LVib** a partir de la lactama **LV** ya obtenida previamente en este trabajo, donde para la obtención del monómero de APN piperólico el sustituyente C-5 es transformado en alcoxiderivado manteniéndose el doble enlace del sustituyente C-6 intacto y la posterior transformación del doble enlace en ácido por reacción de ozonólisis conducirá a la piperidina **LVIIa** precursora de dicho monómero de APN. Y para la obtención del monómero de APN nipecótico se juega con la reactividad del grupo estirilo en posición C-6, que dará lugar al alcoxiderivado **LVIIb**.

Así, la síntesis de monómeros cíclicos de APN se puede describir en varios pasos:

a. Obtención de LV en la síntesis del monómero de PNA pipercolico.

La piperidona (+)-**149** se obtiene a través de la secuencia de reacciones ya conocidas que se muestran en el siguiente esquema:

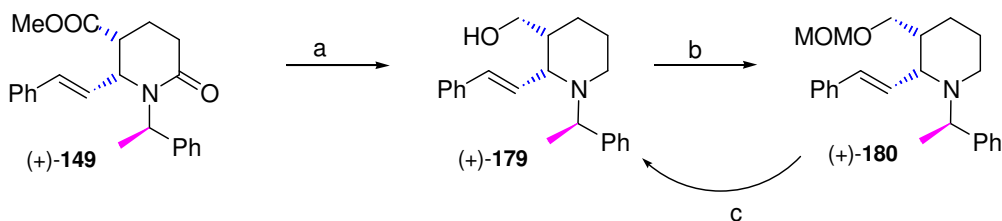


a: DABCO, 66%; b: AcCl, Et₃N, 86%; c: CsF, BnN⁺Et₃Cl⁻, THF, 93%; d: (*R*)-**1**/*n*-BuLi, 22%, epímero C-4, 38%; e: CAN, CH₃CN/H₂O, 96%; f: DIPEA, EDCI, hidroxibenzotriazol, DMF, 58%.

Esquema 98

b. Obtención de LVia.

La obtención de (+)-**180** a partir de la δ -lactama (+)-**149** se realiza según se muestra en el esquema 99:



a: LAH, THF, 87%; b: MOMCl, 84%; c: 1) HCl *g*, 2) O₃, 3. H₂O₂.

Esquema 99

La reacción de reducción con LAH en THF permite obtener el aminoalcohol (+)-**179** con un 87% de rendimiento.

En un primer intento de protección del alcohol con cloruro de tosilo no se obtienen los resultados esperados. Se decide entonces tratar (+)-**179** con MOMCl para obtener el aminoalcohol protegido (+)-**180** con un 84% de rendimiento. Este compuesto cristaliza

fácilmente en hexano/AcOEt. Se observa que el anillo piperidínico adquiere una conformación de silla debido a la menor rigidez estructural que la observada en los cristales de la lactama cíclica (+)-**142**, la cual adquiriría una conformación de bote debido a la interacción A^{1,2} alílica de la agrupación amídica.

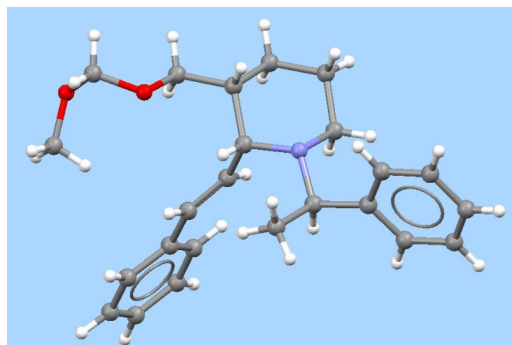
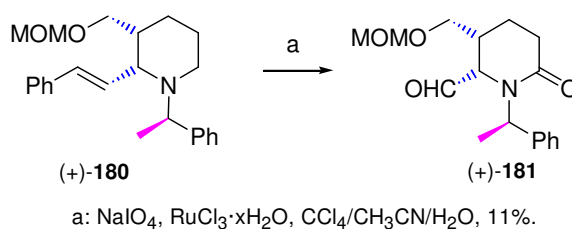


Figura 20

Estructura de rayos X de monocristal de (+)-**180**.

La reacción de ozonolisis de (+)-**180**, previo burbujeo de cloruro de hidrógeno, y el posterior tratamiento del ozónido generado con H₂O₂ no conduce al ácido deseado sino que produce la desprotección del hidroxilo dando lugar al compuesto (+)-**179** y recuperándose, además, material de partida sin reaccionar.

Dado que la ozonolisis no produce el compuesto deseado se decide romper el doble enlace de (+)-**179** por tratamiento con NaIO₄, RuCl₃·xH₂O en una mezcla de CCl₄/CH₃CN/H₂O. Sin embargo, se obtiene una mezcla compleja de reacción de la que se consigue aislar una pequeña cantidad del aldehído (+)-**181** donde el anillo de piperidina se ha oxidado de nuevo a piperidona.²⁹⁷ Esta oxidación es una dificultad adicional pues se trata de una agrupación cuya reactividad ya ha sido analizada en un paso anterior de la ruta sintética y por tanto, la oxidación pertinente del doble enlace habría que realizarla desde un derivado anterior.

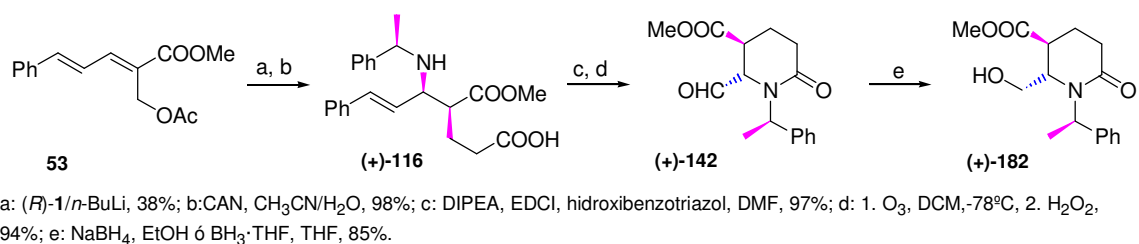


Esquema 100

²⁹⁷ Sharma, N. K.; Ganesh, K. N. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 1403–1406.

c. Obtención de (+)-182 en la síntesis del monómero de PNA nipecótico.

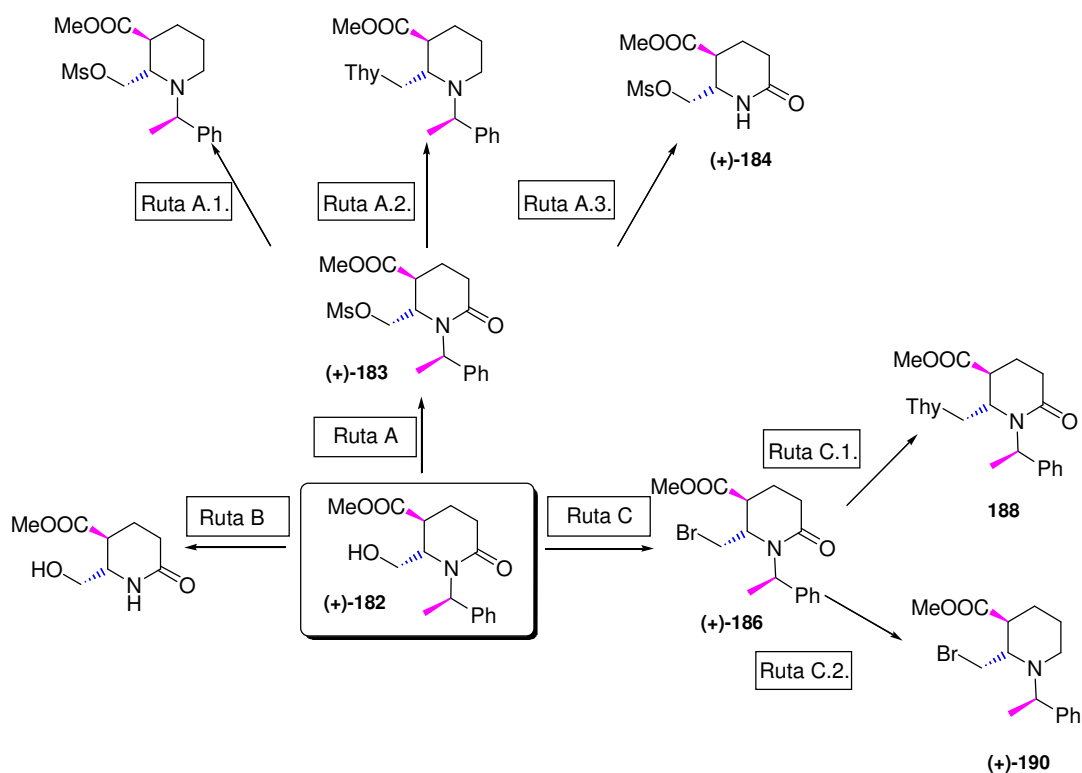
En este caso se pretende conservar en C-5 la función carboxílica inicial y funcionalizar el grupo estirilo de manera que permita introducir la timina. Se establecen diversas rutas sintéticas para la obtención de la piperidina **LVIa** pero todas ellas se inician a partir del alcohol (+)-182 obtenido por reducción del aldehído procedente de la reacción de ozonolisis según se muestra en la siguiente secuencia de reacciones ya conocidas:



Esquema 101

d. Síntesis del monómero de PNA nipecótico.

Una vez obtenido el alcohol se establecen diferentes rutas sintéticas para la obtención de monómeros de APN variando la sucesión de reacciones con vista a optimizar la secuencia sintética. Las diferentes rutas se resumen en el esquema 102:



Esquema 102

Las etapas a seguir a partir del alcohol (+)-**182**, precursor en la síntesis del monómero de APN son:

- **RUTA A**

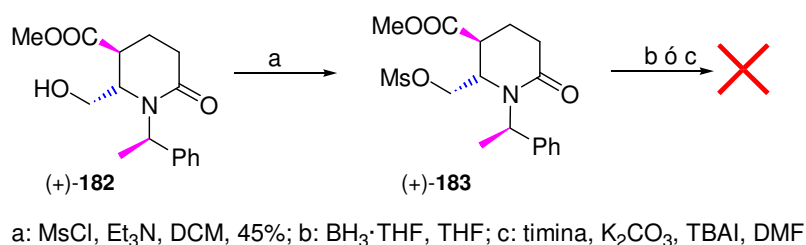
En esta ruta la protección del alcohol (+)-**182** en forma de mesilato (esquema 103) se lleva a cabo con MsCl, Et₃N en DCM obteniéndose (+)-**183** (45%).

- **RUTA A.1.**

Una vez obtenido el alcohol protegido en forma de mesilato (+)-**183** se decide reducir la amida a amina con BH₃·THF en THF (esquema 103). No se obtiene el resultado esperado por lo que se decide probar la ruta A.2.

- **RUTA A.2.**

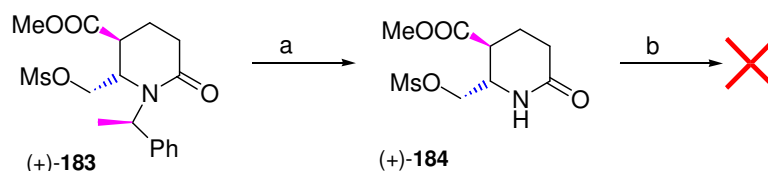
Como la reducción del grupo amida a amina no tiene lugar se decide realizar previamente la sustitución del grupo mesilo por la base timina y después ensayar las condiciones de reducción con BH₃·THF. Sin embargo, la reacción de sustitución por tratamiento del compuesto (+)-**183** con timina, K₂CO₃, TBAI en DMF conduce a una mezcla compleja de productos de la que no se aísla el producto deseado.



Esquema 103

- **RUTA A.3.**

En vista de los resultados obtenidos, se decide desproteger el nitrógeno de la lactama (+)-**183** para disminuir el posible impedimento estérico generado por el grupo α-metilbencilo y posteriormente, probar de nuevo las condiciones de sustitución por timina:



a: MsOH, tolueno, 33%; b: Timina, K₂CO₃, TBAI, DMF

Esquema 104

Como se observa en el esquema 104 a pesar de desproteger la lactama para analizar su reactividad con la base timina se observa que la reacción tampoco tiene lugar.

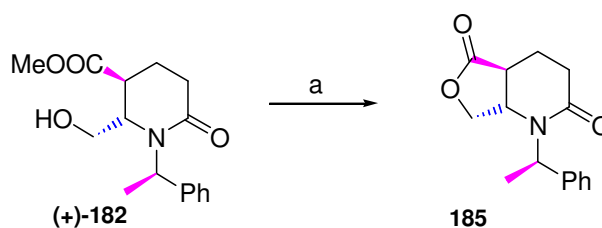
Se plantea una ruta alternativa en la que para conseguir el objetivo final, se inicia la secuencia desprotegiendo el grupo bencilo de la amida en (+)-182, que parece dificultar la reactividad del grupo mesilato dada su proximidad.

• RUTA B

Los pasos a seguir serían:

1. Desprotección de la amida,
2. Protección del alcohol como mesilato,
3. Sustitución por timina.

Se realiza una prueba de desprotección de la amida por tratamiento con MsOH en tolueno.²⁹⁸ Pero como se observa en el esquema 105 la desprotección de (+)-182 no tiene lugar, sin embargo se forma un lactol de 5 miembros dando lugar al biciclo 185.



a: MsOH, tolueno, 7%.

Esquema 105

Se pone de manifiesto que las condiciones ácidas de la reacción, y en su caso probablemente las básicas, darán lugar a la γ -lactona que es estable.

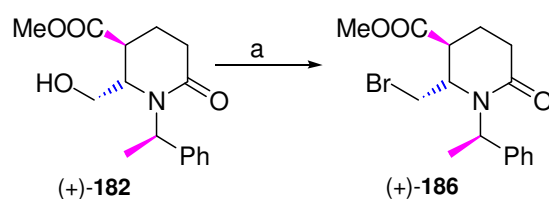
²⁹⁸ Paik, S.; Lee, J. Y. *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 1813-1815.

Durante el análisis de esta ruta, también, se ensayan las condiciones de hidrogenolisis por tratamiento de (+)-**182** con H₂, Pd/C (10%) en AcOH recuperándose el material de partida sin reaccionar.

Por ello, se decide cambiar el grupo hidroxilo en (+)-**182** por otro grupo funcional.

• **RUTA C**

En esta nueva ruta el primer paso a seguir consiste en la sustitución del hidroxilo en (+)-**182** por bromo. Así, por tratamiento con CBr₄, PPh₃ en DCM se obtiene el bromoderivado (+)-**186** con un 50% de rendimiento.

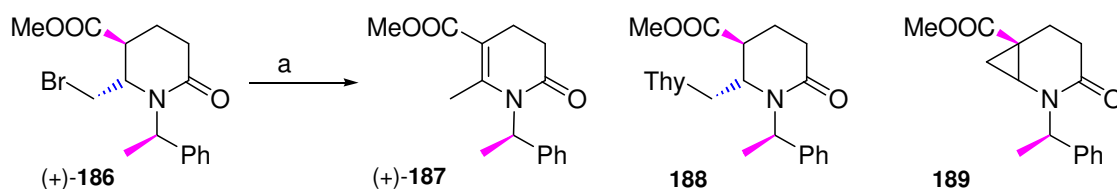


a: CBr₄, PPh₃, DCM, 50%.

Esquema 106

○ **RUTA C.1.**

La sustitución del bromo por timina en (+)-**186** da lugar a una mezcla de reacción muy compleja de la que se identifican tres compuestos cuya estructura se corroboró por espectroscopía de masas ya que apenas se dispone de una pequeña cantidad de cada uno de ellos. Se identifica el compuesto de sustitución del bromo por timina **188**, un producto resultante de eliminación (+)-**187** y otro producto de ciclación **189**.

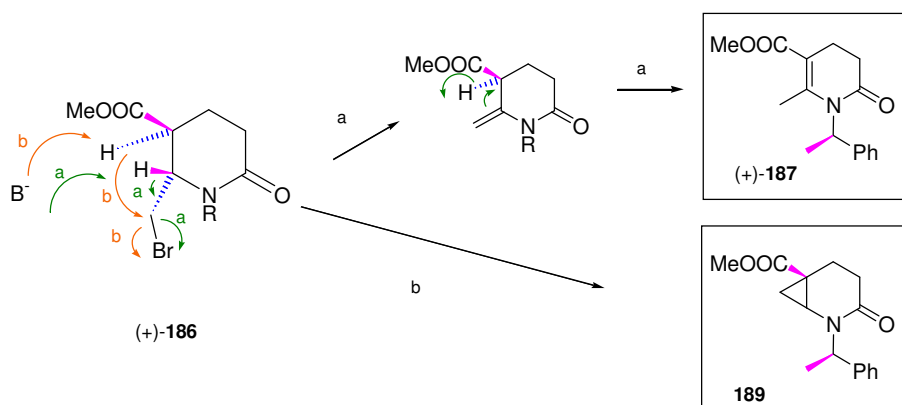


a: Timina, TBAI, K₂CO₃, DMF.

Esquema 107

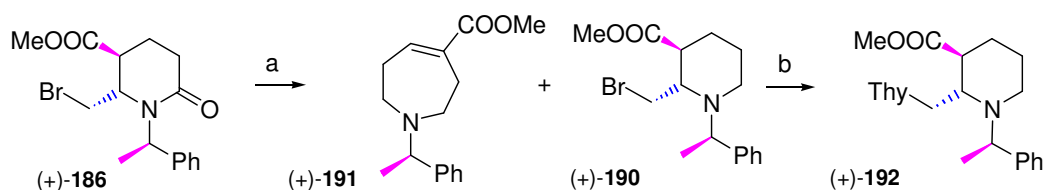
Los resultados indican que el bromometilo en posición C-6 está muy impedido para realizar la sustitución S_N2, lo que en condiciones de reacción se ve favorecida la eliminación de HBr, dando lugar al derivado (+)-**187**, o la reacción de ciclación por

abstracción del H α respecto del grupo metoxicarbonilo que conduce al anión que desplaza al bromo obteniéndose **189**, como se indica en el esquema.



RUTA C.2.

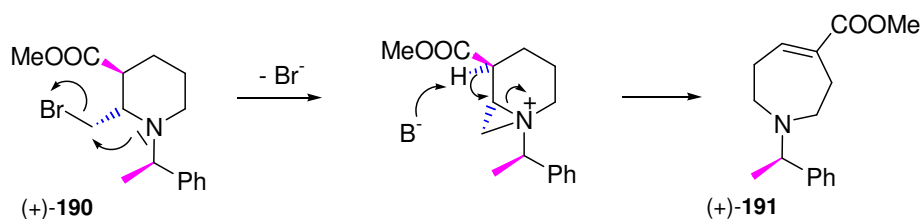
Se decide cambiar la estrategia y realizar primero la reducción de amida a amina y posteriormente la sustitución por timina. Los resultados obtenidos son los siguientes:



a: $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, THF, 14% y 17%, sin cromatografiar (+)-**190**, 87%; b: Timina, TBAI, K_2CO_3 , DMF, 29%.

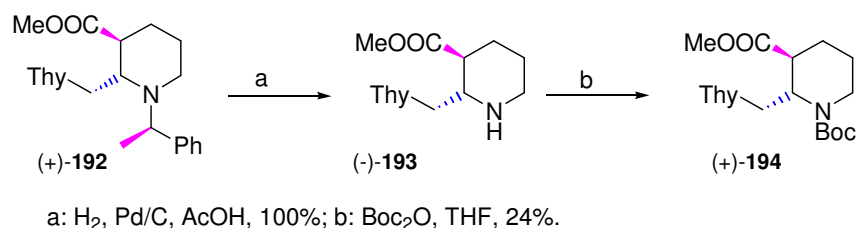
Esquema 109

La reducción de la lactama con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ en THF conduce a la amina (+)-**190**. Cuando se cromatografía sobre sílice “flash” para su purificación, se obtiene un nuevo producto de expansión de anillo (+)-**191**, dado que las condiciones exaltan la nucleofilia del nitrógeno, de tal modo que participa en la eliminación del bromuro (como se indica en el esquema 110). La posterior abstracción del hidrógeno α respecto del grupo metoxicarbonilo facilita la expansión del anillo.



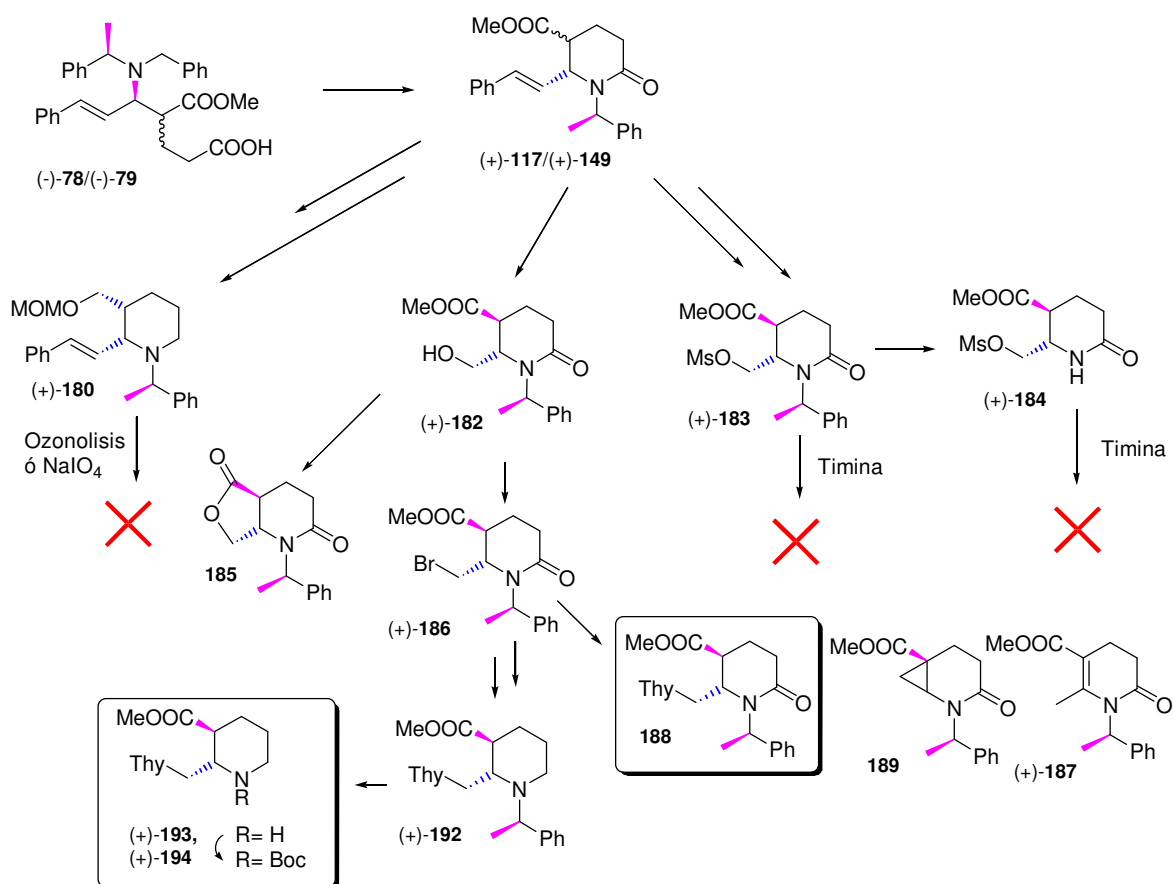
Debido a esto se decide no cromatografiar el crudo de reacción de reducción de la lactama y someterlo a la sustitución por timina. El resultado es una mezcla compleja de reacción de la que se aísla el producto deseado (+)-**192**.

Una vez obtenido el intermedio (+)-**192** se somete a una hidrogenolisis y a una posterior protección de la amina con Boc_2O , dando lugar a una unidad monomérica de APN, (+)-**194**.



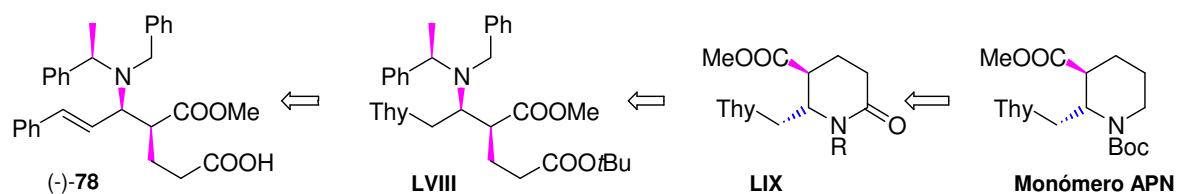
Esquema 111

Los resultados obtenidos a partir de los aductos derivados del cinamaldehído se resumen en el siguiente esquema general:



Esquema 112

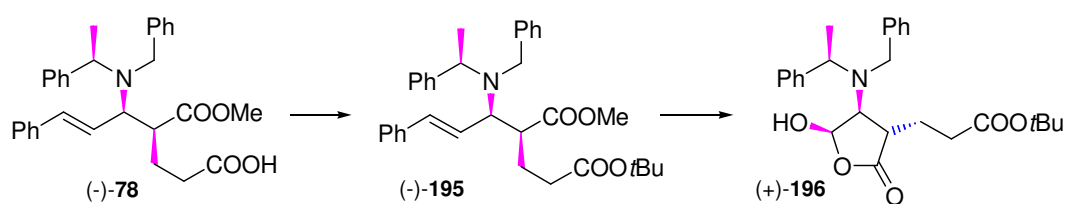
Para evaluar la mejora del rendimiento global y diversificar el diseño sintético, dado los resultados obtenidos en la ruta lineal, se decide intentar realizar la sustitución de la base timina en un precursor lineal y posteriormente llevar a cabo la ciclación del compuesto según se refleja en el siguiente esquema:



Esquema 113

Los pasos claves de esta ruta son la protección del grupo ácido en forma de éster *tert*-butílico para diferenciarlo posteriormente del éster metílico, la ozonólisis del doble enlace para por sucesivas transformaciones del ácido resultante, obtener el bromoderivado y sustituirlo por timina, y finalmente ciclación del compuesto por hidrogenólisis ya que como se ha mostrado anteriormente, la base timina soporta 50psi de H₂.

Así al tratar el ácido (-)-78 con ATFA y *t*BuOH no se obtiene el producto deseado, sin embargo cuando se trata con isobutileno en DCM a -78°C se obtiene el diéster (-)-195 con un 62% de rendimiento. La ozonólisis de (-)-195 conduce al lactol (-)-196 y no al ácido esperado. Se prueban también las condiciones de oxidación del doble enlace con NaIO₄ en presencia de RuCl₃·xH₂O pero no se aísla ningún compuesto.

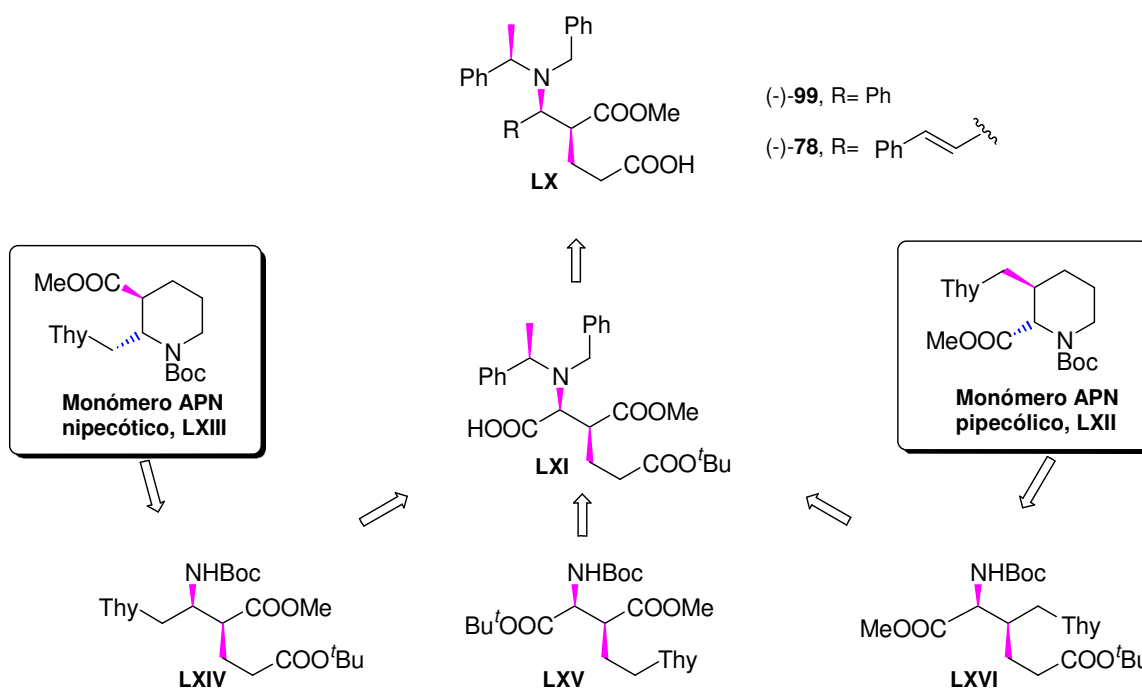


a: isobutileno, H₂SO₄, DCM, -78°C, 62%; b: 1. HCl(g), 2. O₃, DCM, -78°C, 3. Me₂S, 15%.

Esquema 114

Así las perspectivas de futuro más inmediatas están basadas en la optimización de las reacciones propuestas en el esquema retrosintético 113 necesarias para llevar a cabo la síntesis de monómeros de APN por sustitución de la base timina y posterior ciclación del compuesto obtenido. Además de ampliar la síntesis a otros monómeros de APN de esas características como se detalla en el siguiente esquema 115.

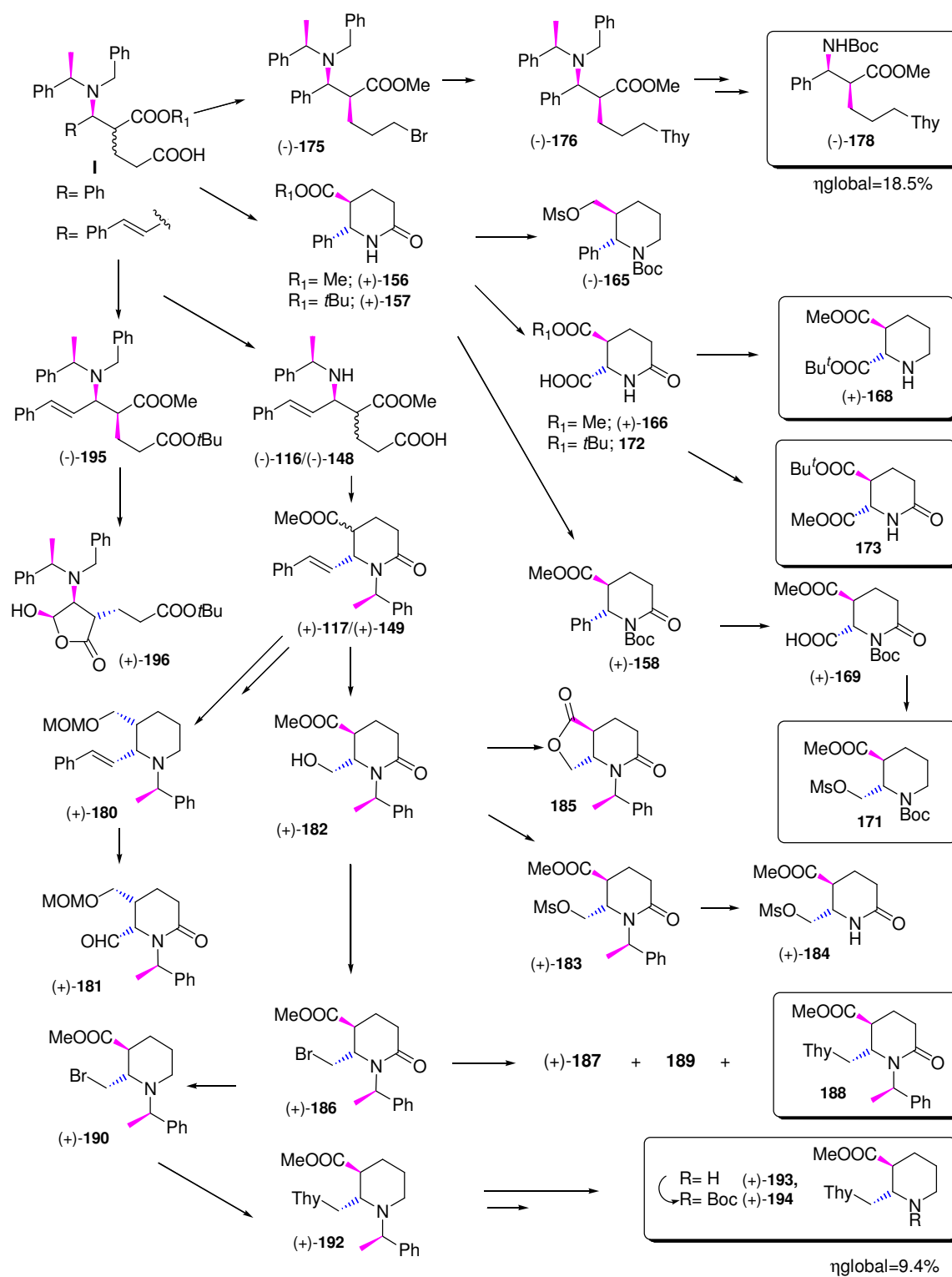
Para el acceso a los monómeros **LXIII** con estructura de ácido piperólico o a los monómeros **LXII** con estructura de ácido nipecótico, es fundamental la elección del grupo R en el aducto inicial **LX**, donde los grupos fenilo y estirilo se insinúan muy interesantes por llevar enmascarada hasta el momento oportuno, la función requerida en la síntesis final. Cabe destacar la gran ortogonalidad del compuesto **LXI**, que presenta 3 funciones carboxílicas diferentemente sustituidas y para las cuales se conoce reactividad diferenciada, lo que permitirá la síntesis de las estructuras cíclicas ya comentadas (**LXII** y **LXIII**), pero a su vez de los compuestos monoméricos lineales **LXIV**, **LXV** y **LXVI**.



Esquema 115

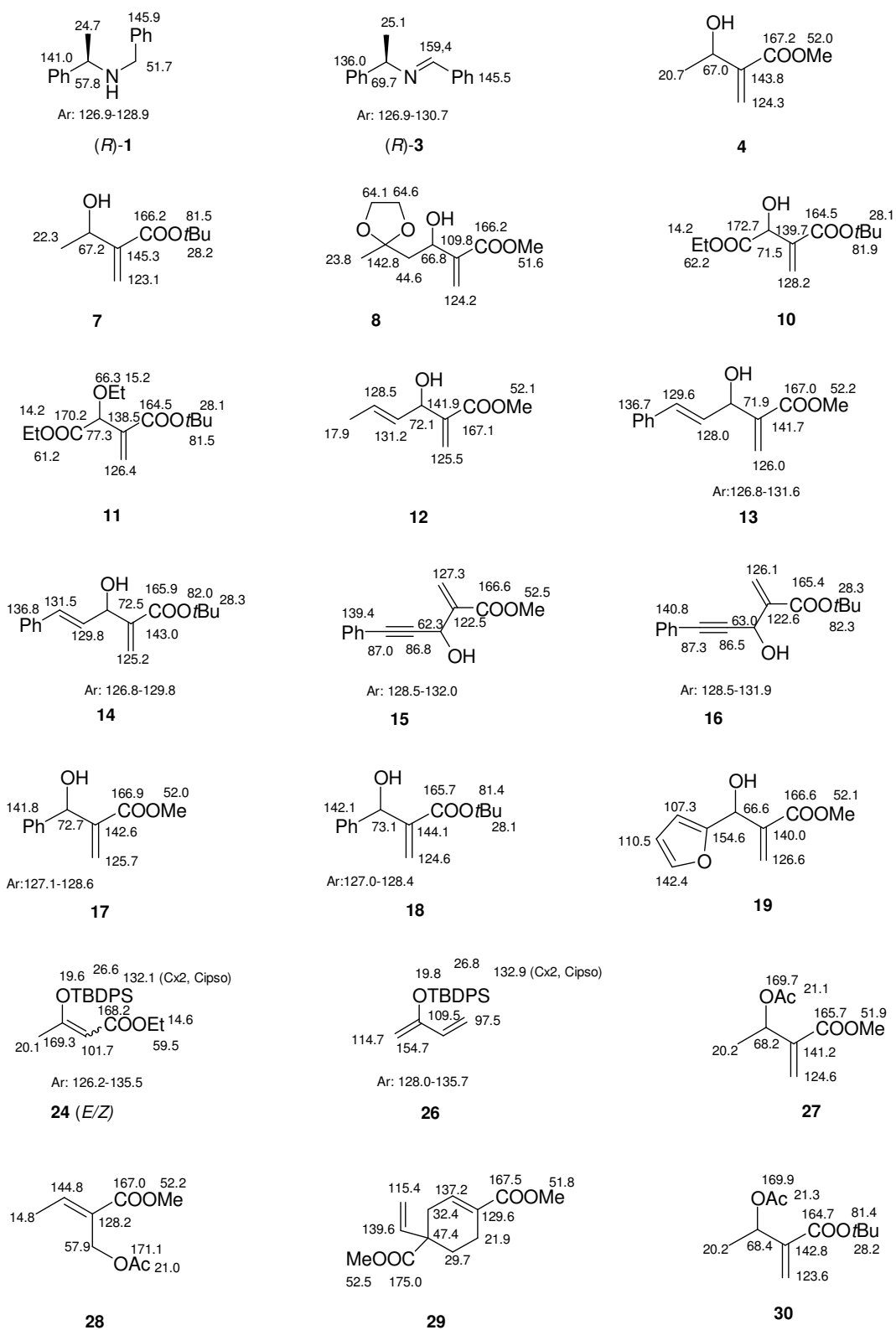
Por lo tanto, en este capítulo se ha descrito la síntesis de dos derivados de PDA ortogonalmente sustituidos, así como una unidad monomérica lineal y una unidad monomérica de APN nipecótico que incorpora la unidad de timina en γ respecto del grupo éster. La síntesis de (+)-**194** se ha realizado en 8 pasos con un rendimiento global del 9.4%. Si bien será conveniente optimizar las reacciones de bromación y sustitución con timina que reducen el rendimiento. Se ha modulado la reactividad de las diferentes agrupaciones del sistema, lo que ha permitido obtener intermedios de gran valor añadido que cuentan con importantes aplicaciones. Además se ha iniciado el estudio de la metodología de obtención de monómeros de APN lineales y su posterior ciclación.

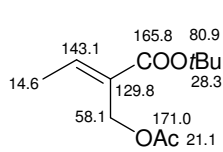
Todos los resultados obtenidos quedan reflejados en el siguiente esquema:



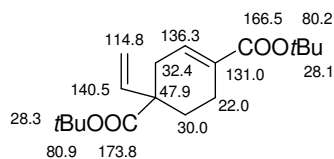
Esquema 116

Asignación de RMN ¹³C

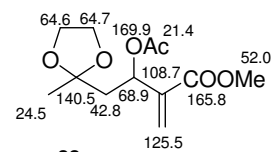




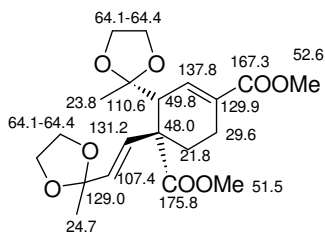
31



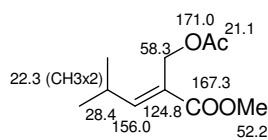
32



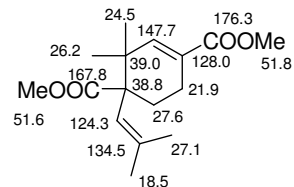
33



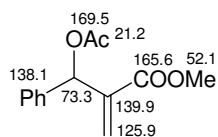
35



37

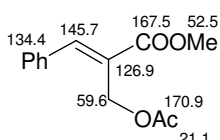


38



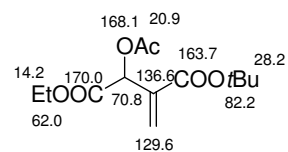
Ar:127.9-128.7

39

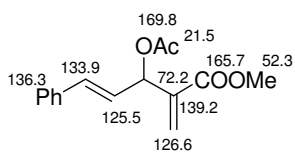


Ar:128.9-129.8

40

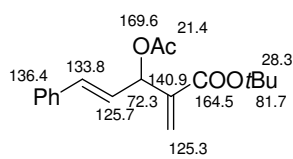


43



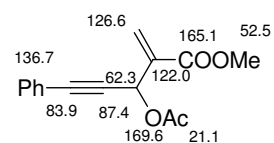
Ar:127.0-128.8

44



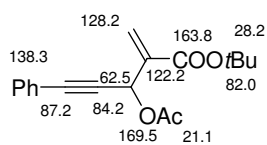
Ar: 126.9-128.8

45



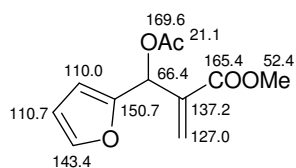
Ar: 128.5-132.1

46

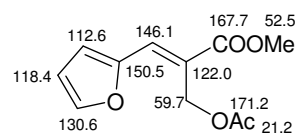


Ar: 128.5-132.1

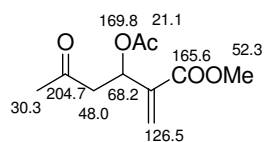
47



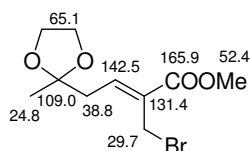
48



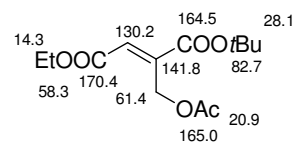
49



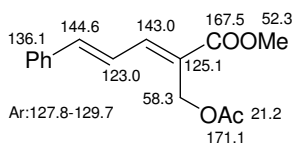
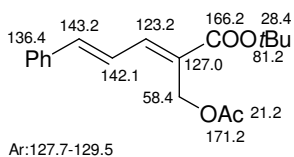
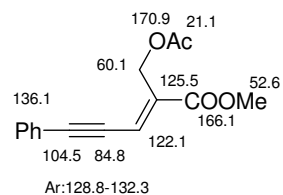
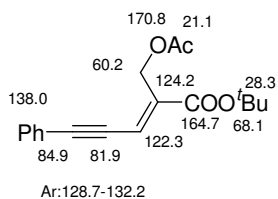
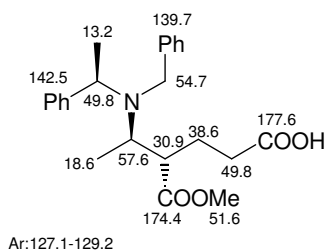
50



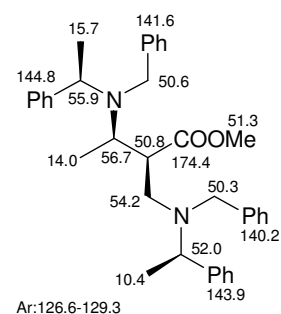
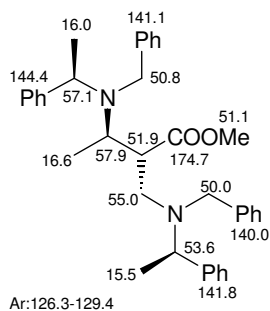
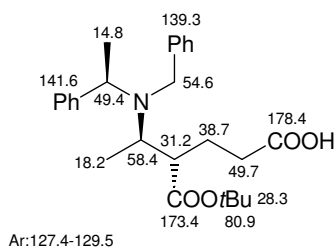
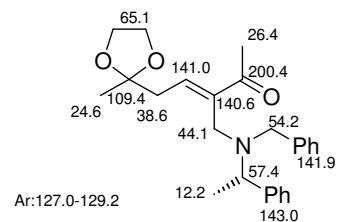
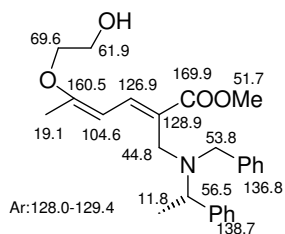
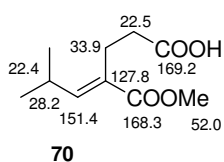
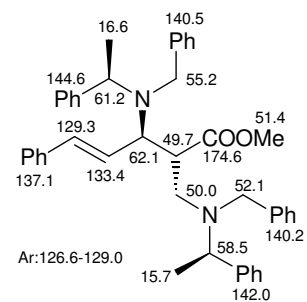
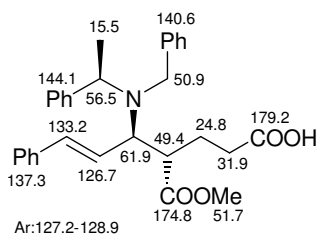
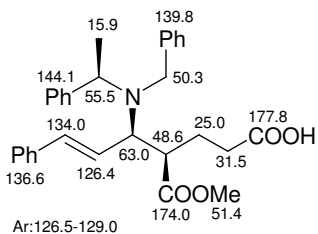
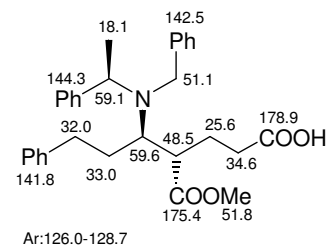
51

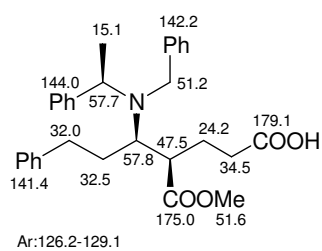


52

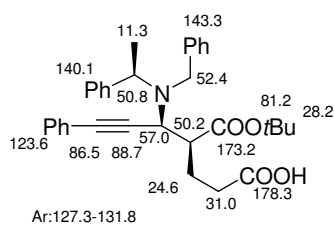
**53****55****56****57**

Ar:127.1-129.2

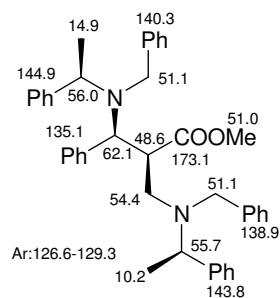
(+)-59**(+)-60****(+)-61****(+)-63****64****65****70****(-)-77****(-)-78****(-)-79****80**



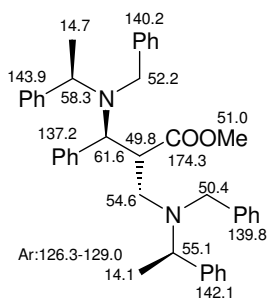
(+)-82



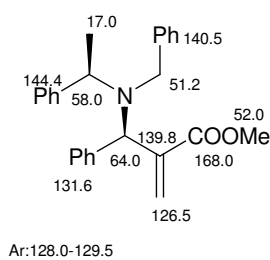
94



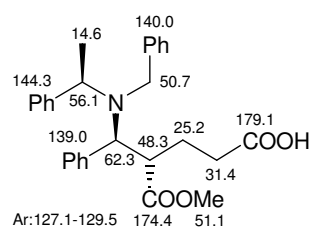
(-)-96



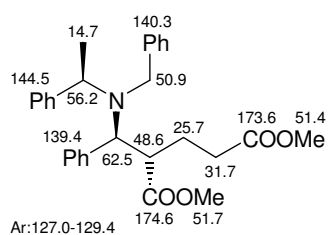
(+)-97



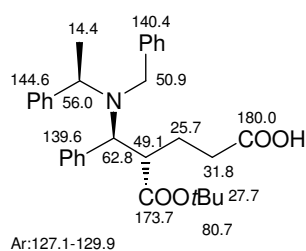
(-)-98



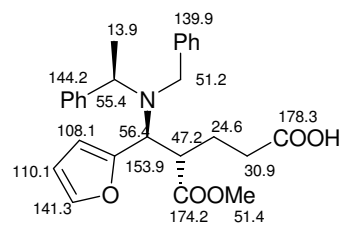
(-)-99



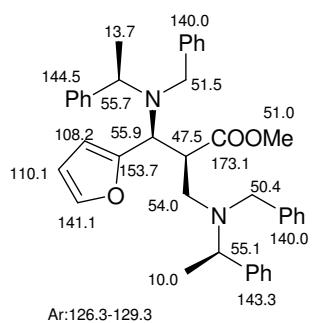
101



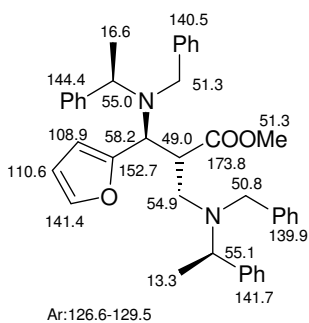
(-)-103



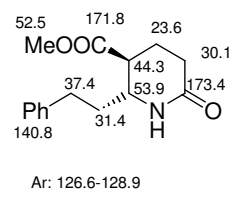
(-)-108



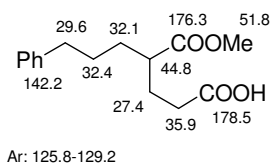
(-)-107



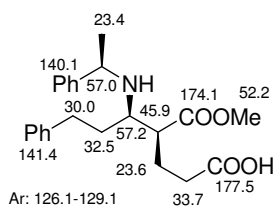
(+)-109



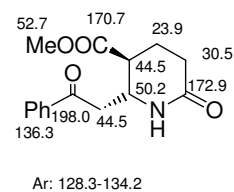
(+)-111



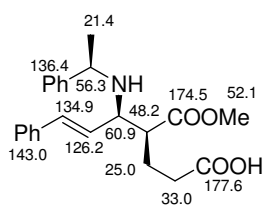
112



113

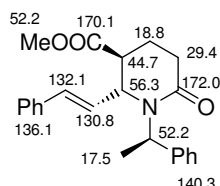


(+)-115



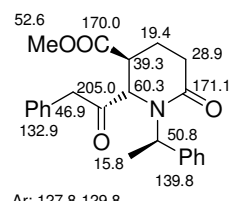
Ar: 126.9-129.0

(+)-116



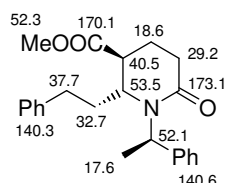
Ar: 126.7-129.0

(+)-117



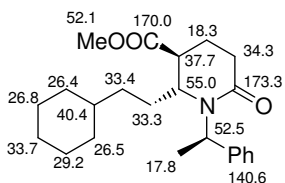
Ar: 127.8-129.8

(+)-119



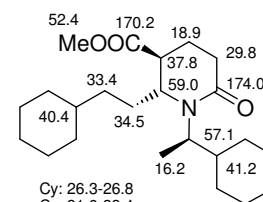
Ar: 126.6-128.9

(+)-120



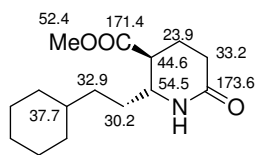
Ar: 127.7-128.5

(+)-121



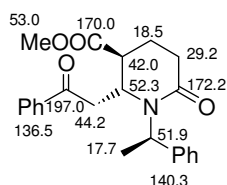
Cy: 26.3-26.8
Cy: 31.0-33.4

(-)-122



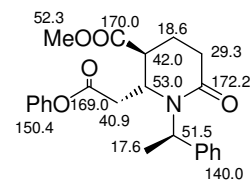
Cy: 26.4-33.7

(+)-123



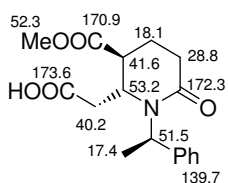
Ar: 127.8-134.1

(+)-124



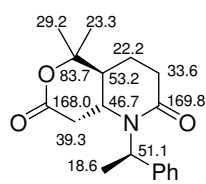
Ar: 121.5-129.7

(+)-125



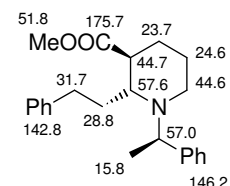
Ar: 128.0-128.7

(+)-126



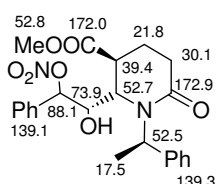
Ar: 127.8-129.0

(-)-127



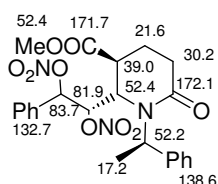
Ar: 126.1-128.7

(+)-128



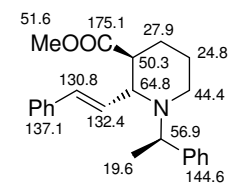
Ar: 127.3-129.6

(+)-129



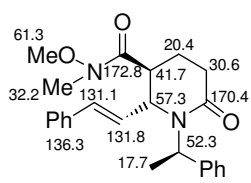
Ar: 127.7-130.6

(+)-130



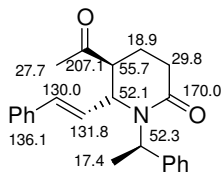
Ar: 126.6-128.8

(+)-131



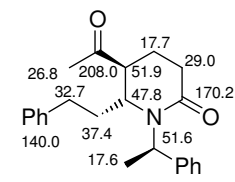
Ar: 126.7-129.0

(-)-132



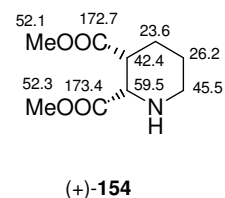
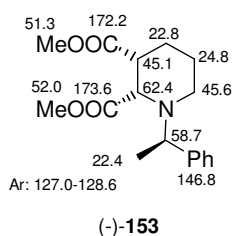
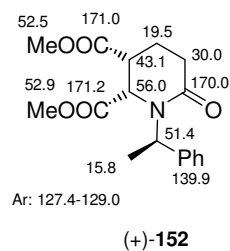
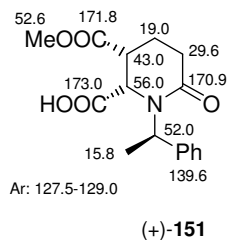
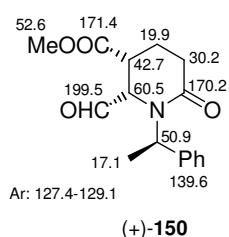
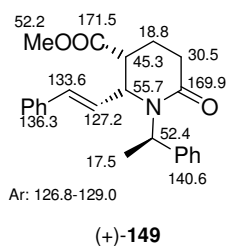
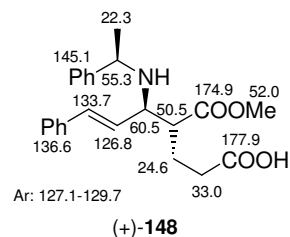
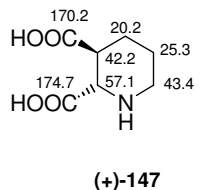
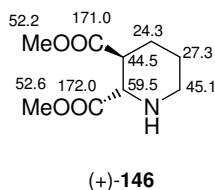
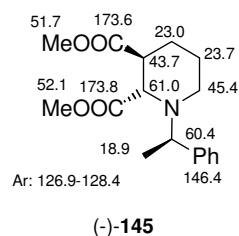
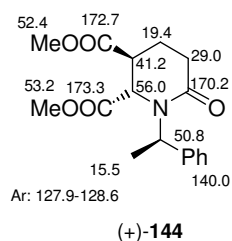
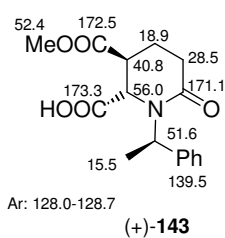
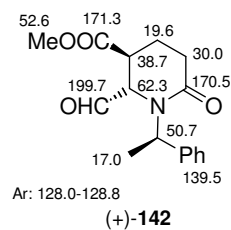
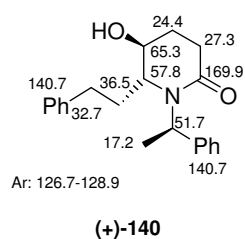
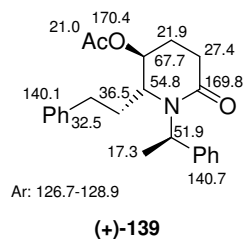
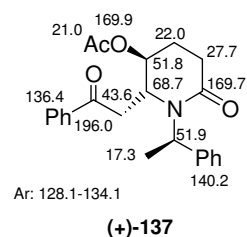
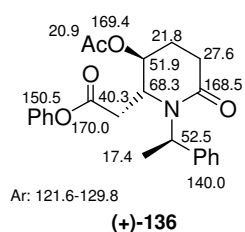
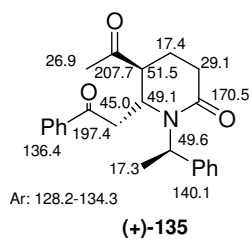
Ar: 126.7-128.7

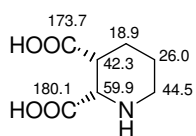
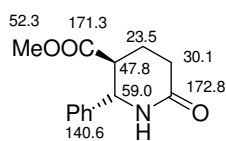
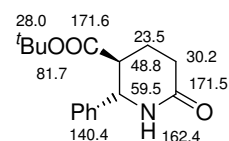
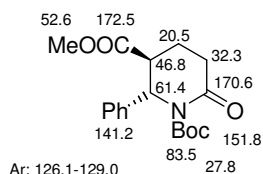
(+)-133



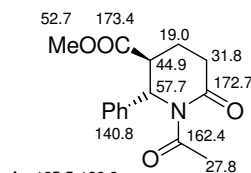
Ar: 126.8-129.0

(+)-134

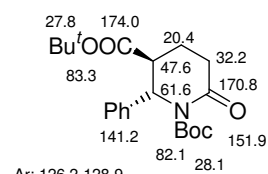


**(+)-155**Ar: 126.9-129.1
(+)-156Ar: 127.2-129.0
(+)-157

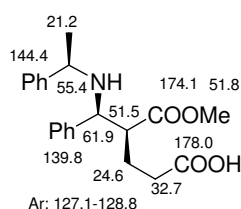
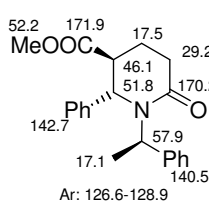
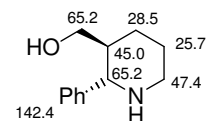
Ar: 126.1-129.0

(+)-158

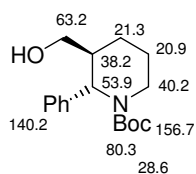
Ar: 125.5-129.2

(+)-159

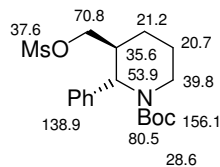
Ar: 126.2-128.9

(+)-160**(+)-161****(+)-162**

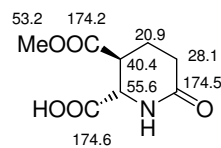
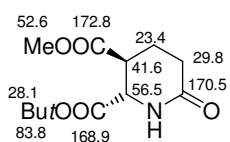
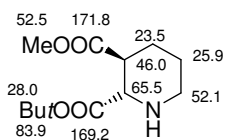
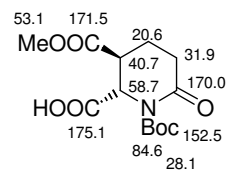
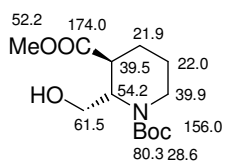
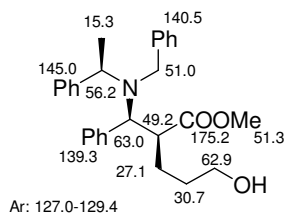
Ar: 128.0-128.9

(-)-163

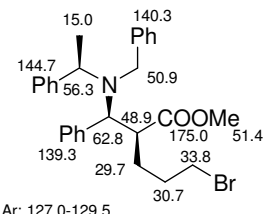
Ar: 126.8-128.8

(-)-164

Ar: 126.6-129.0

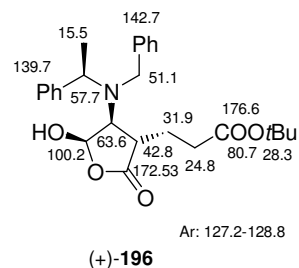
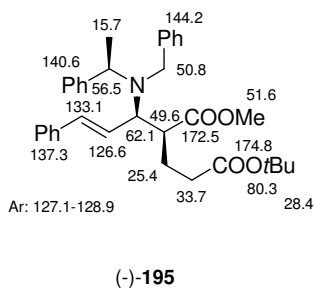
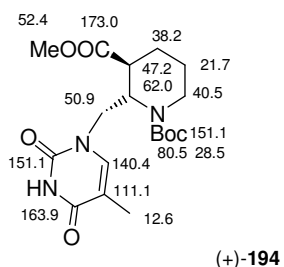
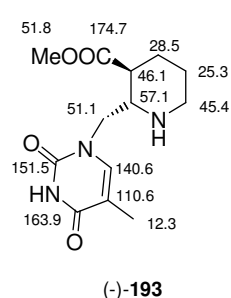
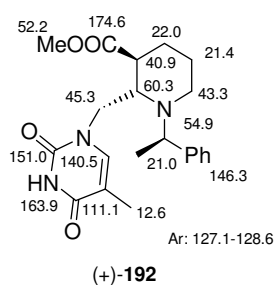
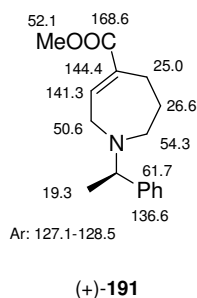
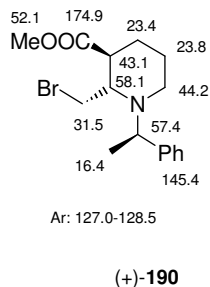
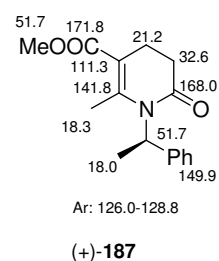
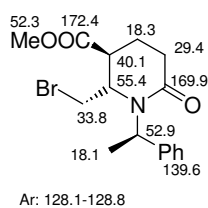
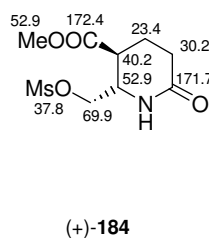
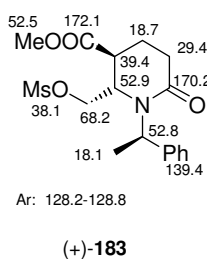
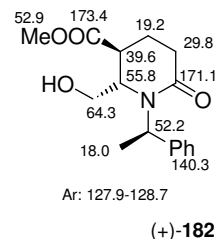
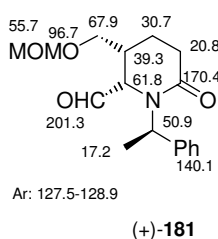
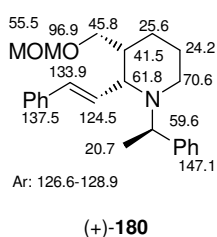
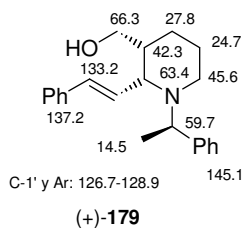
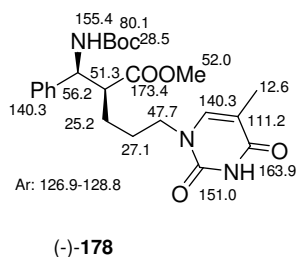
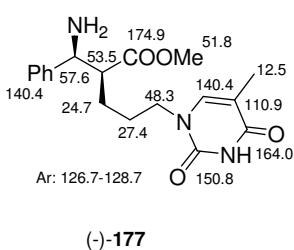
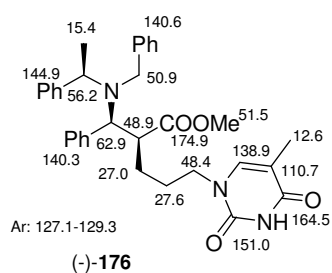
(-)-165**(+)-166****(+)-167****(+)-168****(+)-169****(+)-170**

Ar: 127.0-129.4

(-)-174

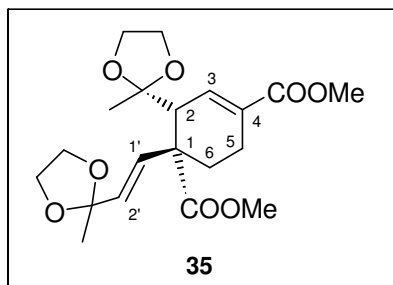
Ar: 127.0-129.5

(-)-175



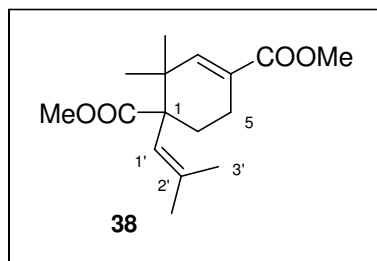
Correlaciones Bidimensionales

TABLA 1



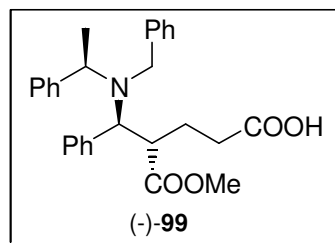
C	δC / ppm	DEPT	HMQC δH / ppm	HMBC $^1H / ^{13}C$ L-R
1	48.0	C	--	6, 1', 2', 3
2	49.1	CH	3.45 (s ancho)	3, 6, MeC(OCH ₂) ₂
3	137.8	CH	7.02 (s ancho)	2, 5, COOMe(C1)
4	129.9	C	--	--
5	29.6	CH ₂	2.33-2.36 (m)	6, 3, COOMe(C1)
6	20.8	CH ₂	2.12 (1H,m) 2.09 (1H,m)	5, 2
1'	129.9	CH	6.09 (d, <i>J</i> =16.2)	5, 6, 3', 4'
2'	131.2	CH	5.66 (d, <i>J</i> =16.2)	3', 4'
3'	107.4	C	--	4', 1', OCH ₂ CH ₂ O
4'	24.7	CH ₃	1.45	2', 3'
COOMe(C1)	175.5	C	--	Me(3.73), 6, 1'
COOMe(C4)	167.0	C	--	Me(3.67), 5,
COOMe(C1)	51.5	CH ₃	3.67	--
COOMe(C4)	52.2	CH ₃	3.73	--
MeC(OCH ₂) ₂	23.1	CH ₃	1.32	--
OCH ₂ CH ₂ O	64.1-64.4	CH ₂ x4	--	--
C(OCH ₂)	110.7	C	3.91-3.94 (8H,m)	--

TABLA 2



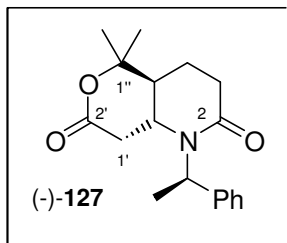
C	$\delta C /$ ppm	DEPT	HMQC $\delta H /$ ppm	HMBC $^1H / ^{13}C$ L-R
1	38.8	C	--	3, 1', 6
2	39.0	C	--	<i>axMe(C2)</i> , 3, 1', <i>ecMe(C2)</i>
3	147.7	CH	6.56 (s)	<i>axMe(C2)</i> , 2, 5, <i>ecMe(C2)</i> , <i>COOMe(C4)</i>
4	128.0	C	--	5, 6
5	29.1	CH ₂	2.11 (1H,m) 2.29 (1H,m)	6, 4, 3
6	27.6	CH ₂	1.90 (1H,m) 2.11 (1H,m)	1, 5, 4, 1', <i>COOMe(C1)</i>
1'	124.3	CH	5.14 (1H,m)	1, 6, 3', <i>Me(C2')</i> , <i>COOMe(C1)</i>
2'	134.5	C	--	1', 3', <i>Me(C2')</i>
3'	18.5	CH ₃	1.44	<i>Me(C2')</i> , 1'
<i>Me(C2')</i>	27.1	CH ₃	1.68	3', 2', 1'
<i>COOMe(C1)</i>	51.6	CH ₃	3.68	<i>COOMe(C1)</i>
<i>COOMe(C4)</i>	51.8	CH ₃	3.74	<i>COOMe(C4)</i>
<i>axMe(C2)</i>	24.5	CH ₃	0.94	<i>ecMe(C2)</i> , 2, 3
<i>ecMe(C2)</i>	26.2	CH ₃	1.22	<i>axMe(C2)</i> , 2, 3
<i>COOMe(C1)</i>	167.8	C	--	1', 6, <i>COOMe(C1)</i>
<i>COOMe(C4)</i>	176.3	C	--	3, <i>COOMe(C4)</i>

TABLA 3



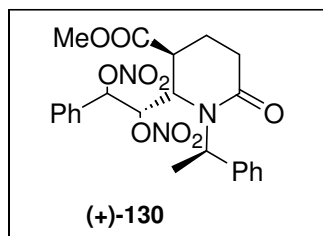
C	δC / ppm	DEPT	HMQC δH / ppm	HMBC $^1H / ^{13}C$ L-R
1	179.1	C	--	2, 3
2	31.4	CH ₂	2.05-2.25 (2H, m)	3, 1, 4
3	25.2	CH ₂	1.57 (1H, m) 2.53 (1H, m)	COOMe, 2, 4, 5
4	48.3	CH	3.19 (1H, dt, $J=10.8$ y 3.0 Hz)	COOMe, 5, 2, 3
5	62.3	CH	3.95 (1H, d, $J=10.8$ Hz)	C(α), NCH ₂ Ph, 4, ArH
COOMe	174.4	C	--	5, COOMe, 3
COOMe	51.1	CH ₃	3.24 (3H, s)	COOMe, 4
C(α)H	56.1	CH	4.20 (1H, c, $J=6.8$ Hz)	C(α)Me, NCH ₂ Ph, 5, NCHPh, ArH
C(α)Me	14.6	CH ₃	0.98 (3H, d, $J=6.8$ Hz)	NCHPh, C(α)H
NCH ₂ Ph	50.7	CH ₂	3.64 (1H, AB, $J_{AB}=13.6$ Hz) 3.98 (1H, AB, $J_{AB}=13.6$ Hz)	C(α)H, NCH ₂ Ph
C _{ipso}	139.0	C	--	5
NCHPh	144.3	C	--	C(α)H, C(α)Me, ArH
NCH ₂ Ph	140.0	C	--	NCH ₂ Ph, ArH
CH-Ar	127.1-129.5	CH	7.10-7.41 (15H, m)	--

TABLA 4



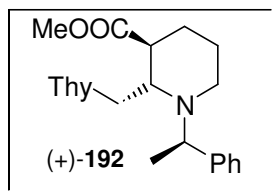
C	δC / ppm	DEPT	HMQC δH / ppm	HMBC $^1H / ^{13}C$ L-R
2	169.8	C	--	3
3	33.6	CH ₂	2.52 (ddd, $J = 17.9, 13.4$ y 5.6) 2.75 (ddd, $J = 17.9, 4.9$ y 1.8)	4
4	22.2	CH ₂	1.52-1.60 (1H, m) 1.82-1.92 (1H, m)	5
4a	46.7	CH	1.82-1.92 (1H, m)	<i>Me(C5), Me'(C5), 8a</i>
5	83.7	C	--	<i>Me(C5), Me'(C5)</i>
7	168.0	C	--	8
8	39.3	CH ₂	2.36 (dd, $J = 17.2$ y 11.4) 2.91 (dd, $J = 17.2$ y 4.9)	--
8a	51.1	CH	3.47 (td, $J = 11.4$ y 4.9)	8, <i>C(α)H</i>
<i>Me(C5)</i>	23.3	CH ₃	1.15 (s)	<i>Me'(C5), 5</i>
<i>Me'(C5)</i>	29.2	CH ₃	1.46 (s)	<i>Me(C5), 4</i>
<i>C(α)H</i>	53.2	CH	5.74 (c, $J = 7.2$)	<i>C(α)Me, Ar</i>
<i>C(α)Me</i>	18.6	CH ₃	1.68 (d, $J = 7.2$)	<i>C(α)H</i>
<i>C_{ipso}</i>	136.7	C	--	<i>C(α)H, C(α)Me, Ar</i>
<i>CH-Ar</i>	127.8-129.0	CH	7.17-7.45 (m)	<i>C(α)H</i>

TABLA 5



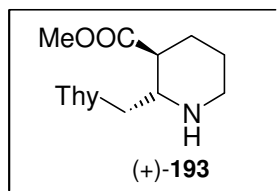
C	δC / ppm	DEPT	HMQC δH / ppm	HMBC $^1H / ^{13}C$ L-R
2	172.1	C	--	3, 4
3	30.2	CH ₂	1.82-1.92 (1H, m) 2.22-2.30 (1H, m)	4, 5
4	21.6	CH ₂	2.58 (dd, $J = 7.6$ y 6.3)	C(α)H, 5, 4
5	39.0	CH	3.01 (td, $J = 7.2$ y 2.3)	4, 3, 1'
6	52.4	CH	3.72 (t, $J = 2.3$)	5, 4, 1', 2'
1'	83.7	CH	5.70 (dd, $J = 9.5$ y 2.3)	2', 5
2'	81.9	CH	5.78 (d, $J = 9.5$)	1', Ar
COOMe	52.4	CH ₃	3.31 (s)	4, 5, 6
COOMe	171.7	C	--	5, 6, Me(3.31)
C(α)Me	17.2	CH ₃	1.39 (d, $J = 7.4$)	C(α)H
CHPh	132.7	C	--	2', Ar
C(α)H	52.2	CH	5.84 (c, $J = 7.4$)	C(α)Me, 1', Ar
CH-Ar	127.7-130.6	CH	7.15-7.55 (m)	1', 2'
C _{ipso}	138.6	C	--	C(α)H, C(α)Me

TABLA 6



C	δC / ppm	DEPT	HMQC δH / ppm	HMBC $^1H / ^{13}C$ L-R
2	60.3	CH	3.84 (m)	C(α)Me
3	40.9	CH	2.42 (1H, m)	2
4	22.0	CH ₂	1.75-1.84 (1H, m) 2.02-2.20 (1H, m)	5
5	21.4	CH ₂	1.30-1.40 (1H, m) 1.60-1.70 (1H, m)	4
6	43.3	CH ₂	2.60-2.64 (2H, m)	C(α)H
1'	45.3	CH ₂	3.93 (d, $J= 5.9$)	--
COOMe	52.2	CH ₃	3.76 (s)	2, 6
COOMe	174.6	C	--	COOMe
CHPh	132.7	C	--	Ar
C(α)H	54.9	CH	3.85 (c, $J= 6.6$)	--
C(α)Me	21.0	CH ₃	1.35 (d, $J= 6.6$)	--
C _{ipso}	146.3	C	--	Ar, C(α)Me
CH-Ar	127.1-128.6	CH	7.20-7.36 (m)	--
ThyMe	12.6	CH ₃	1.91 (s)	CH(Thy), 5
CH, Thy	140.5	CH	6.85 (s)	1', ThyMe
(C, Thy)	111.1	C	--	ThyMe
(C, Thy)	151.0	C	--	CH(Thy), 2
(C, Thy)	163.9	C	--	CH(Thy), ThyMe

TABLA 7



C	δC / ppm	DEPT	HMQC δH / ppm	HMBC $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$ L-R
2	57.1	CH	3.11-3.14 (m)	1', 6
3	46.1	CH	2.24 (1H, m)	3, 1'
4	28.5	CH ₂	1.58 (1H, td, $J= 11.9$ y 3.8) 2.05-2.15 (1H, m)	5, 6
5	25.3	CH ₂	1.35-1.45 (1H, m) 1.66-1.69 (1H, m)	4
6	45.4	CH ₂	3.04-3.10 (1H, m) 2.58 (1H, td, $J= 12.6$ y 2.8)	5, 4
1'	51.1	CH ₂	3.60 (dd, $J= 14.2$ y 3.4) 3.85 (dd, $J= 14.2$ y 8.2)	CH(<i>Thy</i>)
COOMe	51.8	CH ₃	3.71 (s)	1'
COOMe	174.7	C	--	1', 3, COOMe
ThyMe	12.3	CH ₃	1.92 (s)	5, 4
CH, <i>Thy</i>	140.6	CH	6.85 (s)	1', ThyMe
(C, <i>Thy</i>)	110.6	C	--	CH(<i>Thy</i>), ThyMe
(C, <i>Thy</i>)	151.5	C	--	CH(<i>Thy</i>), 1'
(C, <i>Thy</i>)	163.9	C	--	CH(<i>Thy</i>), ThyMe

Parte Experimental

Técnicas Generales

1. INSTRUMENTACIÓN.

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 (Figura A).



Figura A. Perkin-Elmer 241

1.2. Puntos de fusión.



Figura B. Kofler

Se determinaron en un microscopio de pletina caliente (Kofler) y están sin corregir (Figura B)

1.3. Espectroscopía de IR.

Las medidas se han realizado en un espectrofotómetro BOMEM FT MB-100 en película capilar sobre cristales de NaCl y un espectrofotómetro AVATAR 370 FT-IR Thermo Nicolet en película capilar sobre cristales de NaCl (Figura C).



Figura C. AVATAR 370 FT-IR
Thermo Nicolet

1.4. Espectroscopía de RMN.

^1H y ^{13}C .

Se han realizado en un espectrómetro BRUKER AVANCE 400 MHz DRX (400 MHz ^1H y 100 MHz ^{13}C) (Figura D), 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) (Figura E).

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° .



Figura D. BRUKER AVANCE 400 MHz DRX

nOe (nuclear Overhauser effect).

La irradiación de una señal de protón causa variaciones a uno o varios protones. Esta variación está relacionada con el recíproco de la sexta potencia de la distancia entre 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 inv4gs, con selección de la secuencia de cero cuanto y doble cuanto 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 de 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 $^1J_{\text{H,C}} = 145$ Hz, que corresponde a un intervalo de 3.45 ms, y desacoplando 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.



Figura E. VARIAN 200 MHz

Experimentos bidimensionales: HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Connectivity).

Para las correlaciones a larga distancia, 2 ó 3 enlaces, se utiliza la secuencia inv4gslplrnd, que utiliza un filtro de paso largo para la eliminación de la correlación directa en función de la constante de acoplamiento $^1J_{H,C} = 145$ 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 $^1J_{H,C}$ 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 4.8Hz/pt en 1H y 45.2 Hz/pt en ^{13}C .

Experimentos bidimensionales: COSY (COrrrelation 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 singletes en la diagonal y sus correspondientes artefactos.

Experimentos bidimensionales: ROESY (Rotation frame Overhauser Effect SpectroscopY).

En un experimento ROESY se determinan los valores de la relajación cruzada transversal, en lugar de la longitudinal como en el NOESY. La ventaja es que estos valores son siempre positivos.

Para poder observarlos hay que hacer un experimento tipo “spin-lock” (bloqueo de espines): un pulso no selectivo de 90° seguido de un tiempo de evolución, que coloca las magnetizaciones en el punto inicial del período de mezcla; el campo o pulso de “spin-lock”

se aplica a lo largo del eje X durante la primera parte de la ciclación de fases. Todos los componentes que están en X evolucionan, debido al fenómeno de relajación.

Un experimento habitual se obtiene con 1024 puntos en F2 y 256 en F1, a partir de 256 series de 8 transientes. El intervalo de reciclado entre serie y serie es de 3 μ s. El tiempo de “spin-lock” puede variar desde 250 ms hasta 650 ms, dependiendo de la molécula. La transformada de Fourier en ambas dimensiones utiliza una función exponencial en F2 y una sinusoidal desplazada en $\pi/2$ en F1 para el modo TPPI (Time Proportional Phase Increment).

1.5. Espectrometría de masas.

Se realizaron en un espectrómetro VG-TS 250, 70 eV (Figura F), en el que las técnicas empleadas fueron Impacto Electrónico (EI), FAB (Xenon, 10 KV), empleando como matriz alcohol *m*-nitrobencílico, o Ionización Química (CI), utilizando NH₃ como gas ionizado. Algunas muestras se realizaron en un espectrómetro de masas QSTAR XL, utilizando el Electrospray como técnica de ionización (ESI, positivo) y metanol como disolvente.

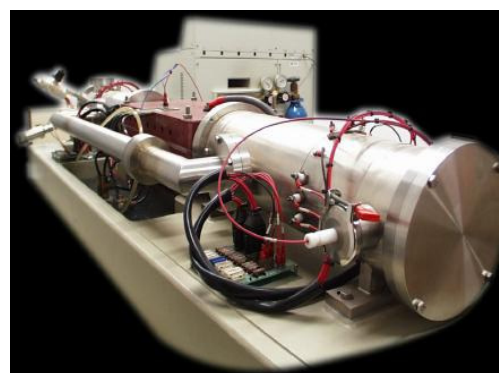


Figura F. Espectrómetro VG TS-250

1.6. Difracción de Rayos X.

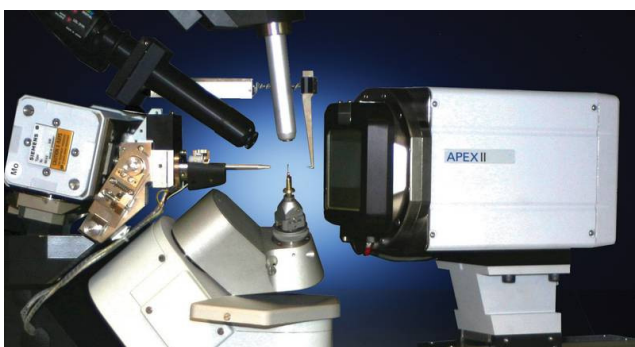


Figura H. Rayos X de monocristal SEIFERT XRD 3003 SC

Las medidas de intensidades de las reflexiones de los monocristales presentados en este trabajo, se realizaron a temperatura ambiente con un difractómetro automático de cuatro círculos SEIFERT XRD 3003 SC (Figura H), usando radiación CuK α (λ =1.5418).

2. TÉCNICAS GENERALES CROMATOGRÁFICAS.

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 H₂SO₄/H₂O 15/75 v/v, pulverizada sobre la placa, o de molibdato amónico en H₂SO₄/H₂O al 0.05/1 p/v, seguido de calentamiento a 120° 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.

2.2. *Cromatografía en columna (CC).*

Se realizó en columna de vidrio, llenándola con gel de sílice flash 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 *n*-hexano/AcOEt o *n*-hexano/éter) y se sigue la composición de las fracciones eluidas por CCF.

3.- TÉCNICAS GENERALES DE INTERCAMBIO IÓNICO.

3.1. *Columna de intercambio catiónico ácida (Ácido fuerte). Purificación de aminos.*

Se realizaron en columna de vidrio, llenándola con resina intercambiadora tipo Dowex 50X8-200, empleando una relación de unos 20g resina/g de producto. Para su acondicionamiento, se comienza empaquetando la resina en la columna con H₂O desionizada, lavando secuencialmente la columna con 200 mL de NaOH 1M, seguidos de 30 mL de H₂O y 200 mL de HCl 1M. Se introduce la muestra disuelta en H₂O ó en HCl 1M. Se pasa H₂O hasta pH neutro. A continuación, se eluye el aminoácido con NH₃ 1M y se recogen las fracciones en tubos.

Se sigue el progreso de la columna mediante visualización en placa (revelando con ninhidrina), observándose un color rosáceo cuando el aminoácido está presente.

4. PURIFICACIÓN DE REACTIVOS Y DISOLVENTES.

- Acetato de etilo (AcOEt): Se destila y se almacena con Na_2SO_4 .
- Acetona (Me_2CO): Se somete a ebullición sobre KMnO_4 y se destila.
- Acetonitrilo (MeCN): Se somete a ebullición sobre CaH_2 bajo atmósfera de argón y se destila.
- Ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA): Se lava con una disolución tampón de $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ [0.1M] (pH=7.5), se evapora el disolvente orgánico y se seca.
- Anhídrido acético (Ac_2O): Se destila a partir del producto comercial.
- Benceno (C_6H_6): Se destila sobre Na y benzofenona bajo atmósfera de argón. Se almacena con Na.
- Cloroformo (CHCl_3): Se destila y se almacena con P_2O_5 .
- Diclorometano (CH_2Cl_2): Se destila sobre CaH_2 bajo atmósfera de argón.
- *N,N*-Dimetilformamida (HCONMe_2): Se destila sobre CaH_2 , bajo atmósfera de argón y a presión reducida. Se almacena con tamiz molecular (4Å).
- Éter (Et_2O): Se somete a ebullición sobre Na y se destila sobre Na y benzofenona.
- *n*-Hexano (C_6H_{12}): Se destila y almacena con CaCl_2 .
- Metanol (MeOH): Se destila.
- Piridina ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$): Se destila y almacena con BaO.
- Tetrahidrofurano ($\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$): Se somete a ebullición sobre Na y se destila sobre Na y benzofenona.
- Tolueno (MeC_6H_5): Se destila y almacena con Na.
- Trietilamina (Et_3N): Se somete a ebullición sobre CaH_2 , se destila y almacena con KOH.

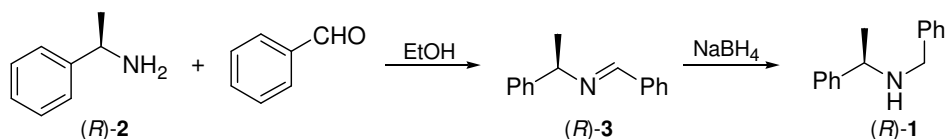
Desarrollo Experimental

Capítulo I:

Obtención de materiales de partida

I.1. PROCEDIMIENTO GENERAL DE OBTENCIÓN DE AUXILIARES QUIRALES.

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



Se disuelven 10.0 g (90 mmol) de (*R*)-*N*- α -metilbencilamina, (*R*)-2, en 150 mL de etanol y se le añaden 10 mL de benzaldehído (recién destilado). La disolución se calienta a ebullición (temperatura del baño: 110°C); transcurridas 6 horas, se enfría a 0°C, se añaden 1.8 g (45 mmol) de NaBH₄, y se agita durante 12 horas. Se evapora el etanol y se añaden 50 mL de H₂O, KOH sólido hasta pH > 10 y NaCl sólido. La mezcla de reacción se extrae con éter y la fase etérea se lava con H₂O. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el éter obteniéndose 17.4 g (99%) de (*R*)-1.

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

Para generar (*R*)-1 como amina libre, sobre 7.1 g (29 mmol) de hidrocloreto 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 seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el éter obteniéndose 5.4 g (89%) de (*R*)-1.

Antes de añadir el NaBH₄, se toma una alícuota de la disolución en etanol de la mezcla de reacción. A continuación se evapora el disolvente, se añade H₂O y se extrae con éter. La fase orgánica se lava con H₂O y NaCl saturado. Finalmente, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, obteniéndose cuantitativamente (*R*)-3.

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

$[\alpha]_D^{26} = +55.5$ (*c* 1.37, CHCl₃).

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

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 24.7 (CH₃, C(α)Me), 51.7 (CH₂, NCH₂Ph), 57.8 (CH, C(α)), 126.9-128.9 (CH_x10, Ar), 141.0 (C, C_{ipso}), 145.9 (C, C_{ipso}).

IR ν_{\max} (película)(cm⁻¹): 3400-3200, 3050, 1600, 710.

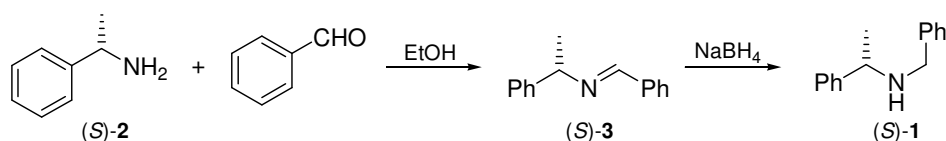
(*R*)-**3**: (*R*)-*N*-bencil-*N*- α -metilbencilimina.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.61 (3H, d, $J= 6.8$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 4.56 (1H, c, $J= 6.8$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{H}$), 7.20-7.50 (8H, m, ArH), 7.75-7.85 (2H, m, ArH), 8.39 (1H, s, NCHPh).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 25.1 (CH_3 , $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 69.7 (CH , $\text{C}(\alpha)$), 126.9-130.7 (CH_x , Ar), 136.0 (C , C_{ipso}), 145.5 (C , C_{ipso}), 159.4 (CH , NCHPh).

IR ν_{max} (película)(cm^{-1}): 3120, 3100, 2972, 1950, 1870, 1800, 1645, 1582, 1451, 966, 700.

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



La obtención de (*S*)-**1** se lleva a cabo siguiendo el procedimiento general **I.1.a** de obtención de (*R*)-**1** y se utilizan las siguientes cantidades: 10.9 g (90 mmol) de (*S*)-*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamina, (*S*)-**2**, 150 mL de EtOH, 10 mL de benzaldehído y 1.7 g (45 mmol) de NaBH₄. Se obtienen 12.8 g (74%) de (*S*)-**1**.

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

$[\alpha]_{\text{D}}^{26} = -57.0$ (c 1.24, CHCl_3).

Las propiedades espectroscópicas coinciden con las de la amina (*R*)-**1**.

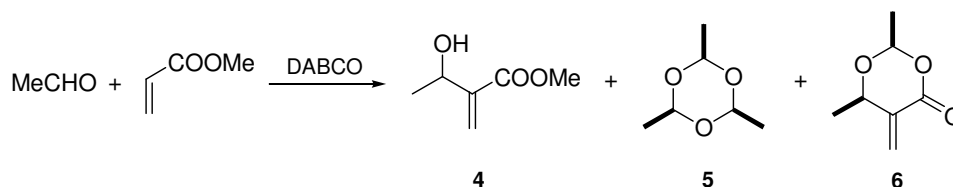
(*S*)-**3**: (*S*)-*N*-bencil-*N*- α -metilbencilimina.

Las propiedades espectroscópicas coinciden con las de la imina (*R*)-**3**.

I.2. PROCEDIMIENTO GENERAL DE OBTENCIÓN DE ADUCTOS DE BAYLIS-HILLMAN Y SUS DERIVADOS ACETILADOS.

I.2.1. A partir de aldehídos saturados.

I.2.1.a. Obtención de 4.



Sobre 5.25 mL (92.96 mmol) de acetaldehído se añade acrilato de metilo (0.95 mL, 10.55 mmol) y 1.58 g (14.08 mmol) de DABCO. Después de 8 días se disuelve el crudo de reacción en 150 mL de CH_2Cl_2 y se lava con HCl 1M y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 1.43 g que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}:97/3$, obteniéndose 840 mg de **4** (61%) y 31 mg de **6** (2%). Se observa gran cantidad de **5** en el espectro RMN ^1H del crudo de reacción.

4: 3-hidroxi-2-metilen-butanoato de metilo.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.33 (3H, d, $J= 6.6$ Hz, $H-4$), 3.74 (3H, s, COOCH_3), 4.58 (1H, c, $J= 6.6$ Hz, $H-3$), 5.80 (1H, s, $H-I'_A$), 6.17 (1H, s, $H-I'_B$).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 20.7 (CH_3 , $C-4$), 52.0 (CH_3 , COOCH_3), 67.0 (CH, $C-3$), 124.3 (CH_2 , $C-I'$), 143.8 (C, $C-2$), 167.2 (C, COOCH_3).

IR ν_{max} (película)(cm^{-1}): 3423, 2974, 2951, 1716, 1625, 1440, 1375, 1292, 1197, 1163, 1096, 1040, 964, 926, 865, 700.

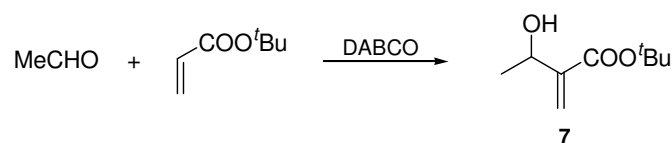
5: 2,4,6-trimetiltrioxano.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.39 (9H, d, $J= 5.2$ Hz, $3\text{CH}_3\text{-CH}$), 5.04 (3H, c, $J= 5.2$ Hz, $H-2$, $H-4$ y $H-6$).

6: 2,6-dimetil-5-metilen-4-oxo-(1,3)-dioxano.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.47 (3H, d, $J= 6.4$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C6}$), 1.50 (3H, d, $J= 5.2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C2}$), 4.63 (1H, c, $J= 6.4$ Hz, $H-6$), 5.51 (1H, c, $J= 5.2$ Hz, $H-2$), 5.63 (1H, s, $\text{C}=\text{CH}_A\text{H}$), 6.50 (1H, s, $\text{C}=\text{CH}_B\text{H}$).

I.2.1.b. Obtención de 7.



Sobre 1 mL de acetaldehído (18.21 mmol) (recién destilado) se añaden 4 mL de acrilato de *terc*-butilo (27.31 mmol) y 204 mg de DABCO (1.82 mmol). Después de 2 días se comprueba por RMN ^1H que no queda acetaldehído, de modo que se añade 1 mL de aldehído y se coloca un refrigerante en el matraz de reacción para evitar que se evapore. A los 9 días y 12 horas se disuelve el crudo de reacción en 80 mL de éter y se lava con H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente obteniéndose 1.05 g, que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hex/AcOEt:8/2 se obtienen 546 mg de **7** (17%).

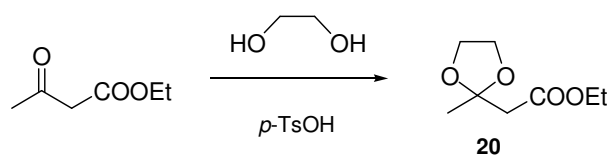
7: 3-hidroxi-2-metilen-butanoato de *terc*-butilo.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.37 (3H, d, $J=6.6$ Hz, $H-4$), 1.51 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 4.58 (1H, c, $J=6.6$ Hz, $H-3$), 5.71 (1H, s, $H-I'_A$), 6.10 (1H, s, $H-I'_B$).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 22.3 (CH_3 , $C-4$), 28.2 ($\text{CH}_3 \times 3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 67.2 (CH , $C-3$), 81.5 (C , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 123.1 (CH_2 , $C-I'$), 145.3 (C , $C-2$), 166.2 (C , COO^tBu).

IR ν_{max} (película)(cm^{-1}): 3445, 2978, 2934, 1709, 1634, 1456, 1395, 1370, 1298, 1258, 1157, 1094, 1040, 953, 905, 853, 822, 700.

I.2.1.c. Obtención de 20.



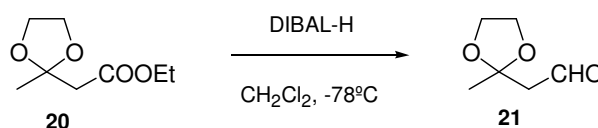
En un separador de agua Dean Stark se disuelven 12.7 mL de acetoacetato de etilo (100 mmol), 5.8 mL de etilenglicol (105 mmol), 0.5 g de *p*-TsOH (0.26 mmol) en 50 mL de tolueno. Se mantiene reflujo vigoroso (130°C) durante 17 horas. Transcurrido este tiempo se deja enfriar la mezcla de reacción. La fase orgánica se lava con NaOH 10% y H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 12.1 g de **20** (70%).

Para la purificación de este compuesto se realiza una microdestilación, obteniéndose 6.5 g de **20** (50%).

20: 3-metilendioxi-butanoato de etilo.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.26 (3H, t, $J=7.2$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 1.52 (3H, s, $H-4$), 2.69 (2H, s, $H-2$), 3.98 (4H, s, CH_2O), 4.17 (2H, c, $J=7.2$ Hz, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$).

I.2.1.d. Reducción de **20** con DIBAL-H.



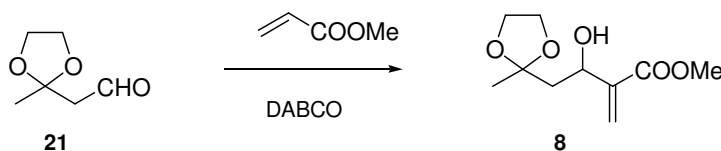
Se disuelven 3.0 g (17.47 mmol) de **20** en 146 mL de CH_2Cl_2 seco. Se enfría la disolución a -78°C y se añade, cuidadosamente bajo atmósfera de argón, 12.8 mL de DIBAL-H (19.22 mmol).

Después de 5 minutos de reacción se adicionan 5 mL de H_2O y se deja que la mezcla adquiera t.a. Se vierte el contenido de la reacción sobre una disolución de 700 mL de éter, 8.5 g de NaHCO_3 y 2.0 g de Na_2SO_4 anhidro manteniendo agitación durante 12 h. Se filtra sobre una fina capa de Celita[®] y se evapora el disolvente, obteniéndose cuantitativamente **21**.

21: 3-(metilendioxi)-butanal.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.43 (3H, s, $H-4$), 2.72 (2H, s, $H-2$), 4.02 (4H, s, CH_2O), 9.77 (1H, s, CHO).

I.2.1.e. Obtención de **8**.



A 2.3 g de **21** (17.47 mmol) se le añaden 2.0 mL de acrilato de metilo (22.21 mmol) y 2.0 g de DABCO (17.47 mmol). Después de 6 días se adicionan 200 mL de CH_2Cl_2 .

La fase orgánica se lava con HCl 2M y NaCl saturado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 2.1 g de **8** (54%).

8: 2-metilen-5-(metilendioxi)-butan-3-ol.

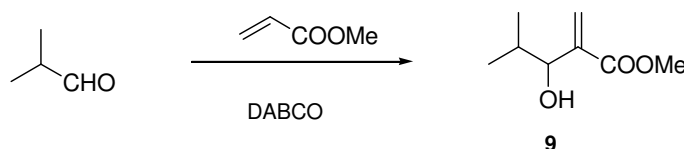
RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.41 (3H, s, $H-6$), 1.79 (1H, dd, $J= 14.6$ y 9.6 Hz, $H-4_A$), 2.15 (2H, d, $J= 14.6$ Hz, $H-4_B$), 3.77 (3H, s, COOCH_3), 4.01 (4H, s, CH_2O), 4.78 (1H, d, $J= 9.6$ Hz, $H-3$), 6.00 (1H, s, $H-I'_A$), 6.28 (1H, s, $H-I'_B$).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 23.8 (CH_3 , $C-6$), 44.6 (CH_2 , $C-4$), 51.6 (CH_3 , COOCH_3), 64.1 (CH_2 , CH_2O), 64.6 (CH_2 , CH_2O), 66.8 (CH , $C-3$), 109.8 (C , $C-2$), 124.2 (CH_2 , $C-I'$), 142.8 (C , $C-5$), 166.2 (C , COOCH_3).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 3504, 2986, 2955, 2892, 1719, 1630, 1439, 1380, 1315, 1137, 1102, 1048, 950, 819.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{Na}$: 239.0890. Encontrado: 239.0870.

I.2.1.f. Obtención de 9.



A 3.5 mL de isobutilaldehído (39.09 mmol) se le añade 3.2 mL de acrilato de metilo (39.09 mmol) y 4.4 g de DABCO (39.09 mmol). Después de 21 días se adicionan 250 mL de CH_2Cl_2 .

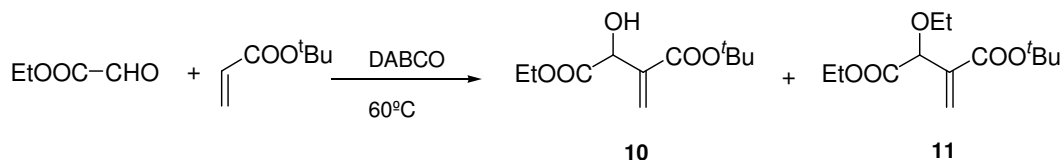
La fase orgánica se lava con HCl 2M y NaCl saturado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 3.2 g de **9** (58%).

9: 3-hidroxi-4-metil-2-metilen-pentanoato de metilo.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 0.87 (3H, d, $J= 6.6$ Hz, $H-5$), 0.96 (3H, d, $J= 6.6$ Hz, $H-6$), 1.92 (1H, dd, $J= 6.6$ y 6.4 Hz, $H-4$), 2.55 (1H, s, OH), 3.78 (3H, s, COOCH_3), 4.06 (1H, d, $J= 6.4$ Hz, $H-3$), 5.76 (1H, s, $H-I'_A$), 6.26 (1H, s, $H-I'_B$).

I.2.1.g. Intento de obtención del aducto de B-H derivado del ácido glioxílico.

Sobre 3.0 g (32.59 mmol) de ácido glioxílico se añaden 5.3 mL (35.85 mmol) de acrilato de *t*-butilo y 3.7 g (32.59 mmol) de DABCO. Después de 14 horas se añaden 5 mL de THF para facilitar la solubilidad del ácido glioxílico y tras 23 horas 15 minutos se añaden 80 mL de éter. La mezcla de reacción se extrae con éter, se lava con H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente. Se observa la aparición de un residuo gomoso en el matraz de reacción.

I.2.1.h. Obtención de 10.

Sobre 20 g (97.95 mmol) de etil glioxalato (50% en tolueno) se añaden 14.5 mL (97.95 mmol) de acrilato de *t*-butilo y 2.2 g (19.6 mmol) de DABCO. Se mantiene agitación a 60°C bajo atmósfera anhidra durante 14 horas 30 minutos. Transcurrido este tiempo se diluye la mezcla de reacción en DCM y se lava con HCl 2M y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt: 95/5, obteniéndose 1.72g de **10** (8%) y 358 mg de **11** (2%).

10: 2-Hidroxi-3-metilen-4-tert-butoxicarbonil-1-butanoato de etilo.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.17 (3H, t, *J*= 7.0 Hz, CH₃CH₂-), 1.41 (9H, s, C(CH₃)₃), 4.15 (2H, c, *J*= 7.0 Hz, CH₃CH₂-), 4.15 (1H, s, *H*-2), 5.77 (1H, s, *H*-1'_A), 6.20 (1H, s, *H*-1'_B).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 14.2 (CH₃, CH₃CH₂-), 28.1 (CH₃x3, C(CH₃)₃), 62.2 (CH₂, CH₃CH₂-), 71.5 (CH, *C*-2), 81.9 (C, C(CH₃)₃), 128.2 (CH₂, *C*-1'), 139.7 (C, *C*-3), 164.5 (C, COO^tBu), 172.7 (C, COOEt).

IR ν_{máx} (película) (cm⁻¹): 3502, 2981, 2937, 1742, 1718, 1637, 1478, 1458, 1394, 1369, 1341, 1256, 1209, 1152, 1209, 1152, 1094, 1031, 965, 851.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₁₁H₁₈O₅Na: 253.1046. Encontrado: 253.1050.

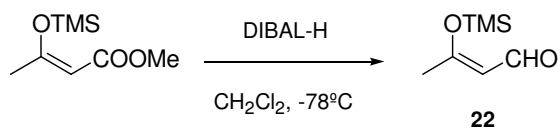
11: 2-Etoxi-3-metilen-4-tert-butoxicarbonil-1-butanoato de etilo.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.13 (3H, t, $J=7.0$ Hz, CH_3CH_2^-), 1.15 (3H, t, $J=7.4$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2'^-$), 1.38 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3.39-3.62 (3H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2'^-$), 4.08 (2H, c, $J=7.0$ Hz, CH_3CH_2^-), 4.58 (1H, s, $H-2$), 5.79 (1H, s, $H-I'_A$), 6.19 (1H, s, $H-I'_B$).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 14.2 (CH_3 , CH_3CH_2^-), 15.2 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{CH}_2'^-$), 28.1 ($\text{CH}_3 \times 3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 61.2 (CH_2 , CH_3CH_2^-), 66.3 (CH_2 , $\text{CH}_3\text{CH}_2'^-$), 77.3 (CH , $C-2$), 81.5 (C , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 126.4 (CH_2 , $C-I'$), 138.5 (C , $C-3$), 164.5 (C , COO^tBu), 170.2 (C , COOEt).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 2980, 2963, 2905, 1749, 1717, 1457, 1393, 1369, 1256, 1151, 1110, 1034, 851.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}$: 281.1359. Encontrado: 281.1353.

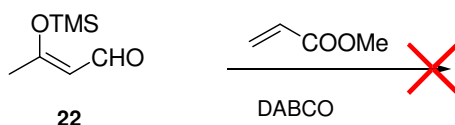
I.2.2. A partir de aldehídos conjugados y con función oxigenada en posición β .**I.2.2.a. Obtención de 22.**

Se disuelven 116 mg (0.62 mmol) de 3-trimetilsiloxicrotonato de metilo en 6 mL de CH_2Cl_2 seco. Se enfría la disolución a -78°C y se añade cuidadosamente y bajo atmósfera de argón 0.5 mL de DIBAL-H (0.68 mmol).

Después de 5 minutos de reacción se adiciona 1 mL de H_2O y se deja que la mezcla adquiera t.a. Se vierte el contenido de la reacción sobre una disolución de 0.5 g de NaHCO_3 , 0.1 g de Na_2SO_4 anhidro en 300 mL de éter, manteniendo agitación durante 12 h. Se filtra sobre una fina capa de Celita[®] y se evapora el disolvente, obteniéndose cuantitativamente **22**.

22: 3-trimetilsiloxicrotonaldehído.

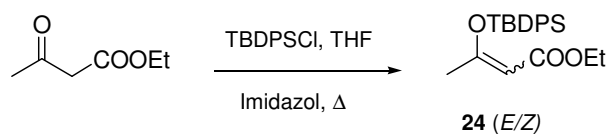
RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 0.22 (9H, s, TMS), 1.82 (3H, s, H-4), 5.40 (1H, d, H-2), 9.40 (1H, s, CHO).

I.2.2.b. Reacción de 22 con acrilato de metilo.

A 2.0 g de **22** (12.28 mmol) se le añaden 1.4 mL de acrilato de metilo (15.97 mmol) y 1.4 g de DABCO (17.47 mmol). Después de 15 días se adicionan 250 mL de CH_2Cl_2 .

La fase orgánica se lava con HCl 2M y NaCl saturado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 0.77 g de polímeros.

I.2.2.c. Protección de acetoacetato de etilo con TBDPSCI.



Se disuelven 7.0 g de TBDPSCI (25.36 mmol) en 8 mL de THF y se añaden 1.7 g de imidazol (25.36 mmol) disueltos en 15 mL de THF vía cánula. Se coloca en un sistema de reflujo y se adicionan 3.0 g de acetoacetato de etilo (23.05 mmol). Se calienta a 80° C y se mantiene con agitación durante 48 horas.

Se deja enfriar la mezcla de reacción y se filtra lavando con éter. Se evapora el disolvente y rápidamente se filtra de nuevo sobre sílice lavando con éter. Se evapora el disolvente obteniéndose 9.8 g que se cromatografian sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/éter: 95/5. Se obtienen 3.1 g de **24 (E/Z)** (37%) y 3.8 g de *t*-butil-difenil-silanol (68%). Se recuperan 1.3 g de acetoacetato de etilo (material de partida, 43%).

24(Z): (*Z*)-3-(*terc*butil-difenil-siloxi)-butanoato de metilo.

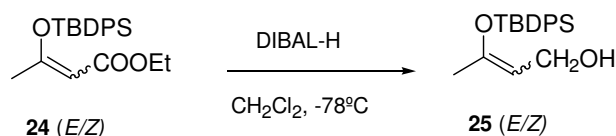
RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.07 (9H, s, *TBDPS*), 1.28 (3H, t, *J*= 14.0 Hz, COOCH₂CH₃), 2.30 (3H, s, *H-4*), 4.02 (2H, c, *J*= 14.0 Hz, COOCH₂CH₃), 5.02 (1H, s, *H-2*), 7.39-7.47 (6H, m, *ArH_{meta y para}*), 7.77-7.82 (4H, m, *ArH_{orto}*).

24(E): (*E*)-3-(*terc*butil-difenil-siloxi)-butanoato de metilo.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.05 (9H, s, *TBDPS*), 1.16 (3H, t, *J*= 14.0 Hz, COOCH₂CH₃), 2.30 (3H, s, *H-4*), 4.18 (2H, c, *J*= 14.0 Hz, COOCH₂CH₃), 5.07 (1H, s, *H-2*), 7.38-7.44 (6H, m, *ArH_{meta y para}*), 7.68-7.73 (4H, m, *ArH_{orto}*).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 14.6 (CH₃, COOCH₂CH₃), 19.6 (C, *TBDPS*), 20.1 (CH₃, *C-4*), 26.6 (CH₃x3, *TBDPS*), 59.5 (CH₂, COOCH₂CH₃), 101.7 (CH, *C-2*), 126.2-135.5 (Cx10, *Ar*), 132.1 (Cx2, *C_{ipso}*), 168.2 (C, COOEt), 169.3 (C, *C-3*).

IR ν_{máx} (película) (cm⁻¹): 3353, 2930, 2858, 1712, 1631, 1429, 1383, 1280, 1135, 1115, 1044.

I.2.2.d. Reducción de 23 (E/Z) con DIBAL-H.

Se disuelven 460 mg (1.25 mmol) de **24** (E/Z) en 10 mL de CH₂Cl₂ seco. Se enfría la disolución a -78°C y se añade cuidadosamente y bajo atmósfera de argón 1.8 mL de DIBAL-H (2.75 mmol).

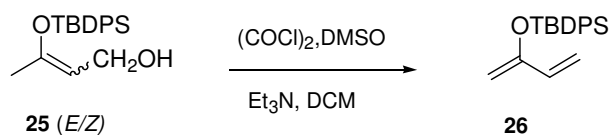
Después de 5 minutos de reacción se adicionan 2 mL de H₂O y se deja que la mezcla adquiera t.a. Se vierte el contenido de la reacción sobre una disolución de 1 g de NaHCO₃ y 0.3 g de Na₂SO₄ anhidro en 400 mL de éter, manteniendo agitación durante 12 h. Se filtra sobre una fina capa de Celita[®], se evapora el disolvente obteniéndose cuantitativamente **25** (E/Z).

25(Z): (Z)-3-(*tert*butil-difenil-siloxi)-but-2-en-1-ol.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.06 (9H, s, *TBDPS*), 1.85 (3H, s, *H-4*), 3.89 (2H, d, *J*= 8.2 Hz, -CH₂OH), 4.78 (1H, t, *J*= 8.2 Hz, *H-2*), 7.38-7.44 (6H, m, Ar*H*_{meta y para}), 7.68-7.73 (4H, m, Ar*H*_{orto}).

25(E): (E)-3-(*tert*butil-difenil-siloxi)-but-2-en-1-ol.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.06 (9H, s, *TBDPS*), 1.85 (3H, s, *H-4*), 4.21 (2H, d, *J*= 8.2 Hz, -CH₂OH), 4.78 (1H, t, *J*= 8.2 Hz, *H-2*), 7.38-7.44 (6H, m, Ar*H*_{meta y para}), 7.68-7.73 (4H, m, Ar*H*_{orto}).

I.2.2.e. Oxidación de Swern de 25(E/Z).

A una disolución de 0.05 mL de cloruro de oxalilo (0.54 mmol) y 0.08 mL de DMSO (1.08 mmol) a -60°C se adicionan 160 mg de **25** (0.49 mmol) en 7 mL de DCM vía cánula. Transcurridos 30 minutos se añaden 0.2 mL de Et₃N. Se mantiene la temperatura durante 5 minutos y pasado este tiempo se deja que la mezcla adquiera t.a. Después de 15 minutos se adicionan 10 mL de H₂O y se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de

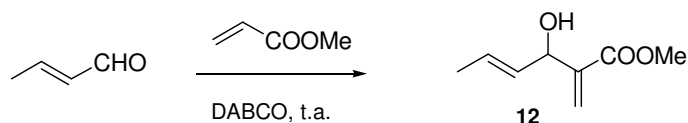
reacción se cromatografía sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt: 99/1 obteniéndose 102 mg de **26** (67%).

26: 3-(*terc*butil-difenil-siloxi)-but-1,3-eno.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.10 (9H, s, *TBDPS*), 3.97 (1H, s, *H-1_B*), 4.19 (1H, s, *H-1_A*), 5.22 (1H, d, $J= 10.4$ Hz, *H-4_A*), 5.83 (1H, dd, $J= 16.8$ y 1.8 Hz, *H-4_B*), 6.25 (1H, dd, $J= 16.8$ y 10.4 Hz, *H-3*), 7.37-7.45 (6H, m, *ArH_{meta y para}*), 7.78-7.80 (4H, m, *ArH_{orto}*).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 19.8 (C, *TBDPS*), 26.8 ($\text{CH}_3 \times 3$, *TBDPS*), 97.5 (CH_2 , *C-4*), 109.5 (CH, *C-3*), 114.7 (CH_2 , *C-1*), 128.0-135.7 ($\text{CH} \times 10$, *Ar*), 132.9 ($\text{C} \times 2$, *C_{ipso}*), 154.7 (C, *C-2*).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 3072, 3051, 2959, 2931, 2893, 2858, 1587, 1473, 1463, 1428, 1375, 1300, 1113, 1060, 1005, 983, 914, 870, 823.

I.2.3. A partir de aldehídos insaturados.**I.2.3.a. Obtención de 12.**

A 2.0 g de crotonaldehído (28.53 mmol) se le añaden 2.8 mL de acrilato de metilo (31.40 mmol) y 3.5 g de DABCO (31.40 mmol). Después de 3 días se adicionan 250 mL de CH₂Cl₂.

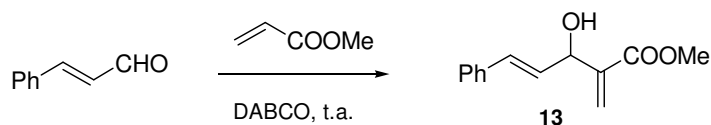
La fase orgánica se lava con HCl 2M y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 1.59 g que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt: 9/1 obteniéndose 973 mg de **12** (21%).

12: 3-hidroxi-2-metilen-hex-4-enoato de metilo.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.67 (3H, d, *J*= 6.2 Hz, *H*-6), 3.75 (3H, s, COOCH₃), 4.87 (1H, d, *J*= 6.2 Hz, *H*-3), 5.58 (1H, dd, *J*= 6.2 y 1.0 Hz, *H*-4), 5.69 (1H, c, *J*= 6.2 Hz, *H*-5), 5.82 (1H, s, *H*-1'_B), 6.20 (1H, s, *H*-1'_A).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 17.9 (CH₃, *C*-6), 52.1 (CH₃, COOCH₃), 72.1 (CH, *C*-3), 125.5 (CH₂, *C*-1'), 128.5 (CH, *C*-5), 131.2 (CH, *C*-4), 141.9 (C, *C*-2), 167.1 (C, COOCH₃).

IR ν_{máx} (película) (cm⁻¹): 3434, 2953, 2919, 1723, 1630, 1439, 1379, 1272, 1195, 1153, 1111, 1082, 1027, 964.

I.2.3.b. Obtención de 13.

A 2.9 mL de cinamalaldehído (22.70 mmol) se le añaden 2.3 mL de acrilato de metilo (24.97 mmol) y 2.8 g de DABCO (24.97 mmol). Después de 8 días se adicionan 250 mL de CH₂Cl₂.

La fase orgánica se lava con HCl 2M y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 4.7 g que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt: 95/5 obteniéndose 3.3 g de **13** (66%).

13: (*E*)-5-fenil-3-hidroxi-2-metilen-pent-4-enoato de metilo.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 3.62 (1H, s, OH), 3.73 (3H, s, COOCH₃), 5.16 (1H, d, *J*= 6.2 Hz, *H*-3), 5.94 (1H, s, *H*-1'_A), 6.27 (1H, dd, *J*= 15.8 y 6.2 Hz, *H*-4), 6.30 (1H, s, *H*-1'_B), 6.66 (1H, d, *J*= 15.8 Hz, *H*-5), 7.20-7.38 (5H, m, ArH).

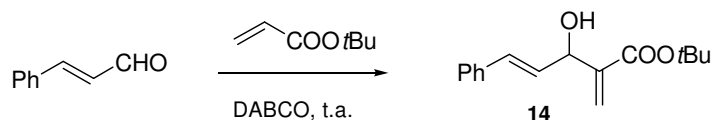
RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 52.2 (CH₃, COOCH₃), 71.7 (CH, *C*-3), 125.9 (CH₂, *C*-1'), 126.9 (CH, *C*-4), 128.0-129.7 (CH_x5, Ar), 131.8 (CH, *C*-5), 136.8 (C, *C*_{ipso}), 141.8 (C, *C*-2), 167.0 (C, COOCH₃).

IR ν_{máx} (película) (cm⁻¹): 3600, 3200, 3100, 2840, 2350, 1710, 1690, 1650, 1600, 1450, 1410, 1050, 800, 700.

E.M.B.R., IE⁺, m/z, (%): 218(56), 186(100), 158(64), 131(82), 104(69), 91(52), 77(96).

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₁₃H₁₄O₃: 218.0940. Encontrado: 218.0970.

1.2.3.c. Obtención de 14.



A 9.2 mL de cinamaldehído (72.60 mmol) se le añaden 8.7 mL de acrilato de *t*-butilo (79.90 mmol) y 8.9 g de DABCO (79.90 mmol). Después de 8 días se adicionan 500 mL de CH₂Cl₂.

La fase orgánica se lava con HCl 2M y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 14 g que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt: 95/5 obteniéndose 6.5 g de **14** (34%).

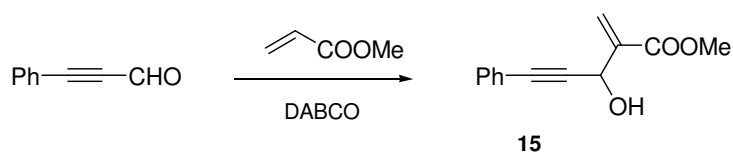
14: (*E*)-5-fenil-3-hidroxi-2-metilen-pent-4-enoato de *t*-butilo.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.51 (9H, s, *t*-Bu), 3.04 (1H, d, *J*= 6.2 Hz, OH), 5.10 (1H, t, *J*= 6.2 Hz, *H*-3), 5.81 (1H, s, *H*-1'_A), 6.20 (1H, s, *H*-1'_B), 6.35 (1H, dd, *J*= 16.0 y 6.2 Hz, *H*-4), 6.63 (1H, d, *J*= 16.0 Hz, *H*-5), 7.26-7.38 (5H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 28.3 (CH₃x3, *t*-Bu), 72.5 (CH, *C*-3), 82.0 (C, *t*-Bu), 125.2 (CH₂, *C*-1'), 126.8-129.8 (CH_x5, Ar), 129.8 (CH, *C*-4), 131.5 (CH, *C*-5), 136.8 (C, *C*_{ipso}), 143.0 (C, *C*-2), 165.9 (C, COO*t*-Bu).

IR ν_{máx} (película) (cm⁻¹): 3448, 2977, 2934, 1713, 1630, 1450, 1393, 1369, 1282, 1256, 1151, 1094, 1070, 1030, 965, 850, 752.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₁₆H₂₀O₃Na: 283.1305. Encontrado: 283.1311.

I.2.3.d. Obtención de 15.

A 1 g de fenilpropargilaldehído (7.68 mmol) se le añaden 0.83 mL de acrilato de metilo (9.22 mmol) y 0.86 g de DABCO (7.68 mmol). Después de 6 horas se adicionan 200 mL de CH₂Cl₂.

La fase orgánica se lava con HCl 2M y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 1.9 g de un producto muy insoluble que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt: 95/5 obteniéndose 379 mg de **15** (23%).

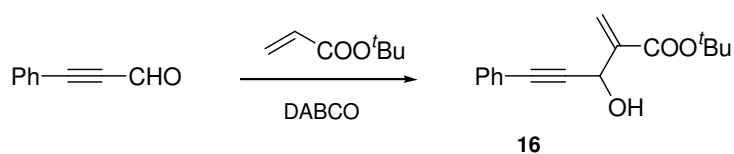
15: 5-fenil-3-hidroxi-2-metilen-pent-4-inoato de metilo.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 3.81 (3H, s, COOCH₃), 5.47 (1H, s, *H*-3), 6.20 (1H, s, *H*-1'_A), 6.35 (1H, s, *H*-1'_B), 7.27-7.46 (5H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 52.5 (CH₃, COOCH₃), 62.3 (CH, *C*-3), 86.8 (C, *C*-4), 87.0 (C, *C*-5), 122.5 (C, *C*-2), 127.3 (CH₂, *C*-1'), 128.5-132.0 (CH_x5, Ar), 139.4 (C, *C*_{ipso}), 166.6 (C, COOCH₃).

IR ν_{máx} (película) (cm⁻¹): 3427, 2951, 1721, 1490, 1442, 1253, 1148, 1038, 758.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₁₃H₁₂O₃Na: 239.0679. Encontrado: 239.0682.

I.2.3.e. Obtención de 16.

A 1.5 g de fenilpropargilaldehído (11.53 mmol) se le añaden 2.1 mL de acrilato de *t*-butilo (13.83 mmol) y 1.29 g de DABCO (11.53 mmol). Después de 2 horas y 30 minutos se adicionan 250 mL de CH₂Cl₂.

La fase orgánica se lava con HCl 2M y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 2.5 g de un producto muy insoluble que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt: 9/1. Se obtienen 720 mg de **16** (24%).

16: 5-fenil-3-hidroxi-2-metilen-pent-4-inoato de *t*-butilo.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.55 (9H, s, *t*-Bu), 3.32 (1H, d, $J= 7.0$ Hz, OH), 5.39 (1H, d, $J= 7.0$ Hz, *H*-3), 6.09 (1H, s, *H*-1'_A), 6.26 (1H, s, *H*-1'_B), 7.30-7.48 (5H, m, ArH).

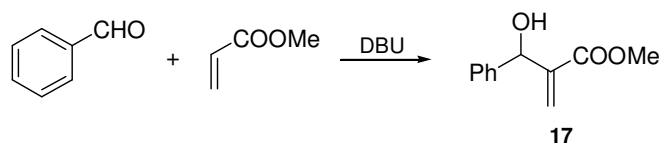
RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 28.3 ($\text{CH}_3 \times 3$, *t*-Bu), 63.0 (CH, *C*-3), 82.3 (C, *t*-Bu), 86.5 (C, *C*-4), 87.3 (C, *C*-5), 122.6 (C, *C*-2), 126.1 (CH_2 , *C*-1'), 128.5-131.9 ($\text{CH} \times 5$, Ar), 140.8 (C, *C*_{ipso}), 165.4 (C, $\text{COO}t\text{-Bu}$).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 3432, 2947, 2932, 1715, 1369, 1255, 1149, 757.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$: 281.1148. Encontrado: 281.1141.

I.2.4. A partir de aldehídos aromáticos

I.2.4.a. Obtención de 17.



Sobre 3.9 mL de benzaldehído (38.37 mmol) se añade acrilato de metilo (3.2 mL, 35.54 mmol) y 5.4 mL de DBU (36.06 mmol). Después de 21 horas se disuelve el crudo de reacción en CH_2Cl_2 y se lava con HCl 1M y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 5.14 g que se cromatografían sobre sílice “flash”. Eluyendo con Hex/AcOEt:85/15 se obtienen 3.73 g de **17** (55%).

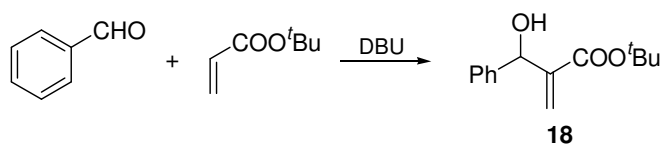
17: 3-fenil-3-hidroxi-2-metilen-propanoato de metilo.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 3.57 (3H, s, COOCH_3), 3.87 (1H, d, $J= 3.2$ Hz, -OH), 5.48 (1H, s, $H-3$), 5.86 (1H, s, $H-I'_A$), 6.27 (1H, s, $H-I'_B$), 7.23-7.29 (5H, m, ArH).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 52.0 (CH_3 , COOCH_3), 72.7 (CH, $C-3$), 125.7 (CH_2 , $C-I'$), 127.1-128.6 (CH_x5 , Ar), 141.8 (C, C_{ipso}), 142.6 (C, $C-2$), 166.9 (C, COOCH_3).

IR ν_{max} (película)(cm^{-1}): 3600-3200, 1723, 1705, 1454, 1441, 1317, 1281, 1194, 1150, 1042, 1026, 700.

I.2.4.b. Obtención de 18.



A 4.0 mL de benzaldehído (39.35 mmol) se le añaden 5.8 mL de acrilato de *terc*-butilo (39.35 mmol) y 5.9 mL de DBU (39.35 mmol). Después de 3 días y 17 horas se disuelve el crudo de reacción en CH_2Cl_2 y se lava con HCl 2M y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente, obteniéndose 7.26 g que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hex/AcOEt:9/1, obteniéndose 3.19 g de **18** (35%).

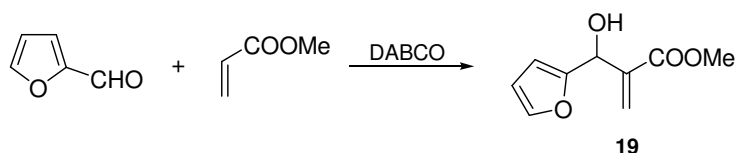
18: 3-fenil-3-hidroxi-2-metilen-propanoato de *terc*-butilo.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.30 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 5.40 (1H, s, *H*-3), 5.75 (1H, s, *H*-1'_A), 6.18 (1H, s, *H*-1'_B), 7.26-7.25 (5H, m, *ArH*).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 28.1 ($\text{CH}_3 \times 3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 73.1 (CH, *C*-3), 81.4 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 124.6 (CH_2 , *C*-1'), 127.0-128.4 ($\text{CH} \times 5$, *Ar*), 142.1 (C, *C*_{ipso}), 144.1 (C, *C*-2), 165.7 (C, COO^tBu).

IR ν_{max} (película)(cm^{-1}): 3435, 3059, 3031, 2978, 2932, 1709, 1625, 1450, 1398, 1369, 1257, 1148, 1082, 1038, 960, 893, 856, 766, 700.

I.2.4.c. Obtención de 19.



Sobre 2.45 mL de fur-2-aldehído (29.60 mmol) se añaden 4 mL de acrilato de metilo (44.42 mmol) y 498 mg de DABCO (4.44 mmol). Después de 18 horas 30 minutos se añaden 80 mL de éter. La mezcla de reacción se extrae con éter, se lava con H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el disolvente, obteniéndose 4.3 g de **19** (80%).

19: 3-(fur-2-il)-3-hidroxi-2-metilen-propanoato de metilo.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 3.02 (1H, d, $J= 2.0$ Hz, $-\text{OH}$), 3.76 (3H, s, COOCH_3), 5.61 (1H, d, $J= 2.0$ Hz, *H*-3), 5.94 (1H, s, *H*-1'_A), 6.27 (1H, s, *H*-3-*fur*), 6.33 (1H, s, *H*-4-*fur*), 6.39 (1H, s, *H*-1'_B), 7.37 (1H, s, *H*-5-*fur*).

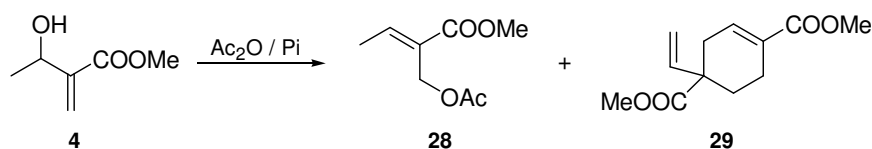
RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 52.1 (CH_3 , COOCH_3), 66.6 (CH, *C*-3), 107.3 (CH, *C*-3-*fur*), 110.5 (CH, *C*-4-*fur*), 126.6 (CH_2 , *C*-1'), 140.0 (C, *C*-2), 142.4 (CH, *C*-5-*fur*), 154.6 (C, *C*-2-*fur*), 166.6 (C, COOCH_3).

IR ν_{max} (película)(cm^{-1}): 3582-3196, 3123, 2957, 2857, 1732, 1717, 1699, 1636, 1505, 1437, 1397, 1262, 1196, 1148, 1030, 966, 799, 743, 700.

I.3. OBTENCIÓN DE ADUCTOS DE BAYLIS-HILLMAN ACETILADOS.

I.3.1. A partir de aductos derivados de aldehídos saturados.

I.3.1.a. Acetilación de 4 con Ac₂O y Pi.



A 0°C se añaden 1.07 mL de piridina (13.27 mmol) y 1.07 mL de anhídrido acético (11.33 mmol) a 230 mg de **4** (1.77 mmol). Después de 15 minutos se deja agitando a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. A las 26 horas se hidroliza el crudo de reacción con hielo. Se extrae con éter y se lava con HCl 2M, H₂O, NaHCO₃ 5%, H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente, obteniéndose 141 mg, que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hex/AcOEt:9/1, obteniéndose 105 mg de **29** (26%) y 21 mg de **28** (8%).

Cuando se utilizan las siguientes cantidades: 0.87 mL de piridina (10.80 mmol), 0.87 mL de anhídrido acético (9.22 mmol) y 186 mg de **4** (1.44 mmol), y se agita durante 1 hora, se obtienen 119 mg. Por el RMN ¹H del crudo de reacción se determina: **4** (38%) y **28** (19%).

28: (*E*)-2-acetoximetil-but-2-enoato de metilo.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.92 (3H, d, *J*= 7.2 Hz, *H*-4), 2.04 (3H, s, -OCOCH₃), 3.76 (3H, s, COOCH₃), 4.85 (2H, s, -CH₂OAc), 7.18 (1H, c, *J*= 7.2 Hz, *H*-3).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 14.8 (CH₃, *C*-4), 21.0 (CH₃, -OCOCH₃), 52.2 (CH₃, COOCH₃), 57.9 (CH₂, -CH₂OAc), 128.2 (C, *C*-2), 144.8 (CH, *C*-3), 167.0 (C, COOCH₃), 171.1 (C, -OCOCH₃).

IR ν_{max} (película)(cm⁻¹): 2955, 2928, 2855, 1723, 1653, 1439, 1370, 1258, 1236, 1146, 1076, 1028, 964, 822, 754, 700.

29: 4-vinil-ciclohex-1-en-1,4-dicarboxilato de dimetilo.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.80-1.85 (1H, m, *H*-5_B), 2.08-2.11 (1H, m, *H*-5_A), 2.29-2.39 (3H, m, *H*-3_B y *H*-6), 2.77-2.83 (1H, m, *H*-3_A), 3.68 (3H, s, COOCH₃), 3.72 (3H,

s, COOCH₃), 5.08-5.17 (2H, m, CH=CH₂), 5.86 (1H, dd, *J*= 17.4 y 10.6 Hz, CH=CH₂), 6.96 (1H, m, *H*-2).

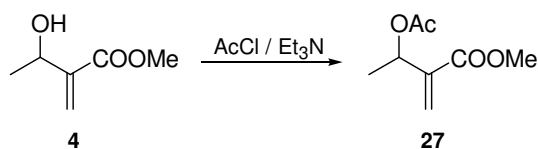
RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 21.9 (CH₂, *C*-6), 29.7 (CH₂, *C*-5), 32.4 (CH₂, *C*-3), 47.4 (C, *C*-4), 51.8 (CH₃, COOCH₃), 52.5 (CH₃, COOCH₃), 115.4 (CH₂, CH=CH₂), 129.6 (C, *C*-1), 137.2 (CH, *C*-2), 139.6 (CH, CH=CH₂), 167.5 (C, COOCH₃), 175.0 (C, COOCH₃).

IR ν_{max}(película)(cm⁻¹): 2953, 2851, 1721, 1655, 1437, 1260, 1194, 1088, 700.

E.M.B.R., IE⁺, *m/z*, (%): 295(8), 250(22), 208(48), 193(77), 168(12), 126(23), 85(51).

COSY.

I.3.1.b. Acetilación con AcCl de 4.



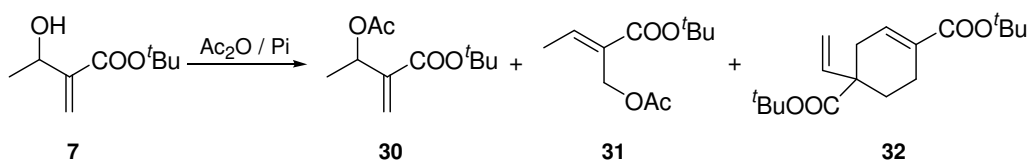
Sobre 179 mg de **4** (1.37 mmol) se añaden 0.38 mL de trietilamina (2.74 mmol) y 0.19 mL de cloruro de acetilo (2.74 mmol) a 0°C. Después de 15 minutos se deja agitando a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Después de 2 horas 30 minutos se disuelve el producto de reacción en éter, se extrae y se lava con H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente, obteniéndose 208 mg de **27** (88%).

27: 3-acetoxi-2-metilen-butanoato de metilo.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.26 (3H, d, *J*= 6.6 Hz, *H*-4), 1.93 (3H, s, -OCOCH₃), 3.63 (3H, s, COOCH₃), 5.58 (1H, c, *J*= 6.6 Hz, *H*-3), 5.69 (1H, s, *H*-1'_A), 6.13 (1H, s, *H*-1'_B).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 20.2 (CH₃, *C*-4), 21.1 (CH₃, -OCOCH₃), 51.9 (CH₃, COOCH₃), 68.2 (CH, *C*-3), 124.6 (CH₂, *C*-1'), 141.2 (C, *C*-2), 165.7 (C, COOCH₃), 169.7 (C, -OCOCH₃).

IR ν_{max} (película)(cm⁻¹): 2990, 2957, 1734, 1634, 1439, 1371, 1240, 1196, 1165, 1084, 1044, 955, 816, 700.

I.3.1.c. Acetilación de 6 con Ac₂O y Pi.

A 0°C se añaden 0.50 mL de piridina (6.15 mmol) y 0.50 mL de anhídrido acético (5.25 mmol) a 142 mg de **7** (0.82 mmol). Después de 15 minutos se deja agitando a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Después de 3 horas se hidroliza el crudo de reacción con hielo. Se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M, H₂O, NaHCO₃ 5%, H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente, obteniéndose 152 mg de **30** (86%).

Cuando se utilizan las siguientes cantidades: 1.11 mL de piridina (13.80 mmol), 1.11 mL de anhídrido acético (102.09 mmol) y 317 mg de **7** (1.84 mmol), y se agita durante 71 horas se obtienen 293 mg, que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hex/AcOEt:95/5, obteniéndose 102 mg de **30** (26%), 63 mg de **31** (16%) y 136 mg de **32** (24%).

30: 3-acetoxi-2-metilen-butanoato de *terc*-butilo.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.35 (3H, d, *J*= 6.6 Hz, *H*-4), 1.45 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.02 (3H, s, -OCOCH₃), 5.62 (1H, c, *J*= 6.6 Hz, *H*-3), 5.67 (1H, s, *H*-I'_A), 6.14 (1H, s, *H*-I'_B).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 20.2 (CH₃, *C*-4), 21.3 (CH₃, -OCOCH₃), 28.2 (CH₃x3, C(CH₃)₃), 68.4 (CH, *C*-3), 81.4 (C, C(CH₃)₃), 123.6 (CH₂, *C*-I'), 142.8 (C, *C*-2), 164.7 (C, COO^tBu), 169.9 (C, -OCOCH₃).

IR ν_{max} (película)(cm⁻¹): 2982, 2938, 1746, 1719, 1649, 1456, 1370, 1285, 1242, 1157, 1084, 1042, 955, 855, 816, 700.

31: (*E*)-2-acetoximetil-but-2-enoato de *terc*-butilo.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.47 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.88 (3H, d, *J*= 7.4 Hz, *H*-4), 2.02 (3H, s, -OCOCH₃), 4.80 (2H, s, -CH₂OAc), 7.01 (1H, c, *J*= 7.4 Hz, *H*-3).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 14.6 (CH₃, *C*-4), 21.1 (CH₃, -OCOCH₃), 28.3 (CH₃x3, C(CH₃)₃), 58.1 (CH₂, -CH₂OAc), 80.9 (C, C(CH₃)₃), 129.8 (C, *C*-2), 143.1 (CH, *C*-3), 165.8 (C, COO^tBu), 171.0 (C, -OCOCH₃).

IR ν_{\max} (película)(cm^{-1}): 2978, 2934, 1744, 1715, 1651, 1370, 1290, 1252, 1236, 1146, 1028, 700.

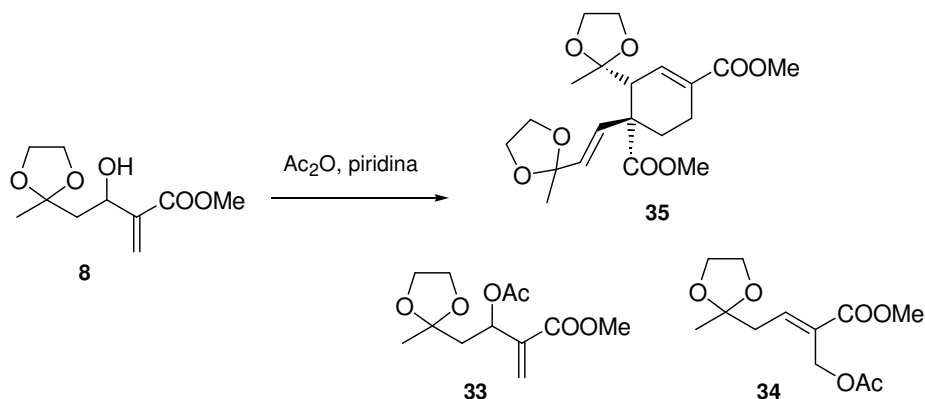
32: 4-vinil-ciclohex-1-en-1,4-dicarboxilato de di-*tert*-butilo.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.41 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.46 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.63-1.79 (1H, m, $H-5_B$), 1.96-2.08 (1H, m, $H-5_A$), 2.23-2.29 (3H, m, $H-3_B$ y $H-6$), 2.67-2.80 (1H, m, $H-3_A$), 5.09 (2H, dd, $J = 17.2$ y 11.0 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.85 (1H, dd, $J = 17.2$ y 11.0 Hz, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.84 (1H, m, $H-2$).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 22.0 (CH_2 , $C-6$), 28.1 ($\text{CH}_3 \times 3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.3 ($\text{CH}_3 \times 3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.0 (CH_2 , $C-5$), 32.4 (CH_2 , $C-3$), 47.9 (C, $C-4$), 80.2 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 80.9 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 114.8 (CH_2 , $\text{CH}=\text{CH}_2$), 131.0 (C, $C-1$), 136.3 (CH, $C-2$), 140.5 (CH, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 166.5 (C, COO^tBu), 173.8 (C, COO^tBu).

IR ν_{\max} (película)(cm^{-1}): 3005, 2977, 2931, 1724, 1708, 1654, 1457, 1368, 1274, 1167, 1087, 1034, 919, 851, 700.

I.3.1.d. Acetilación de **7** con Ac_2O y Pi .



Se disuelve **8** (1 g, 4.64 mmol) en 2.8 mL de piridina (34.81 mmol) y se añaden 2.8 mL de Ac_2O (29.70 mmol) a t.a. Después de 12 horas se adiciona una pequeña cantidad de hielo. La mezcla de reacción se extrae con AcOEt , se lava con HCl 2M, H_2O , NaHCO_3 5%, H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt : 95/5, obteniéndose 19 mg de **33** (5%), 11 mg de **34** (2%) y 628 mg de **35** (68%).

Si la adición de Ac_2O se realiza a una temperatura de 0°C se obtiene cuantitativamente el compuesto **33**.

33: 3-acetoxi-2-metilen-5-(metilendioxi)-hexanoato de metilo.

RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 1.35 (3H, s, $H-6$), 2.05 (3H, s, OCCH_3), 2.06 (2H, d, $J= 1.9$ Hz, $H-4$), 3.75 (3H, s, COOCH_3), 3.90 (4H, m, CH_2O), 5.75 (1H, s, $H-1'_A$), 5.76 (1H, t, $J= 1.9$ Hz, $H-3$), 6.23 (1H, s, $H-1'_B$).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 21.4 (CH_3 , OCCH_3), 24.5 (CH_3 , $C-6$), 42.8 (CH_2 , $C-4$), 52.0 (CH_3 , COOCH_3), 64.6 (CH_2 , CH_2O), 64.7 (CH_2 , CH_2O), 68.9 (CH , $C-3$), 108.7 (C , $C-2$), 125.5 (CH_2 , $C-1'$), 140.5 (C , $C-5$), 165.8 (C , COOCH_3), 169.9 (C , OCCH_3).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 2992, 2942, 2878, 1750, 1722, 1631, 1439, 1317, 1247, 1138, 1110, 1073, 1046, 990, 950, 818, 666.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{Na}$: 281.0996. Encontrado: 281.1006.

34: 2-acetoximetil-5-(metilendioxi)-hex-2-enoato de metilo.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.35 (3H, s, $H-6$), 2.06 (2H, d, $J= 1.9$ Hz, $H-4$), 2.09 (3H, s, OCCH_3), 3.77 (3H, s, COOCH_3), 3.90 (4H, m, CH_2O), 4.84 (2H, s, CH_2OAc), 7.09 (1H, t, $J= 1.9$ Hz, $H-3$).

35: (3*R**,4*R**)-2-(metilendioxi)-1-((*E*)-2-(metilendioxi) vinil) ciclohex-3-en-1,4-dicarboxilato de dimetilo.

RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 1.32 (3H, s, $H-2''$), 1.45 (3H, s, $H-4'$), 2.06 (1H, m, $H-6_A$), 2.11 (1H, m, $H-6_B$), 2.35 (2H, m, $H-5$), 3.45 (1H, m, $H-2$), 3.67 (3H, s, ($C-4$) COOCH_3), 3.73 (3H, s, ($C-1$) COOCH_3), 3.93 (8H, m, CH_2O), 5.66 (1H, d, $J= 16.2$ Hz, $H-2'$), 6.09 (1H, d, $J= 16.2$ Hz, $H-1'$), 7.05 (1H, d, $J= 5.8$ Hz, $H-3$).

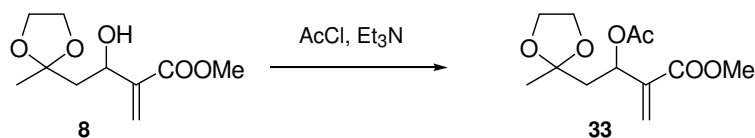
RMN ^{13}C δ (ppm) (100 MHz, CDCl_3): 21.8 (CH_2 , $C-6$), 23.8 (CH_3 , $C-2''$), 24.7 (CH_3 , $C-4'$), 29.6 (CH_2 , $C-5$), 48.0 (C , $C-1$), 49.8 (CH , $C-2$), 51.5 (CH_3 , ($C-1$) COOCH_3), 52.6 (CH_3 , ($C-4$) COOCH_3), 64.1-64.4 ($\text{CH}_2\text{x4}$, CH_2O), 107.4 (C , $C-3'$), 110.6 (C , $C-1''$), 129.0 (C , $C-1'$), 129.9 (C , $C-4$), 131.2 (C , $C-2'$), 137.8 (CH , $C-3$), 167.3 (C , ($C-4$) COOCH_3), 175.8 (C , ($C-1$) COOCH_3).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 2986, 2952, 2891, 1736, 1719, 1677, 1665, 1437, 1375, 1244, 1092, 1040, 981, 951, 867, 823, 747.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_8$: 397.1857. Encontrado: 397.1833.

COSY, ROESY, HMBC, HMQC, nOe.

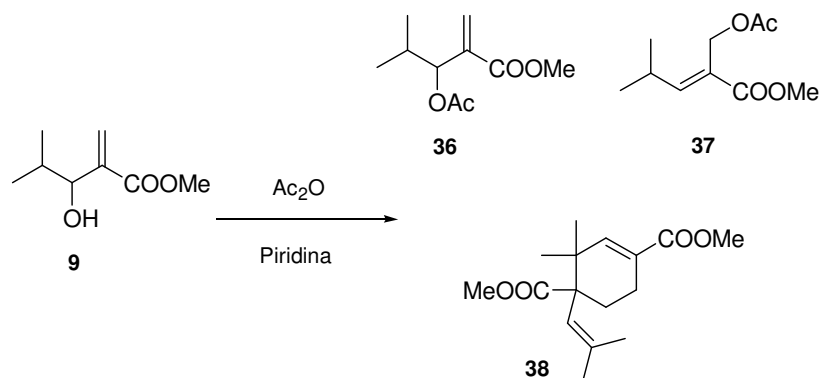
I.3.1.e. Acetilación de 8 con AcCl y Et₃N.



Se disuelve **8** (101 mg, 0.47 mmol) en 3 mL de THF, se añaden 0.19 mL de Et₃N (1.38 mmol) y 0.10 mL de AcCl (1.38 mmol) a 0°C. Después de 1 hora se deja agitando a t.a. Transcurridas 18 h se añade AcOEt y H₂O. Se extrae con AcOEt.

La fase orgánica se lava con H₂O y NaCl saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt: 95/5 obteniéndose 47 mg de **33** (38%). Se recuperan 62 mg del producto de partida **8** (61%).

I.3.1.f. Acetilación de 9.



Se disuelve **9** (100 mg, 0.63 mmol) en 0.4 mL de piridina (4.74 mmol) y se le añade 0.4 mL de Ac₂O (4.01 mmol) a t.a. Después de 9 días se adiciona una pequeña cantidad de hielo. La mezcla de reacción se extrae con AcOEt, se lava con HCl 2M, H₂O, NaHCO₃ 5%, H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt: 95/5, obteniéndose 32 mg de **36** (29%) y 64 mg de **37** (58%).

Se disuelven 0.5 g de **9** (3.16 mmol) en 5.8 mL de piridina (60.70 mmol) y se adicionan 5.8 mL de Ac₂O (71.11 mmol). Se calienta a 100°C durante 16 días y se obtienen 113 mg de **37** (18%) y 271 mg de **38** (43%).

36: 3-acetoxi-4-metil-2-metilen-pentanoato de metilo.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 0.87 (6H, d, $J=6.6$ Hz, $H-5$ y $(C-4)\text{Me}$), 2.06 (3H, s, OCCH_3), 2.06 (1H, m, $H-4$), 3.74 (3H, s, COOCH_3), 5.44 (1H, d, $J=5.0$ Hz, $H-3$), 5.69 (1H, s, $H-1'_A$), 6.29 (1H, s, $H-1'_B$).

37: (*E*)-2-(acetoximetil)-4-metil-pent-2-enato de metilo.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.00 (6H, d, $J=6.6$ Hz, $H-5$ y $(C-4)\text{Me}$), 1.99 (3H, s, OCCH_3), 2.74 (1H, m, $H-4$), 3.72 (3H, s, COOCH_3), 4.79 (2H, s, CH_2OAc), 6.80 (1H, d, $J=10.4$ Hz, $H-3$).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 21.1 (CH_3 , OCCH_3), 22.3 ($\text{CH}_3 \times 2$, $C-5$ y $C-6$), 28.4 (CH , $C-4$), 52.2 (CH_3 , COOCH_3), 58.3 (CH_2 , CH_2OAc), 124.8 (C, $C-2$), 156.0 (CH , $C-3$), 167.3 (C, COOCH_3), 171.0 (C, OCCH_3).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 2964, 2872, 1723, 1651, 1467, 1438, 1369, 1317, 1232, 1194, 1158, 1091, 1027, 991, 964.

38: 2,2-dimetil-1-(2-metilpropan-1-enil)-ciclohex-3-en-1,4-dicarboxilato de dimetilo.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 0.94 (3H, s, $(C-2)\text{axMe}$), 1.22 (3H, s, $(C-2)\text{ecMe}$), 1.44 (3H, s, $C-3'$), 1.68 (3H, s, $(C-2')\text{Me}$), 1.90 (1H, m, $H-6_A$), 2.11 (2H, m, $H-5_A$ y $H-6_B$), 2.29 (1H, m, $H-5_B$), 3.68 (3H, s, $\text{COOCH}_3(C-1)$), 3.74 (3H, s, $\text{COOCH}_3(C-4)$), 5.14 (1H, s, $H-1'$), 6.56 (1H, s, $H-3$).

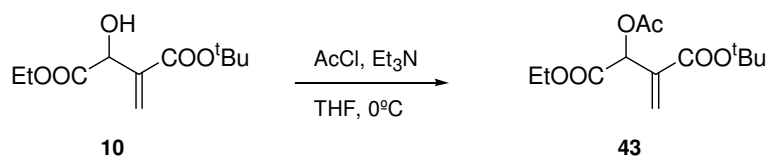
RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 18.5 (CH_3 , $C-3'$), 21.9 (CH_2 , $C-5$), 24.5 (CH_3 , $(C-2)\text{axMe}$), 26.2 (CH_3 , $(C-2)\text{ecMe}$), 27.1 (CH_3 , $(C-2')\text{Me}$), 27.6 (CH_2 , $C-6$), 38.8 (C, $C-1$), 39.0 (C, $C-2$), 51.6 (CH_3 , $\text{COOCH}_3(C-1)$), 51.8 (CH_3 , $\text{COOCH}_3(C-4)$), 124.3 (CH , $C-1'$), 128.0 (C, $C-4$), 134.5 (C, $C-2'$), 147.7 (CH , $C-3$), 167.8 (C, $\text{COOCH}_3(C-1)$), 176.3 (C, $\text{COOCH}_3(C-4)$).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 3419, 2951, 1784, 1719, 1654, 1436, 1377, 1256, 1195, 1170, 1119, 1074, 1042.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_4$: 280.1747. Encontrado: 280.1720.

ROESY, HMBC, HMQC.

I.3.1.g. Acetilación de 10.



Se disuelven 276 mg de **10** (1.20 mmol) en 7 mL de THF y se añaden 0.50 mL de Et₃N (3.60 mmol) y 0.26 mL de AcCl (3.60 mmol) a 0°C. Transcurridos 35 minutos se añade H₂O a la mezcla de reacción y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con H₂O y NaCl saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt: 9/1 obteniéndose 181 mg de **43** (80%).

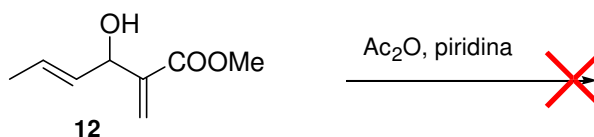
43: 2-Acetoxi-3-metilen-4-tert-butoxicarbonil-1-butanoato de etilo

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.23 (3H, t, *J*= 7.0 Hz, CH₃CH₂-), 1.47 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.14 (3H, s, OCCH₃), 4.16 (2H, c, *J*= 7.0 Hz, CH₃CH₂-), 5.87 (1H, s, *H*-2), 5.90 (1H, s, *H*-1'_A), 6.36 (1H, s, *H*-1'_B).

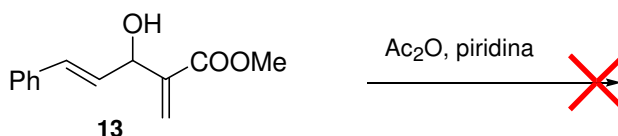
RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 14.2 (CH₃, CH₃CH₂-), 20.9 (CH₃, OCCH₃), 28.2 (CH₃x3, C(CH₃)₃), 62.0 (CH₂, CH₃CH₂-), 70.8 (CH, C-2), 82.2 (C, C(CH₃)₃), 129.6 (CH₂, C-1'), 136.6 (C, C-3), 163.7 (C, COO^tBu), 168.1 (C, OCCH₃), 170.0 (C, COOEt).

IR ν_{máx} (película) (cm⁻¹): 2980, 2934, 1727, 1393, 1369, 1254, 1206, 1154, 1030.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₁₃H₂₀O₆Na: 295.1152. Encontrado: 295.1167.

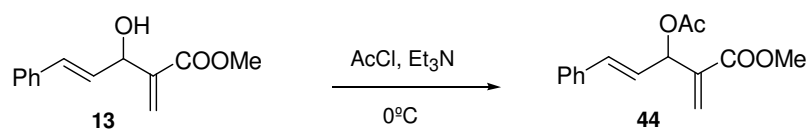
I.3.2. A partir de aductos derivados de aldehídos insaturados.***I.3.2.a. Acetilación de 12.***

Se disuelve **12** (350 mg, 2.24 mmol) en 0.68 mL de piridina (8.40 mmol) y se añaden 0.68 mL de Ac₂O (7.17 mmol) a 0°C. Se mantiene agitación bajo atmósfera inerte. Después de 6 horas se adiciona una pequeña cantidad de éter y de hielo. La mezcla de reacción se extrae con éter y se lava con NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. No se recupera apenas peso y por RMN¹H sólo se observa piridina. Por ello, se extrae la fase acuosa con DCM, se seca, se filtra y se evapora el disolvente. Se recupera un polvo blanquecino que se identifica como polímeros.

I.3.2.b. Acetilación de 13 con Ac₂O y piridina.

Se disuelve **13** (295 mg, 1.35 mmol) en 0.41 mL de piridina (5.07 mmol) y se añaden 0.41 mL de Ac₂O (4.32 mmol) a 0°C. Se mantiene agitación bajo atmósfera inerte. Después de 6 horas 30 minutos se adiciona una pequeña cantidad de éter y de hielo. La mezcla de reacción se extrae con éter y se lava con NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. No se recupera apenas peso y por RMN¹H sólo se observa piridina. Por ello, se extrae la fase acuosa con DCM, se seca, se filtra y se evapora el disolvente. Se recupera un polvo blanquecino que se identifica como polímeros.

I.3.2.c. Acetilación de 13 con AcCl y Et₃N.



Se disuelven 1.5 g de **13** (7.01 mmol) en THF y se añaden 3.9 mL de Et₃N (28.04 mmol) y 2.0 mL de AcCl (28.04 mmol) a 0°C. Después de 2 horas se adiciona AcOEt y H₂O y la fase acuosa se extrae con AcOEt.

La fase orgánica se lava con H₂O y NaCl saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 1.9 g que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1, obteniéndose 1.6 g de **44** (86%).

44: (*E*)-3-acetoxi-5-fenil-2-metilen-pent-4-enoato de metilo.

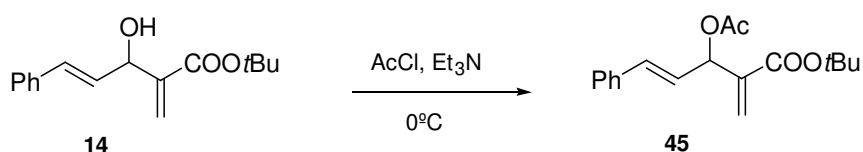
RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 2.12 (3H, s, OCCH₃), 3.78 (3H, s, COOCH₃), 5.94 (1H, s, *H-I'*_A), 6.18 (1H, d, *J*= 7.0 Hz, *H-3*), 6.27 (1H, dd, *J*= 14.4 y 7.0 Hz, *H-4*), 6.33 (1H, s, *H-I'*_B), 6.50 (1H, d, *J*= 14.4 Hz, *H-5*), 7.25-7.41 (5H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 21.5 (CH₃, OCCH₃), 52.3 (CH₃, COOCH₃), 72.2 (CH, *C-3*), 125.5 (CH, *C-4*), 126.6 (CH₂, *C-I'*), 127.0-128.8 (CH_x5, Ar), 133.9 (CH, *C-5*), 136.3 (C, *C_{ipso}*), 139.2 (C, *C-2*), 165.7 (C, COOCH₃), 169.8 (C, OCCH₃).

IR ν_{máx} (película) (cm⁻¹): 3100, 2840, 1742, 1439, 1371, 1276, 1230, 1149, 1023, 967.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₁₅H₁₆O₄ Na: 283.0941. Encontrado: 283.0927.

I.3.2.d. Acetilación de 14 con AcCl y Et₃N.



Se disuelven 4.2 g de **14** (15.94 mmol) en 100 mL de THF y se añaden 6.6 mL de Et₃N (47.83 mmol) y 3.8 mL de AcCl (47.83 mmol) a 0°C. Después de 4h 30 minutos se adiciona AcOEt y H₂O y la fase acuosa se extrae con AcOEt.

La fase orgánica se lava con H₂O y NaCl saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 4.9 g que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:95/5, obteniéndose 2.7 g de **45** (56%).

45: (*E*)-3-acetoxi-5-fenil-2-metilen-pent-4-enoato de *t*-butilo.

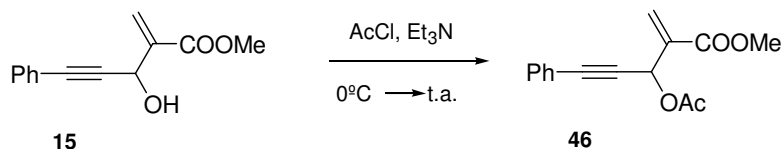
RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.49 (9H, s, *t*-Bu), 2.11 (3H, s, OCCH_3), 5.82 (1H, s, *H*-1'_A), 6.16-6.29 (3H, m, *H*-3, *H*-4 y *H*-1'_B), 6.68 (1H, d, $J=14.0$ Hz, *H*-5), 7.23-7.39 (5H, m, ArH).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 21.4 (CH_3 , OCCH_3), 28.3 ($\text{CH}_3 \times 3$, *t*-Bu), 72.3 (CH, *C*-3), 81.7 (C, *t*-Bu), 125.3 (CH_2 , *C*-1'), 125.7 (CH, *C*-4), 126.9-128.8 ($\text{CH} \times 5$, Ar), 133.8 (CH, *C*-5), 136.4 (C, *C*_{ipso}), 140.9 (C, *C*-2), 164.5 (C, $\text{COO}t\text{-Bu}$), 169.6 (C, OCCH_3).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 3448, 2978, 1743, 1717, 1635, 1393, 1369, 1284, 1231, 1150, 1022, 966, 751.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{Na}$: 325.1410. Encontrado: 325.1419.

1.2.3.e. Acetilación de 15.



Se disuelven 314 mg de **15** (1.45 mmol) en THF y se añaden 0.60 mL de Et_3N (4.36 mmol) y 0.31 mL de AcCl (4.36 mmol) a 0°C . Después de 30 minutos se deja que la mezcla alcance t.a. Transcurridas 1 hora 30 minutos se adiciona AcOEt y H_2O y la fase acuosa se extrae con AcOEt .

La fase orgánica se lava con H_2O y NaCl saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 371 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt :9/1, obteniéndose 192 mg de **46** (51%).

46: 3-acetoxi-5-fenil-2-metilen-pent-4-inoato de metilo.

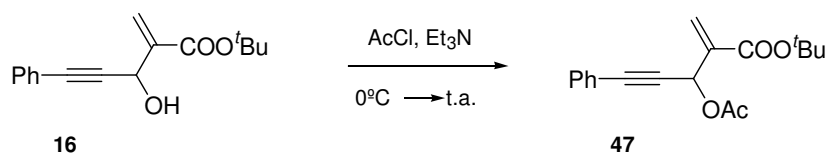
RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 2.13 (3H, s, OCCH_3), 3.81 (3H, s, COOCH_3), 6.34 (1H, s, *H*-3), 6.53 (2H, s, *H*-1'), 7.30-7.48 (5H, m, ArH).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 21.1 (CH_3 , OCCH_3), 52.5 (CH_3 , COOCH_3), 62.3 (CH, *C*-3), 83.9 (C, *C*-5), 87.4 (C, *C*-4), 122.0 (C, *C*-2), 128.5-132.1 ($\text{CH} \times 5$, Ar), 129.5 (CH_2 , *C*-1'), 136.7 (C, *C*_{ipso}), 165.1 (C, COOCH_3), 169.6 (C, OCCH_3).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 2951, 2233, 1748, 1728, 1442, 1369, 1276, 1223, 1147, 1036, 996, 758.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Na}$: 281.0784. Encontrado: 281.0776.

I.3.2.f. Acetilación de 16.



Se disuelven 640 mg de **16** (2.53 mmol) en THF y se añaden 1.03 mL de Et₃N (7.44 mmol) y 0.53 mL de AcCl (7.44 mmol) a 0°C. Después de 30 minutos se deja que la mezcla alcance t.a. Transcurrida 1 hora se adiciona AcOEt y H₂O y la fase acuosa se extrae con AcOEt.

La fase orgánica se lava con H₂O y NaCl saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 770 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1, obteniéndose 574 mg de **47** (76%).

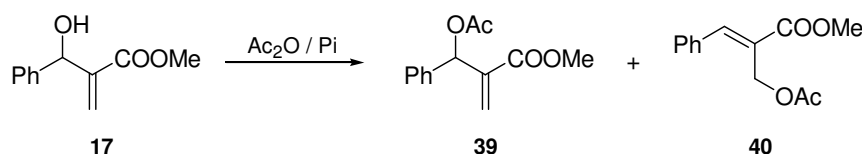
47: 3-acetoxi-5-fenil-2-metilen-pent-4-inoato de *t*-butilo.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.50 (9H, s, *t*-Bu), 2.12 (3H, s, OCCH₃), 6.22 (1H, s, *H*-3), 6.42 (1H, s, *H*-1'_A), 6.50 (1H, s, *H*-1'_B), 7.30-7.44 (5H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 21.1 (CH₃, OCCH₃), 28.2 (CH₃x3, *t*-Bu), 62.5 (CH, *C*-3), 82.0 (C, *t*-Bu), 84.2 (C, *C*-4), 87.2 (C, *C*-5), 122.2 (C, *C*-2), 128.2 (CH₂, *C*-1'), 128.5-132.1 (CHx5, Ar), 138.3 (C, *C*_{ipso}), 163.8 (C, COO*t*-Bu), 169.5 (C, OCCH₃).

IR ν_{máx} (película) (cm⁻¹): 2984, 2937, 1750, 1722, 1375, 1224, 1148, 752.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₁₈H₂₀O₄Na: 323.1254. Encontrado: 323.1253.

I.3.3. A partir de aductos derivados de aldehídos aromáticos.**I.3.3.a. Acetilación de 17 con Ac₂O y pi**

A 0°C se añaden 0.54 mL de piridina (6.66 mmol) y 0.63 mL de anhídrido acético (6.66 mmol) a 853 mg de **17** (4.44 mmol). Después de 15 minutos se deja agitando a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Después de 5 horas 30 minutos se hidroliza el crudo de reacción con hielo. Se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M, H₂O, NaHCO₃ 5%, H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente, obteniéndose 790 g que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hex/AcOEt: 97/3, obteniéndose 537 mg de **39** (51%) y 226 mg de **40** (22%).

Cuando se utilizan las siguientes cantidades: 9.3 mL de piridina (115.20 mmol), 9.3 mL de anhídrido acético (98.30 mmol) y 2.95 g de **17** (15.36 mmol), y se agita durante 4 días se obtienen 3.17 g de **40** (88%).

39: 3-acetoxi-3-fenil-2-metilen-propanoato de metilo.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 2.09 (3H, s, -OCOCH₃), 3.70 (3H, s, COOCH₃), 5.86 (1H, s, *H-I'*_A), 6.40 (1H, s, *H-I'*_B), 6.69 (1H, s, *H-3*), 7.30-7.37 (5H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 21.2 (CH₃, -OCOCH₃), 52.1 (CH₃, COOCH₃), 73.3 (CH, *C-3*), 125.9 (CH₂, *C-I'*), 127.9-128.7 (CH_{x5}, Ar), 138.1 (C, *C_{ipso}*), 139.9 (C, *C-2*), 165.6 (C, COOCH₃), 169.5 (C, -OCOCH₃).

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

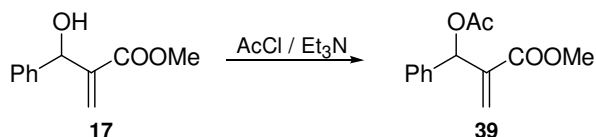
40: 2-acetoximetil-3-fenil-prop-2-enoato de metilo.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 2.10 (3H, s, -OCOCH₃), 3.84 (3H, s, COOCH₃), 4.95 (2H, s, CH₂OAc), 7.31-7.43 (5H, m, ArH), 7.98 (1H, s, *H-3*).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 21.1 (CH₃, -OCOCH₃), 52.5 (CH₃, COOCH₃), 59.6 (CH₂, -CH₂OAc), 126.9 (C, *C-2*), 128.9-129.8 (CH_{x5}, Ar), 134.4 (C, *C_{ipso}*), 145.7 (CH, *C-3*), 167.5 (C, COOCH₃), 170.9 (C, -OCOCH₃).

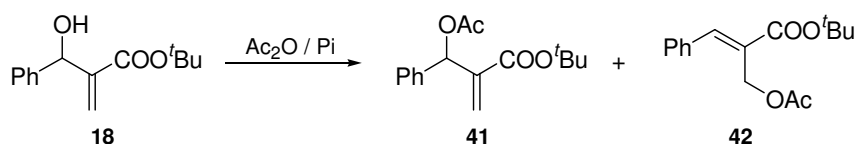
IR ν_{\max} (película)(cm^{-1}): 3077, 3034, 2955, 2851, 1738, 1634, 1495, 1454, 1439, 1371, 1231, 1148, 1026, 959, 816, 764, 700.

I.3.3.b. Acetilación de 17 con AcCl y Et₃N



Sobre 156 mg de **17** (0.81 mmol) se añaden 0.22 mL de trietilamina (1.62 mmol) y 0.12 mL de cloruro de acetilo (1.62 mmol) a 0°C. Después de 15 minutos se deja agitando a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Después de 1 hora se añade hielo, se extrae con AcOEt y se lava con H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente, obteniéndose 197 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1, obteniéndose 143 mg de **39** (75%).

I.3.3.c. Acetilación de 18 con Ac₂O y pi



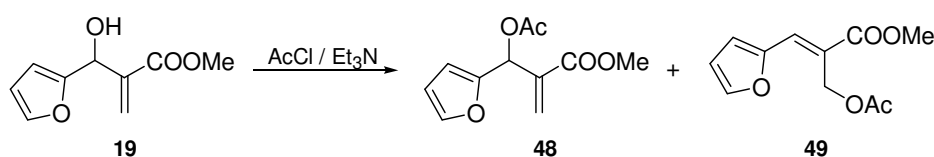
A 0°C se añaden 5.0 mL de piridina (61.4 mmol) y 5.0 mL de anhídrido acético (52.4 mmol) a 1.92 g de **18** (8.19 mmol). Después de 15 minutos se deja agitando a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Después de 4 días y 12 horas se hidroliza el crudo de reacción con hielo. Se extrae con AcOEt y se lava con HCl 2M, H₂O, NaHCO₃ 5%, H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente, obteniéndose 1.94 g (86%) de una mezcla de **41** (43%) y **42** (43%) en relación 1:1.

41: 3-acetoxi-3-fenil-2-metilen-propanoato de *terc*-butilo.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.37 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.10 (3H, s, -OCOCH₃), 5.73 (1H, s, *H-I'*_A), 6.32 (1H, s, *H-I'*_B), 6.63 (1H, s, *H-3*), 7.31-7.38 (5H, m, ArH).

42: 2-acetoximetil-3-fenil-prop-2-enoato de *terc*-butilo.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.54 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.10 (3H, s, -OCOCH₃), 4.92 (2H, s, CH₂OAc), 7.31-7.38 (5H, m, ArH), 7.88 (1H, s, *H-3*).

I.3.3.d. Acetilación de **19** con AcCl y Et₃N

Sobre 129 mg de **19** (0.71 mmol) se añaden 0.12 mL de trietilamina (0.85 mmol) y 0.06 mL de cloruro de acetilo (0.85 mmol) a 0°C. Después de 15 minutos se deja agitando a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Después de 2 horas se disuelve el producto de reacción en éter, se extrae y se lava con H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente, obteniéndose 132 mg, que se cromatografía sobre sílice “flash”, eluyendo con Hex/AcOEt:9/1, obteniéndose 83 mg de **48** (52%) y 8 mg de **49** (5%).

48: 3-acetoxi-3-(fur-2-il)-2-metilen-propanoato de metilo.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 2.10 (3H, s, -OCOCH₃), 3.72 (3H, s, COOCH₃), 5.98 (1H, s, *H*-3), 6.32 (2H, m, *H*-3-*fur* y *H*-4-*fur*), 6.46 (1H, s, *H*-1'_A), 6.73 (1H, s, *H*-1'_B), 7.38 (1H, m, *H*-5-*fur*).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 21.1 (CH₃, -OCOCH₃), 52.4 (CH₃, COOCH₃), 66.4 (CH, *C*-3), 110.0 (CH, *C*-3-*fur*), 110.7 (CH, *C*-4-*fur*), 127.0 (CH₂, *C*-1'), 137.2 (C, *C*-2), 143.4 (CH, *C*-5-*fur*), 150.7 (C, *C*-2-*fur*), 165.4 (C, COOCH₃), 169.6 (C, -OCOCH₃).

IR ν_{max} (película)(cm⁻¹): 3123, 2959, 2853, 1749, 1734, 1717, 1649, 1541, 1507, 1456, 1437, 1373, 1263, 1225, 1138, 1111, 1022, 802, 743, 700.

49: (*E*)-2-acetoximetil-3-(fur-2-il)-prop-2-enoato de metilo.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 2.07 (3H, s, -OCOCH₃), 3.82 (3H, s, COOCH₃), 5.23 (2H, s, -CH₂OAc), 6.51 (1H, m, *H*-3-*fur*), 6.74 (1H, m, *H*-4-*fur*), 7.57 (1H, m, *H*-5-*fur*), 7.61 (1H, s, *H*-3).

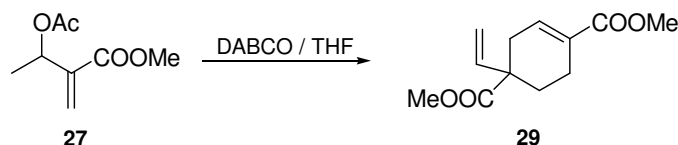
RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 21.2 (CH₃, -OCOCH₃), 52.5 (CH₃, COOCH₃), 59.7 (CH₂, -CH₂OAc), 112.6 (CH, *C*-3-*fur*), 118.4 (CH, *C*-4-*fur*), 122.0 (C, *C*-2), 130.6 (CH, *C*-5-*fur*), 146.1 (CH, *C*-3), 150.5 (C, *C*-2-*fur*), 167.7 (C, COOCH₃), 171.2 (C, -OCOCH₃).

IR ν_{max} (película)(cm⁻¹): 3144, 3129, 2955, 2849, 1734, 1715, 1638, 1555, 1472, 1437, 1370, 1343, 1244, 1213, 1154, 1113, 1024, 986, 885, 756, 700.

I.4. OBTENCIÓN DE ADUCTOS DE BAYLIS-HILLMAN ACETILADOS REORDENADOS.

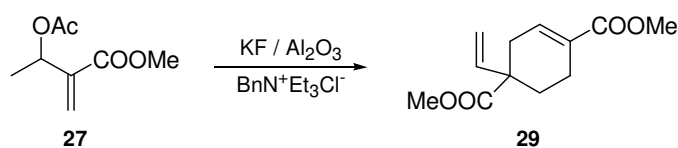
I.4.1. A partir de aductos derivados de aldehídos saturados.

I.4.1.a. Tratamiento de 27 con DABCO.



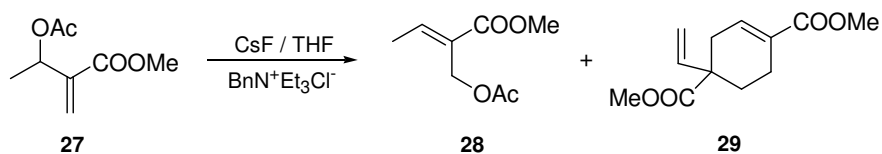
Sobre una disolución de **27** (106 mg, 0.62 mmol) en 1 mL de THF se añaden 6 mg (0.06 mmol) de DABCO. Se deja agitando a reflujo bajo atmósfera de argón. Después de 2 horas se evapora el THF, se disuelve el crudo de reacción en éter y se lava con HCl 1M. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se evapora el disolvente, obteniéndose 66 mg (48%) de **29**.

I.4.1.b. Reacción de 27 con KF/Al₂O₃/BnN⁺Et₃Cl.



Sobre una disolución de **27** (85 mg, 0.50 mmol) en 1 mL de THF se añaden 100 mg (1.72 mmol) de KF y 150 mg de Al₂O₃. Por último, se añaden 5 mg (0.02 mmol) de cloruro de *N*-bencil-trietilamina y se calienta a reflujo bajo atmósfera de argón. Después de 6 horas 30 minutos se filtra sobre celita, se evapora el disolvente y se obtienen 56 mg de crudo de reacción. En el RMN ¹H se observan **27** (10%) y **29** (42%).

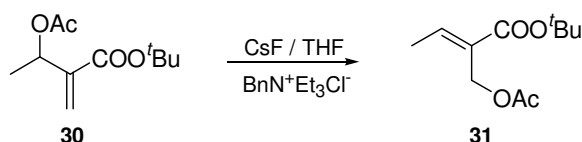
I.4.1.c. Reacción de 27 con CsF/THF/BnN⁺Et₃Cl.



Sobre una disolución de **27** (69 mg, 0.40 mmol) en 2 mL de THF se añaden 61 mg (0.40 mmol) de CsF y 4 mg (0.02 mmol) de cloruro de *N*-bencil-trietilamina. Se deja

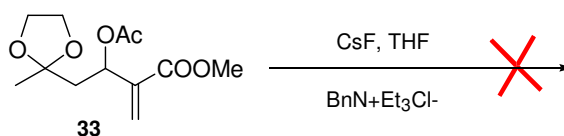
agitando a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Después de 21 días se filtra sobre celita y se evapora el disolvente. Se obtienen 59 mg, y en el RMN ^1H del crudo de reacción se observa: **28** (20%) y **29** (45%).

I.4.1.d. Tratamiento de **30** con $\text{CsF}/\text{THF}/\text{BnN}^+\text{Et}_3\text{Cl}^-$.



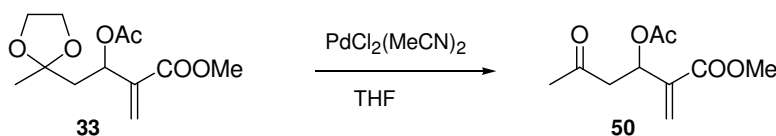
Sobre una disolución de **30** (54 mg, 0.25 mmol) en 2 mL de THF se añaden 38 mg de CsF (0.25 mmol) y 2 mg de cloruro de *N*-bencil-trietilamina (0.01 mmol). Se calienta a reflujo bajo atmósfera de argón. Después de 46 horas se filtra sobre celita, se evapora el disolvente y se obtienen 76 mg, que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hex/AcOEt:95/5, obteniéndose 3 mg de **31** (5%) y recuperándose 43 mg de **30** (80%).

I.4.1.e. Tratamiento de **33** con $\text{CsF}/\text{THF}/\text{BnN}^+\text{Et}_3\text{Cl}^-$.



Se disuelven 33 mg de **33** (0.13 mmol) en 2 mL de THF y se añade 19.4 mg de CsF (0.13 mmol) y 1.2 mg de cloruro de *N*-bencil-trietilamina (0.16 mmol). Después de 5 días se filtra sobre Celita[®] lavando con CH_2Cl_2 y se evapora el disolvente. Se recuperan 31 mg del producto de partida **33**.

I.4.1.f. Tratamiento de **33** con $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$.



Se disuelven 94.4 mg de **33** (0.37 mmol) en 3 mL de THF y se añade 4.9 mg de $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (0.02 mmol). Se mantiene agitación a t.a. bajo atmósfera inerte durante 5 días. Transcurrido este tiempo se añade hexano a la mezcla de reacción y se filtra sobre sílice-Celita[®] lavando con hexano. Se evapora el disolvente. Se obtienen 82 mg que se

cromatografía sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt: 9/1, obteniéndose 48.2 mg de **50** (61%) y se recuperan 24.5 mg del producto de partida **33** (26%).

50: 3-acetoxi-2-metilen-5-oxohexanoato de metilo.

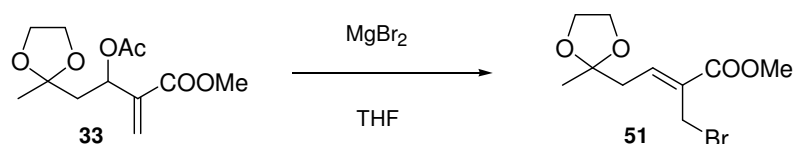
RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 2.04 (3H, s, $H-6$), 2.15 (3H, s, OCCH_3), 2.84 (2H, d, $J= 3.6$ Hz, $H-4$), 3.76 (3H, s, COOCH_3), 5.80 (1H, s, $H-1'_A$), 5.98 (1H, t, $J= 3.6$ Hz, $H-3$), 6.30 (1H, s, $H-1'_B$).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 21.1 (CH_3 , OCCH_3), 30.3 (CH_3 , $C-6$), 48.0 (CH_2 , $C-4$), 52.3 (CH_3 , COOCH_3), 68.2 (CH , $C-3$), 126.5 (CH_2 , $C-1'$), 165.6 (C, COOCH_3), 169.8 (C, OCCH_3), 204.7 (C, $C-5$).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 2942, 1747, 1721, 1371, 1236, 1150, 1056.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5\text{Na}$: 237.0734. Encontrado: 237.0733.

1.4.1.g. Tratamiento de **33** con MgBr_2 .



Se disuelven 59 mg de **33** (0.23 mmol) en 1 mL de THF y se añaden 126.2 mg de MgBr_2 (0.69 mmol). Se mantiene agitación a t.a. bajo atmósfera inerte durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se extrae con AcOEt y se lava con H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 59 mg de **51** (58%).

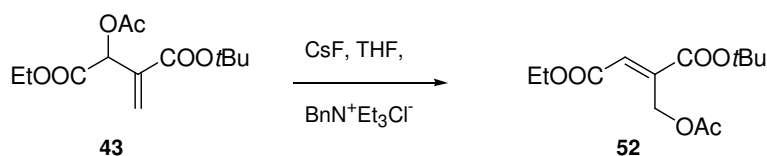
51: (*Z*)-2-bromometil-5-(metilendioxi)-hex-2-enoato de metilo.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.30 (3H, s, $H-6$), 2.57 (2H, d, $J= 7.6$ Hz, $H-4$), 3.71 (3H, s, COOCH_3), 3.87-3.91 (4H, m, CH_2O), 4.15 (2H, s, $H-1'$), 6.94 (1H, t, $J= 1.9$ Hz, $H-3$).

RMN ^{13}C δ (ppm) (100 MHz, CDCl_3): 29.7 (CH_2 , $C-1'$), 24.8 (CH_3 , $C-6'$), 38.8 (CH_2 , $C-4$), 52.4 (CH_3 , COOCH_3), 65.1 ($\text{CH}_2 \times 2$, CH_2O), 109.0 (C, $C-5$), 131.4 (C, $C-2$), 142.5 (CH, $C-3$), 165.9 (C, COOCH_3).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 2986, 2885, 1720, 1438, 1257, 1215, 1163, 119, 1044, 700.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{NaBr}$: 301.0046. Encontrado: 301.0049.

I.4.1.h. Tratamiento de 43 con CsF/THF/BnN⁺Et₃Cl.

Se disuelven 1.4 g de **43** (5.04 mmol) en 65 mL de THF y se añaden 765 mg de CsF (5.04 mmol) y 46 mg de cloruro de *N*-bencil-trietilamina (0.20 mmol). Se mantiene agitación a 80°C bajo atmósfera inerte durante 5 días. Transcurrido este tiempo se deja que la reacción adquiera t.a. y se filtra sobre Celita[®] lavando con CH₂Cl₂. Se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:95/5 obteniéndose 233 mg de **52** (17%) y recuperándose 75 mg de **43**.

52: 2-Acetoximetil-but-2-enedioato de 1-*terc*-butilo y 4-etilo.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.26 (3H, t, *J*= 7.0 Hz, CH₃CH₂-), 1.45 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.99 (3H, s, OCCH₃), 4.19 (2H, c, *J*= 7.0 Hz, CH₃CH₂-), 5.14 (1H, s, *H*-2), 6.75 (2H, s, *H*-1').

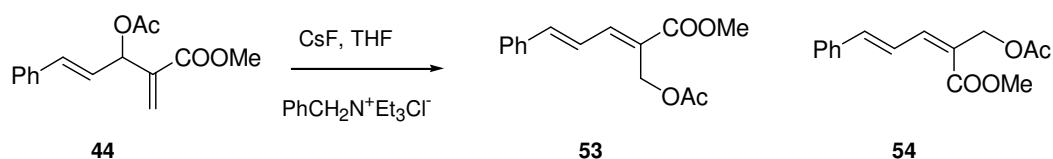
RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 14.3 (CH₃, CH₃CH₂-), 20.9 (CH₃, OCCH₃), 28.1 (CH₃x3, C(CH₃)₃), 58.3 (CH₂, CH₃CH₂-), 61.4 (CH₂, *C*-1'), 82.7 (C, C(CH₃)₃), 130.2 (CH, *C*-2), 141.8 (C, *C*-3), 164.5 (C, COO^tBu), 165.0 (C, OCCH₃), 170.4 (C, COOEt).

IR ν_{máx} (película) (cm⁻¹): 2981, 2938, 1720, 1655, 1458, 1394, 1370, 1290, 1252, 1201, 1163, 1118, 1032, 847.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₁₃H₂₀O₆Na: 295.1152. Encontrado: 295.1167.

I.4.2. A partir de aductos derivados de aldehídos insaturados.

I.4.2.a. Tratamiento de 44 con CsF/THF/BnN⁺Et₃Cl.



Se disuelven 1.1 g de **44** (4.03 mmol) en THF y se añade 0.6 g de CsF (4.03 mmol) y 37 mg de cloruro de *N*-bencil-trietilamina (0.16 mmol). Después de 3 días se filtra sobre Celita[®] lavando con CH₂Cl₂ y se evapora el disolvente.

Se obtienen 1.1 g que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1 obteniéndose 980 mg de **53** (93%) y 67 mg de **54** (7%).

53: (2*E*,4*E*)-2-acetoximetil-5-fenil-pent-2,4-dienoato de metilo.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 2.08 (3H, s, OCCH₃), 3.81 (3H, s, COOCH₃), 5.04 (2H, s, -CH₂OAc), 6.97 (1H, d, *J*= 15.2 Hz, *H*-5), 7.22 (1H, dd, *J*= 15.2 y 11.4 Hz, *H*-4), 7.31-7.52 (5H, m, Ar*H*), 7.57 (1H, d, *J*= 11.4 Hz, *H*-3).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 21.2 (CH₃, OCCH₃), 52.3 (CH₃, COOCH₃), 58.3 (CH₂, -CH₂OAc), 123.0 (CH, *C*-4), 125.1 (C, *C*-2), 127.8-129.7 (CHx5, Ar), 136.1 (C, *C*_{ipso}), 143.0 (CH, *C*-3), 144.6 (CH, *C*-5), 167.5 (C, COOCH₃), 171.1 (C, OCCH₃).

IR ν_{máx} (película) (cm⁻¹): 3100, 2955, 1738, 1712, 1624, 1466, 1369, 1280, 1233, 1099, 1025, 979.

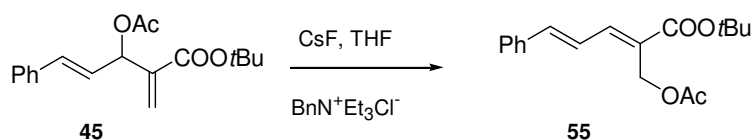
E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₁₅H₁₆O₄Na: 283.0941. Encontrado: 283.0927.

nOe.

54: (2*Z*, 4*E*)-2-acetoximetil-5-fenil-pent-2,4-dienoato de metilo.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 2.10 (3H, s, OCCH₃), 3.84 (3H, s, COOCH₃), 4.85 (2H, s, CH₂OAc), 6.88 (1H, d, *J*= 15.7 Hz, *H*-3), 6.89 (1H, d, *J*= 11.2 Hz, *H*-5), 7.26-7.53 (CHx5, Ar*H*), 7.97 (1H, dd, *J*= 15.7 y 11.2 Hz, *H*-4).

nOe.

I.4.2.b. Tratamiento de 45 con CsF/THF/BnN⁺Et₃Cl.

Se disuelven 1.7 g de **45** (5.46 mmol) en THF y se añaden 0.8 g de CsF (5.46 mmol) y 50 mg de cloruro de *N*-bencil-trietilamina (0.22 mmol). Después de 14 días se filtra sobre Celita[®] lavando con CH₂Cl₂ y se evapora el disolvente.

Se obtienen 1.7 g que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1 obteniéndose 665 mg de **55** (40%) y 680 mg de producto sin reaccionar.

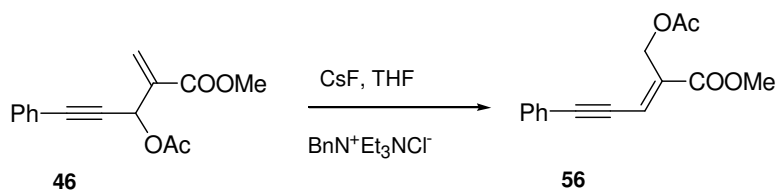
55: (2*E*,4*E*)-2-acetoximetil-5-fenil-pent-2,4-dienoato de *t*-butilo.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.53 (9H, s, *t*-Bu), 2.06 (3H, s, OCCH₃), 5.01 (2H, s, -CH₂OAc), 6.95 (1H, d, *J*= 15.2 Hz, *H*-5), 7.12-7.51 (8H, m, *H*-4, Ar*H* y *H*-3).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 21.2 (CH₃, OCCH₃), 28.4 (CH₃x3, *t*-Bu), 58.4 (CH₂, C-1'), 81.2 (C, *t*-Bu), 123.2 (CH, C-3), 127.0 (C, C-2), 127.7-129.5 (CHx5, Ar), 136.4 (C, C_{ipso}), 142.1 (CH, C-4), 143.2 (CH, C-5), 166.2 (C, COO*t*-Bu), 171.2 (C, OCCH₃).

IR ν_{máx} (película) (cm⁻¹): 2977, 1739, 1703, 1625, 1450, 1368, 1309, 1290, 1247, 1161, 1099, 1025, 977, 750.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₁₈H₂₂O₄Na: 325.1410. Encontrado: 325.1394.

I.4.2.c. Tratamiento de 46 con CsF/THF/BnN⁺Et₃Cl.

Se disuelven 124 mg de **46** (0.48 mmol) en THF y se añade 73 mg de CsF (0.48 mmol) y 4.38 mg de cloruro de *N*-bencil-trietilamina (0.04 mmol). Después de 3 días se filtra sobre Celita[®] lavando con CH₂Cl₂ y se evapora el disolvente.

Se obtienen 124 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1 obteniéndose 105 mg de **56** (85%).

56: 2-acetoximetil-5-fenil-pent-2-en-4-inoato de metilo

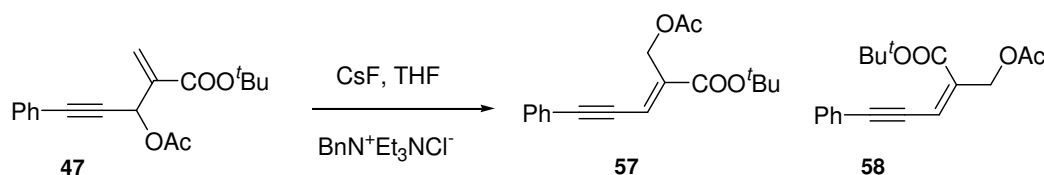
RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 2.03 (3H, s, OCCH_3), 3.77 (3H, s, COOCH_3), 5.04 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OAc}$), 7.05 (1H, s, $H-3$), 7.30-7.48 (5H, m, ArH).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 21.1 (CH_3 , OCCH_3), 52.6 (CH_3 , COOCH_3), 60.1 (CH_2 , $-\text{CH}_2\text{OAc}$), 84.8 (C, $C-4$), 104.5 (C, $C-5$), 122.1 (CH, $C-3$), 125.5 (C, $C-2$), 128.8-132.3 (CH_x5 , Ar), 136.1 (C, C_{ipso}), 166.1 (C, COOCH_3), 170.9 (C, OCCH_3).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 2951, 2196, 1742, 1719, 1437, 1242, 1124, 1028, 758.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Na}$: 281.0784. Encontrado: 281.0778.

I.4.2.d. Tratamiento de 47 con $\text{CsF}/\text{THF}/\text{BnN}^+\text{Et}_3\text{Cl}^-$.



Se disuelven 400 mg de **47** (1.35 mmol) en THF y se añaden 205 mg de CsF (1.35 mmol) y 12 mg de cloruro de *N*-bencil-trietilamina (0.05 mmol). Después de 5 días se filtra sobre Celita[®] lavando con CH_2Cl_2 y se evapora el disolvente.

Se obtienen 409 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt: 9/1 obteniéndose 310 mg de **57** (77%) y 30 mg de **58** (8%).

57: (*E*)-2-acetoximetil-5-fenil-pent-2-en-4-inoato de *t*-butilo.

RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 1.48 (9H, s, *t*-Bu), 2.03 (3H, s, OCCH_3), 5.01 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OAc}$), 6.97 (1H, s, $H-3$), 7.27-7.45 (5H, m, ArH).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 21.1 (CH_3 , OCCH_3), 28.3 ($\text{CH}_3 \times 3$, *t*-Bu), 60.2 (CH_2 , $-\text{CH}_2\text{OAc}$), 68.1 (C, *t*-Bu), 81.9 (C, $C-4$), 84.9 (C, $C-5$), 122.3 (C, $C-2$), 124.2 (CH, $C-3$), 128.7-132.2 (CH_x5 , Ar), 138.0 (C, C_{ipso}), 164.7 (C, $\text{COO}t\text{-Bu}$), 170.8 (C, OCCH_3).

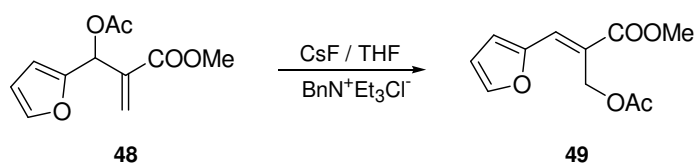
IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 2974, 2932, 2196, 1743, 1709, 1368, 1304, 1250, 1165, 1129, 1029, 757.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Na}$: 323.1254. Encontrado: 323.1250.

58: (*Z*)-2-acetoximetil-5-fenil-pent-2-en-4-inoato de *t*-butilo.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.53 (9H, s, *t*-Bu), 2.10 (3H, s, OCCH_3), 4.83 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{OAc}$), 6.41 (1H, s, $H-3$), 7.35-7.47 (5H, m, ArH).

nOe.

I.4.3. A partir de aductos derivados de aldehídos aromáticos.***I.4.3.a. Tratamiento de 48 con CsF/THF/BnN⁺Et₃Cl.***

Sobre 224 mg de **48** (1.00 mmol) se añade CsF (152 mg, 1.00 mmol) y cloruro de *N*-bencil-trietilamina (9 mg, 0.04 mmol) y se disuelve en 5 mL de THF. Se agita a reflujo bajo atmósfera de argón. Después de 3 horas 30 minutos, se filtra el crudo de reacción sobre Celita[®] y se obtienen 220 mg de **49** (98%).

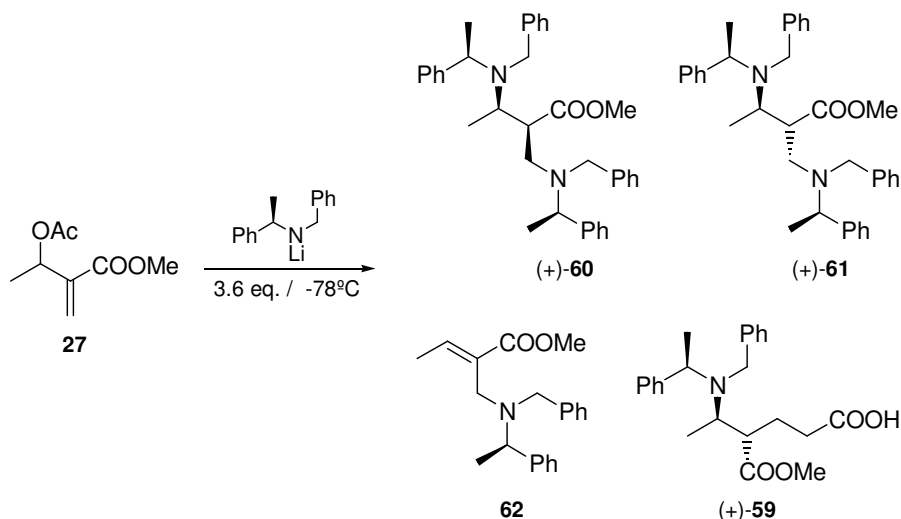
Capítulo II:

Reactividad de aductos de Baylis-Hillman acetilados con amiduros

II.1. PROCEDIMIENTO GENERAL DE ADICIÓN DE AMIDUROS DE LITIO QUIRALES A ADUCTOS DE BAYLIS-HILLMAN ACETILADOS.

II.1.1. Procedimiento general de adición de amiduros de litios a aductos de Baylis-Hillman acetilados derivados de aldehídos saturados.

II.1.1.a. Adición de (*R*)-1 a 27.



A una disolución de 482 mg de (*R*)-1 (2.28 mmol) en 5 mL de THF, se añaden 1.35 mL de *n*-BuLi (1.6 M) cuidadosamente a -78°C bajo atmósfera de argón. Se observa que la disolución adquiere color fucsia, se deja reaccionar a -78°C durante 15 minutos y a 0°C otros 15 minutos. Una vez transcurrido este tiempo se enfría la mezcla de reacción de nuevo a -78°C y se añade 104 mg (0.60 mmol) de 27, disueltos en 6.4 mL de THF, se mantiene agitando a -78°C durante 20 minutos. Posteriormente se añade NH₄Cl saturado.

La mezcla de reacción se extrae con AcOEt, se lava con H₂O y NaCl saturado y se deja secar sobre Na₂SO₄ anhidro. Se filtra y se evapora el disolvente. Este producto de reacción se disuelve en CH₂Cl₂ y se lava con ácido cítrico 10%. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 123 mg, que se cromatografía sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt: 9/1. Se obtienen 18 mg de 62 (9%), 35 mg de (+)-60 (11%), 19 mg de (+)-61 (6%) y 11 mg de (+)-59 (5%).

(+)-**59**: ácido (4*S*,5*R*, α *R*)-5-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-4-metoxicarbonil-hexanoico.

$[\alpha]_D^{20} = +5.3$ (*c* 0.93, CHCl₃).

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 0.93 (3H, d, *J*= 6.8 Hz, C(α)*Me*), 1.40 (3H, d, *J*= 6.9 Hz, *H*-6), 2.03-2.09 (1H, m, *H*-3_A), 2.15-2.29 (2H, m, *H*-3_B y *H*-2_B), 2.61-2.76 (3H, m, *H*-5, *H*-4 y *H*-2_A), 3.54 (3H, s, COOCH₃), 3.55 (1H, AB, *J*_{AB}= 12.8 Hz, NCH_AHPh), 3.68 (1H, AB, *J*_{AB}= 12.8 Hz, NCHH_BPh), 3.96 (1H, c, *J*= 6.9 Hz, C(α)*H*), 7.22-7.38 (10H, m, Ar*H*).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 13.2 (CH₃, C(α)*Me*), 18.6 (CH₃, *C*-6), 30.9 (CH, *C*-4), 38.6 (CH₂, *C*-3), 49.8 (CH₂, *C*-2), 49.8 (CH, C(α)), 51.6 (CH₃, COOCH₃), 54.7 (CH₂, NCH₂Ph), 57.6 (CH, *C*-5), 127.1-129.2 (CHx10, Ar), 139.7 (C, C_{ipso}, CH₂Ph), 142.5 (C, C_{ipso}, CHPh), 174.4 (C, COOCH₃), 177.6 (C, COOH).

IR ν_{\max} (película)(cm⁻¹): 3028, 2967, 2932, 2851, 1732, 1651, 1493, 1454, 1375, 1262, 1198, 1082, 1030, 748, 700.

E.M.B.R., IE⁺, *m/z*, (%): 383(2) [M]⁺, 256(9), 224(39), 196(58), 105(68), 91(100).

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₂₃H₂₉O₃N [M]⁺: 383.2096. Encontrado: 383.2072.

(+)-**60**: (2*S*,3*R*, α *R*, α' *R*)-3-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-2-[(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)metil]-butanoato de metilo.

$[\alpha]_D^{20} = +11.8$ (*c* 1.16, CHCl₃).

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.04 (3H, d, *J*= 6.6 Hz, C(α)*Me*), 1.18 (3H, d, *J*= 6.8 Hz, C(α)*Me'*), 1.36 (3H, d, *J*= 6.9 Hz, *H*-4), 1.99 (1H, dd, *J*= 12.8 y 11.8 Hz, *H*-1'_B), 2.55 (1H, dd, *J*= 12.8 y 3.6 Hz, *H*-1'_A), 2.71 (1H, ddd, *J*= 11.8, 8.9 y 3.6 Hz, *H*-2), 2.90 (1H, dc, *J*= 8.9 y 6.9 Hz, *H*-3), 3.14 (1H, AB, *J*_{AB}= 13.5 Hz, NCH_AHPh), 3.36 (3H, s, COOCH₃), 3.48 (1H, AB, *J*_{AB}= 13.5 Hz, NCHH_BPh), 3.67 (1H, AB, *J*_{AB}= 13.8 Hz, NCH_AHPh'), 3.77 (1H, c, *J*= 6.8 Hz, C(α)*H'*), 3.82 (1H, AB, *J*_{AB}= 13.8 Hz, NCHH_BPh'), 3.93 (1H, c, *J*= 6.6 Hz, C(α)*H*), 7.15-7.31 (20H, m, Ar*H*).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 10.4 (CH₃, C(α)*Me'*), 14.0 (CH₃, *C*-4), 15.7 (CH₃, C(α)*Me*), 50.3 (CH₂, NCH₂Ph'), 50.6 (CH₂, NCH₂Ph), 50.8 (CH, *C*-2), 51.3 (CH₃, COOCH₃), 52.0 (CH, C(α ')), 54.2 (CH₂, *C*-1'), 55.9 (CH, C(α)), 56.7 (CH, *C*-3), 126.6-129.3 (CHx20, Ar), 140.2 (C, C_{ipso}, CH₂Ph'), 141.6 (C, C_{ipso}, CH₂Ph), 143.9 (C, C_{ipso}, CHPh'), 144.8 (C, C_{ipso}, CHPh), 174.4 (C, COOCH₃).

IR ν_{\max} (película)(cm⁻¹): 3600-3200, 3061, 3028, 2969, 2945, 1734, 1495, 1451, 1373, 1220, 1140, 1045, 1028, 748, 700.

E.M.B.R., IE⁺, m/z, (%): 77(30), 105(100), 148(15), 199(74), 308(9), 340(10), 430(2).

(+)-**61**: (2*R*,3*R*, α *R*, α' *R*)-3-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-2-[(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)metil]-butanoato de metilo.

$[\alpha]_D^{20} = +43.3$ (*c* 1.22, CHCl₃).

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 0.91 (3H, d, *J*= 6.8 Hz, C(α)*Me*), 1.27 (3H, d, *J*= 6.8 Hz, C(α)*Me'*), 1.31 (3H, d, *J*= 6.8 Hz, *H*-4), 2.01 (1H, dd, *J*= 12.6 y 3.8 Hz, *H*-1'_A), 2.64 (1H, ddd, *J*= 11.5, 9.8 y 3.8 Hz, *H*-2), 2.79 (1H, dd, *J*= 12.6 y 11.5 Hz, *H*-1'_B), 3.13 (1H, dc, *J*= 9.8 y 6.8 Hz, *H*-3), 3.20 (1H, AB, *J*_{AB}= 13.8 Hz, NCH_AHPh), 3.45 (3H, s, COOCH₃), 3.54 (1H, AB, *J*_{AB}= 14.0 Hz, NCH_AHPh'), 3.63 (1H, AB, *J*_{AB}= 13.8 Hz, NCHH_BPh), 3.65 (1H, AB, *J*_{AB}= 14.0 Hz, NCHH_BPh'), 3.77 (1H, c, *J*= 6.8 Hz, C(α)*H'*), 3.89 (1H, c, *J*= 6.8 Hz, C(α)*H*), 7.24-7.29 (20H, m, Ar*H*).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 15.5 (CH₃, C(α)*Me'*), 16.0 (CH₃, C(α)*Me*), 16.6 (CH₃, *C*-4), 50.0 (CH₂, NCH₂Ph'), 50.8 (CH₂, NCH₂Ph), 51.1 (CH₃, COOCH₃), 51.9 (CH, *C*-2), 53.6 (CH, C(α ')), 55.0 (CH₂, *C*-1'), 57.1 (CH, C(α)), 57.9 (CH, *C*-3), 126.6-129.4 (CH_x20, Ar), 140.0 (C, C_{ipso}, CH₂Ph'), 141.1 (C, C_{ipso}, CH₂Ph), 141.8 (C, C_{ipso}, CHPh'), 144.4 (C, C_{ipso}, CHPh), 174.7 (C, COOCH₃).

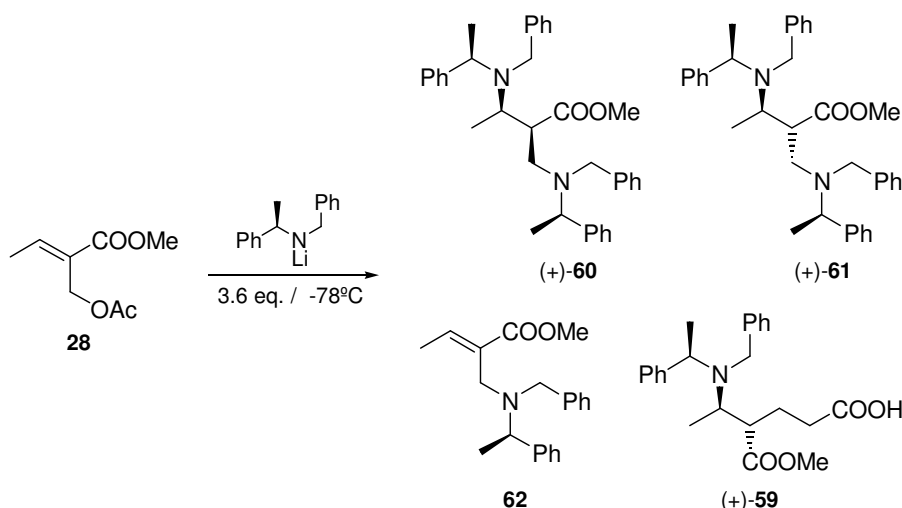
IR ν_{\max} (película)(cm⁻¹): 2963, 2924, 2853, 1743, 1559, 1508, 1458, 1373, 1262, 1107, 1028, 700.

E.M.B.R., IE⁺, m/z, (%): 91(100), 105(90), 153(17), 196(61), 339(10), 429(2).

62: (*E*, α *R*)-2-[(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)metil]-but-2-enoato de metilo.

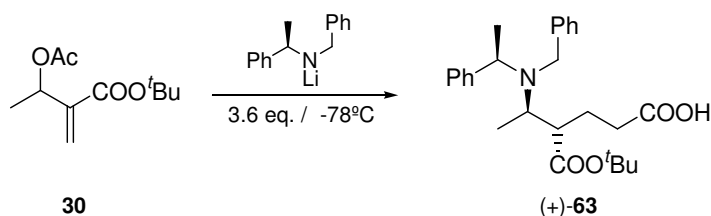
RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.42 (3H, d, *J*= 6.6 Hz, C(α)*Me*), 1.71 (3H, d, *J*= 7.4 Hz, *H*-4), 3.17 (1H, AB, *J*_{AB}= 13.1 Hz, NCH_AHPh), 3.44-3.47 (2H, m, *H*-1'), 3.49 (1H, AB, *J*_{AB}= 13.1 Hz, NCHH_BPh), 3.66 (3H, s, COOCH₃), 3.89 (1H, c, *J*= 6.6 Hz, C(α)*H*), 6.82 (1H, c, *J*= 7.4 Hz, *H*-3), 7.21-7.26 (10H, m, Ar*H*).

II.1.1.b. Adición de (R)-1 a 28.



Se sigue el procedimiento general **II.1.** y se utilizan las siguientes cantidades: 579 mg de (R)-1 (2.74 mmol), 1.62 mL de *n*-BuLi 1.6M y 125 mg de **28** (0.72 mmol). Tiempo de reacción: 40 minutos. Se obtienen 129 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:95/5, obteniéndose 22 mg de **62** (9%), 10 mg de (+)-**60** (3%), 17 mg de (+)-**61** (4%) y 21 mg de (+)-**59** (8%).

II.1.1.c. Adición de (R)-1 a 30.



Se sigue el procedimiento general **II.1.** y se utilizan las siguientes cantidades: 401 mg de (R)-1 (1.90 mmol), 1.12 mL de *n*-BuLi 1.6M y 108 mg de **30** (0.50 mmol). Tiempo de reacción: 25 minutos. Se obtienen 167 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:8/2, obteniéndose 49 mg de (+)-**63** (23%) y una mezcla compleja de reacción en la que no se identifican otros compuestos.

(+)-**63**: ácido (4*S*,5*R*, α *R*)-5-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-4-*terc*-butoxicarbonilhexanoico.

$[\alpha]_D^{20} = +15.4$ (*c* 1.09, CHCl₃).

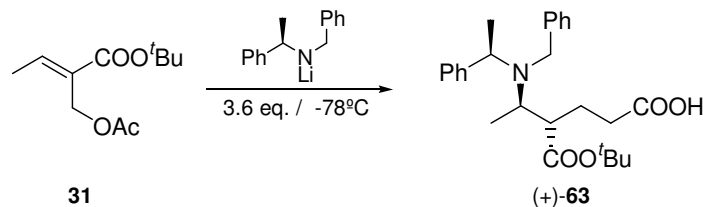
RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 0.90 (3H, d, *J*= 6.6 Hz, C(α)Me), 1.43 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.47 (3H, d, *J*= 3.0 Hz, *H*-6), 2.04-2.09 (2H, m, *H*-3), 2.22-2.35 (1H, m, *H*-2_B), 2.52-2.84 (3H, m, *H*-5, *H*-4 y *H*-2_A), 3.48 (1H, AB, *J*_{AB}= 13.6 Hz, NCH_AHPh), 3.65 (1H, AB, *J*_{AB}= 13.6 Hz, NCH_BHPh), 4.04 (1H, c, *J*= 6.6 Hz, C(α)H), 7.25-7.34 (10H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 14.8 (CH₃, C(α)Me), 18.2 (CH₃, C-6), 28.3 (CH₃x3, C(CH₃)₃), 31.2 (CH, C-4), 38.7 (CH₂, C-3), 49.4 (CH, C(α)), 49.7 (CH₂, C-2), 54.6 (CH₂, NCH₂Ph), 58.4 (CH, C-5), 80.9 (C, C(CH₃)₃), 127.4-129.5 (CHx10, Ar), 139.3 (C, C_{ipso}, CH₂Ph), 141.6 (C, C_{ipso}, CHPh), 173.4 (C, COO^tBu), 178.4 (C, COOH).

IR ν_{\max} (película)(cm⁻¹): 3062, 3028, 2973, 2930, 2248, 1950, 1880, 1721, 1709, 1596, 1452, 1250, 1143, 1076, 912, 846, 730, 700.

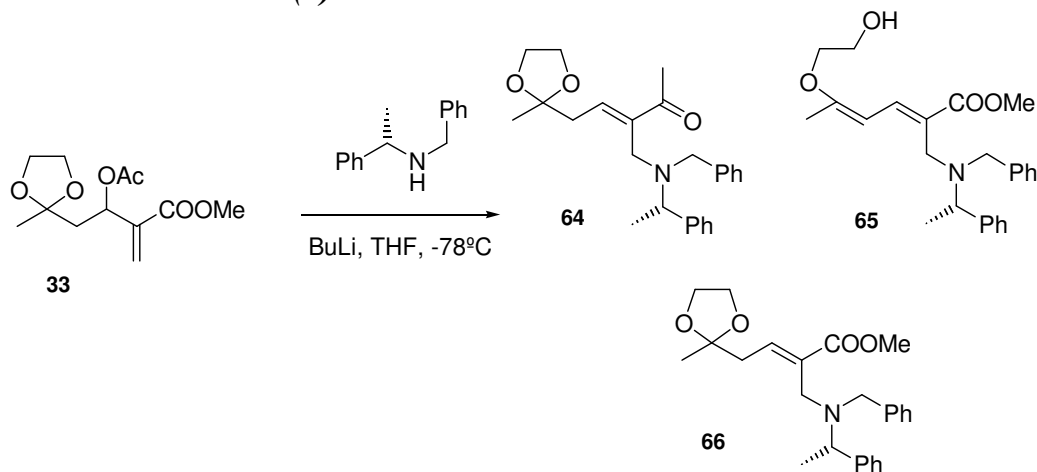
E.M.A.R., FAB, calculado para C₂₆H₃₆O₄N [M+H]⁺: 426.2638. Encontrado: 426.2640.

II.1.1.d. Adición de (*R*)-**1** a **31**.



Se sigue el procedimiento general **II.1**. y se utilizan las siguientes cantidades: 232 mg de (*R*)-**1** (1.10 mmol), 0.65 mL de *n*-BuLi 1.6M y 63 mg de **31** (0.29 mmol). Tiempo de reacción: 1 hora 40 minutos. Se obtienen 92 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1, obteniéndose 21 mg de (+)-**63** (18%) y una mezcla compleja en la que no se identifican otros compuestos.

II.1.1.e. Adición de (S)-1 a 33.



Se sigue el procedimiento general **II.1.** y se utilizan las siguientes cantidades: 320 mg de (S)-1 (1.52 mmol), 0.90 mL de *n*-BuLi 1.6M y 103 mg de **33** (0.40 mmol). Tiempo de reacción: 35 minutos. Se obtienen 967 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1, obteniéndose 22 mg de **64** (17%) y 32 mg de **65** (20%). En una de las fracciones de la cromatografía se recuperan 9 mg del compuesto **66** (6%).

64: (α S)-3-[(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)metil]-6-metilendioxi-hept-3-en-2-ona.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.23 (3H, s, *H*-7), 1.42 (3H, d, *J*= 6.8 Hz, C(α)Me), 2.15 (3H, s, COCH₃), 2.48 (1H, ABX, *J*_{ABX}= 10.2 y 7.2 Hz, *H*-5_B), 2.50 (1H, ABX, *J*_{ABX}= 10.2 y 7.2 Hz, *H*-5_A), 3.13 (1H, d, *J*= 12.6 Hz, *H*-1'_A), 3.39 (1H, AB, *J*_{AB}= 14.9 Hz, NCHH_BPh), 3.43 (1H, AB, *J*_{AB}= 14.9 Hz, NCH_AHPh), 3.55 (1H, d, *J*= 12.6 Hz, *H*-1'_B), 3.80-4.00 (5H, m, CH₂O y C(α)H), 6.64 (1H, t, *J*= 7.2 Hz, *H*-4), 7.20-7.39 (10H, m, *Ar*H).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 12.2 (CH₃, C(α)Me), 24.6 (CH₃, *C*-7), 26.4 (CH₃, *C*-1), 38.6 (CH₂, *C*-5), 44.1 (CH₂, *C*-1'), 54.2 (CH₂, NCH₂Ph), 57.4 (CH, C(α)), 65.1 (CH₂x2, CH₂O), 109.4 (C, *C*-6), 127.0-129.2 (CHx10, *Ar*), 140.6 (C, *C*-3), 141.0 (CH, *C*-4), 141.9 (C, *C*_{ipso}'), 143.0 (C, *C*_{ipso}'), 200.4 (C, *C*-2).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3061, 3028, 2970, 2928, 2882, 1735, 1667, 1638, 1602, 1493, 1452, 1376, 1214, 1120, 1075, 1045, 983, 950, 863.

COSY, nOe.

65: (α S)-2-[(*N*-bencil- α -*N*-metilbencilamino)metil]-5-hidroxi-etiloxi-hex-2,4-dienoato de metilo.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.43 (3H, d, *J*= 6.8 Hz, C(α)Me), 1.94 (3H, s, *H*-6), 3.15 (1H, d, *J*= 12.4 Hz, *H*-1'_A), 3.38 (1H, AB, *J*_{AB}= 13.8 Hz, NCHH_BPh), 3.49 (1H, AB,

J_{AB} = 13.8 Hz, NCH_4HPh), 3.53 (1H, d, J = 12.4 Hz, $H-1'_B$), 3.70 (3H, s, $COOCH_3$), 3.48 (5H, m, $-OCH_2CH_2OH$ y $C(\alpha)H$), 5.27 (1H, d, J = 11.8 Hz, $H-4$), 7.26-7.35 (10H, m, ArH), 7.73 (1H, d, J = 11.8 Hz, $H-3$).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, $CDCl_3$): 11.8 (CH_3 , $C(\alpha)Me$), 19.1 (CH_3 , $C-6$), 44.8 (CH_2 , $C-1'$), 51.7 (CH_3 , $COOCH_3$), 53.8 (CH_2 , NCH_2Ph), 56.5 (CH , $C(\alpha)$), 61.9 (CH_2 , $-OCH_2CH_2OH$), 69.6 (CH_2 , $-OCH_2CH_2OH$), 104.6 (CH , $C-4$), 126.9 (CH , $C-3$), 128.0-129.4 (CH_{x10} , Ar), 128.9 (C , $C-2$), 136.8 (C , $C_{ipso''}$), 138.7 (C , $C_{ipso'}$), 160.5 (C , $C-5$), 169.9 (C , $COOCH_3$).

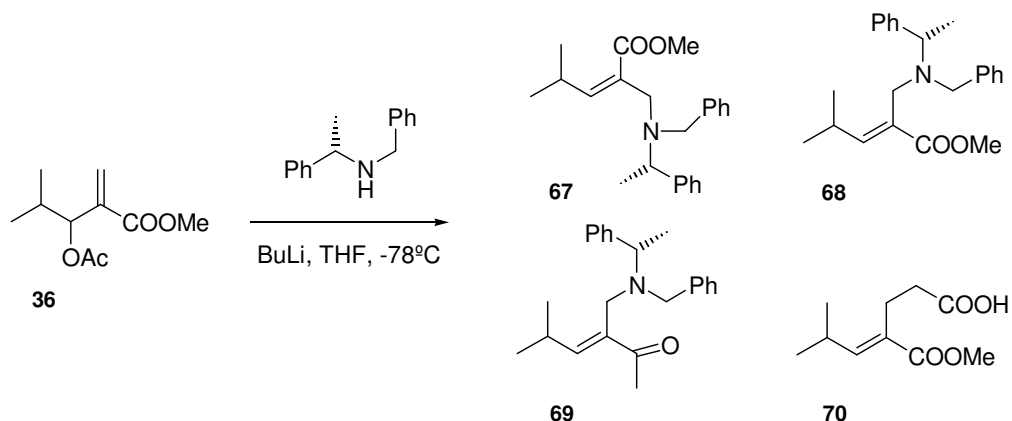
IR $\nu_{m\acute{a}x}$ (película) (cm^{-1}): 3434, 3061, 3027, 2028, 1702, 1625, 1451, 1435, 1380, 1313, 1282, 1242, 1163, 1093.

nOe.

66: (αS)-2-[(*N*-bencil- α -*N*-metilbencilamino)metil]-5-metilendioxi-hex-2-enoato de metilo.

RMN 1H δ (ppm) (200 MHz, $CDCl_3$): 1.23 (3H, s, $H-6$), 1.42 (3H, d, J = 6.8 Hz, $C(\alpha)Me$), 2.48 (1H, d, J = 7.2 Hz, $H-4_B$), 2.47 (1H, t, J = 7.2 Hz, $H-4_A$), 3.13 (1H, d, J = 12.6 Hz, $H-1'_A$), 3.39 (1H, AB, J_{AB} = 14.9 Hz, $NCHH_BPh$), 3.43 (1H, AB, J_{AB} = 14.9 Hz, NCH_4HPh), 3.55 (1H, d, J = 12.6 Hz, $H-1'_B$), 3.68 (3H, s, $OCCH_3$), 3.82-3.93 (5H, m, CH_2O y $C(\alpha)H$), 6.82 (1H, t, J = 7.2 Hz, $H-4$), 7.26-7.32 (10H, m, ArH).

II.1.1.f. Adición de (*S*)-1 a 36.



La adición de (*S*)-1 a 36 se lleva a cabo siguiendo el procedimiento general II.1. utilizando las siguientes cantidades: 425 mg de (*S*)-1 (2.01 mmol), 1.2 mL de *n*-BuLi (1.6 M) y 106 mg de 36 (0.53 mmol). Se deja agitando durante 1 hora. Se obtienen 87 mg que

se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1, obteniéndose 12 mg de **67** (8%), 21 mg de **68** (16%), 9.5 mg de **69** (6%) y 16 mg de **70** (15%).

67: (αS)-(Z)-2-[(N-bencil-N- α -metilbencilamino)metil]-4-metil-pent-2-enoato de metilo.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 0.96 (6H, d, $J= 6.6$ Hz, $H-5$ y (C-4)*Me*), 1.37 (3H, d, $J= 6.8$ Hz, C(α)*Me*), 2.95 (1H, m, $H-4$), 3.05 (1H, AB, $J_{AB}= 13.8$ Hz, NCHH_BPh), 3.32 (1H, AB, $J_{AB}= 13.8$ Hz, NCH_AHPh), 3.43 (1H, d, $J= 12.6$ Hz, $H-I'_A$), 3.53 (1H, d, $J= 12.6$ Hz, $H-I'_B$), 3.66 (3H, s, COOCH_3), 3.93 (1H, c, $J= 6.8$ Hz, C(α)*H*), 5.71 (1H, d, $J= 9.6$ Hz, $H-3$), 7.29-7.31 (10H, m, ArH).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 2964, 2928, 2869, 1724, 1452, 1371, 1231, 1195, 1158, 1103, 1073, 1027.

68: (αS)-(E)-2-[(N-bencil-N- α -metilbencilamino)metil]-4-metil-pent-2-enoato de metilo.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 0.86 (3H, d, $J= 6.6$ Hz, $H-5$), 0.95 (3H, d, $J= 6.6$ Hz, (C-4)*Me*), 1.41 (3H, d, $J= 6.8$ Hz, C(α)*Me*), 2.56 (1H, m, $H-4$), 3.12 (1H, d, $J= 12.6$ Hz, $H-I'_A$), 3.40 (1H, AB, $J_{AB}= 13.4$ Hz, NCHH_BPh), 3.47 (1H, d, $J= 12.6$ Hz, $H-I'_B$), 3.49 (1H, AB, $J_{AB}= 13.4$ Hz, NCH_AHPh), 3.66 (3H, s, COOCH_3), 3.89 (1H, c, $J= 6.8$ Hz, C(α)*H*), 6.54 (1H, d, $J= 10.4$ Hz, $H-3$), 7.29-7.31 (10H, m, ArH).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 2961, 2927, 2854, 1720, 1452, 1311, 1236, 1154, 1124, 1074, 1027.

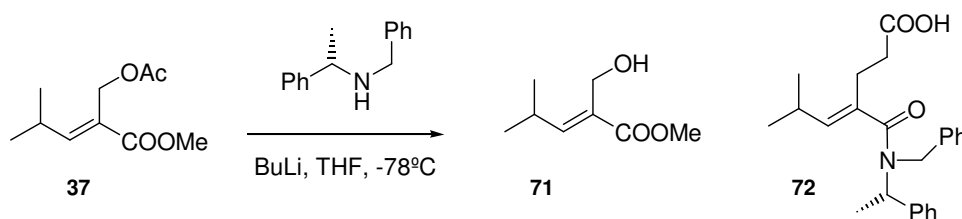
69: (αS)-(E)-3-[(N-bencil-N- α -metilbencilamino)metil]-5-metil-hex-3-en-2-ona.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 0.87 (3H, d, $J= 7.0$ Hz, $H-6$), 0.97 (3H, d, $J= 6.6$ Hz, (C-5)*Me*), 1.42 (3H, d, $J= 6.8$ Hz, C(α)*Me*), 2.10 (3H, s, OCCH_3), 2.15 (1H, m, $H-4$), 3.13 (1H, d, $J= 12.6$ Hz, $H-I'_A$), 3.37 (1H, AB, $J_{AB}= 13.6$ Hz, NCHH_BPh), 3.46 (1H, AB, $J_{AB}= 13.6$ Hz, NCH_AHPh), 3.50 (1H, d, $J= 12.6$ Hz, $H-I'_B$), 3.87 (1H, c, $J= 7.0$ Hz, C(α)*H*), 6.33 (1H, d, $J= 10.4$ Hz, $H-3$), 7.28-7.31 (10H, m, ArH).

70: ácido (E)-4-(metoxicarbonil)-6-metil-hept-4-enoico.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.01 (6H, d, $J= 6.4$ Hz, $H-7$ y (C-6)*Me*), 2.20-2.80 (5H, m, $H-2$, $H-3$ y $H-6$), 3.75 (3H, s, COOCH_3), 6.65 (1H, d, $J= 10.2$ Hz, $H-5$).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 22.4 ($\text{CH}_3 \times 2$, C-7 y (C-6)*Me*), 22.5 (CH_2 , C-2), 28.2 (CH , C-6), 33.9 (CH_2 , C-3), 52.0 (CH_3 , COOCH_3), 127.8 (C, C-4), 151.4 (CH , C-5), 168.3 (C, COOCH_3), 169.2 (C, COOH).

II.1.1.g. Adición de (S)-1 a 37.

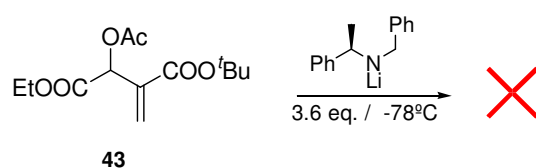
La adición de (S)-1 a **37** se lleva a cabo siguiendo el procedimiento general **II.1.** y se utilizan las siguientes cantidades: 470 mg de (S)-1 (2.22 mmol), 1.3 mL de *n*-BuLi (1.6 M) y 117 mg de **37** (0.58 mmol). Se deja agitando durante 1 hora. Se obtienen 126 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1, obteniéndose 9 mg de **71** (10%), 79 mg de **72** (35%) y recuperándose 18 mg de producto de partida (15%).

71: (*E*)-2-(hidroximetil)-4-metil-pentanoato de metilo.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.06 (6H, d, *J*= 6.6 Hz, *H*-5 y (C-4)*Me*), 2.80 (1H, m, *H*-4), 3.74 (3H, s, COOCH₃), 4.25 (2H, s, CH₂OH), 6.70 (1H, d, *J*= 10.2 Hz, *H*-3).

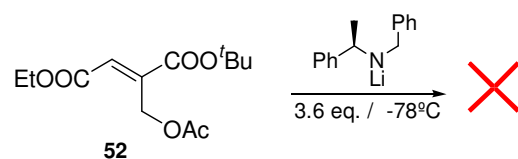
72: ácido (4*E*, α*S*)-4-[(*N*-bencil-*N*-α-metilbencilamina)carbamoil]-6-metil-hept-4-enoico.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 0.80-1.10 (6H, m, (CH₃)₂ (C-6), 1.50 (3H, d, *J*= 7.10 Hz, C(α)*Me*), 2.00-2.90 y 3.40-4.00 (5H, m, *H*-2, *H*-3 y *H*-6), 4.80-5.00 (2H, m, NCH₂H_BPh), 5.50-5.80 (1H, m, C(α)*H*), 7.10-7.60 (10H, m, Ar*H*).

II.1.1.h. Adición de (R)-1 a 43.

La adición de (R)-1 a **43** se lleva a cabo siguiendo el procedimiento general **II.1.** y se utilizan las siguientes cantidades: 344 mg de (R)-1 (1.63 mmol), 0.9 mL de *n*-BuLi (1.6 M) y 350 mg de **43** (1.36 mmol). Se deja agitando durante 1 hora. Se obtienen 316 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt: 95/5, pero no se identifica ningún compuesto deseado.

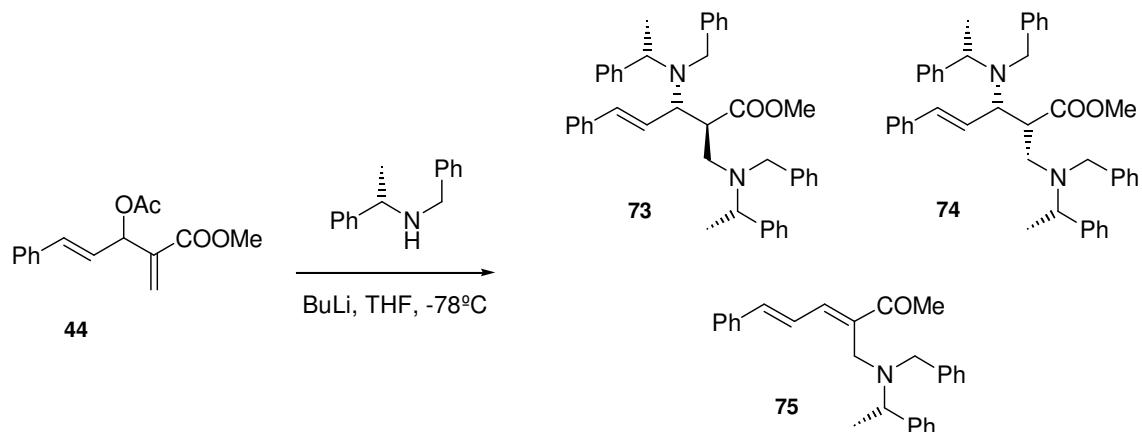
II.1.1.i. Adición de (R)-1 a 52.



La adición de (R)-1 a **52** se lleva a cabo siguiendo el procedimiento general **II.1.** y se utilizan las siguientes cantidades: 443 mg de (R)-1 (2.11 mmol), 1.3 mL de *n*-BuLi (1.6 M) y 150 mg de **52** (0.55 mmol). Se deja agitando durante 1 hora. Se obtienen 191 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:95/5, pero no se identifica ningún compuesto deseado.

II.1.2. Procedimiento general de adición de amiduros de litios a aductos de Baylis-Hillman acetilados derivados de aldehídos α,β insaturados.

II.1.2.a. Adición de (S)-1 a 44.



La adición de (S)-1 a **44** se lleva a cabo siguiendo el procedimiento general **II.1.** y se utilizan las siguientes cantidades: 332 mg de (S)-1 (1.60 mmol), 0.9 mL de *n*-BuLi (1.6 M) y 108 mg de **44** (0.40 mmol). Se deja agitando durante 1 hora. Se obtienen 167 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt: 9/1, obteniéndose 10 mg de **73** (3%), 10 mg de **74** (3%), 40 mg de **75** (18%) y 23 mg de ácido cinámico (39%).

73: (4*S*,5*S*, α *S*, α' *S*,6*E*)-3-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-2-[(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamina)metil]-5-fenil- pent-4-enoato de metilo.

Las características espectroscópicas coinciden con las de (-)-**77**.

74: (4*R*,5*S*, α *S*, α' *S*,6*E*)-3-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-2-[(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)metil]-5-fenil- pent-4-enoato de metilo.

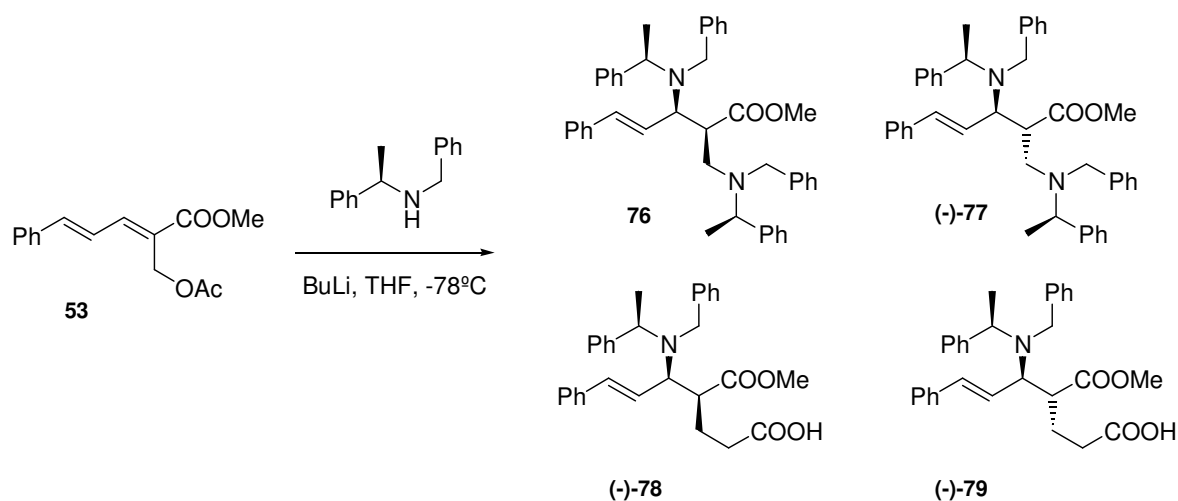
RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.19 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, C(α)Me), 1.36 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, C(α)Me'), 2.19 (1H, t, $J = 12.6$ Hz, *H*-1'_A), 2.73 (1H, dd, $J = 12.6$ y 3.2 Hz, *H*-1'_B), 3.10 (1H, ddd, $J = 12.6$, 9.2 y 3.2 Hz, *H*-2), 3.20 (3H, s, COOCH₃), 3.21 (1H, AB, $J_{AB} = 13.4$ Hz, NCHH_BPh), 3.30 (1H, t, $J = 9.2$ Hz, *H*-3), 3.50 (1H, AB, $J_{AB} = 12.6$ Hz, NCHH_BPh'), 3.66 (1H, AB, $J_{AB} = 13.4$ Hz, NCH_AHPh), 3.85 (1H, c, $J = 6.8$ Hz, C(α)H'), 3.98 (1H, AB, $J_{AB} = 14.2$ Hz, NCH_AHPh'), 4.06 (1H, c, $J = 6.8$ Hz, C(α)H), 6.26 (1H, m, *H*-5), 7.16-7.35 (25H, m, ArH).

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_2$: 623.3630. Encontrado: 623.3610.

75: ($\alpha S, 3E, 5E$)-3-[(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)metil]-6-fenil-hex-3,5-dien-2-ona.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.44 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 2.26 (3H, s, OCCH_3), 3.37 (1H, dd, $J = 12.8$ y 2.8 Hz, $H_{I'A}$), 3.38 (1H, AB, $J_{AB} = 13.2$ Hz, NCH_BPh), 3.51 (1H, AB, $J_{AB} = 13.2$ Hz, NCH_AHPh), 3.75 (1H, dd, $J = 12.8$ y 2.8 Hz, $H_{I'B}$), 3.90 (1H, c, $J = 6.4$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{H}$), 6.88 (1H, d, $J = 13.8$ Hz, $H-6$), 7.14 (1H, dd, $J = 13.8$ y 11.4 Hz, $H-5$), 7.16-7.50 (16H, m, ArH y $H-4$).

II.1.2.c. Adición de (*R*)-1 a 53.



La adición de (*R*)-1 a **53** se lleva a cabo siguiendo el procedimiento general **II.1.** y se utilizan las siguientes cantidades: 2.6 g de (*R*)-1 (12.5 mmol), 7.4 mL de *n*-BuLi (1.6 M) y 856 mg de **53** (3.3 mmol). Se deja agitando durante 35 minutos. Se obtienen 1.25 g que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1, obteniéndose 581 mg de (-)-**78** (38%), 334 mg de (-)-**79** (22%), 170 mg de **76** (8%) y 170 mg de (-)-**77** (8%).

En una reacción paralela en la que se utilizan 1.3 g (3.2 mmol) de (*R*)-1 y 427 mg (1.2 mmol) de **25** se obtienen: 431 mg de (-)-**78** (53%) y 239 mg de (-)-**79** (31%).

76: ($4S, 5R, \alpha R, \alpha' R, 6E$)-3-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-2-[(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)metil]-5-fenil-pent-4-enoato de metilo.

Las características espectroscópicas coinciden con las de **74**.

(-)-**77:** ($4R, 5R, \alpha R, \alpha' R, 6E$)-3-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-2-[(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)metil]-5-fenil-pent-4-enoato de metilo.

$[\alpha]_D^{20} = -15.2$ (c 1.30, CHCl_3).

RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 1.27 (3H, d, $J= 6.8$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 1.36 (3H, d, $J= 6.8$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{Me}'$), 2.28 (1H, dd, $J= 13.0$ y 3.0 Hz, $\text{H}-1'_A$), 2.76 (1H, t, $J= 13.0$ Hz, $\text{H}-1'_B$), 2.86 (1H, ddd, $J= 13.0, 10.1$ y 3.0 Hz, $\text{H}-2$), 3.25 (1H, AB, $J_{AB}= 13.6$ Hz, NCHH_BPh), 3.45 (1H, t, $J= 10.1$ Hz, $\text{H}-3$), 3.51 (3H, s, COOCH_3), 3.52 (1H, AB, $J_{AB}= 13.6$ Hz, NCH_AHPh), 3.72 (1H, AB, $J_{AB}= 14.2$ Hz, $\text{NCHH}_B\text{Ph}'$), 3.75 (1H, AB, $J_{AB}= 14.2$ Hz, $\text{NCH}_A\text{HPh}'$), 3.79 (1H, c, $J= 6.8$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{H}'$), 4.14 (1H, c, $J= 6.8$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{H}$), 5.84 (1H, dd, $J= 15.8$ y 10.1 Hz, $\text{H}-4$), 6.25 (1H, d, $J= 15.8$ Hz, $\text{H}-5$), 7.39-7.16 (25H, m, ArH).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 15.7 (CH_3 , $\text{C}(\alpha)\text{Me}'$), 16.6 (CH_3 , $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 49.7 (CH , $\text{C}-2$), 50.0 (CH_2 , $\text{C}-1'$), 51.4 (CH_3 , COOCH_3), 52.1 (CH_2 , $\text{NCH}_2\text{Ph}'$), 55.2 (CH_2 , NCH_2Ph), 58.5 (CH , $\text{C}(\alpha)'$), 61.2 (CH , $\text{C}(\alpha)$), 62.1 (CH , $\text{C}-3$), 126.6-129.0 (CH_x25 , Ar), 129.3 (CH , $\text{C}-5$), 133.4 (CH , $\text{C}-4$), 137.1 (C , C_{ipso}), 140.2 (C , $\text{C}_{ipso}''a$), 140.5 (C , C_{ipso}''), 142.0 (C , $\text{C}_{ipso}'a$), 144.6 (C , C_{ipso}'), 174.6 (C , COOCH_3).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 3026, 2970, 2944, 1736, 1494, 1451, 1433, 1371, 1237, 1204, 1164, 1129, 1074, 1028, 973.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{43}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_2$: 623.3632. Encontrado: 623.3653.

(-)-78: ácido (4*S*,5*R*, α *R*,6*E*)-5-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-7-fenil-4-metoxicarbonilhept-6-enoico.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -76.3$ (c 1.11, CHCl_3).

RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 1.43 (3H, d, $J= 6.8$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 2.02-2.26 (4H, m, $\text{H}-2$ y $\text{H}-3$), 2.77 (1H, dt, $J= 10.8$ y 2.8 Hz, $\text{H}-4$), 3.43 (1H, dt, $J= 5.6$ y 2.8 Hz, $\text{H}-5$), 3.47 (3H, s, COOCH_3), 3.73 (1H, AB, $J_{AB}= 13.8$ Hz, NCHH_BPh), 3.93 (1H, AB, $J_{AB}= 13.8$ Hz, NCH_AHPh), 4.12 (1H, c, $J= 6.8$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{H}$), 6.37-6.40 (2H, m, $\text{H}-6$ y $\text{H}-7$), 7.22-7.44 (15H, m, ArH), 10.04 (1H, s, COOH).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 15.5 (CH_3 , $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 24.8 (CH_2 , $\text{C}-3$), 31.9 (CH_2 , $\text{C}-2$), 49.4 (CH , $\text{C}-4$), 50.9 (CH_2 , NCH_2Ph), 51.7 (CH_3 , COOCH_3), 56.5 (CH , $\text{C}(\alpha)$), 61.9 (CH , $\text{C}-5$), 126.7 (CH , $\text{C}-6$), 127.2-128.9 (CH_x15 , Ar), 133.2 (CH , $\text{C}-7$), 137.3 (C , C_{ipso}), 140.6 (C , C_{ipso}''), 144.1 (C , C_{ipso}'), 174.8 (C , COOCH_3), 179.2 (C , COOH).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 3027, 2948, 1735, 1709, 1494, 1449, 1205, 1159, 900, 800.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{NO}_4$: 472.2482. Encontrado: 472.2497.

(-)-**79**: ácido (4*R*,5*R*, α *R*,6*E*)-5-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-7-fenil-4-metoxicarbonilhept-6-enoico.

$[\alpha]_D^{20} = -74.7$ (*c* 0.96, CHCl₃).

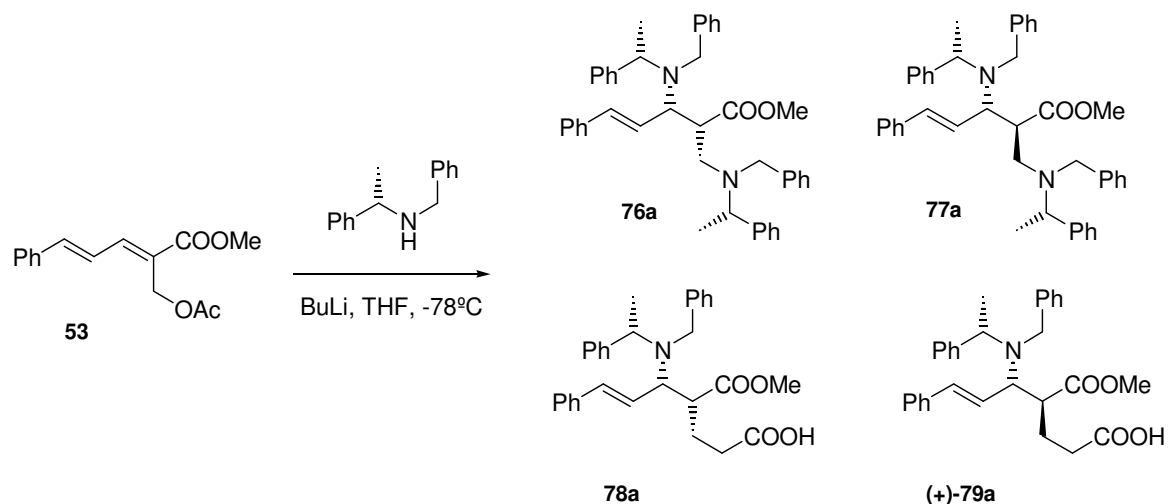
RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.43 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, C(α)Me), 1.55-1.61 (1H, m, *H*-3_A), 1.74-1.76 (1H, m, *H*-3_B), 2.17 (1H, m, *H*-2), 2.84 (1H, dt, *J* = 10.8 y 3.4 Hz, *H*-4), 3.48 (3H, s, COOCH₃), 3.59 (1H, t, *J* = 10.2 Hz, *H*-5), 3.65 (1H, AB, *J*_{AB} = 13.9 Hz, NCHH_BPh), 3.91 (1H, AB, *J*_{AB} = 13.9 Hz, NCH_AHPh), 4.22 (1H, c, *J* = 6.8 Hz, C(α)H), 6.20 (1H, dd, *J* = 15.9 y 10.2 Hz, *H*-6), 6.40 (1H, d, *J* = 15.9 Hz, *H*-7), 7.19-7.40 (15H, m, ArH), 10.04 (1H, s, COOH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 15.9 (CH₃, C(α)Me), 25.0 (CH₂, C-3), 31.5 (CH₂, C-2), 48.6 (CH, C-4), 50.3 (CH₂, NCH₂Ph), 51.4 (CH₃, COOCH₃), 55.5 (CH, C(α)), 63.0 (CH, C-5), 126.5-129.0 (CH_x15, Ar), 126.4 (CH, C-6), 134.0 (CH, C-7), 136.6 (C, C_{ipso}), 139.8 (C, C_{ipso}'), 144.1 (C, C_{ipso}'), 174.0 (C, COOCH₃), 177.8 (C, COOH).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3027, 2948, 1735, 1709, 1494, 1449, 1205, 1159, 900, 800.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₃₀H₃₄NO₄: 472.2482. Encontrado: 472.2497.

II.1.2.b. Adición de (*S*)-**1** a **53**.



La adición de (*S*)-**1** a **53** se lleva a cabo siguiendo el procedimiento general **II.1** y se utilizan las siguientes cantidades: 290 mg de (*S*)-**1** (1.37 mmol), 0.8 mL de *n*-BuLi (1.6 M) y 94 mg de **53** (0.36 mmol). Se deja agitando durante 35 minutos. Se obtienen 94 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt: 9/1, obteniéndose 24 mg de **78a** (14%), 31 mg de (+)-**79a** (18%), 16 mg de **76a** (7%) y 15 mg de **77a** (7%).

78a: ácido (4*R*,5*S*, α *S*,6*E*)-5-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-7-fenil-4-metoxicarbonil-hept-6-enoico.

Las propiedades espectroscópicas coinciden con (-)-**78**.

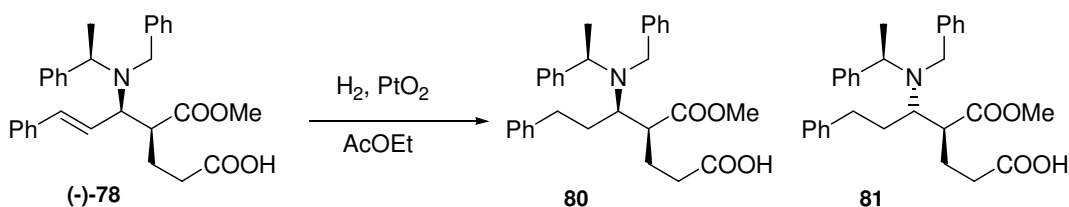
(+)-**79a:** ácido (4*S*,5*S*, α *S*,6*E*)-5-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-7-fenil-4-metoxicarbonil-hept-6-enoico.

Las propiedades espectroscópicas coinciden con (-)-**79**.

$[\alpha]_D^{20} = +73.2$ (*c* 0.92, CHCl₃).

II.1.2.c. Determinación de estereoquímica:

II.1.2.c.1. Reacción de hidrogenación de (-)-78.



Sobre una disolución de 87 mg de (-)-**78** (0.19 mmoles) en 10 mL de AcOEt se adicionan 44 mg de PtO₂ (50% en peso) y la mezcla se agita en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación se filtra a través de Celita[®], lavándose con AcOEt. Se evapora el disolvente obteniéndose 80 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/éter:85/15. Se obtienen 35 mg de **80** (39%) y 10 mg de **81** (11%).

80: ácido (4*S*,5*R*, α *R*)-5-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-7-fenil-4-metoxicarbonil-heptanoico.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.32 (3H, d, *J*= 6.9 Hz, C(α)Me), 1.60-1.64 (2H, m, *H*-2), 1.90 (2H, m, *H*-7), 1.98 (1H, m, *H*-6_B), 2.11 (1H, m, *H*-6_A), 2.45 (2H, m, *H*-2), 2.72 (1H, m, *H*-4), 2.97 (1H, c, *J*= 6.3 Hz, *H*-5), 3.55 (3H, s, COOCH₃), 3.83 (1H, AB, *J*_{AB}= 12.6 Hz, NCH_AHPh), 3.84 (1H, AB, *J*_{AB}= 12.6 Hz, NCHH_BPh), 3.98 (1H, c, *J*= 6.9 Hz, C(α)Me), 7.10-7.40 (15H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 18.1 (CH₃, C(α)Me), 25.6 (CH₂, C-3), 32.0 (CH₂, C-7), 33.0 (CH₂, C-6), 34.6 (CH₂, C-2), 48.5 (CH, C-4), 51.1 (CH₂, NCH₂Ph), 51.8 (CH₃,

COOCH₃), 59.1 (CH, C(α)), 59.6 (CH, C-5), 126.0-128.7 (CH_x15, Ar), 141.8 (C, C_{ipso}), 142.5 (C, C_{ipso}'), 144.3 (C, C_{ipso}'), 175.4 (C, COOCH₃), 178.9 (C, COOH).

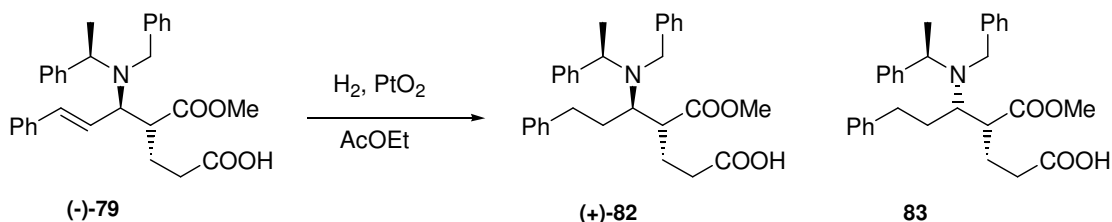
IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3027, 2930, 1731, 1709, 1452, 1203, 1156, 1075, 1028, 700.

81: ácido (4*S*,5*S*,α*R*)-5-(*N*-bencil-*N*-α-metilbencilamino)-7-fenil-4-metoxicarbonilheptanoico.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.33 (3H, d, *J*= 6.6 Hz, C(α)*Me*), 1.60-1.64 (2H, m, *H*-2), 1.90 (2H, m, *H*-7), 1.87-2.06 (2H, m, *H*-6), 2.28-2.38 (3H, m, *H*-2 y *H*-4), 2.82 (1H, c, *J*= 6.3 Hz, *H*-5), 3.54 (3H, s, COOCH₃), 3.72 (1H, AB, *J*_{AB}= 12.6 Hz, NCH_AHPh), 3.82 (1H, AB, *J*_{AB}= 12.6 Hz, NCHH_BPh), 3.95 (1H, c, *J*= 6.6 Hz, C(α)*Me*), 7.20-7.40 (15H, m, Ar*H*).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 2923, 2851, 1730, 1709, 1450, 1157, 700, 666.

II.1.2.c.2. Reacción de hidrogenación de (-)-79.



Sobre una disolución de 55 mg de (-)-79 (0.12 mmoles) en 10 mL de AcOEt se adicionan 27 mg de PtO₂ (50% en peso) y la mezcla se agita en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación se filtra a través de Celita[®], lavándose con AcOEt y se evapora el disolvente, obteniéndose 49.5 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” con Hex/éter:85/15. Se obtienen 23 mg de **82** (41%) y 5 mg de **83** (9%).

(+)-**82:** ácido (4*R*,5*R*,α*R*)-5-(*N*-bencil-*N*-α-metilbencilamino)-7-fenil-4-metoxicarbonilheptanoico.

[α]_D²⁰ = +2.7 (*c* 0.83, CHCl₃).

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.22 (3H, d, *J*= 6.9 Hz, C(α)*Me*), 1.40 (1H, m, *H*-3_A), 1.80 (1H, m, *H*-3_B), 1.96 (3H, m, *H*-6_B y *H*-7), 2.07 (1H, m, *H*-6_A), 2.56 (1H, c, *J*= 5.8 Hz, *H*-4), 2.70 (2H, t, *J*= 7.8 Hz, *H*-2), 2.96 (1H, m, *H*-5), 3.50 (3H, s, COOCH₃), 3.67 (1H, AB, *J*_{AB}= 14.1 Hz, NCHH_BPh), 3.75 (1H, AB, *J*_{AB}= 14.1 Hz, NCH_AHPh), 3.85 (1H, c, *J*= 6.9 Hz, C(α)*H*), 7.12-7.44 (15H, m, Ar*H*).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 15.1 (CH_3 , $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 24.2 (CH_2 , $\text{C}-3$), 32.0 (CH_2 , $\text{C}-7$), 32.5 (CH_2 , $\text{C}-6$), 34.5 (CH_2 , $\text{C}-2$), 47.5 (CH , $\text{C}-4$), 51.2 (CH_2 , NCH_2Ph), 51.6 (CH_3 , COOCH_3), 57.7 (CH , $\text{C}(\alpha)$), 57.8 (CH , $\text{C}-5$), 126.2-129.1 (CH_x15 , Ar), 141.4 (C , C_{ipso}), 142.2 (C , C_{ipso}), 144.0 (C , C_{ipso}), 175.0 (C , COOCH_3), 179.1 (C , COOH).

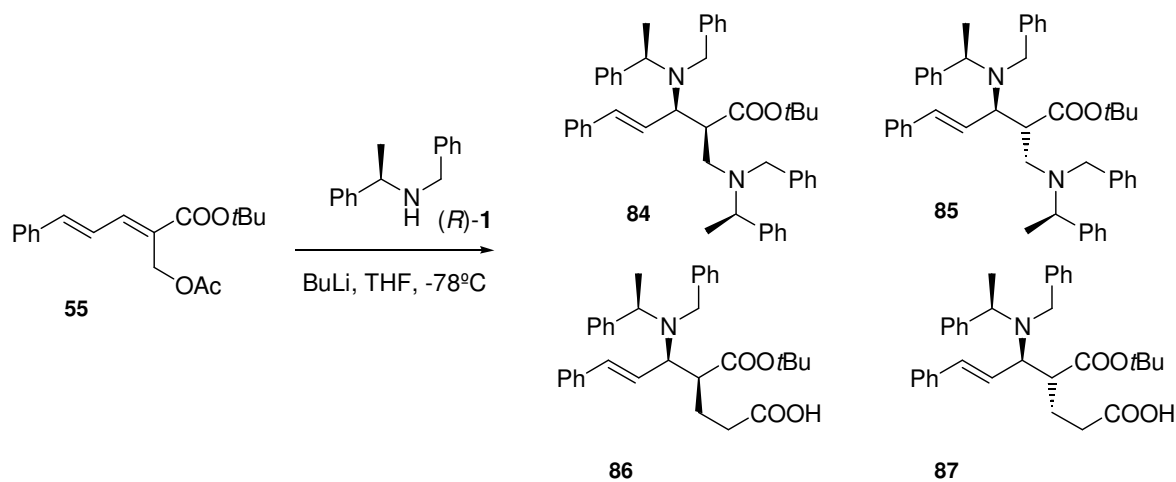
IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 2948, 1733, 1709, 1495, 1452, 1157, 749, 700, 600.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{NO}_4$: 474.2639. Encontrado: 474.2640.

83: ácido (4*R*,5*S*, α *R*)-5-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-7-fenil-4-metoxicarbonil-heptanoico.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.26 (3H, d, $J=7.0$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 1.40 (1H, m, $H-3_A$), 1.80 (1H, m, $H-3_B$), 1.96 (3H, m, $H-6_B$ y $H-7$), 2.07 (1H, m, $H-6_A$), 2.36 (1H, c, $J=5.8$ Hz, $H-4$), 2.42 (2H, t, $J=7.8$ Hz, $H-2$), 2.85 (1H, m, $H-5$), 3.46 (3H, s, COOCH_3), 3.64 (1H, AB, $J_{\text{AB}}=14.1$ Hz, NCH_BPh), 3.71 (1H, AB, $J_{\text{AB}}=14.1$ Hz, NCH_AHPh), 3.83 (1H, c, $J=7.0$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{H}$), 7.17-7.42 (15H, m, ArH).

II.1.2.d. Adición de (*R*)-1 a 55.



La adición de (*R*)-1 a **55** se lleva a cabo siguiendo el procedimiento general **II.1**. y se utilizan las siguientes cantidades: 1.3 g de (*R*)-1 (1.6 mmol), 3.7 mL de *n*-BuLi (1.6 M) y 490 mg de **55** (1.6 mmol). Se deja agitando durante 35 minutos. Se obtienen 800 mg que se cromatografian sobre sílice “flash” eluyendo con hexano/AcOEt:95/5. Se obtienen 107 mg de compuestos de diadición **84/85** (10%), 236 mg de **86** (29%), y 178 mg de **87** (22%). Sólo se consiguen aislar 20 mg del ácido **86**.

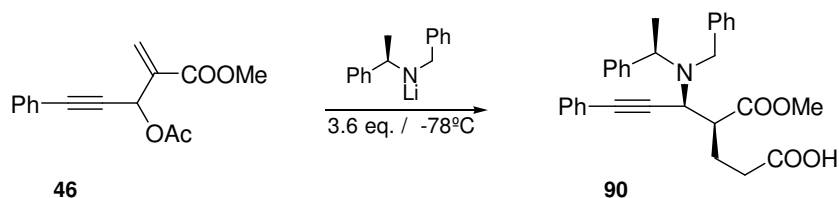
86: ácido (4*S*,5*R*, α *R*,6*E*)-5-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-4-*terc*-butoxicarbonil-7-fenil-hept-6-enoico.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.25 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3$), 1.43 (3H, d, $J= 6.8$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 1.88-2.42 (4H, m, *H*-2 y *H*-3), 2.62 (1H, dt, $J= 11.2$ y 2.6 Hz, *H*-4), 3.39 (1H, dt, $J= 6.4$ y 2.6 Hz, *H*-5), 3.70 (1H, AB, $J_{\text{AB}}= 13.8$ Hz, NCHH_BPh), 3.91 (1H, AB, $J_{\text{AB}}= 13.6$ Hz, NCH_AHPh), 4.11 (1H, c, $J= 6.8$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{H}$), 6.37 (2H, d, $J= 5.8$ Hz, *H*-6 y *H*-7), 7.03-7.59 (15H, m, *ArH*).

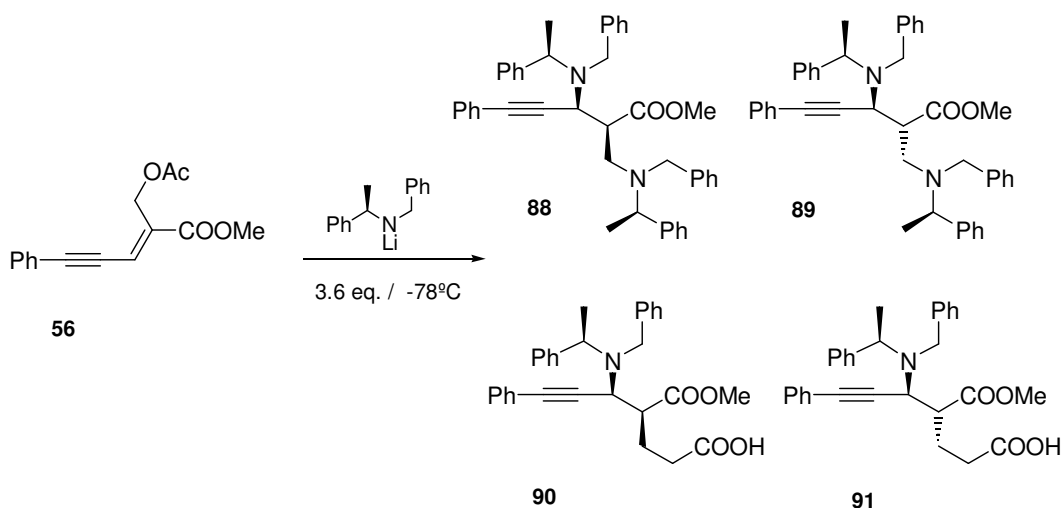
87: ácido (4*R*,5*R*, α *R*,6*E*)-5-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-4-*terc*-butoxicarbonil-7-fenil-hept-6-enoico.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.42 (3H, d, $J= 6.9$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 1.47 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3$), 1.43-1.52 (4H, m, *H*-2 y *H*-3), 2.64 (1H, dt, $J= 11.2$ y 2.5 Hz, *H*-4), 3.40 (1H, dt, $J= 6.4$ y 2.5 Hz, *H*-5), 3.66 (1H, AB, $J_{\text{AB}}= 13.7$ Hz, NCHH_BPh), 3.87 (1H, AB, $J_{\text{AB}}= 13.7$ Hz, NCH_AHPh), 4.26 (1H, c, $J= 6.9$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{H}$), 6.20 (1H, dd, $J= 15.8$ y 9.8 Hz, *H*-6), 6.37 (1H, d, $J= 15.8$ Hz, *H*-7), 7.03-7.59 (15H, m, *ArH*).

II.1.2.e. Adición de (*R*)-1 a 46.



La adición de (*R*)-1 a **46** se lleva a cabo siguiendo el procedimiento general **II.1.** y se utilizan las siguientes cantidades: 184 mg de (*R*)-1 (0.89 mmol), 0.5 mL de *n*-BuLi (1.6 M) y 59 mg de **46** (0.2 mmol). Se deja agitando durante 2 horas. Se obtienen 76 mg de una mezcla compleja de reacción de la que se identifican señales características del δ -aminoácido **90** (10%).

II.1.2.f. Adición de (*R*)-1 a 56.

La adición de (*R*)-1 a **56** se lleva a cabo siguiendo el procedimiento general **II.1.** y se utilizan las siguientes cantidades: 327 mg de (*R*)-1 (1.55 mmol), 0.9 mL de *n*-BuLi (1.6 M) y 105 mg de **56** (0.4 mmol). Se deja agitando durante 20 minutos. Se obtienen 138 mg de una mezcla compleja de reacción que se cromatografía sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:95/5 obteniéndose 14.7 mg de productos de diadición **88/89** (6%), 19 mg de **90** (10%) y 13 mg de **91** (8%). Además se observa en una de las fracciones de la cromatografía señales características de metilcetona similares a las que presenta el compuesto **75**.

90: ácido (*4S,5S,αR*)-5-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-7-fenil-4-metoxicarbonil-hept-6-inoico.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.22-1.46 (2H, m, *H*-2), 1.56 (3H, d, *J*= 6.8 Hz, C(α)Me), 1.95-1.97 (2H, m, *H*-3), 2.67 (1H, dt, *J*= 10.2 y 3.4 Hz, *H*-4), 3.63 (3H, s, COOCH₃), 3.79 (1H, d, *J*= 10.2 Hz, *H*-5), 3.87 (1H, AB, *J*_{AB}= 14.0 Hz, NCHH_BPh), 3.94 (1H, AB, *J*_{AB}= 14.0 Hz, NCH_AHPh), 4.01 (1H, c, *J*= 6.8 Hz, C(α)H), 7.22-7.46 (15H, m, ArH).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3267, 2926, 2847, 1737, 1709, 1497, 1441, 1202, 1159, 757, 756.

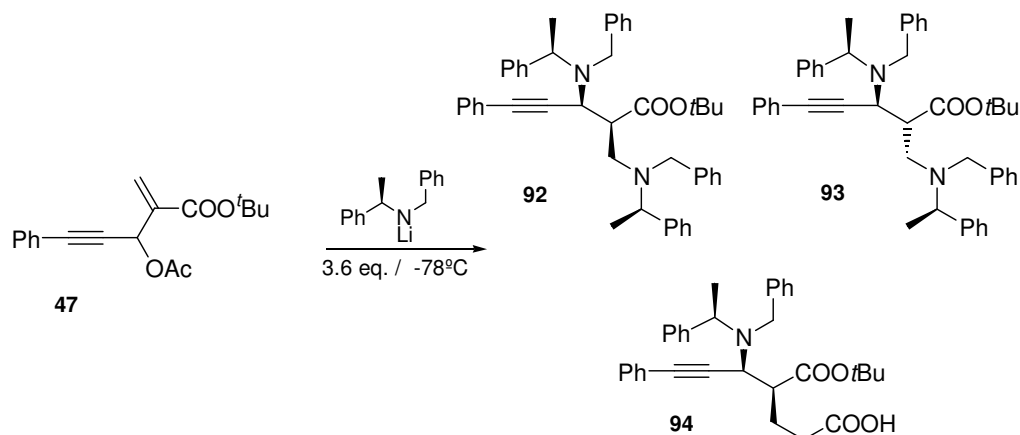
E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₃₀H₃₂NO₄: 470.2326. Encontrado: 470.2337.

91: ácido (*4R,5S,αR*)-5-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamina)-7-fenil-4-metoxicarbonil-hept-6-inoico.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.22-1.46 (2H, m, *H*-2), 1.56 (3H, d, *J*= 6.6 Hz, C(α)Me), 1.95-1.97 (2H, m, *H*-3), 2.80 (1H, dt, *J*= 10.2 y 3.4 Hz, *H*-4), 3.42 (3H, s,

COOCH₃), 3.76 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, $H-5$), 3.87 (1H, AB, $J_{AB} = 14.0$ Hz, NCHH_BPh), 3.91 (1H, c, $J = 6.6$ Hz, C(α)H), 3.97 (1H, AB, $J_{AB} = 14.0$ Hz, NCH_AHPh), 7.21-7.44 (15H, m, ArH).

II.1.2.g. Adición de (R)-1 a 47.



La adición de (R)-1 a 47 se lleva a cabo siguiendo el procedimiento general II.1. y se utilizan las siguientes cantidades: 289 mg de (R)-1 (1.37 mmol), 0.8 mL de *n*-BuLi (1.6 M) y 108 mg de 47 (0.4 mmol). Se deja agitando durante 1 hora. Se obtienen 152 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1 obteniéndose 19 mg de productos de diadición 92/93 (7%) identificados por comparación con otros compuestos de diadición previamente caracterizados y 21 mg de 94 (10%).

94: ácido (4*S*,5*S*, α *R*)-5-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-7-fenil-4-metoxicarbonil- hept-6-inoico.

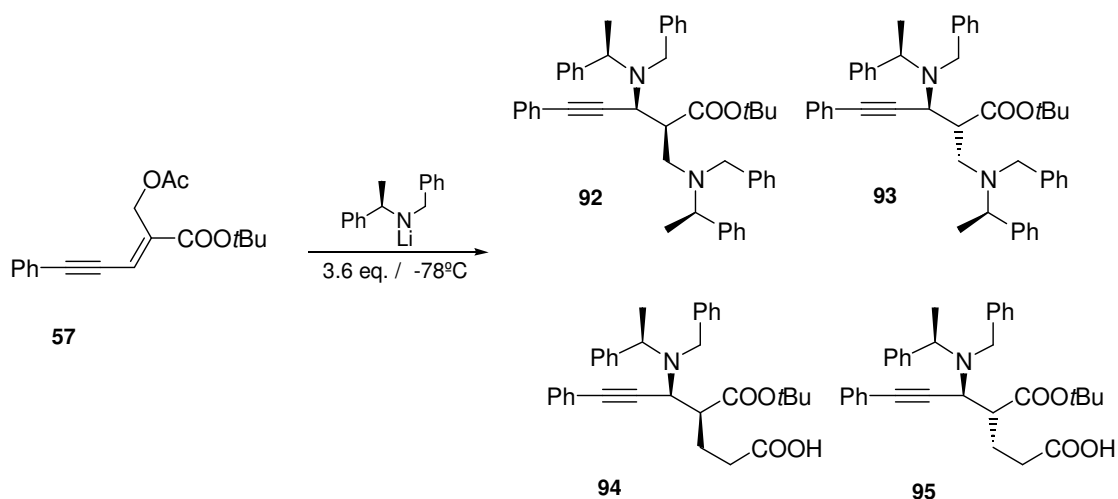
RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 3.63 (9H, s, COO*t*Bu), 1.55 (3H, d, $J = 5.8$ Hz, C(α)*Me*), 1.98-2.10 (4H, m, $H-2$ y $H-3$), 2.61 (1H, dt, $J = 10.6$ y 3.4 Hz, $H-4$), 3.79 (1H, d, $J = 10.6$ Hz, $H-5$), 3.86 (1H, AB, $J_{AB} = 14.0$ Hz, NCHH_BPh), 3.91 (1H, AB, $J_{AB} = 14.0$ Hz, NCH_AHPh), 3.99 (1H, c, $J = 5.8$ Hz, C(α)H), 7.22-7.46 (15H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 11.3 (CH₃, C(α)*Me*), 24.6 (CH₂, C-3), 28.2 (CH₃x3, COO*t*Bu), 31.0 (CH₂, C-2), 50.2 (CH, C-4), 50.8 (CH, C(α)), 52.4 (CH₂, NCH₂Ph), 57.0 (CH, C-5), 81.2 (C, *t*Bu), 86.5 (C, C-7), 88.7 (C, C-6), 123.6 (C, C_{ipso}), 127.3-131.8 (CHx15, Ar), 140.1 (C, C_{ipso}'), 143.3 (C, C_{ipso}'), 173.2 (C, COO*t*Bu), 178.3 (C, COOH).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 2975, 2932, 1725, 1488, 1453, 1368, 1252, 1152, 756.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₃₁H₃₉NO₄Na: 512.2771. Encontrado: 512.2804.

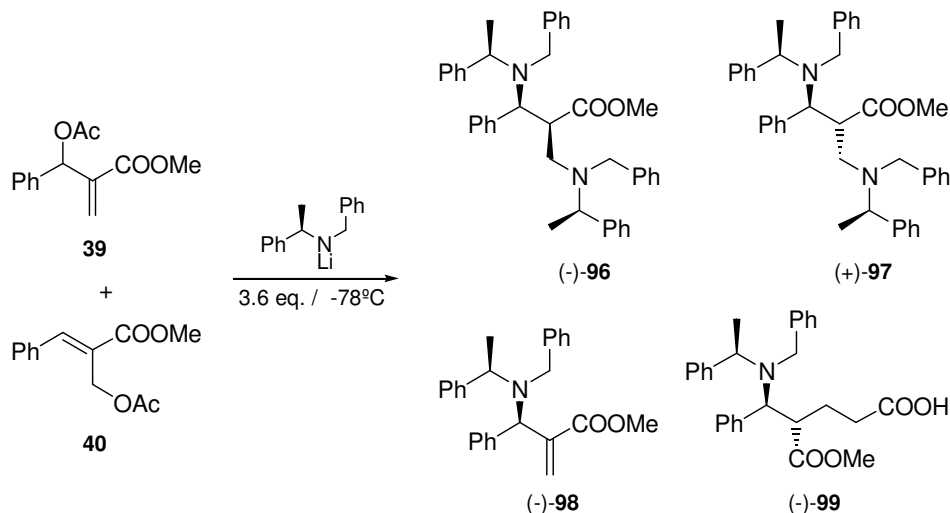
II.1.2.h. Adición de (R)-1 a 57.



La adición de (R)-1 a **57** se lleva a cabo siguiendo el procedimiento general **II.1.** y se utilizan las siguientes cantidades: 735 mg de (R)-1 (3.47 mmol), 2.1 mL de *n*-BuLi (1.6 M) y 275 mg de **57** (0.9 mmol). Se deja agitando durante 20 minutos. Se obtienen 347 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:97/3 obteniéndose 55.8 mg de productos de diadición **92/93** (9%), 43 mg de **94** (9%), y 39 mg de **95** (7%).

II.1.3. Procedimiento general de adición de amiduros de litios a aductos de Baylis-Hillman acetilados derivados de aldehídos aromáticos.

II.1.3.a. Adición de (*R*)-1 a una mezcla de 39 y 40.



Se sigue el procedimiento general **II.1.** y se utilizan las siguientes cantidades: 309 mg de (*R*)-1 (1.46 mmol), 0.88 mL de *n*-BuLi 1.6M y 91 mg de una mezcla de **39** y **40** (relación 1:5) (0.39 mmol). Tiempo de reacción: 3 horas y 40 minutos. Se obtienen 165 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hex/Éter:95/5, obteniéndose 37 mg de (-)-**96** (16%), 12 mg de (+)-**97** (5%), 7 mg de (-)-**98** (5%) y eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH:95/5 se obtienen 87 mg de (-)-**99** (50%).

(-)-**96**: (2*S*,3*S*, α *R*, $\alpha'*R*)-3-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-2-[(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)metil]-3-fenil-propanoato de metilo.$

$[\alpha]_D^{20} = -26.0$ (*c* 0.95, CHCl₃).

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 0.87 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, C(α)Me), 1.23 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, C(α)Me'), 2.29 (1H, t, *J* = 12.4 Hz, *H*-1'_B), 2.96 (3H, s, COOCH₃), 3.06 (1H, dd, *J* = 12.8 y 4.0 Hz, *H*-1'_A), 3.24 (1H, AB, *J*_{AB} = 13.4 Hz, NCH_AHPh), 3.44 (1H, dt, *J* = 11.2 y 4.0 Hz, *H*-2), 3.59 (1H, AB, *J*_{AB} = 14.0 Hz, NCH_AHPh'), 3.66 (1H, AB, *J*_{AB} = 13.4 Hz, NCHH_BPh), 3.77 (1H, d, *J* = 11.2 Hz, *H*-3), 3.87 (1H, c, *J* = 6.8 Hz, C(α)H'), 3.97 (1H, AB, *J*_{AB} = 14.0 Hz, NCHH_BPh'), 4.16 (1H, c, *J* = 6.9 Hz, C(α)H), 7.20-7.36 (25H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 10.2 (CH₃, C(α)Me'), 14.9 (CH₃, C(α)Me), 48.6 (CH, C-2), 51.0 (CH₃, COOCH₃), 51.1 (CH₂x2, NCH₂Ph y NCH₂Ph'), 54.4 (CH₂, C-1'), 55.7 (CH, C(α)'), 56.0 (CH, C(α)), 62.1 (CH, C-3), 126.6-129.3 (CHx25, Ar), 135.1 (C,

C_{ipso}), 138.9 (C, C_{ipso} , CH_2Ph'), 140.3 (C, C_{ipso} , CH_2Ph), 143.8 (C, C_{ipso} , $CHPh'$), 144.9 (C, C_{ipso} , $CHPh$), 173.1 (C, $COOCH_3$).

IR ν_{max} (película)(cm^{-1}): 3100, 3050, 3010, 2980, 2820, 2380, 2350, 1730, 1580, 1500, 1450, 1420, 1380, 1200, 1050, 1010, 990, 910, 750, 700.

E.M.B.R., IE^+ , m/z, (%): 597(1) $[M]^+$, 491(3), 386(8), 300(18), 196(39), 105(92), 91(100).

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $C_{41}H_{44}O_2N_2$ $[M]^+$: 596.3402. Encontrado: 596.3471.

COSY.

(+)-**97**: (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.

$[\alpha]_D^{20} = +20.4$ (c 0.34, $CHCl_3$).

RMN 1H δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 0.80 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $C(\alpha)Me$), 1.18 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $C(\alpha)Me'$), 1.85 (1H, dd, $J = 13.2$ y 3.4 Hz, $H-I'_A$), 2.66 (1H, dd, $J = 13.2$ y 11.6 Hz, $H-I'_B$), 3.15 (1H, AB, $J_{AB} = 13.8$ Hz, NCH_AHPh), 3.26 (1H, dt, $J = 11.6$ y 3.4 Hz, $H-2$), 3.37 (1H, AB, $J_{AB} = 13.8$ Hz, $NCHH_BPh$), 3.51 (1H, AB, $J_{AB} = 14.0$ Hz, NCH_AHPh'), 3.55 (3H, s, $COOCH_3$), 3.72 (1H, c, $J = 6.8$ Hz, $C(\alpha)H'$), 3.81 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, $H-3$), 4.03 (1H, AB, $J_{AB} = 14.0$ Hz, $NCHH_BPh'$), 4.03 (1H, c, $J = 6.8$ Hz, $C(\alpha)H$), 7.13-7.36 (25H, m, ArH).

RMN ^{13}C δ (ppm) (100 MHz, $CDCl_3$): 14.1 (CH_3 , $C(\alpha)Me'$), 14.7 (CH_3 , $C(\alpha)Me$), 49.8 (CH , $C-2$), 50.4 (CH_2 , NCH_2Ph'), 51.0 (CH_3 , $COOCH_3$), 52.2 (CH_2 , NCH_2Ph), 54.6 (CH_2 , $C-I'$), 55.1 (CH , $C(\alpha)'$), 58.3 (CH , $C(\alpha)$), 61.6 (CH , $C-3$), 126.3-129.0 (CH_{x25} , Ar), 137.2 (C, C_{ipso}), 139.8 (C, C_{ipso} , CH_2Ph'), 140.2 (C, C_{ipso} , CH_2Ph), 142.1 (C, C_{ipso} , $CHPh'$), 143.9 (C, C_{ipso} , $CHPh$), 174.3 (C, $COOCH_3$).

IR ν_{max} (película)(cm^{-1}): 3061, 3028, 2924, 2853, 1734, 1495, 1456, 1373, 1262, 1196, 1127, 1028, 748, 700.

COSY.

(-)-**98**: (3*R*, α *R*)-3-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-3-fenil-2-metilen-propanoato de metilo.

$[\alpha]_D^{20} = -45.1$ (c 1.08, $CHCl_3$).

RMN 1H δ (ppm) (200 MHz, $CDCl_3$): 1.18 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, $C(\alpha)Me$), 3.58 (3H, s, $COOCH_3$), 3.84 (2H, s, NCH_2Ph), 4.18 (1H, c, $J = 7.0$ Hz, $C(\alpha)H$), 5.03 (1H, s, $H-3$), 5.93 (1H, s, $H-I'_A$), 6.27 (1H, s, $H-I'_B$), 7.17-7.34 (15H, m, ArH).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 17.0 (CH_3 , $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 51.2 (CH_2 , NCH_2Ph), 52.0 (CH_3 , COOCH_3), 58.0 (CH , $\text{C}(\alpha)$), 64.0 (CH , C-3), 126.5 (CH_2 , $\text{C-1}'$), 128.0-129.5 (CH_x15 , Ar), 131.6 (C , C_{ipso}), 139.8 (C , C-2), 140.5 (C , C_{ipso} , CH_2Ph), 144.4 (C , C_{ipso} , CHPh), 168.0 (C , COOCH_3).

IR ν_{max} (película)(cm^{-1}): 3066, 3030, 2978, 2849, 1734, 1717, 1262, 1127, 1028, 700.

(-)-**99**: ácido (4*S*,5*S*, α *R*)-5-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-5-fenil-4-metoxicarbonil-pentanoico.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = -45.4 (*c* 0.96, CHCl_3).

RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 0.98 (3H, d, J = 6.8 Hz, $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 1.50-1.63 (1H, m, $H-3_{\text{B}}$), 2.05-2.25 (2H, m, $H-2$), 2.47-2.56 (1H, m, $H-3_{\text{A}}$), 3.19 (1H, dt, J = 10.8 y 3.0 Hz, $H-4$), 3.24 (3H, s, COOCH_3), 3.64 (1H, AB, J_{AB} = 13.6 Hz, NCH_AHPh), 3.95 (1H, d, J = 10.8 Hz, $H-5$), 3.98 (1H, AB, J_{AB} = 13.6 Hz, NCHH_BPh), 4.20 (1H, c, J = 6.8 Hz, $\text{C}(\alpha)\text{H}$), 7.10-7.41 (15H, m, ArH).

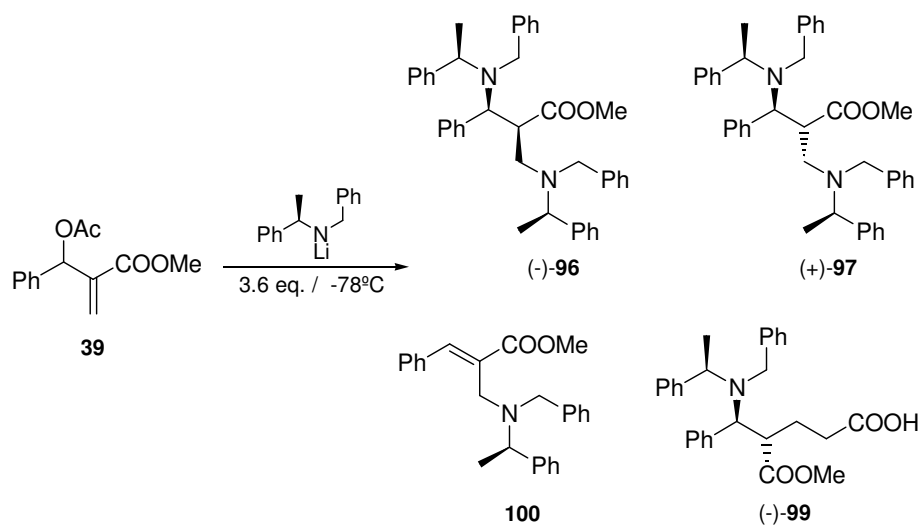
RMN ^{13}C δ (ppm) (100 MHz, CDCl_3): 14.6 (CH_3 , $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 25.2 (CH_2 , C-3), 31.4 (CH_2 , C-2), 48.3 (CH , C-4), 50.7 (CH_2 , NCH_2Ph), 51.1 (CH_3 , COOCH_3), 56.1 (CH , $\text{C}(\alpha)$), 62.3 (CH , C-5), 127.1-129.5 (CH_x15 , Ar), 139.0 (C , C_{ipso}), 140.0 (C , C_{ipso} , CH_2Ph), 144.3 (C , C_{ipso} , CHPh), 174.4 (C , COOCH_3), 179.1 (C , COOH).

IR ν_{max} (película)(cm^{-1}): 3400, 3086, 3063, 3028, 2949, 2845, 2400, 1738, 1709, 1601, 1495, 1452, 1373, 1265, 1204, 1163, 1049, 1030, 978, 762, 700.

E.M.B.R., IE^+ , m/z , (%): 410(4), 341(3), 256(9), 162(22), 136(21), 106(29), 81(50), 69(100).

COSY, ROESY, nOe, HMBC, HMQC.

II.1.3.b. Adición de (R)-1 a 39.



Se sigue el procedimiento general II.1. y se utilizan las siguientes cantidades: 377 mg de (R)-1 (1.78 mmol), 1.06 mL de *n*-BuLi 1.6M y 110 mg de 39 (0.47 mmol). Se deja agitando 50 minutos. Se obtienen 211 mg que se separan mediante una extracción ácido-base, obteniéndose 46 mg de (-)-99 (22%) (e.d.>95), y aislándose de la parte neutra 139 mg de (-)-96 (50%), 4 mg de (+)-97 (2%) y 4 mg de 100 (2%).

100: (*E,αR*)-2-[(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)metil]-3-fenil-prop-2-enoato de metilo.

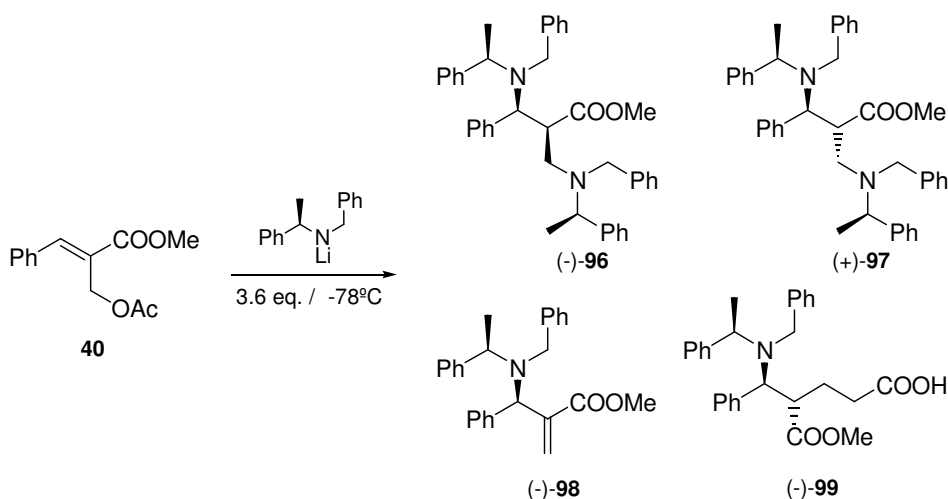
RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.33 (3H, d, *J*= 6.8 Hz, C(α)Me), 3.57-3.62 (2H, m, NCH₂Ph), 3.68-3.71 (2H, m, *H*-I'), 3.73 (3H, s, COOCH₃), 3.95 (1H, c, *J*= 6.8 Hz, C(α)H), 7.09-7.39 (15H, m, ArH), 7.61 (1H, s, *H*-3).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 12.9 (CH₃, C(α)Me), 46.2 (CH₂, NCH₂Ph), 52.1 (CH₃, COOCH₃), 54.0 (CH₂, *C*-I'), 57.4 (CH, C(α)), 126.9-129.2 (CH_x15, Ar), 132.2 (C, *C*-2), 135.4 (C, C_{ipso}), 140.3 (C, C_{ipso}, CH₂Ph), 141.2 (CH, *C*-3), 142.7 (C, C_{ipso}, CHPh), 169.7 (C, COOCH₃).

IR ν_{max} (película)(cm⁻¹): 3030, 3010, 2900, 2820, 1710, 1490, 1450, 1360, 1220, 1190, 1090, 1010, 750, 700.

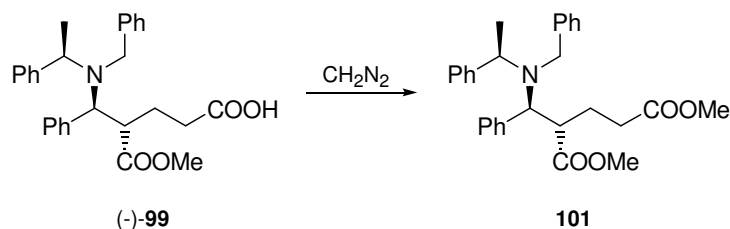
COSY, ROESY, nOes.

II.1.3.c. Adición de (R)-1 a 40.



Se sigue el procedimiento general **II.1.** y se utilizan las siguientes cantidades: 1.45 g de (R)-1 (6.86 mmol), 4.1 mL de *n*-BuLi 1.6M y 422 mg de **40** (1.80 mmol). Se agita durante 45 minutos. Se obtienen 742 mg, y por una extracción ácido-base se obtienen 398 mg de (-)-**99** (54%) (e.d.>95) y 344 mg de parte neutra que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hex/AcOEt:95/5, recuperándose 10 mg de **40** (2%) y obteniéndose 97 mg de (-)-**96** (9%), 35 mg de (+)-**97** (3%) y 22 mg de (-)-**98** (3%).

II.1.3.d. Esterificación de (-)-99.



Sobre 87 mg de (-)-**99** (0.19 mmol) se adicionan 5 mL de una disolución etérea de diazometano a 0°C. Se deja reaccionar durante 24 horas y después se evapora el éter. Se obtienen 83 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hex/AcOEt:95/5, obteniéndose 60 mg de **101** (69%).

101: (4*S*,5*S*, α *R*)-5-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-5-fenil-4-metoxicarbonil-pentanoato de metilo.

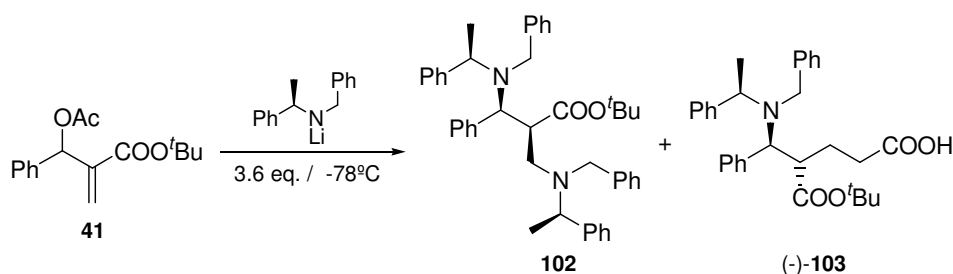
RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 0.98 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, C(α)Me), 1.51-1.62 (1H, m, *H*-3_B), 2.04-2.21 (2H, m, *H*-2), 2.50-2.54 (1H, m, *H*-3_A), 3.15 (1H, dt, $J = 10.9$ y 3.4 Hz, *H*-4), 3.23 (3H, s, COOCH_3), 3.64 (1H, AB, $J_{\text{AB}} = 13.6$ Hz, NCH_AHPh), 3.66 (3H, s,

COOCH₃), 3.95 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, $H-5$), 3.98 (1H, AB, $J_{AB} = 13.6$ Hz, NCHH_BPh), 4.14 (1H, c, $J = 6.8$ Hz, C(α)H), 7.10-7.41 (15H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 14.7 (CH₃, C(α)Me), 25.7 (CH₂, C-3), 31.7 (CH₂, C-2), 48.6 (CH, C-4), 50.9 (CH₂, NCH₂Ph), 51.4 (CH₃, COOCH₃), 51.7 (CH₃, COOCH₃), 56.2 (CH, C(α)), 62.5 (CH, C-5), 127.0-129.4 (CH_x15, Ar), 139.4 (C, C_{ipso}), 140.3 (C, C_{ipso}, CH₂Ph), 144.5 (C, C_{ipso}, CHPh), 173.6 (C, COOCH₃), 174.6 (C, COOCH₃).

IR ν_{max} (película)(cm⁻¹): 3077, 3028, 2951, 2849, 2361, 1743, 1495, 1452, 1435, 1373, 1200, 1165, 1051, 762, 700.

II.1.3.e. Adición de (R)-1 a 41.



Se sigue el procedimiento general **II.1.** y se utilizan las siguientes cantidades: 1.5 g de (R)-1 (7.24 mmol), 4.2 mL de *n*-BuLi 1.6M y 0.52 g de **41** (1.88 mmol). Tiempo de reacción: 1 hora. Se obtienen 825 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:95/5, obteniéndose 257 mg de **102** (21%) y 351 mg de (-)-**103** (e.d.>95) (38%).

102: (2*S*,3*S*, α *R*, $\alpha'*R*)-3-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-2-[(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-metil]-3-fenil-propanoato de *terc*-butilo.$

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 0.93 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, C(α)Me), 1.00 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.35 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, C(α)Me'), 2.50 (1H, t, $J = 12.3$ Hz, $H-I'_B$), 3.19 (1H, dd, $J = 12.8$ y 3.6 Hz, $H-I'_A$), 3.29 (1H, ddd, $J = 12.4$, 11.4 y 3.4 Hz, $H-2$), 3.37 (1H, AB, $J_{AB} = 13.4$ Hz, NCH_AHPh), 3.63 (1H, AB, $J_{AB} = 13.6$ Hz, NCH_AHPh'), 3.68 (1H, AB, $J_{AB} = 13.4$ Hz, NCHH_BPh), 3.80 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, $H-3$), 4.02 (1H, c, $J = 7.0$ Hz, C(α)H'), 4.05 (1H, AB, $J_{AB} = 13.6$ Hz, NCHH_BPh'), 4.27 (1H, c, $J = 7.0$ Hz, C(α)H), 7.27-7.51 (25H, m, ArH).

(-)-**103**: ácido (4*S*,5*S*, α *R*)-5-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-5-fenil-4-*terc*-butoxicarbonil-pentanoico.

$[\alpha]_D^{20} = -60.0$ (*c* 1.14, CHCl₃).

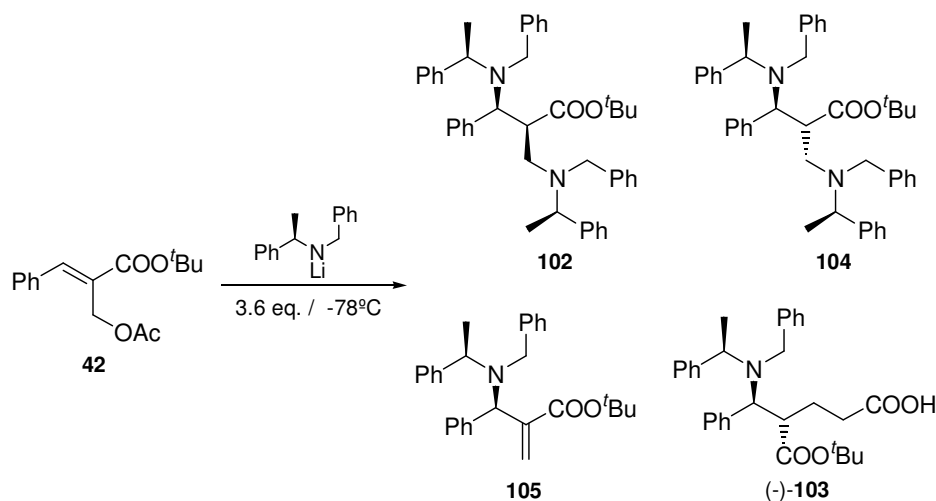
RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 0.98 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, C(α)Me), 1.03 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.46-1.51 (1H, m, *H*-3_B), 2.23-2.30 (2H, m, *H*-2), 2.51-2.56 (1H, m, *H*-3_A), 3.09 (1H, dt, *J* = 11.0 y 3.4 Hz, *H*-4), 3.62 (1H, AB, *J*_{AB} = 13.6 Hz, NCH_AHPh), 3.87 (1H, d, *J* = 11.3 Hz, *H*-5), 4.01 (1H, AB, *J*_{AB} = 13.6 Hz, NCHH_BPh), 4.16 (1H, c, *J* = 6.8 Hz, C(α)H), 7.25-7.45 (10H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 14.4 (CH₃, C(α)Me), 25.7 (CH₂, C-3), 27.7 (CH₃x3, C(CH₃)₃), 31.8 (CH₂, C-2), 49.1 (CH, C-4), 50.9 (CH₂, NCH₂Ph), 56.0 (CH, C(α)), 62.8 (CH, C-5), 80.7 (C, C(CH₃)₃), 127.1-129.9 (CHx15, Ar), 139.6 (C, C_{ipso}), 140.4 (C, C_{ipso}, CH₂Ph), 144.6 (C, C_{ipso}, CHPh), 173.7 (C, COO^tBu), 180.0 (C, COOH).

IR ν_{max} (película)(cm⁻¹): 3400, 3059, 3028, 2976, 2932, 2800, 2658, 1950, 1709, 1596, 1493, 1455, 1368, 1252, 1150, 1082, 1026, 908, 842, 733, 700.

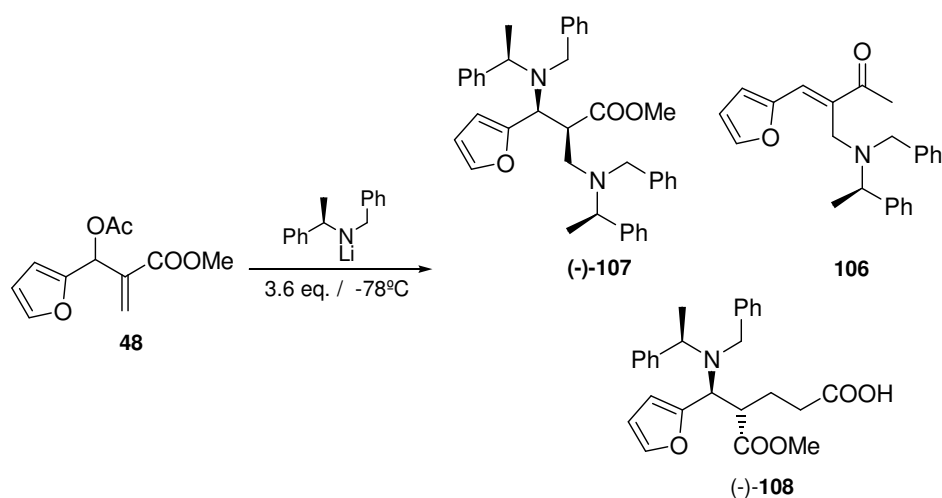
E.M.A.R., FAB, calculado para C₃₁H₃₈O₄N [M+H]⁺: 488.2795. Encontrado: 488.2773.

II.1.3.c. Adición de (*R*)-1 a 42.



Se sigue el procedimiento general **II.1** y se utilizan las siguientes cantidades: 1.3 g de (*R*)-**1** (6.13 mmol), 3.5 mL de *n*-BuLi 1.6M y 0.44 g de **42** (1.59 mmol). Tiempo de reacción: 1 hora. Se obtienen 698 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:95/5, obteniéndose 55 mg de **102** (7%), 16 mg de **104** (2%), 8 mg de **105** (1%) y 437 mg de (-)-**103** (56%) (e.d.>95).

II.1.3.e. Adición de (R)-1 a 48.



Se sigue el procedimiento general **II.1.** y se utilizan las siguientes cantidades: 554 mg de (R)-1 (2.62 mmol), 1.55 mL de *n*-BuLi 1.6M y 154 mg de **48** (0.20 mmol). Tiempo de reacción: 15 minutos. Se obtienen 203 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:95/5, obteniéndose 132 mg de (-)-**107** (33%), 13 mg de **106** (5%) y 54 mg de (-)-**108** (18%) (e.d.>95).

(-)-**107**: (2*S*,3*S*, α *R*, $\alpha'*R*)-3-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-2-[(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-metil]-3-(fur-2-il)-propanoato de metilo.$

$[\alpha]_D^{20} = -31.6$ (*c* 1.05, CHCl₃).

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.06 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, C(α)Me), 1.24 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, C(α)Me'), 2.18 (1H, t, *J* = 12.6 Hz, *H*-I'_B), 2.97 (1H, dd, *J* = 12.6 y 4.0 Hz, *H*-I'_A), 3.19 (3H, s, COOCH₃), 3.23 (1H, AB, *J*_{AB} = 13.4 Hz, NCH_AHPh), 3.33 (1H, ddd, *J* = 12.6, 11.2 y 4.0 Hz, *H*-2), 3.62 (1H, AB, *J*_{AB} = 13.8 Hz, NCH_AHPh'), 3.66 (1H, AB, *J*_{AB} = 13.4 Hz, NCHH_BPh), 3.88 (1H, c, *J* = 6.8 Hz, C(α)H'), 3.92 (1H, d, *J* = 11.2 Hz, *H*-3), 3.96 (1H, AB, *J*_{AB} = 13.8 Hz, NCHH_BPh'), 4.16 (1H, c, *J* = 6.8 Hz, C(α)H), 6.19 (1H, s, *H*-3-fur), 6.34 (1H, s, *H*-4-fur), 7.21-7.44 (21H, m, ArH y *H*-5-fur).

RMN ¹³C δ (ppm) (100 MHz, CDCl₃): 10.0 (CH₃, C(α)Me'), 13.7 (CH₃, C(α)Me), 47.5 (CH, C-2), 50.4 (CH₂, NCH₂Ph'), 51.0 (CH₃, COOCH₃), 51.5 (CH₂, NCH₂Ph), 54.0 (CH₂, C-I'), 55.1 (CH, C(α)'), 55.7 (CH, C(α)), 55.9 (CH, C-3), 108.2 (CH, C-3-fur), 110.1 (CH, C-4-fur), 126.3-129.3 (CH_x20, Ar), 140.0 (C_x2, C_{ipso}, CH₂Ph' y CH₂Ph), 141.1 (CH, C-5-fur), 143.3 (C, C_{ipso}, CHPh'), 144.5 (C, C_{ipso}, CHPh), 153.7 (C, C-2-fur), 173.1 (C, COOCH₃).

IR ν_{\max} (película)(cm^{-1}): 3061, 3028, 2969, 2845, 1738, 1601, 1495, 1452, 1373, 1265, 1227, 1138, 1076, 1030, 978, 748, 700.

E.M.B.R., IE^+ , m/z , (%): 586(2) $[\text{M}]^+$, 481(4), 375(20), 270(52), 165(45), 105(100), 77(33).

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{N}_2$ $[\text{M}]^+$: 586.3195. Encontrado: 586.3263.

(-)-108: ácido (4*S*,5*S*, α *R*)-5-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-5-(fur-2-il)-4-metoxicarbonil pentanoico.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -44.6$ (c 0.99, CHCl_3).

RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 1.09 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 1.32-1.45 (1H, m, *H*-3_B), 1.96-2.10 (2H, m, *H*-2), 2.31-2.40 (1H, m, *H*-3_A), 3.10 (1H, dt, $J = 11.3$ y 3.4 Hz, *H*-4), 3.41 (3H, s, COOCH_3), 3.62 (1H, AB, $J_{\text{AB}} = 13.8$ Hz, NCH_AHPh), 3.86 (1H, AB, $J_{\text{AB}} = 13.8$ Hz, NCHH_BPh), 4.03 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, *H*-5), 4.07 (1H, c, $J = 6.8$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{H}$), 6.19 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, *H*-3-*fur*) 6.36 (1H, m, *H*-4-*fur*), 7.22-7.41 (10H, m, *ArH*), 7.49 (1H, s, *H*-5-*fur*).

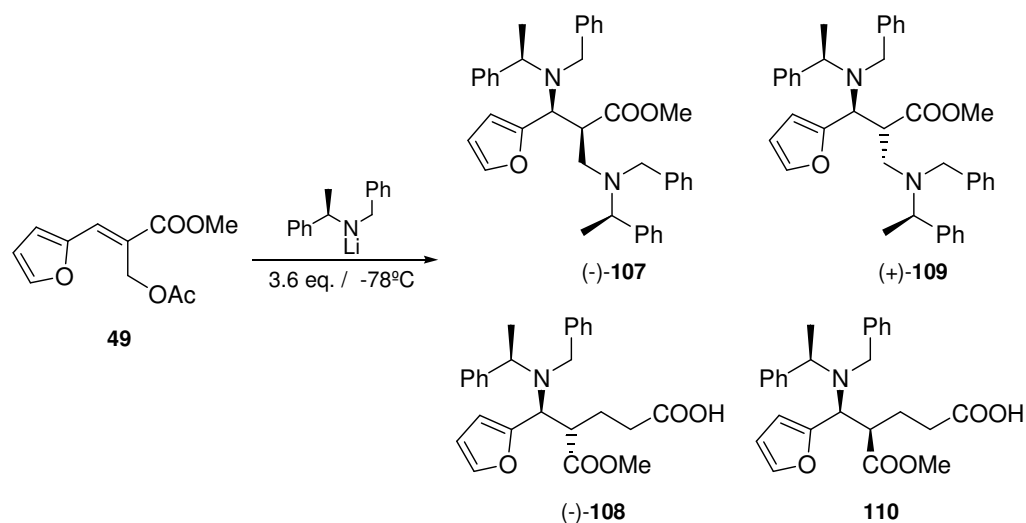
RMN ^{13}C δ (ppm) (100 MHz, CDCl_3): 13.9 (CH_3 , $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 24.6 (CH_2 , *C*-3), 30.9 (CH_2 , *C*-2), 47.2 (CH , *C*-4), 51.2 (CH_2 , NCH_2Ph), 51.4 (CH_3 , COOCH_3), 55.4 (CH , $\text{C}(\alpha)$), 56.4 (CH , *C*-5), 108.1 (CH , *C*-3-*fur*), 110.1 (CH , *C*-4-*fur*), 126.8-129.3 (CH_x10 , *Ar*), 139.9 (C , C_{ipso} , CH_2Ph), 141.3 (CH , *C*-5-*fur*), 144.2 (C , C_{ipso} , CHPh), 153.9 (C , *C*-2-*fur*), 174.2 (C , COOCH_3), 178.3 (C , COOH).

IR ν_{\max} (película)(cm^{-1}): 3400, 3061, 3028, 2953, 2800, 2855, 1741, 1479, 1495, 1456, 1369, 1265, 1172, 1041, 734, 700.

E.M.B.R., IE^+ , m/z , (%): 435(3) $[\text{M}]^+$, 290(50), 196(71), 153(15), 91(100).

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}$ $[\text{M}]^+$: 435.2045. Encontrado: 435.2033.

II.1.3.f. Adición de (R)-1 a 49.



Se sigue el procedimiento general **II.1.** y se utilizan las siguientes cantidades: 545 mg de (R)-1 (2.58 mmol), 1.53 mL de *n*-BuLi 1.6M y 152 mg de **28** (0.68 mmol). Tiempo de reacción: 40 minutos. Se obtienen 256 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:95/5, obteniéndose 34 mg de (-)-**107** (9%), 49 mg de (+)-**109** (12%) y 94 mg de (-)-**108** (32%) (e.d.>95). En este caso se separaron 12 mg de **110** (4%) después de una cuidadosa cromatografía.

(+)-**109**: (2*R*,3*S*, α *R*, $\alpha'*R*)-3-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-2-[(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-metil]-3-(fur-2-il)-propanoato de metilo.$

$[\alpha]_D^{20} = +10.4$ (*c* 1.00, CHCl₃).

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 0.89 (3H, d, *J*= 6.8 Hz, C(α)Me), 1.25 (3H, d, *J*= 7.0 Hz, C(α)Me'), 1.84 (1H, dd, *J*= 13.0 y 3.3 Hz, *H*-1'_A), 2.75 (1H, t, *J*= 13.0 Hz, *H*-1'_B), 3.11 (1H, AB, *J*_{AB}= 14.0 Hz, NCH_AHPh), 3.43 (1H, dt, *J*= 13.0 y 3.3 Hz, *H*-2), 3.50 (3H, s, COOCH₃), 3.59 (1H, AB, *J*_{AB}= 14.0 Hz, NCHH_BPh), 3.76 (1H, c, *J*= 7.0 Hz, C(α)H'), 3.91 (1H, AB, *J*_{AB}= 13.9 Hz, NCH_AHPh'), 3.93 (1H, d, *J*= 11.5 Hz, *H*-3), 3.93 (1H, AB, *J*_{AB}= 13.9 Hz, NCHH_BPh'), 4.14 (1H, c, *J*= 6.8 Hz, C(α)H), 5.98 (1H, d, *J*= 3.1 Hz, *H*-3-fur), 6.33 (1H, m, *H*-4-fur), 7.15-7.36 (21H, m, ArH y *H*-5-fur).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 13.3 (CH₃, C(α)Me'), 16.6 (CH₃, C(α)Me), 49.0 (CH, *C*-2), 50.8 (CH₂, NCH₂Ph'), 51.3 (CH₃, COOCH₃), 51.3 (CH₂, NCH₂Ph), 54.9 (CH₂, *C*-1'), 55.0 (CH, C(α)), 55.1 (CH, C(α ')), 58.2 (CH, *C*-3), 108.9 (CH, *C*-3-fur), 110.6 (CH, *C*-4-fur), 126.6-129.5 (CH_x20, Ar), 139.9 (C, C_{ipso}, CH₂Ph'), 140.5 (C, C_{ipso},

CH₂Ph), 141.4 (CH, C-5-fur), 141.7 (C, C_{ipso}, CHPh'), 144.4 (C, C_{ipso}, CHPh), 152.7 (C, C-2-fur), 173.8 (C, COOCH₃).

IR ν_{\max} (película)(cm⁻¹): 3061, 3028, 2969, 2944, 2851, 1738, 1651, 1603, 1495, 1452, 1373, 1263, 1208, 1150, 1125, 1074, 808, 741, 700.

E.M.B.R., FAB, m/z, (%): 587(4) [M+H]⁺, 375(12), 290(22), 224(28), 154(39), 105(100).

E.M.A.R., FAB, calculado para C₃₉H₄₃O₃N₂ [M+H]⁺: 587.3273. Encontrado: 587.3217.

110: ácido (4*R*,5*S*, α *R*)-5-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-5-(fur-2-il)-4-metoxicarbonil pentanoico.

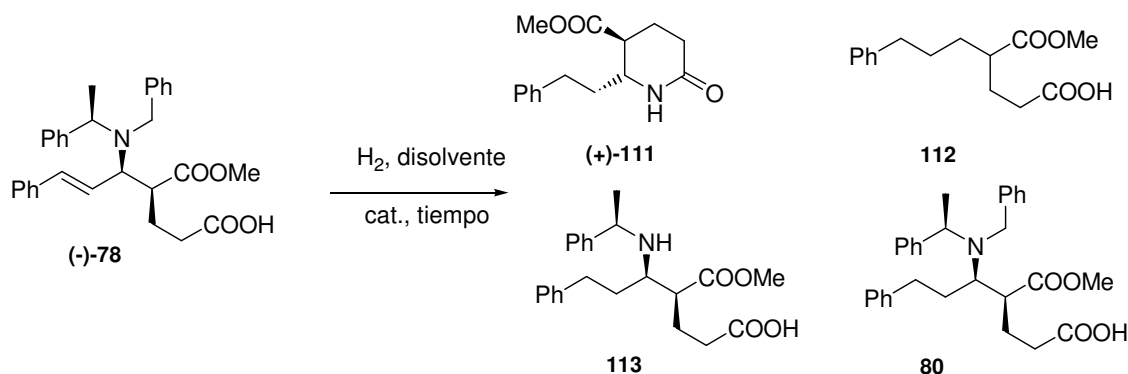
RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.00 (3H, d, *J*= 7.0 Hz, C(α)Me), 1.48-1.77 (2H, m, *H*-3), 2.21 (2H, t, *J*= 8.0 Hz, *H*-2), 3.32 (1H, dt, *J*= 10.7 y 3.5 Hz, *H*-4), 3.53 (3H, s, COOCH₃), 3.68 (1H, AB, *J*_{AB}= 13.6 Hz, NCH_AHPh), 4.05 (1H, AB, *J*_{AB}= 13.6 Hz, NCHH_BPh), 4.11 (1H, d, *J*= 10.6 Hz, *H*-5), 4.23 (1H, c, *J*= 7.0 Hz, C(α)H), 6.28 (1H, d, *J*= 3.2 Hz, *H*-3-fur) 6.48 (1H, m, *H*-4-fur), 7.33-7.50 (10H, m, ArH), 7.53 (1H, s, *H*-5-fur).

Capítulo III:

Aplicación a la síntesis de derivados de productos naturales: FEBRIFUGINA

III.1. REACCIONES DE HIDROGENOLISIS DE LOS PRODUCTOS OBTENIDOS POR REORDENAMIENTO DE IRELAND-CLAISEN Y OXIDACIÓN.

III.1.1. Hidrogenolisis de (-)-78.



Sobre una disolución de (-)-78 en el correspondiente disolvente se adiciona el catalizador (40% en peso). La mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno (52 libras/pulgada²) a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo pertinente se filtra la mezcla de reacción a través de Celita[®] y sílice, lavándose con AcOH glacial y CH₂Cl₂. Se evapora el disolvente. El residuo obtenido se disuelve en CH₂Cl₂, se lava con NaHCO₃ 10% y H₂O. La fase orgánica se deja secar sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el CH₂Cl₂. El producto obtenido se cromatografía sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1. Se obtienen los productos (+)-111, 112, 113 y 80 con los rendimientos que se muestran en la tabla.

La fase acuosa se acidula hasta pH neutro y se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se deja secar sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose el producto 112.

Tabla: Condiciones y Reactivos.

Entrada	Catalizador	disolvente	tiempo	(+)-111	112	113	80
1	Pd/C	AcOH	22h	23%	4%	19%	—
2	Pd/C	AcOH	25h	28%	—	18%	—
3	Pd/C	AcOH	16h	16%	2%	19%	—
4	Pd/C	AcOEt	24h	13%	—	15%	—
5	Pd(OH) ₂ /C	AcOEt	19h	44%	—	—	41%
6	Pd/C	MeOH	71h 15min	29%	—	32%	—

(+)-111: (5*S*,6*R*)-6-(2-feniletil)-5-metoxicarbonil-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_D^{20} = +40.8$ (c 1.20, CHCl₃).

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.76-1.92 (2H, m, *H-1'*), 1.97-2.11 (2H, m, *H-4*), 2.35 (1H, ddd, *J*= 18.0, 10.0 y 6.4 Hz, *H-3_{ax}*), 2.48 (1H, ddd, *J*= 18.0, 5.8 y 4.6 Hz, *H-3_{ec}*), 2.55 (1H, ddd, *J*= 10.0, 8.4 y 3.8 Hz, *H-5*), 2.63 (1H, ddd, *J*= 13.8, 10.2 y 6.2 Hz, *H-2'_B*), 2.77 (1H, ddd, *J*= 13.8, 10.5 y 5.6 Hz, *H-2'_A*), 3.72 (3H, s, COOCH₃), 3.77 (1H, m, *H-6*), 6.52 (1H, s, NH), 7.16-7.31 (5H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 23.6 (CH₂, *C-4*), 30.1 (CH₂, *C-3*), 31.4 (CH₂, *C-1'*), 37.4 (CH₂, *C-2'*), 44.3 (CH, *C-5*), 52.5 (CH₃, COOCH₃), 53.9 (CH, *C-6*), 126.6-128.9 (CHx5, Ar), 140.8 (C, *C_{ipso}*), 171.8 (C, COOCH₃), 173.4 (C, *C-2*).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3208, 3062, 3027, 2951, 1734, 1663, 1496, 1455, 1436, 1409, 1378, 1314, 1274, 1227, 1201, 1168.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₁₅H₂₀NO₃: 262.1365. Encontrado: 262.1444.

COSY, nOe.

112: ácido 4-carboximetil-7-fenil heptanoico.

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.45-1.55 (1H, m, *H-5_B*), 1.61 (2H, t_{ap}, *J*= 7.4 Hz, *H-6*), 1.65-1.75 (1H, m, *H-5_B*), 1.83-1.86 (1H, m, *H-3_B*), 1.87-1.95 (1H, m, *H-3_A*), 2.32 (2H, m, *H-2*), 2.44 (1H, m, *H-4*), 2.60 (2H, t, *J*= 7.4 Hz, *H-7*), 3.66 (3H, s, COOCH₃), 7.14-7.30 (5H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 27.4 (CH₂, *C-3*), 29.6 (CH₂, *C-7*), 32.1 (CH₂, *C-5*), 32.4 (CH₂, *C-6*), 35.9 (CH₂, *C-2*), 44.8 (CH, *C-4*), 51.8 (CH₃, COOCH₃), 125.8-129.2 (CHx5, Ar), 142.2 (C, *C_{ipso}*), 176.3 (C, COOCH₃), 178.5 (C, COOH).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3027, 2930, 2858, 1734, 1710, 1435, 1206, 1162, 700.

COSY.

113: ácido (4*S*,5*R*, α *R*)-5-(*N*- α -metilbencilamina)-7-fenil-4-metoxicarbonil-heptanoico.

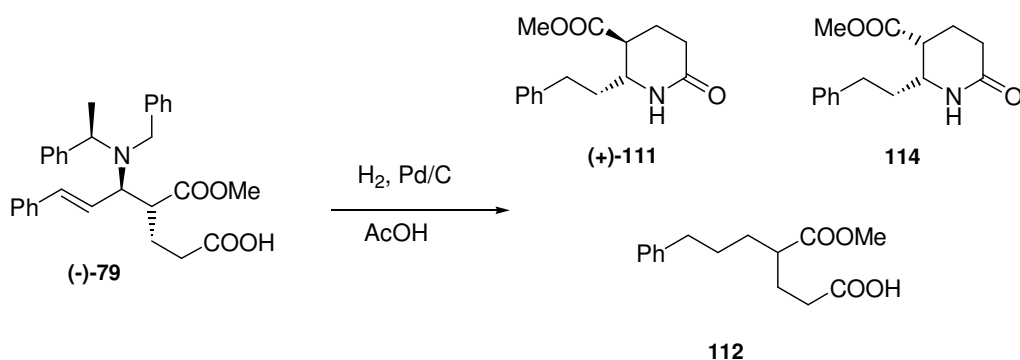
RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.35 (3H, d, *J*= 6.4 Hz, C(α)Me), 1.60-1.64 (2H, m, *H-3_B* y *H-6_A*), 1.97-2.01 (2H, m, *H-3_A* y *H-6_B*), 2.03-2.36 (3H, m, *H-2* y *H-4*), 2.51-2.60 (1H, m, *H-5*), 2.69-2.82 (2H, m, *H-7*), 3.18 (1H, s_{ancho}, NH), 3.69 (3H, s, COOCH₃), 3.93 (1H, c, *J*= 6.4 Hz, C(α)Me), 6.95-7.35 (10H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 23.4 (CH₃, C(α)Me), 23.6 (CH₂, *C-3*), 30.0 (CH₂, *C-7*), 32.5 (CH₂, *C-6*), 33.7 (CH₂, *C-2*), 45.9 (CH, *C-4*), 52.2 (CH₃, COOCH₃), 57.0 (CH,

$C(\alpha)$, 57.2 (CH, C-5), 126.1-129.1 (CH_x10, Ar), 140.1 (C, C_{ipso}), 141.4 (C, C_{ipso}'), 174.1 (C, COOCH₃), 177.5 (C, COOH).

IR ν_{\max} (película) (cm⁻¹): 3398, 3027, 2928, 2855, 1733, 1636, 1603, 1455, 1437, 1205, 1162, 701.

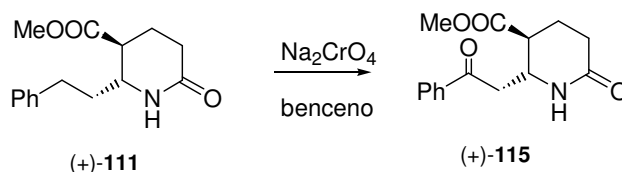
III.1.2. Hidrogenolisis de (-)-79.



Sobre una disolución 95 mg de (-)-79 (0.2 mmoles) en 1 mL de AcOH glacial se adicionan 38 mg de Pd/C (10%) (40% en peso). La mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno (52 libras/pulgada²) a temperatura ambiente durante 20 horas. A continuación se filtra a través de Celita[®] y sílice, lavándose con AcOH glacial y CH₂Cl₂. Se evapora el disolvente y el residuo obtenido se disuelve en CH₂Cl₂ y se lava con NaHCO₃ 10% y H₂O. La fase orgánica se deja secar sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el CH₂Cl₂ obteniéndose 39 mg que se cromatografian sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1. Se obtienen 8 mg de (+)-111/114 (1/1) (15%).

La fase acuosa se acidula hasta pH neutro y se extrae con CH₂Cl₂. La fase orgánica se deja secar sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 10 mg de 112 (18%).

III.1.3. Oxidación bencílica de (+)-111.



Sobre una disolución de 25 mg de (+)-111 (0.10 mmoles) en 1 mL de benceno seco se adicionan 91 g de Na₂CrO₄, 28 mg de NaOAc, 0.5 mL de AcOH glacial y 0.5 mL de Ac₂O. Se mantiene agitación a t.a. bajo atmósfera anhidra durante 22 horas. A

continuación se deja que la reacción alcance t.a. y se añade hielo manteniendo agitación 30 minutos. La mezcla se extrae con éter y se lava con NaHCO₃ (5%) y H₂O. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 23 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1. Se obtienen 7 mg de (+)-**115** (26%) y se recuperan 10 mg de material de partida sin reaccionar.

(+)-**115**: (5*S*,6*R*)-6-(2-fenoxietil)-5-metoxicarbonil-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_D^{20} = +0.7$ (*c* 1.40, CHCl₃).

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 2.13-2.20 (2H, m, *H*-4), 2.40-2.43 (1H, m, *H*-3_{ax}), 2.50-2.53 (1H, m, *H*-3_{ec}), 2.62-2.64 (1H, m, *H*-5), 3.08 (1H, dd, *J*= 17.7 y 10.1 Hz, *H*-1'_B), 3.42 (1H, dd, *J*= 17.7 y 2.4 Hz, *H*-1'_A), 3.79 (3H, s, COOCH₃), 4.38 (1H, m, *H*-6), 6.47 (1H, s, *NH*), 7.49-7.97 (5H, m, *ArH*).

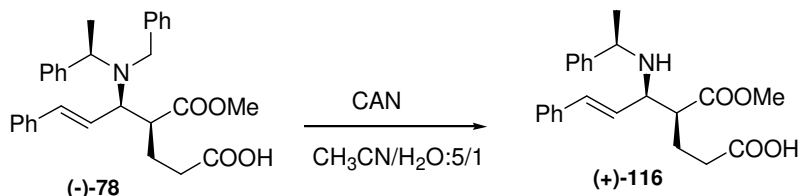
RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 23.9 (CH₂, *C*-4), 30.5 (CH₂, *C*-3), 44.5 (CH₂, *C*-1'), 44.5 (CH, *C*-5), 50.2 (CH, *C*-6), 52.7 (CH₃, COOCH₃), 128.3-134.2 (CH_{x5}, *Ar*), 136.3 (C, *C*_{ipso}), 170.7 (C, COOCH₃), 172.9 (C, *C*-2), 198.0 (C, *C*-2').

IR ν_{máx} (película) (cm⁻¹): 3583, 2959, 2920, 2850, 1735, 1664, 1657, 1449, 1369, 1269, 1215, 1167, 1075, 1025.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₁₅H₁₇NO₄Na: 298.1050. Encontrado: 298.1040.

III.2. REACCIONES DE CICLACIÓN DE LOS PRODUCTOS OBTENIDOS POR REORDENAMIENTO DE IRELAND-CLAISEN.

III.2.1. Reacción con CAN de (-)-78.



Se disuelven 687 mg de (-)-78 (1.45 mmol) en 36 mL de la mezcla CH₃CN/H₂O: 5/1. Posteriormente se añaden 3.20 g de CAN (5.48 mmol). Se mantiene agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Transcurridos 30 minutos se para la reacción añadiendo 45 mL de NaHCO₃ saturado. Se mantiene agitación 30 minutos.

Se extrae la mezcla de reacción con AcOEt. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 635 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1. Se obtienen 540 mg de (+)-116 (98%).

(+)-116: ácido (*E,4S,5R,αR*)-5-(*N*-α-metilbencilamino)-7-fenil-4-metoxicarbonil-hept-6-enoico.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.3$ (*c* 0.47, CHCl₃).

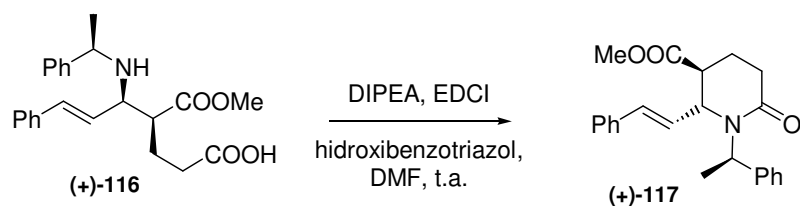
RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.47 (3H, d, *J*= 6.6 Hz, C(α)*Me*), 1.85-1.95 (1H, m, *H*-3*a*), 2.00-2.09 (1H, m, *H*-3*b*), 2.29-2.46 (2H, m, *H*-2), 2.99 (1H, dt, *J*= 10.8 y 5.6 Hz, *H*-4), 3.64 (3H, s, COOCH₃), 3.72 (1H, dd, *J*= 9.2 y 5.6 Hz, *H*-5), 4.05 (1H, c, *J*= 6.6 Hz, C(α)*H*), 6.05 (1H, dd, *J*= 16.0 y 9.2 Hz, *H*-6), 6.47 (1H, d, *J*= 16.0 Hz, *H*-7), 7.19-7.37 (10H, m, Ar*H*).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 21.4 (CH₃, C(α)*Me*), 25.0 (CH₂, *C*-3), 33.0 (CH₂, *C*-2), 48.2 (CH, *C*-4), 52.1 (CH₃, COOCH₃), 56.3 (CH, C(α)), 60.9 (CH, *C*-5), 126.2 (CH, *C*-6), 126.9-129.0 (CHx10, Ar), 134.9 (CH, *C*-7), 136.4 (C, *C*_{ipso}), 143.0 (C, *C*_{ipso}'), 174.5 (C, COOCH₃), 177.6 (C, COOH).

IR ν_{máx} (película) (cm⁻¹): 2951, 1364, 1735, 1619, 1561, 1451, 1418, 1401, 1304, 1208, 1168, 751.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₂₃H₂₈NO₄: 382.2013. Encontrado: 382.2021.

III.2.2. Reacción de ciclación de (+)-116.



Se disuelven 198 mg de (+)-116 (0.52 mmol) en 3 mL de DMF. Posteriormente se añaden 0.18 mL de DIPEA (1.04 mmol), 155 mg de hidroxibenzotriazol (1.14 mmol) y 219 mg de EDCI (1.14 mmol). Se mantiene agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 18 horas. Se evapora la DMF y posteriormente se añade H₂O y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con H₂O y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 210 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:8/2. Se obtienen 183 mg de (+)-117 (97%).

(+)-117: (5*S*,6*R*, α *R*)-6-(2-fenilvinil)-5-metoxicarbonil-1-(*N*- α -metilbencil) piperidin-2-ona.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22.7$ (*c* 1.41, CHCl₃).

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.52 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, C(α)Me), 2.04-2.09 (2H, m, *H*-4), 2.53 (1H, ddd, *J* = 18.4, 7.2 y 4.1 Hz, *H*-3*a*), 2.64 (1H, dd, *J* = 7.0 y 4.1 Hz, *H*-5), 2.77 (1H, ddd, *J* = 18.4, 9.2 y 8.2 Hz, *H*-3*b*), 3.35 (3H, s, COOCH₃), 4.34 (1H, dt, *J* = 7.0 y 1.6 Hz, *H*-6), 6.03 (1H, c, *J* = 7.2 Hz, C(α)H), 6.19 (1H, dd, *J* = 16.0 y 7.0 Hz, *H*-1'), 6.40 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, *H*-2'), 7.26-7.37 (10H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 17.5 (CH₃, C(α)Me), 18.8 (CH₂, C-4), 29.4 (CH₂, C-3), 44.7 (CH, C-5), 52.2 (CH, C(α)), 52.2 (CH₃, COOCH₃), 56.3 (CH, C-6), 126.7-129.0 (CH_x10, Ar), 130.8 (CH, C-1'), 132.1 (CH, C-2'), 136.1 (C, C_{ipso}), 140.3 (C, C_{ipso}'), 169.9 (C, C-2), 172.1 (C, COOCH₃).

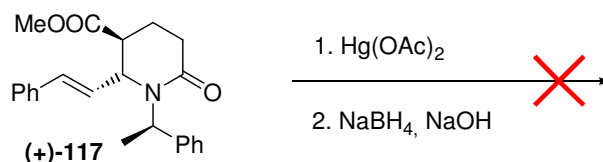
IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3029, 2951, 1735, 1636, 1450, 1437, 1411, 1362, 1307, 1226, 1208, 1170.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₂₃H₂₅NO₃Na: 386.1727. Encontrado: 386.1715.

III.3. SÍNTESIS DE PRECURSOR DE (+)-FEBRIFUGINA.

- **RUTA A: Intentos de hidroxilación de (+)-117.**

III.3.1. Reacción con mercurio II



Sobre una disolución de (+)-117 en una mezcla de THF/H₂O:1/1 se adiciona el Hg(OAc)₂ observándose como la disolución adquiere un color amarillento. La mezcla se mantiene con agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte tras lo que se añade NaOH 3M y NaBH₄ 0.5 M en NaOH 3M. Se mantiene agitación durante 30 minutos y la mezcla de reacción se extrae con éter. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se recupera el material de partida (+)-117 sin reaccionar.

Tabla: Condiciones y reactivos.

Entrada	(+)-117/mg	THF/H ₂ O/mL	Hg(OAc) ₂ /mg	NaOH 3M/mL	NaBH ₄ 0.5M/mL	t
1	19	0.15	49	0.15	0.15	4 d 5h
2	18	0.15	47	0.15	0.15	6d

III.3.2. Reacción con H₂SO₄ y H₂O.

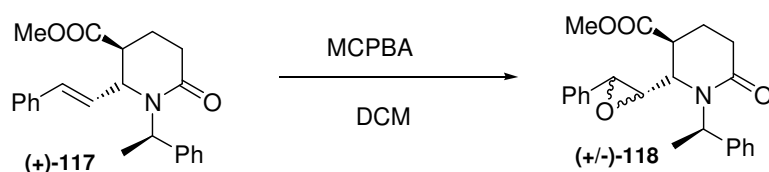


Sobre una disolución de (+)-117 en el correspondiente disolvente se adiciona el disolvente y el H₂SO₄ concentrado (ver condiciones en la tabla). Se mantiene agitación y transcurrido el tiempo pertinente se añade NaOH hasta pH± 6,7. La mezcla de reacción se extrae con AcOEt y se lava con NaCl saturado. La fase orgánica se deja secar sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se recupera el material de partida sin reaccionar.

Tabla: Condiciones y reactivos.

Entrada	(+)-117/mmol	disolvente	T ^a	tiempo
1	0.076	H ₂ O (0.5 mL)/MeOH	t.a.	1h 30 min
2	0.054	H ₂ O (0.5 mL)/THF	t.a.	22h 40 min
3	0.028	MeOH (0.5 mL)/H ₂ O	t.a.	23h
4	0.061	H ₂ O (0.5 mL)	60°C	17h 30 min

III.3.3. Funcionalización de la posición bencílica de (+)-117 por epoxidación.

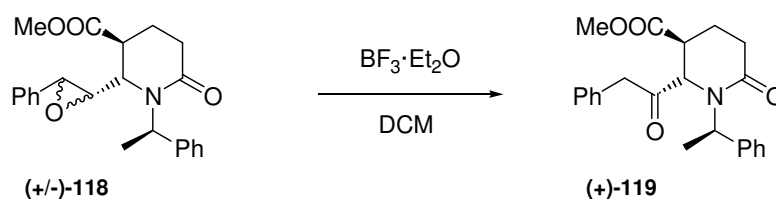


Se disuelven 40 mg de (+)-117 (0.11 mmol) en 0.6 mL de DCM. Posteriormente se añaden 23 mg de MCPBA (0.13 mmol). Se mantiene agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 24h. Transcurrido este tiempo se disuelve la mezcla de reacción en AcOEt y se añade H₂O. Se extrae con AcOEt y se lava la fase orgánica con tiosulfato sódico, NaHCO₃ 5% y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 52 mg que se cromatografian sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt: 8/2. Se obtienen 22 mg de la mezcla de epóxidos (+/-)-118 (54%).

(+/-)-118: (5*S*,6*S*, α *R*)-6-(2-fenil-oxiranyl)-5-metoxicarbonil-1-(*N*- α -metilbencil) piperidin-2-ona.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.48 (3H, d, J = 7.1 Hz, C(α)Me), 2.13-2.28 (2H, m, *H*-3), 2.45-2.64 (1H, m, *H*-4*a*), 2.69-2.89 (1H, m, *H*-4*b*), 3.00 (2H, m, *H*-2' y *H*-1'), 3.47 (1H, m, *H*-5), 3.44 (3H, s, COOCH₃), 3.67 (1H, d, J = 1.6 Hz, *H*-6), 5.97 (1H, c, J = 7.1 Hz, C(α)H), 7.26-7.40 (10H, m, ArH).

III.3.4. Apertura del epóxido (+/-)-118.



Se disuelven 20 mg de (+/-)-**118** (0.05 mmol) en 0.7 mL de DCM. Se añaden 9 mg de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.06 mmol). Se mantiene agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 20 minutos. Se añade H_2O y se extrae con éter. La fase orgánica se lava con NaHCO_3 5% y NaCl saturado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 23 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt: 8/2. Se obtienen 16 mg de (+)-**119** (84%).

(+)-**119**: (5*S*,6*S*, α *R*)-6-(1-fenoxietil)-5-metoxicarbonil-1-(*N*- α -metilbencil)piperidin-2-ona.
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +152.0$ (*c* 0.92, CHCl_3).

RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 1.02 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 1.63-1.73 (1H, m, *H*-4*a*), 1.97-2.04 (1H, m, *H*-4*b*), 2.42 (1H, ddd, $J = 17.7, 7.7$ y 4.8 Hz, *H*-3*a*), 2.65 (1H, dt, $J = 17.7$ y 8.0 Hz, *H*-3*b*), 2.79-2.85 (1H, m, *H*-5), 3.28 (3H, s, COOCH_3), 3.55 (1H, AB, $J_{\text{AB}} = 14.4$ Hz, *H*-2'*A*), 3.68 (1H, AB, $J_{\text{AB}} = 14.4$ Hz, *H*-2'*B*), 4.45 (1H, *Sancho*, *H*-6), 5.99 (1H, c, $J = 7.3$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 6.95 (2H, dd, $J = 6.5$ y 2.8 Hz, *ArH*), 7.24-7.40 (8H, m, *ArH*).

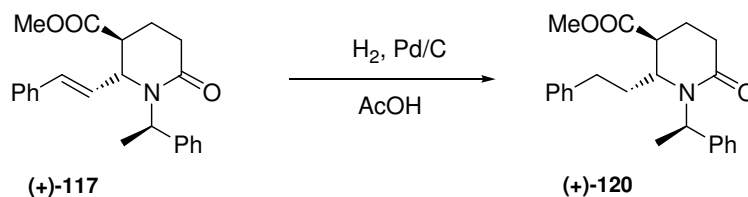
RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 15.8 (CH_3 , $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 19.4 (CH_2 , *C*-4), 28.9 (CH_2 , *C*-3), 39.3 (CH , *C*-5), 46.9 (CH_2 , *C*-2'), 50.8 (CH , $\text{C}(\alpha)$), 52.6 (CH_3 , COOCH_3), 60.3 (CH , *C*-6), 127.8-129.8 (CH_x10 , *Ar*), 132.9 (C , C_{ipso}), 139.8 (C , C_{ipso}), 170.0 (C , COOCH_3), 171.1 (C , *C*-2), 205.0 (C , *C*-1').

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 2952, 1736, 1638, 1437, 1410, 1300, 1228, 1180, 1051.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}$: 402.1676. Encontrado: 402.1672.

• **RUTA B:**

III.3.5. Reacción de hidrogenolisis de (+)-117.



Sobre una disolución de 33 mg (0.09 mmol) de (+)-117 en AcOH se adicionan 13 mg del catalizador, Pd/C (40% en peso). La mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno (52 libras/pulgada²) a temperatura ambiente. Transcurridas 18 horas se filtra la mezcla de reacción a través de Celita[®] y sílice, lavándose con AcOH glacial y CH₂Cl₂. Se evapora el disolvente. El residuo obtenido se disuelve en CH₂Cl₂, se lava con NaHCO₃ 10% y H₂O. La fase orgánica se deja secar sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 30 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:8/2, obteniéndose el producto hidrogenado (+)-120 (89%).

(+)-120: (5*S*,6*R*, α *R*)-6-(2-feniletíl)-5-metoxicarbonil-1-(*N*- α -metilbencil) piperidin-2-ona.
 $[\alpha]_D^{20} = +12.1$ (*c* 1.47, CHCl₃).

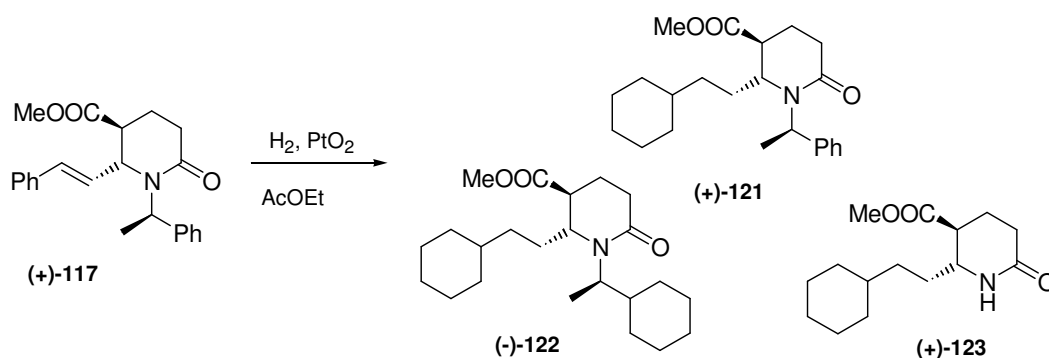
RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.43 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, C(α)Me), 1.97-2.17 (4H, m, *H*-1' y *H*-4), 2.40-2.53 (2H, m, *H*-3), 2.64-2.75 (3H, m, *H*-2' y *H*-5), 3.23 (3H, s, COOCH₃), 3.57 (1H, d, *J* = 10.5 Hz, *H*-6), 5.82 (1H, c, *J* = 7.2 Hz, C(α)Me), 7.08-7.35 (10H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 17.6 (CH₃, C(α)Me), 18.6 (CH₂, *C*-4), 29.2 (CH₂, *C*-3), 32.7 (CH₂, *C*-1'), 37.7 (CH₂, *C*-2'), 40.5 (CH, *C*-5), 52.1 (CH, C(α)), 52.3 (CH₃, COOCH₃), 53.5 (CH, *C*-6), 126.6-128.9 (CH_x10, Ar), 140.3 (C, *C*_{ipso}), 140.6 (C, *C*_{ipso}'), 170.1 (C, COOCH₃), 173.1 (C, *C*-2).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 2951, 1736, 1638, 1496, 1453, 1365, 1300, 1197, 1175.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₂₃H₂₇NO₃Na: 388.1883. Encontrado: 388.1872.

III.3.6. Reacción de hidrogenación de (+)-117.



Sobre una disolución de 138 mg (0.38 mmoles) de (+)-117 en 18 mL de AcOEt se adicionan 53 mg (40% en peso) de PtO₂ y la mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 14 horas y 30 minutos. A continuación se filtra a través de Celita[®], se lava con AcOEt y se evapora el disolvente, obteniéndose 116 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” con Hex/AcOEt:9/1. Se obtienen 16 mg de 43.5 mg de (+)-121 (31%), (-)-122 (11%), y 9 mg de (+)-123 (9%).

Cuando se realiza esta reacción bajo las mismas condiciones durante 30 minutos se obtiene el producto de hidrogenación del doble enlace (+)-120 con un 79% de rendimiento.

(+)-121: (5*S*,6*R*, α *R*)-6-(2-ciclohexil-etil)-5-metoxicarbonil-1-(*N*- α -metilbencil)-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_D^{20} = +13.7$ (*c* 1.06, CHCl₃).

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.06-1.26 (8H, m, *C_y*), 1.60 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, *C*(α)*Me*), 1.63-1.84 (7H, m, *H*-1', *H*-2' y *C_y*), 1.92-2.00 (1H, m, *H*-4*a*), 2.05-2.15 (1H, m, *H*-4*b*), 2.43 (1H, ddd, *J* = 18.0, 8.3 y 4.4 Hz, *H*-3*a*), 2.62-2.72 (2H, m, *H*-5 y *H*-3*b*), 3.27 (3H, s, COOCH₃), 3.47 (1H, dt, *J* = 10.9 y 2.2 Hz, *H*-6), 5.84 (1H, c, *J* = 7.2 Hz, *C*(α)*Me*), 7.26-7.36 (5H, m, *ArH*).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 17.8 (CH₃, *C*(α)*Me*), 18.3 (CH₂, *C*-4), 26.4 (CH₂, *C_y*), 26.5 (CH₂, *C_y*), 26.8 (CH₂, *C_y*), 29.2 (CH₂, *C_y*), 33.3 (CH₂, *C*-1'), 33.4 (CH₂, *C*-2'), 33.7 (CH₂, *C_y*), 34.3 (CH₂, *C*-3), 37.7 (CH, *C*-5), 40.4 (CH, *C_y*), 52.1 (CH₃, COOCH₃), 52.5 (CH, *C*(α)), 55.0 (CH, *C*-6), 127.7-128.5 (CH_{x5}, *Ar*), 170.0 (C, COOCH₃), 173.3 (C, *C*-2).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3256, 2923, 2850, 2241, 1737, 1640, 1496, 1449, 1362, 1334, 1300, 1174, 1137, 1073, 1029, 999, 914, 783, 733.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₂₃H₃₃NO₃Na: 394.2353. Encontrado: 394.2371.

(-)-**122**: (5*S*,6*R*, α *R*)-6-(2-ciclohexil-etil)-5-metoxicarbonil-1-(*N*- α -metilciclohexil)-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -24.7$ (*c* 0.97, CHCl₃).

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.13-1.25 (13H, m, 2Cy y C(α)Me), 1.45-1.56 (2H, m, Cy), 1.60-1.79 (14H, m, 2Cy, *H*-1' y *H*-2'), 1.95-2.04 (1H, m, *H*-4a), 2.07-2.14 (1H, m, *H*-4b), 2.32-2.39 (1H, m, *H*-3a), 2.45-2.53 (1H, m, *H*-3b), 2.77 (1H, *S*_{ancho}, *H*-5), 3.49-3.46 (2H, m, *H*-6 y C(α)Me), 3.70 (3H, s, COOCH₃).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 16.2 (CH₃, C(α)Me), 18.9 (CH₂, *C*-4), 26.3-26.8 (CH₂x6, Cy), 29.8 (CH₂, *C*-3), 31.0 (CH₂, Cy), 31.3 (CH₂, Cy), 32.8 (CH₂, Cy), 33.4 (CH₂, Cy), 34.5 (CH₂, *C*-1'), 37.8 (CH, *C*-5), 40.4 (CH, Cy), 41.2 (CH, Cy'), 52.4 (CH₃, COOCH₃), 57.1 (CH, C(α)), 59.0 (CH, *C*-6), 170.2 (C, COOCH₃), 174.0 (C, *C*-2).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 2923, 2851, 1737, 1643, 1449, 1193, 1175, 700.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₂₃H₃₉NO₃Na: 400.2822. Encontrado: 400.2828.

(+)-**123**: (5*S*,6*R*)-6-(2-ciclohexil-etil)-5-metoxicarbonil-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18.7$ (*c* 0.50, CHCl₃).

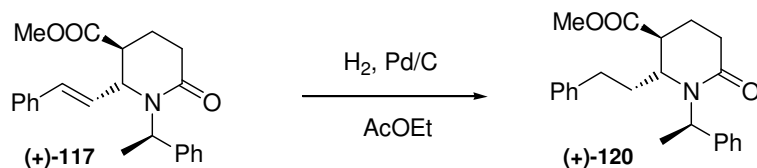
RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.12-1.31 (6H, m, Cy), 1.38-1.58 (2H, m, *H*-2'), 1.58-1.76 (6H, m, *H*-1' b y Cy), 1.95-2.11 (3H, m, *H*-4 y *H*-1' a), 2.28-2.38 (1H, m, *H*-3b), 2.43-2.52 (2H, m, *H*-5 y *H*-3a), 3.64-3.71 (1H, m, *H*-6), 3.73 (3H, s, COOCH₃), 5.81 (1H, *S*_{ancho}, NH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 23.9 (CH₂, *C*-4), 26.4 (CH₂, Cy), 26.5 (CH₂, Cy), 26.7 (CH₂, Cy), 30.2 (CH₂, *C*-1'), 32.6 (CH₂, Cy), 32.9 (CH₂, *C*-2'), 33.2 (CH₂, *C*-3), 33.7 (CH₂, Cy), 37.7 (CH, *C*_{ipso}), 44.6 (CH, *C*-5), 52.4 (CH₃, COOCH₃), 54.5 (CH, *C*-6), 171.4 (C, COOCH₃), 173.6 (C, *C*-2).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3410, 2923, 2851, 1736, 1666, 1449, 1375, 1262, 1149, 1169.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₁₅H₂₅NO₃Na: 290.1727. Encontrado: 290.1738.

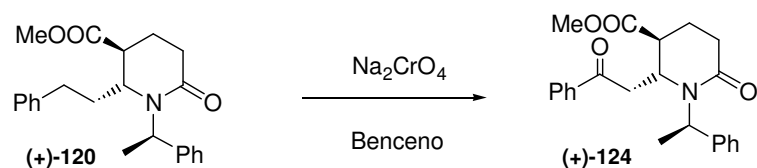
III.3.7. Reacción de hidrogenación de (+)-117.



Sobre una disolución de 559 mg (1.54 mmoles) de (+)-117 en 30 mL de AcOEt se adicionan 224 mg (40% en peso) de Pd/C y la mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. A continuación se filtra a través de Celita[®], lavándose con AcOEt y se evapora el disolvente, obteniéndose 556 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” con Hex/AcOEt:9/1. Se obtienen 524 mg de (+)-120 (93%).

○ RUTA B.1

III.3.8. Reacción de oxidación bencílica de (+)-120.



Sobre una disolución de 524 mg (1.46 mmoles) de (+)-120 en 21.8 mL de benceno seco se adicionan 1.37 g de Na₂CrO₄, 420 mg de NaOAc, 10.9 mL de AcOH glacial y 10.9 mL de Ac₂O. Se mantiene agitación a 50 °C bajo atmósfera anhidra durante 2 horas y 40 minutos. A continuación se deja que la reacción alcance t.a. y se añade hielo manteniendo agitación 30 minutos. La mezcla se extrae con éter y se lava con NaHCO₃ (5%) y H₂O. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 490 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt: 9/1. Se obtienen 237 mg de (+)-124 (43%) y se recuperan 228 mg de (+)-120 (44%).

(+)-124: (5*S*,6*R*, α *R*)-6-(2-fenoxietil)-5-metoxicarbonil-1-(*N*- α -metilbencil)-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_D^{20} = +41.1$ (*c* 1.07, CHCl₃).

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.60 (3H, d, *J* = 7.3 Hz, C(α)Me), 1.96-2.05 (1H, m, *H*-4*a*), 2.11-2.21 (1H, m, *H*-4*b*), 2.50 (1H, ddd, *J* = 18.2, 8.3 y 3.9 Hz, *H*-3*a*), 2.68-2.80 (2H, m, *H*-3*b* y *H*-1'*a*), 3.26 (3H, s, COOCH₃), 3.37-3.41 (2H, m, *H*-5 y *H*-1'*b*), 4.52 (1H,

dt, $J= 9.3$ y 2.6 Hz, $H-6$), 5.86 (1H, c, $J= 7.3$ Hz, $C(\alpha)Me$), $7.26-7.35$ (5H, m, ArH), 7.49 (1H, t, $J= 7.5$ Hz, ArH_{para}), 7.60 (2H, dt, $J= 7.5$ y 8.5 Hz, ArH_{meta}), 7.90 (2H, d, $J= 8.5$ Hz, ArH_{orto}).

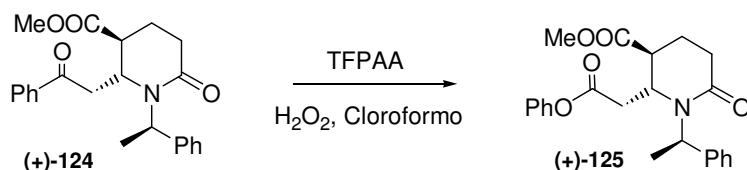
RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, $CDCl_3$): 17.7 (CH_3 , $C(\alpha)Me$), 18.5 (CH_2 , $C-4$), 29.2 (CH_2 , $C-3$), 42.0 (CH , $C-5$), 44.2 (CH_2 , $C-1'$), 51.9 (CH , $C(\alpha)$), 52.3 (CH , $C-6$), 53.0 (CH_3 , $COOCH_3$), $127.8-134.1$ (CH_{x10} , Ar), 136.5 (C, C_{ipso}), 140.3 (C, C_{ipso}), 170.0 (C, $COOCH_3$), 172.2 (C, $C-2$), 197.0 (C, $C-2'$).

IR $\nu_{m\acute{a}x}$ (película) (cm^{-1}): 2953 , 1735 , 1684 , 1637 , 1597 , 1581 , 1448 , 1413 , 1351 , 1300 , 1210 , 1176 , 1064 , 1000 , 756 .

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $C_{23}H_{25}NO_4Na$: 402.1676 . Encontrado: 402.1656 .

III.3.9. Intentos de Baeyer-Villiger de (+)-124.

• Reacción con TFPAA.



Se añaden 0.43 mL de ATFA sobre cloroformo a $0^\circ C$. Posteriormente se añaden 0.057 mL de H_2O_2 bajo atmósfera de argón y una disolución de (+)-**124** (0.076 mmol) en cloroformo. Se mantienen agitación a $50^\circ C$ bajo atmósfera inerte durante 50 horas. Se adiciona Na_2SO_3 saturado a $0^\circ C$. La mezcla de reacción se extrae con DCM y se lava con H_2O . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 21 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt: 9/1. Se obtienen 5 mg de (+)-**125** (17%).

(+)-125: (5*S*,6*R*, α *R*)-6-(2-fenoxicarbonilmetil)-5-metoxycarbonil-1-(*N*- α -metilbencil)-piperidin-2-ona

$[\alpha]_D^{20} = +29.7$ (c 0.87 , $CHCl_3$).

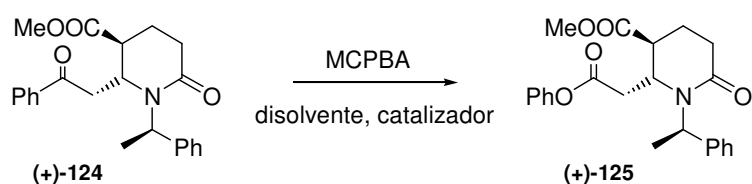
RMN 1H δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 1.68 (3H, d, $J= 7.30$ Hz, $C(\alpha)Me$), $2.13-2.30$ (2H, m, $H-4$), 2.49 (1H, ddd, $J= 18.2$, 7.8 y 4.7 Hz, $H-3a$), 2.73 (1H, dt, $J= 18.2$ y 8.2 Hz, $H-3b$), $2.87-2.90$ (1H, m, $H-1'b$), 2.89 (1H, dd, $J= 15.8$ y 10.4 Hz, $H-5$), 3.05 (1H, dd, $J= 15.8$ y 3.2 Hz, $H-1'a$), 3.27 (3H, s, $COOCH_3$), 4.27 (1H, dt, $J= 10.4$ y 3.2 Hz, $H-6$), 5.88 (1H, c, $J= 7.3$ Hz, $C(\alpha)Me$), $7.03-7.45$ (10H, m, ArH).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 17.6 (CH_3 , $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 18.6 (CH_2 , C-4), 29.3 (CH_2 , C-3), 40.9 (CH_2 , $\text{C-1}'$), 42.0 (CH , C-5), 51.5 (CH , $\text{C}(\alpha)$), 52.3 (CH_3 , COOCH_3), 53.0 (CH , C-6), 121.5-129.7 (CH_x10 , Ar), 140.0 (C , C_{ipso}), 150.4 (C , C_{ipso}), 169.0 (C , COOCH_3), 170.0 (C , COOCH_3), 172.2 (C , C-2).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 2926, 2854, 1736, 1638, 1458, 1376, 1195, 1165, 1141, 700.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{Na}$: 418.1625. Encontrado: 418.1612.

● **Reacción con MCPBA.**

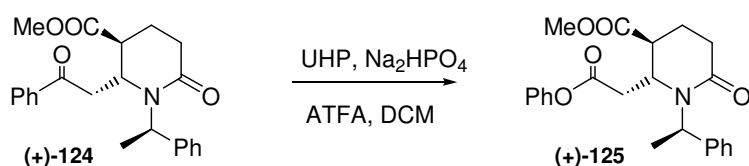


Sobre una disolución de (+)-**124** en el disolvente pertinente se adiciona el MCPBA y el catalizador. Se mantiene agitación durante un período de tiempo concreto. Pasado este tiempo se añade NaHCO_3 (10%). La mezcla se extrae con DCM y se lava con H_2O . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente recuperándose principalmente el material de partida y una pequeña cantidad de (+)-**125**.

Tabla: Condiciones y Reactivos.

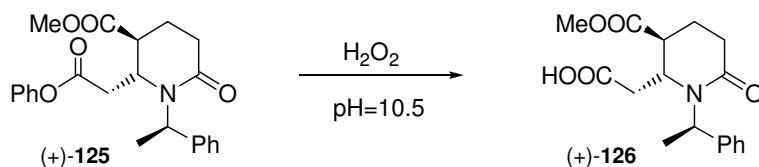
Entrada	(+)-124/mmol	Disolvente	Catalizador	Tiempo	T ^a	(+)-125/(%)
1	0.017	cloroformo	—	7 días	t.a.	2
2	0.023	DCM	NaHCO_3	30 días	t.a.	3
3	0.019	DCM	Na_2CO_3	30 días	t.a.	3
4	0.023	cloroformo	—	5h 30 min	50°C	5

● **Reacción con UHP.**



Sobre una disolución de 164 mg (0.45 mmol) de (+)-**124**, 677 mg de UHP (7.20 mmol) y 888 mg de Na₂HPO₄ (6.25 mmol) en 12 mL de DCM se adicionan 1.7 mL de ATFA a 0°C bajo atmósfera de argón. Se mantiene agitación a 50 °C durante 3 horas y 30 minutos. Transcurrido ese tiempo se añade Na₂SO₃ saturado a 0°C. La mezcla de reacción se extrae con AcOEt y se lava con NaHCO₃ (5%), H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 150 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt: 9/1. Se obtienen 69 mg de (+)-**125** (39%) y se recuperan 72 mg de (+)-**124** (44%).

III.3.10. Hidrólisis del éster fenílico de (+)-125.



Se disuelven 18 mg (0.05 mmol) de (+)-**125** en 2.2 mL de acetona y se adicionan 0.55 mL de NaOH 0.1 M (0.06 mmol). Se mantiene agitación a t.a. bajo atmósfera inerte durante 1 hora y 30 minutos. Transcurrido este tiempo se añade 1 mL de NH₄Cl saturado y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 15 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:8/2 obteniéndose 6.3 mg de (+)-**126** (43%) y recuperándose 5.4 mg de (+)-**125** (30%).

(+)-**126**: (5*S*,6*R*, α *R*)-6-(carboximetil)-5-metoxicarbonil-1-(*N*- α -metilbencil)-piperidin-2-ona

pf: 184°C.

$[\alpha]_D^{20} = +43.0$ (*c* 1.08, CHCl₃).

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.63 (3H, d, *J*= 7.2 Hz, C(α)Me), 2.00-2.08 (1H, m, *H*-4*a*), 2.11-2.17 (1H, m, *H*-4*b*), 2.48 (1H, ddd, *J*= 18.3, 8.2 y 4.4 Hz, *H*-3*a*), 2.65-2.75

(2H, m, *H-3b* y *H-1'a*), 2.76-2.86 (2H, m, *H-1'b* y *H-5*), 3.28 (3H, s, COOCH₃), 4.17 (1H, dt, *J* = 10.1 y 2.4 Hz, *H-6*), 5.83 (1H, c, *J* = 7.2 Hz, C(α)Me), 7.25-7.36 (5H, m, ArH).

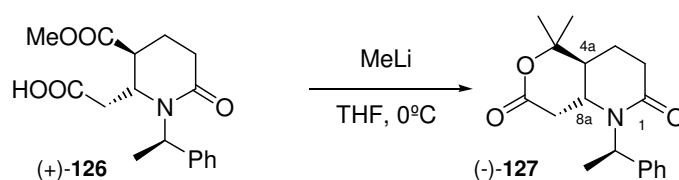
RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 17.4 (CH₃, C(α)Me), 18.1 (CH₂, C-4), 28.8 (CH₂, C-5), 40.2 (CH₂, C-1'), 41.6 (CH, C-3), 51.5 (CH, C(α)), 52.3 (CH₃, COOCH₃), 53.2 (CH, C-2), 128.0-128.7 (CHx5, Ar), 139.7 (C, C_{ipso}), 170.9 (C, COOCH₃), 172.3 (C, C-6), 173.6 (C, COOH).

IR ν_{máx} (película) (cm⁻¹): 3392, 2920, 2850, 1735, 1598, 1452, 1462, 1413, 1383, 1303, 1207, 1175.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₁₇H₂₁NO₅Na: 342.1312. Encontrado: 342.1305.

RX.

III.3.11. Reacción de (+)-126 con MeLi.



Se disuelven 18 mg de (+)-126 (0.06 mmol) en 1.5 mL de THF y a 0°C se añaden 0.18 mL de MeLi (1.6 M) (0.3 mmol). Se mantiene agitación a 0°C bajo atmósfera inerte durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo se añade HCl y H₂O y se extrae la mezcla de reacción con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaCl saturado, seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 22 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:7/3 obteniéndose 7.1 mg de (-)-127 (43%) y recuperándose 3.4 mg de (+)-126 (19 %).

(-)-127: (4a*S*,8a*R*,α*R*)-5,5-Dimetil-1-(*N*-α-metilbencil)hexahidro-1*H*-pirano[4,3-*b*]piridin-2,7-diona.

[α]_D²⁰ = -67.9 (*c* 0.33, CHCl₃).

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.15 (3H, s, *Me*), 1.46 (3H, s, *Me'*), 1.52-1.60 (1H, m, *H-4_A*), 1.68 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, C(α)Me), 1.82-1.92 (2H, m, *H-4_a* y *H-4_B*), 2.36 (1H, dd, *J* = 17.2 y 11.4 Hz, *H-8_A*), 2.52 (1H, ddd, *J* = 17.9, 13.4 y 5.6 Hz, *H-3_a*), 2.75 (1H, ddd, *J* = 17.9, 4.9 y 1.8 Hz, *H-3_b*), 2.91 (1H, dd, *J* = 17.2 y 4.9 Hz, *H-8_B*), 3.47 (1H, td, *J* = 11.4 y 4.9 Hz, *H-8_a*), 5.74 (1H, c, *J* = 7.2 Hz, C(α)Me), 7.17-7.45 (5H, m, ArH).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 18.6 (CH_3 , $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 22.2 (CH_2 , C-4), 23.3 (CH_3 , Me), 29.2 (CH_3 , Me'), 33.6 (CH_2 , C-3), 39.3 (CH_2 , C-8), 46.7 (CH , C-4a), 51.1 (CH , C-8a), 53.2 (CH , $\text{C}(\alpha)$), 83.7 (C , C-5), 127.8-129.0 (CHx5 , Ar), 136.7 (C , C_{ipso}), 168.0 (C , C-7), 169.8 (C , C-2).

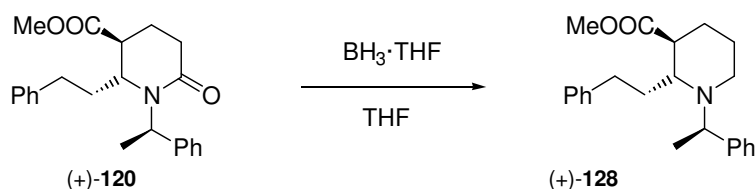
IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 3399, 2978, 2929, 1728, 1637, 1458, 1447, 1419, 1375, 1346, 1286, 1233, 1159, 1108, 989.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Na}$: 324.1570. Encontrado: 324.1577.

COSY, ROESY, HMBC, HMQC.

o **RUTA B.2**

III.3.12. Reducción de la amida (+)-120 con $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$.



Sobre una disolución de 47 mg (0.13 mmol) de (+)-120 en 1 mL de THF se adicionan 0.52 mL de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ 1M (0.52 mmol). Se mantiene agitación a 0 °C bajo atmósfera inerte durante 17 horas y 40 minutos tras los que se adiciona 1 mL de MeOH. Se mantiene agitación 40 minutos. Se evapora el disolvente. Se añade MeOH (x2) y se evapora de nuevo. Se añade HCl y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO_3 saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 41 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1. Se obtienen 33 mg de (+)-128 (73%).

(+)-128: (2*R*,3*S*, α *R*)-2-feniletil-3-metoxicarbonil-1-(*N*- α -metilbencil)-piperidina.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +44.0$ (c 1.06, CHCl_3).

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.22 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 1.60-1.83 (5H, m, H-5 , H-4a y $\text{H-1}'$), 2.00-2.08 (1H, m, H-4b), 2.18-2.27 (1H, m, H-6a), 2.32-2.36 (1H, m, H-6b), 2.70-2.76 (3H, m, $\text{H-2}'$ y H-3), 3.38-3.43 (1H, m, H-2), 3.77 (3H, s, COOCH_3), 3.94 (1H, c, $J = 6.6$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 7.19-7.41 (10H, m, ArH).

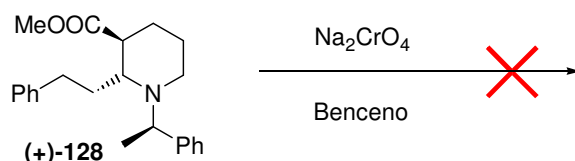
RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 15.8 (CH_3 , $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 23.7 (CH_2 , C-5), 24.6 (CH_2 , C-4), 28.8 (CH_2 , $\text{C-1}'$), 31.7 (CH_2 , $\text{C-2}'$), 44.6 (CH , C-3), 44.7 (CH_2 , C-6), 51.8 (CH_3 ,

COOCH₃), 57.0 (CH, C(α)), 57.6 (CH, C-2), 126.1-128.7 (CH_x10, Ar), 142.8 (C, C_{ipso}), 146.2 (C, C_{ipso}'), 175.7 (C, COOCH₃).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3433, 3026, 2962, 2854, 1735, 1452, 1369, 1319, 1261, 1150, 1094, 1023, 801.

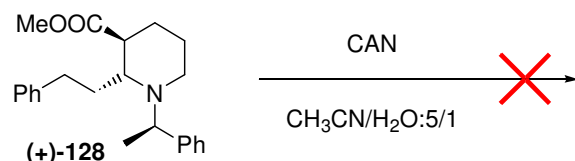
E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₂₃H₃₀NO₂: 352.2271. Encontrado: 352.2263.

III.3.13. Intento de oxidación bencílica de (+)-128.



Sobre una disolución de 23 mg (0.64 mmoles) de (+)-128 en 1 mL de benceno seco se adicionan 60 mg de Na₂CrO₄, 19 mg de NaOAc, 0.5 mL de AcOH glacial y 0.5 mL de Ac₂O. Se mantiene agitación a t.a. bajo atmósfera inerte durante 18 horas y 40 minutos. A continuación se añade hielo manteniendo agitación durante 30 minutos. La mezcla se extrae con éter y se lava con NaHCO₃ (5%) y H₂O. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 24 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1. No se consigue identificar ningún compuesto.

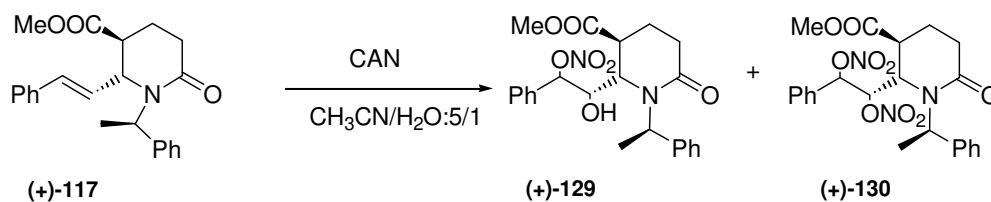
III.3.14. Intento de desprotección del grupo amina de (+)-128.



Se disuelven 25 mg de (+)-128 (0.07 mmol) en 2.4 mL de la mezcla CH₃CN/H₂O: 5/1. Posteriormente se añaden 150 mg de CAN (0.28 mmol). Se mantiene agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Transcurridas 18 horas se para la reacción añadiendo 6 mL de NaHCO₃ saturado. Se mantiene agitación 15 minutos. Se extrae la mezcla de reacción con AcOEt. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente recuperándose el material de partida.

• **RUTA C: Intento de desprotección de la amida**

III.3.15. Reacción con CAN de (+)-117.



Se disuelven 40 mg de (+)-117 (0.11 mmol) en 3.6 mL de la mezcla CH₃CN/H₂O: 5/1. Posteriormente se añaden 247 mg de CAN (0.45 mmol). Se mantiene agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Transcurridos 15 horas y 45 minutos se para la reacción añadiendo 8 mL de NaHCO₃ saturado. Se mantiene agitación 15 minutos.

Se extrae la mezcla de reacción con AcOEt. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 45 mg que se cromatografian sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:85/15. Se obtienen 11 mg de (+)-129 (23%) y 14 mg de (+)-130 (26%).

(+)-129: (5*S*,6*S*, α *R*)-6-(2-fenil-1-hidroxi-2-nitrooxi-etil)-5-metoxicarbonil-1-(*N*- α -metilbencil)-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +24.5$ (*c* 0.74, CHCl₃).

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.41 (3H, d, *J* = 7.4 Hz, C(α)Me), 1.80-1.88 (1H, m, *H*-4*b*), 2.18-2.27 (1H, m, *H*-4*a*), 2.49-2.59 (3H, m, *H*-3 y OH), 3.01 (1H, td, *J* = 7.0 y 2.5 Hz, *H*-5), 3.27 (3H, s, COOCH₃), 3.70 (1H, t, *J* = 2.5 Hz, *H*-6), 4.68 (1H, dd, *J* = 8.7 y 2.5 Hz, *H*-1'), 5.62 (1H, dd, *J* = 8.7 y 2.0 Hz, *H*-2'), 5.83 (1H, c, *J* = 7.4 Hz, C(α)Me), 6.80 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, Ar*H*), 7.14-7.46 (9H, m, Ar*H*).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 17.5 (CH₃, C(α)Me), 21.8 (CH₂, *C*-4), 30.1 (CH₂, *C*-3), 39.4 (CH, *C*-5), 52.5 (CH, C(α)), 52.7 (CH, *C*-6), 52.8 (CH₃, COOCH₃), 73.9 (CH, *C*-1'), 88.1 (CH, *C*-2'), 127.3-129.6 (CH_x10, Ar), 139.1 (C, *C*_{ipso}), 139.3 (C, *C*_{ipso}'), 172.0 (C, COOCH₃), 172.9 (C, *C*-2).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3339, 2953, 1737, 1644, 1454, 1356, 1326, 1277, 1200, 1176, 860, 835.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₂₃H₂₆N₂O₇Na: 465.1632. Encontrado: 465.1640.

(+)-**130**: (5*S*,6*S*, α *R*)-6-(2-fenil-1,2-bis-nitrooxi-etil)-5-metoxicarbonil-1-(*N*- α -metilbencil)-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_D^{20} = +30.4$ (*c* 1.28, CHCl₃).

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.39 (3H, d, *J* = 7.4 Hz, C(α)Me), 1.82-1.92 (1H, m, *H*-4*a*), 2.22-2.30 (1H, m, *H*-4*b*), 2.58 (2H, dd, *J* = 7.6 y 6.3 Hz, *H*-3), 3.01 (1H, td, *J* = 7.2 y 2.3 Hz, *H*-5), 3.31 (3H, s, COOCH₃), 3.72 (1H, t, *J* = 2.3 Hz, *H*-6), 5.70 (1H, dd, *J* = 9.5 y 2.3 Hz, *H*-1'), 5.78 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, *H*-2'), 5.84 (1H, c, *J* = 7.4 Hz, C(α)Me), 6.78 (1H, d, *J* = 6.9 Hz, Ar*H*), 7.15-7.55 (9H, m, Ar*H*).

RMN ¹³C δ (ppm) (100 MHz, CDCl₃): 17.2 (CH₃, C(α)Me), 21.6 (CH₂, C-4), 30.2 (CH₂, C-3), 39.0 (CH, C-5), 52.2 (CH, C(α)), 52.4 (CH, C-6), 52.4 (CH₃, COOCH₃), 81.9 (CH, C-2'), 83.7 (CH, C-1'), 127.7-130.6 (CH_x10, Ar), 132.7 (C, C_{ipso}), 138.6 (C, C_{ipso}'), 171.7 (C, COOCH₃), 172.1 (C, C-2).

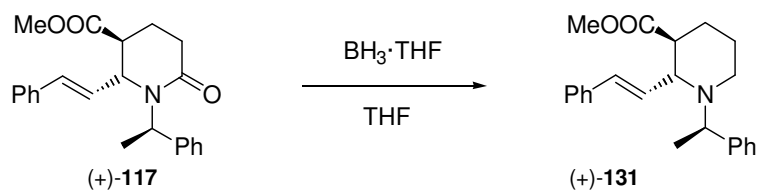
IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3357, 2954, 1737, 1649, 1438, 1357, 1279, 1199, 1173, 1068, 842.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₂₃H₂₅N₃O₉Na: 510.1483. Encontrado: 510.1489.

COSY, ROESY, HMBC, HMQC

- **RUTA D**

III.3.16. Reducción de la amida (+)-**117** con BH₃·THF.



Sobre una disolución de 37 mg (0.10 mmol) de (+)-**117** en 2.5 mL de THF se adicionan 0.41 mL de BH₃·THF 1M (0.41 mmol). Se mantiene agitación a 0 °C bajo atmósfera inerte durante 2 horas tras los que se adiciona MeOH. Se mantiene agitación 30 minutos. Se evapora el disolvente. Se añade MeOH (x2) y se evapora de nuevo. Se añade HCl y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO₃ saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 38 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1. Se obtienen 30 mg de (+)-**131** (83%).

(+)-**131**: (2*R*,3*S*, α *R*)-2-(2-fenilvinil)-3-metoxicarbonil-1-(*N*- α -metilbencil)-piperidina.

$[\alpha]_D^{20} = +75.9$ (*c* 0.74, CHCl₃).

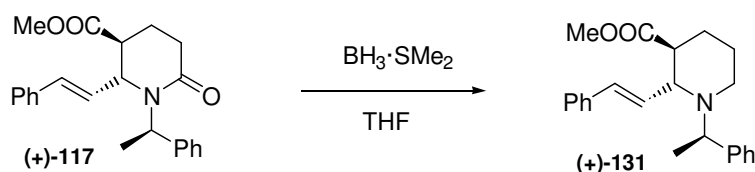
RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.27 (3H, d, *J*= 6.8 Hz, C(α)Me), 1.36-1.47 (1H, m, *H*-5*a*), 1.56-1.70 (2H, m, *H*-4*a* y *H*-5*b*), 1.90-1.97 (1H, m, *H*-4*b*), 2.21 (1H, td, *J*= 11.2 y 2.4 Hz, *H*-6*a*), 2.50 (1H, dt, *J*= 11.2 y 3.4 Hz, *H*-6*b*), 2.59 (1H, ddd, *J*= 11.2, 9.3 y 3.8 Hz, *H*-3), 3.45 (1H, t, *J*= 9.3 Hz, *H*-2), 3.55 (3H, s, COOCH₃), 4.25 (1H, c, *J*= 6.8 Hz, C(α)H), 6.18 (1H, dd, *J*= 16.0 y 9.3 Hz, *H*-1'), 6.62 (1H, d, *J*= 16.0 Hz, *H*-2'), 7.21-7.45 (10H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 9.6 (CH₃, C(α)Me), 24.8 (CH₂, C-5), 27.9 (CH₂, C-4), 44.4 (CH₂, C-6), 50.3 (CH, C-3), 51.6 (CH₃, COOCH₃), 56.9 (CH, C(α)), 64.8 (CH, C-2), 126.6-128.8 (CH_x10, Ar), 130.8 (CH, C-2'), 132.4 (CH, C-1'), 137.1 (C, C_{ipso}), 144.6 (C, C_{ipso}'), 175.1 (C, COOCH₃).

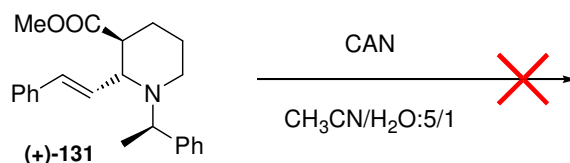
IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3380, 2935, 1736, 1449, 1184, 1156, 1127, 1077, 1028, 972, 744.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₂₃H₂₈NO₂: 350.2115. Encontrado: 350.2130.

III.3.17. Reducción de la amida (+)-**117** con BH₃·SMe₂.

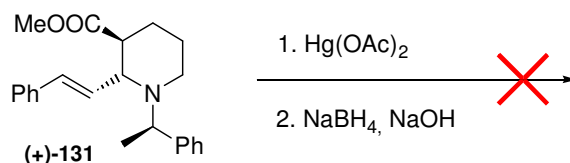


Sobre una disolución de 59 mg (0.16 mmol) de (+)-**117** en 1 mL de THF se adicionan 0.13 mL de BH₃·SMe₂ 5M (0.65 mmol) a 0 °C. Se mantiene agitación bajo atmósfera inerte a 0°C durante 24 horas tras los que se adiciona 1 mL de MeOH. Se mantiene agitación 45 minutos. Se evapora el disolvente. Se añade MeOH (x2) y se evapora de nuevo. Se añade HCl y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO₃ saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 57 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1. Se obtienen 23 mg de (+)-**131** (41%).

○ **RUTA D.1****III.3.18. Intento de desprotección del grupo amina de (+)-131.**

Se disuelven 25 mg de (+)-**131** (0.07 mmol) en 1.8 mL de la mezcla CH₃CN/H₂O: 5/1. Posteriormente se añaden 157 mg de CAN (0.28 mmol). Se mantiene agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Transcurridas 6 horas se para la reacción añadiendo 6 mL de NaHCO₃ saturado. Se mantiene agitación 30 minutos.

Se extrae la mezcla de reacción con AcOEt. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente recuperándose el material de partida.

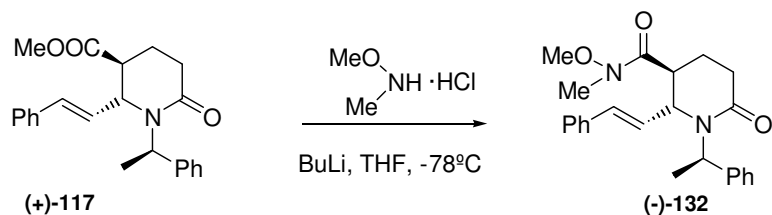
○ **RUTA D.2****III.3.19. Reacción con mercurio II de (+)-131.**

Sobre una disolución de (+)-**131** en una mezcla de THF/H₂O:1/1 se adiciona el Hg(OAc)₂ observándose como la disolución adquiere un color amarillento. La mezcla se mantiene con agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte tras lo que se añade NaOH 3M y NaBH₄ 0.5 M en NaOH 3M. Se mantiene agitación durante 30 minutos y la mezcla de reacción se extrae con éter. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se recupera el material de partida (+)-**117** sin reaccionar.

Tabla: Condiciones y reactivos.

Entrada	(+)-131/mg	THF/H ₂ O/mL	Hg(OAc) ₂ /mg	NaOH 3M/mL	NaBH ₄ 0.5M/mL	t
1	48	0.40	132	0.40	0.40	41 h
2	45	0.40	123	0.40	0.40	6d

III.3.20. Obtención de la Amida de Weinreb.



En un balón de cuello alto se disuelve 500 mg de hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina (5.13 mmol) en 4 mL de THF y a -78°C y bajo atmósfera inerte se añaden 6.4 mL de BuLi (1.6M). 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 (+)-**117** (0.57 mmol) disueltos en 3 mL de THF *via* cánula. Se mantiene agitación a -78°C durante 40 minutos tras lo que se añade NH_4Cl saturado. Cuando la reacción adquiere t.a. 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. Se obtienen 297 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:7/3 obteniéndose 205 mg de (-)-**132** (92%).

(-)-**132**: (5*S*,6*R*, α *R*)-6-(2-fenilvinil)-1-(*N*- α -metilbencil)-5-(*N*-metoxi-*N*-metilcarbamoil)-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -22.3$ (*c* 1.61, CHCl_3).

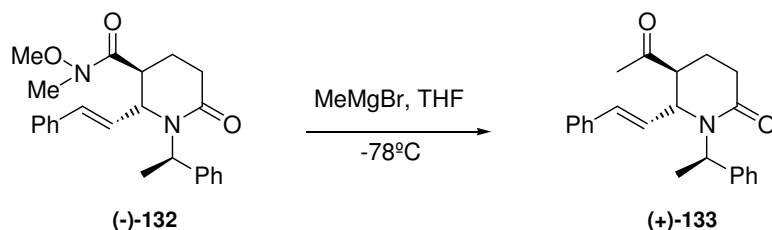
RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 1.55 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 1.97-2.03 (2H, m, *H*-4), 2.49 (1H, dt, $J = 17.9$ y 7.1 Hz, *H*-3*a*), 2.87 (3H, s, NCH_3), 2.91-2.92 (1H, m, *H*-3*b*), 2.97-2.98 (1H, m, *H*-5), 3.46 (3H, s, NOCH_3), 4.19 (1H, dd, $J = 7.3$ y 4.3 Hz, *H*-6), 5.96 (1H, c, $J = 7.2$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{H}$), 6.14 (1H, dd, $J = 15.9$ y 7.3 Hz, *H*-1'), 6.27 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, *H*-2'), 7.25-7.34 (10H, m, *ArH*).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 17.7 (CH_3 , $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 20.4 (CH_2 , *C*-4), 30.6 (CH_2 , *C*-3), 32.2 (CH_3 , NCH_3), 41.7 (CH , *C*-5), 52.3 (CH , $\text{C}(\alpha)$), 57.3 (CH , *C*-6), 61.3 (CH_3 , NOCH_3), 126.7-129.0 (CH_x 10, *Ar*), 131.1 (CH , *C*-2'), 131.8 (CH , *C*-1'), 136.3 (C , C_{ipso}), 140.5 (C , C_{ipso} '), 170.4 (C , *C*-2), 172.8 (C , CONRR').

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 2970, 2937, 1655, 1636, 1495, 1449, 1385, 1208, 1174, 1072, 999, 732.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$: 415.1992. Encontrado: 415.1996.

III.3.21. Obtención de la cetona (+)-133.



Se disuelve 195 mg de (-)-132 (0.50 mmol) en 11 mL de THF y a -78°C y bajo atmósfera inerte se añaden 0.8 mL de MeMgBr (2.5 mmol). Se mantiene agitación a t.a. durante 19 horas tras las que se añade NH_4Cl saturado a 0°C . Se mantiene agitación durante 15 minutos y cuando la reacción adquiere t.a. 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. Se obtienen 193 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:1/1 obteniéndose 167 mg de (+)-133 (97%).

(+)-133: (5*S*,6*R*, α *R*)-5-acetil-6-(2-fenilvinil)-1-(*N*- α -metilbencil)-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +44.2$ (c 0.84, CHCl_3).

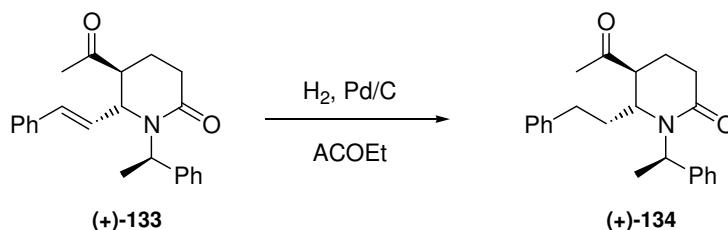
RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 1.54 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 1.63 (3H, s, COCH_3), 1.98-2.03 (2H, m, $H-4$), 2.53 (1H, ddd, $J = 18.1, 7.0$ y 5.3 Hz, $H-3a$), 2.64 (1H, ddd, $J = 8.0, 4.8$ y 3.0 Hz, $H-5$), 2.71 (1H, dt, $J = 18.1$ y 7.8 Hz, $H-3b$), 4.30 (1H, dd, $J = 6.9$ y 3.0 Hz, $H-6$), 6.02 (1H, c, $J = 7.2$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{H}$), 6.19 (1H, dd, $J = 15.9$ y 6.9 Hz, $H-1'$), 6.36 (1H, d, $J = 15.9$ Hz, $H-2'$), 7.26-7.36 (10H, m, ArH).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 17.4 (CH_3 , $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 18.9 (CH_2 , $C-4$), 27.7 (CH_3 , COCH_3), 29.8 (CH_2 , $C-5$), 52.1 (CH , $C-2$), 52.3 (CH , $\text{C}(\alpha)$), 55.7 (CH , $C-3$), 126.7-128.7 (CH_x10 , Ar), 130.0 (CH , $C-2'$), 131.8 (CH , $C-1'$), 136.1 (C , C_{ipso}), 140.3 (C , $C_{\text{ipso}'}$), 170.0 (C , $C-6$), 207.1 (C , COCH_3).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 3028, 2934, 1712, 1632, 1495, 1450, 1410, 1365, 1298, 1162, 1072, 972.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_2\text{Na}$: 370.1778. Encontrado: 370.1776.

III.3.22. Hidrogenación de (+)-133.



Sobre una disolución de 420 mg (1.21 mmoles) de (+)-133 en 20 mL de AcOEt se adicionan 168 mg (40% en peso) de Pd/C y la mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora 45 minutos. A continuación se filtra a través de Celita[®], lavándose con AcOEt y se evapora el disolvente, obteniéndose 403 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” con Hex/AcOEt:6/4. Se obtienen 347 mg de (+)-134 (82%).

(+)-134: (5*S*,6*R*, α *R*)-5-acetil-6-(2-feniletíl)-1-(*N*- α -metilbencil)-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +53.6$ (*c* 0.89, CHCl₃).

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.21 (3H, s, COCH₃), 1.55 (3H, d, *J*= 7.3 Hz, C(α)Me), 1.86-1.93 (1H, m, *H*-4*a*), 2.04-2.19 (3H, m, *H*-4*b* y *H*-1'), 2.41 (1H, ddd, *J*= 17.9, 9.1 y 5.0 Hz, *H*-3*a*), 2.50 (1H, ddd, *J*= 16.6, 8.7 y 7.7 Hz, *H*-2'*a*), 2.66-2.74 (2H, m, *H*-5 y *H*2'*b*), 2.80 (1H, ddd, *J*= 14.0, 7.7 y 5.0 Hz, *H*-3*b*), 3.46 (1H, dt, *J*= 10.9 y 2.0 Hz, *H*-6), 5.93 (1H, c, *J*= 7.3 Hz, C(α)H), 7.04-7.36 (10H, m, ArH).

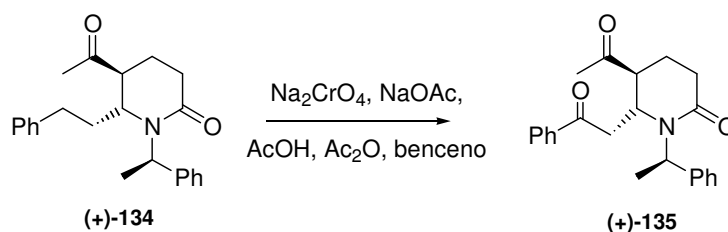
RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 17.6 (CH₃, C(α)Me), 17.7 (CH₂, C-4), 26.8 (CH₃, COCH₃), 29.0 (CH₂, C-3), 32.7 (CH₂, C-2'), 37.4 (CH₂, C-1'), 47.8 (CH, C-6), 51.6 (CH, C(α)), 51.9 (CH, C-5), 126.8-129.0 (CH_x10, Ar), 140.0 (C, C_{ipso}), 140.2 (C, C_{ipso}), 170.2 (C, C-2), 208.0 (C, COCH₃).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3028, 2952, 1711, 1637, 1495, 1453, 1413, 1366, 1294, 1207, 1166, 1079, 750.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₂₃H₂₇NO₂Na: 372.1934. Encontrado: 372.1921.

COSY.

III.3.23. Oxidación bencílica de (+)-134.



Sobre una disolución de 197 mg (0.56 mmoles) de (+)-134 en 8 mL de benceno seco se adicionan 530 mg de Na_2CrO_4 (1.98 mmol), 162 mg de NaOAc (1.98 mmol), 4 mL de AcOH glacial y 4 mL de Ac_2O . Se mantiene agitación a t.a. bajo atmósfera inerte durante 3 horas 20 minutos. A continuación se añade hielo manteniendo agitación durante 30 minutos. La mezcla se extrae con éter y se lava con NaHCO_3 (5%) y H_2O . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 195 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con éter. Se obtienen 33 mg de (+)-135 (25%) y se recuperan 35 mg de (+)-134 (18%).

(+)-135: (5*S*,6*R*, α *R*)-5-acetil-6-(2-fenoxietil)-1-(*N*- α -metilbencil)-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +53.2$ (*c* 1.47, CHCl_3).

RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 1.45 (3H, s, COCH_3), 1.57 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 1.81-1.90 (1H, m, *H-4a*), 2.11-2.16 (1H, m, *H-4b*), 2.47 (1H, ddd, $J = 18.0, 8.8$ y 5.0 Hz, *H-3a*), 2.63-2.66 (1H, m, *H-3b*), 2.77 (1H, ddd, $J = 18.1, 8.6$ y 7.4 Hz, *H-1'a*), 3.35 (1H, dd, $J = 18.1$ y 2.5 Hz, *H-1'b*), 3.53 (1H, dd, $J = 18.1$ y 10.2 Hz, *H-5*), 4.45 (1H, dt, $J = 10.2$ y 2.5 Hz, *H-6*), 6.04 (1H, c, $J = 7.3$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{H}$), 7.26-7.94 (10H, m, *ArH*).

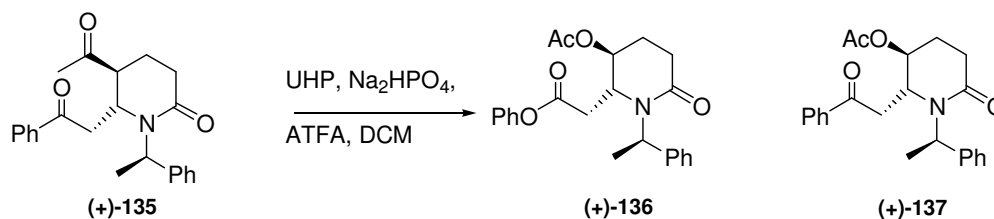
RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 17.3 (CH_3 , $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 17.4 (CH_2 , *C-4*), 26.9 (CH_3 , COCH_3), 29.1 (CH_2 , *C-3*), 45.0 (CH_2 , *C-1'*), 49.1 (CH , *C-6*), 49.6 (CH , $\text{C}(\alpha)$), 51.5 (CH , *C-5*), 128.2-129.2 (CH_x , *Ar*), 134.3 (CH , *Ar*), 136.4 (C , C_{ipso}), 140.1 (C , C_{ipso}), 170.5 (C , *C-2*), 197.4 (C , *C-2'*), 207.7 (C , COCH_3).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 3028, 2952, 1712, 1681, 1639, 1449, 1413, 1362, 1294, 1211, 1166, 1073, 1027.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Na}$: 386.1727. Encontrado: 386.1732.

RX.

III.3.24. Reacción de Baeyer-Villiger de (+)-135.



Sobre una disolución de 24 mg (0.07 mmol) de (+)-**135**, 100 mg de UHP (1.06 mmol) y 131 mg de Na₂HPO₄ (0.92 mmol) en 2 mL de DCM se adicionan 0.25 mL de ATFA a 0°C y bajo atmósfera de argón. Se mantiene agitación a 50 °C bajo atmósfera inerte durante 25 horas. Transcurrido ese tiempo se añade Na₂SO₃ saturado a 0°C. La mezcla se extrae con AcOEt y se lava con NaHCO₃ (5%), H₂O y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 23 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:6/4. Se obtienen 7.3 mg de (+)-**136** (28%) y 4.5 mg de (+)-**137** (19%).

(+)-**136**: (5*S*,6*R*, α *R*)-5-acetoxi-6-(2-fenoxicarbonilmetil)-1-(*N*- α -metilbencil)-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_D^{20} = +39.1$ (*c* 0.46, CHCl₃).

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.65 (3H, s, OCOCH₃), 1.66 (3H, d, *J*= 7.3 Hz, C(α)Me), 1.89-1.95 (1H, m, *H*-4*a*), 2.26-2.34 (1H, m, *H*-4*b*), 2.54-2.66 (2H, m, *H*-3), 2.75 (1H, dd, *J*= 15.3 y 10.5 Hz, *H*-1'*a*), 3.01 (1H, dd, *J*= 15.3 y 3.3 Hz, *H*-1'*b*), 3.94-3.99 (1H, m, *H*-5), 4.85 (1H, dd, *J*= 6.4 y 3.3 Hz, *H*-6), 6.14 (1H, c, *J*= 7.3 Hz, C(α)H), 7.10-7.41 (10H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 17.4 (CH₃, C(α)Me), 20.9 (CH₃, OCOCH₃), 21.8 (CH₂, C-4), 27.6 (CH₂, C-3), 40.3 (CH₂, C-1'), 51.9 (CH, C-6), 52.5 (CH, C(α)), 68.3 (CH, C-5), 121.6-129.8 (CH_x10, Ar), 140.0 (C, C_{ipso}), 150.5 (C, C_{ipso}'), 168.5 (C, C-2), 169.4 (C, OCOCH₃), 170.0 (C, C-2').

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3367, 2924, 1736, 1641, 1493, 1455, 1369, 1298, 1241, 1194, 1163, 1141, 1075, 1045, 975, 942, 752.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₂₃H₂₅NO₅Na: 418.1625. Encontrado: 418.1610.

(+)-**137**: (5*S*,6*R*, α *R*)-5-acetoxi-6-(2-fenoxietil)-1-(*N*- α -metilbencil)-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_D^{20} = +72.2$ (c 1.50, CHCl_3).

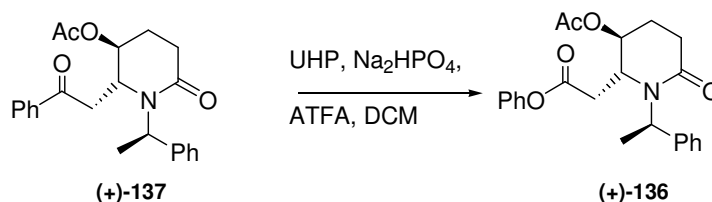
RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 1.55 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 1.67 (3H, s, OCOCH_3), 1.85-1.98 (1H, m, $H-4a$), 2.11-2.24 (1H, m, $H-4b$), 2.44-2.70 (2H, m, $H-3$), 3.25 (1H, dd, $J = 17.7$ y 9.1 Hz, $H-1'a$), 3.34 (1H, dd, $J = 17.7$ y 3.2 Hz, $H-1'b$), 4.11-4.24 (1H, m, $H-5$), 4.85 (1H, dd, $J = 6.8$ y 3.2 Hz, $H-6$), 6.10 (1H, c, $J = 7.3$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{H}$), 7.21-7.97 (10H, m, ArH).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 17.3 (CH_3 , $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 21.0 (CH_3 , OCOCH_3), 22.0 (CH_2 , $C-4$), 27.7 (CH_2 , $C-3$), 43.6 (CH_2 , $C-1'$), 51.8 (CH , $C-6$), 51.9 (CH , $\text{C}(\alpha)$), 68.7 (CH , $C-5$), 128.1-129.1 (CHx9 , Ar), 134.1 (CH , Ar), 136.4 (C , C_{ipso}), 140.2 (C , C_{ipso}), 169.7 (C , $C-2$), 169.9 (C , OCOCH_3), 196.0 (C , $C-2'$).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 2973, 1736, 1685, 1637, 1449, 1418, 1366, 1299, 1243, 1212, 1181, 1124, 1075, 1046, 1002, 975, 756.

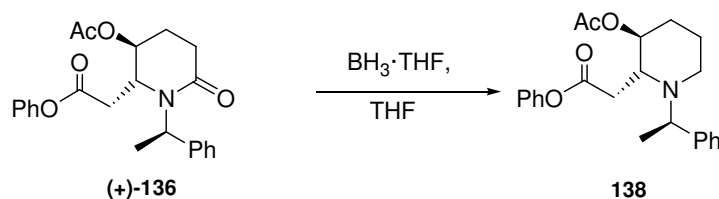
E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}$: 402.1676. Encontrado: 402.1660.

III.3.25. Reacción con UHP



Sobre una disolución de 20 mg (0.05 mmol) de (+)-**137**, 79 mg de UHP (0.84 mmol) y 104 mg de Na_2HPO_4 (0.73 mmol) en 2 mL de DCM se adicionan 0.20 mL de ATFA a 0°C y bajo atmósfera de argón. Se mantiene agitación a 50°C bajo atmósfera inerte durante 25 horas. Transcurrido ese tiempo se añade Na_2SO_3 saturado a 0°C . La mezcla se extrae con AcOEt y se lava con NaHCO_3 (5%), H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 18 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt :6/4. Se obtienen 7.7 mg de (+)-**136** (37%) y se recuperan 11 mg de (+)-**137** (55%).

III.3.26. Reducción de la amida (+)-136 con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$.



Sobre una disolución de 11 mg (0.03 mmol) de (+)-**136** en 1 mL de THF se adicionan 0.11 mL de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1M (0.11 mmol). Se mantiene agitación a 0 °C bajo atmósfera inerte durante 45 minutos tras los que se adiciona MeOH. Se mantiene agitación 2 horas. Se evapora el disolvente. Se añade MeOH (x2) y se evapora de nuevo. Se añade HCl y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO_3 saturado, se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 8.3 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt: 9/1. Se obtienen 6.5 mg de **138** (61%) y se recuperan 2.2 mg de (+)-**136** (20%).

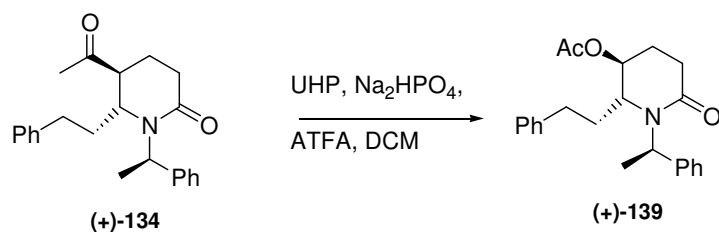
138: (2*R*,3*S*, α *R*)-3-acetoxi-2-(2-fenoxicarbonilmetil)-1-(*N*- α -metilbencil)-piperidina.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.35 (3H, d, $J= 6.8$ Hz, C(α)Me), 1.49-1.75 (4H, m, *H*-3 y *H*-4), 2.13 (3H, s, OCOCH_3), 2.37 (2H, t, $J= 5.2$ Hz, *H*-6), 2.72-2.95 (2H, m, *H*-1'), 3.60 (1H, dd, $J= 12.1$ y 5.6 Hz, *H*-2), 4.00 (1H, c, $J= 6.8$ Hz, C(α)H), 4.97 (1H, dd, $J= 9.8$ y 5.6 Hz, *H*-3), 7.05-7.48 (10H, m, ArH).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 3420, 2926, 2854, 1735, 1492, 1492, 1456, 1375, 1247, 1194, 1162, 1146, 1124, 1095, 1025.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_4$: 382.2013. Encontrado: 382.2016.

III.3.27. Reacción con UHP



Sobre una disolución de 330 mg (0.95 mmol) de (+)-**134**, 1.42 g de UHP (15.13 mmol) y 1.87 mg de Na_2HPO_4 (13.14 mmol) en 22 mL de DCM se adicionan 3.6 mL de ATFA a 0°C y bajo atmósfera de argón. Se mantiene agitación a 50 °C bajo atmósfera

inerte durante 2 horas y 35 minutos. Transcurrido ese tiempo se añade Na_2SO_3 saturado a 0°C . La mezcla se extrae con AcOEt y se lava con NaHCO_3 (5%), H_2O y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 348 mg de (+)-**139** (98%).

(+)-**139**: (5*S*,6*R*, α *R*)-5-acetil-6-(2-feniletíl)-1-(*N*- α -metilbencil)-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.0$ (*c* 1.47, CHCl_3).

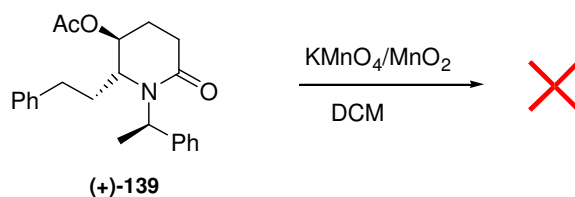
RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 1.40 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 1.63 (3H, s, OCOCH_3), 1.81-1.96 (2H, m, *H*-4), 1.98-2.09 (1H, m, *H*-1'*a*), 2.16-2.28 (1H, m, *H*-1'*b*), 2.49 (1H, ddd, $J = 18.2, 8.9$ y 4.4 Hz, *H*-3*a*), 2.57 (2H, ddd, $J = 10.8, 8.5$ y 4.5 Hz, *H*-2'), 2.74 (1H, ddd, $J = 14.0, 8.9$ y 5.3 Hz, *H*-3*b*), 3.28 (1H, ddd, $J = 11.1, 4.0$ y 2.8 Hz, *H*-5), 5.02 (1H, dt, $J = 4.5$ y 2.8 Hz, *H*-6), 6.02 (1H, c, $J = 7.3$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{H}$), 7.08-7.39 (10H, m, *ArH*).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 17.3 (CH_3 , $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 21.0 (CH_3 , OCOCH_3), 21.9 (CH_2 , *C*-4), 27.4 (CH_2 , *C*-3), 32.5 (CH_2 , *C*-2'), 36.5 (CH_2 , *C*-1'), 51.9 (CH , $\text{C}(\alpha)$), 54.8 (CH , *C*-6), 67.7 (CH , *C*-5), 126.7-128.9 (CH_x 10, *Ar*), 140.1 (C, C_{ipso}), 140.7 (C, C_{ipso}), 169.8 (C, *C*-2), 170.4 (C, OCOCH_3).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 2926, 2855, 1734, 1638, 1496, 1454, 1368, 1296, 1242, 1192, 1074, 1043.

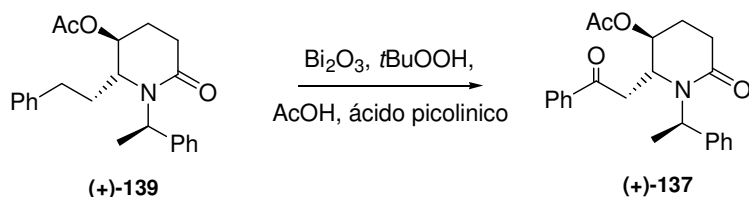
E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Na}$: 388.1883. Encontrado: 388.1884.

III.3.28. Reacción con $\text{KMnO}_4/\text{MnO}_2$.



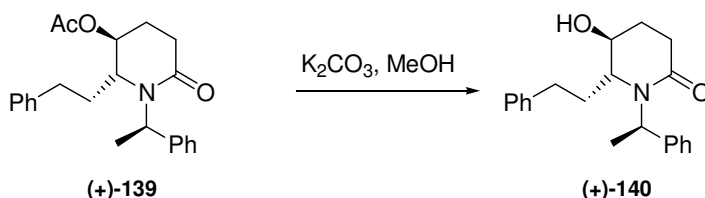
Sobre una disolución de 29 mg (0.08 mmol) de (+)-**139** en 1 mL de DCM se añaden lentamente 160 mg de $\text{KMnO}_4/\text{MnO}_2$:1/3. Se mantiene agitación vigorosa a 45°C durante 48 horas. Se filtra sobre celita lavando con DCM. Se evapora el disolvente recuperándose el material de partida sin reaccionar.

III.3.29. Reacción con Bi₂O₃.



Sobre una disolución de 2.2 mg (0.005 mmol) de Bi₂O₃ en 0.1 mL de H₂O bajo agitación vigorosa se añaden 1.1 mg (0.03 mmol) de NaBH₄ a t.a. Se observa la formación de un precipitado de color negro el cuál se lava con H₂O (x2). A este precipitado se le añaden 0.05 mL de piridina, 0.005 mL de AcOH, 1.2 mg de ácido picolínico, 17 mg de (+)-139 (0.05 mmol) y 0.04 mL de *t*-BuOOH (70% en H₂O). La mezcla de reacción se mantiene bajo sonicación durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo se mantiene agitación a 100°C durante 23 horas. El crudo de reacción se diluye en DCM y se filtra sobre celita. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 13 mg que se cromatografían sobre sílice ‘flash’ eluyendo con hexano/AcOEt:6/4. Se obtienen 1.3 mg de (+)-137 (7%).

III.3.30. Hidrólisis de (+)-139.



Sobre una disolución de 58 mg (0.16 mmol) de (+)-139 en 1.6 mL de MeOH se añaden 40 mg de K₂CO₃ (0.29 mmol). Se mantiene agitación a t.a. durante 40 minutos. Transcurrido este tiempo se añade H₂O y se extrae la mezcla de reacción con AcOEt. La fase orgánica se lava con HCl 2M y NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 55 mg se cromatografían sobre sílice ‘flash’ eluyendo con hexano/AcOEt:2/8. Se obtienen 22 mg de (+)-140 (43%).

(+)-140: (5*S*,6*R*, α *R*)-5-hidroxi-6-(2-feniletil)-1-(*N*- α -metilbencil)-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +23.7$ (*c* 1.43, CHCl₃).

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.47 (3H, d, *J* = 7.3 Hz, C(α)Me), 1.74-1.91 (2H, m, *H*-4), 1.97-2.15 (2H, m, *H*-1'), 2.43 (1H, ddd, *J* = 18.1, 9.3 y 4.1 Hz, *H*-2'*a*), 2.48 (1H, dt,

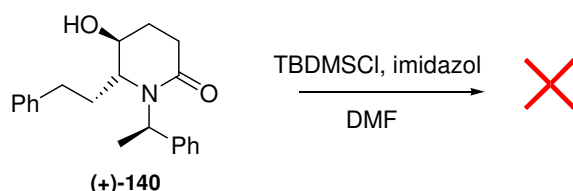
$J= 13.7$ y 8.8 Hz, $H-3a$), 2.59 (1H, ddd, $J= 18.1$, 8.8 y 7.9 Hz, $H-3b$), 2.67 (1H, ddd, $J= 14.2$, 9.3 y 5.2 Hz, $H-2'b$), $3.04-3.14$ (1H, m, $H-5$), 3.95 (1H, dd, $J= 6.1$ y 2.9 Hz, $H-6$), 6.03 (1H, c, $J= 7.3$ Hz, $C(\alpha)H$), $7.07-7.38$ (10H, m, ArH).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, $CDCl_3$): 17.2 (CH_3 , $C(\alpha)Me$), 24.4 (CH_2 , $C-4$), 27.3 (CH_2 , $C-3$), 32.7 (CH_2 , $C-2'$), 36.5 (CH_2 , $C-1'$), 51.7 (CH , $C(\alpha)$), 57.8 (CH , $C-6$), 65.3 (CH , $C-5$), $126.7-128.9$ (CH_{x10} , Ar), 140.7 (C_{x2} , C_{ipso} y C_{ipso}'), 169.9 (C , $C-2$).

IR $\nu_{m\acute{a}x}$ (película) (cm^{-1}): 3374 , 3027 , 2929 , 1612 , 1495 , 1452 , 1297 , 1073 .

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $C_{21}H_{25}NO_2Na$: 346.1778 . Encontrado: 346.1776 .

III.3.31. Protección con TBDPSCI de (+)-140.



Sobre una disolución de 15 mg (0.05 mmol) de (+)-**140** en 0.2 mL de DMF se añaden 6.3 mg de imidazol (0.09 mmol) y 8.4 mg de TBDPSCI (0.06 mmol). Se mantiene agitación a t.a. durante 16 horas. Transcurrido este tiempo se añade NaCl saturado y 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 recuperándose el material de partida.

III.3.32. Protección con MOMCl de (+)-140.



Sobre una disolución de 5.5 mg (0.02 mmol) de (+)-**140** en 1 mL de DCM se añaden a $0^\circ C$ 0.03 mL de $i-Pr_2NEt$ (0.15 mmol) y 0.06 mL de MOMCl (0.08 mmol). Se mantiene agitación a t.a. durante 23 horas. Transcurrido este tiempo se añade $NaHCO_3$ saturado y se extrae la mezcla de reacción con DCM. La fase orgánica se lava con $CuSO_4 \cdot H_2O$ saturado y $NaHCO_3$ saturado. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 8.6 mg se cromatografían sobre sílice 'flash' eluyendo con AcOEt. Se obtienen 3.5 mg de **141** (56%).

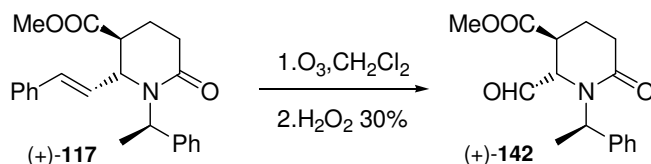
141: (5*S*,6*R*, α *R*)-5-metoxometoxi-6-(2-feniletil)-1-(*N*- α -metilbencil)-piperidin-2-ona.

RMN ^1H δ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 1.48 (3H, d, $J= 7.3$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 1.76-1.92 (2H, m, *H*-4), 1.97-2.18 (2H, m, *H*-1'), 2.35-2.52 (2H, m, *H*-3), 2.56-2.74 (2H, m, *H*-2'), 3.04-3.14 (1H, m, *H*-5), 3.09 (3H, s, OCH_2OCH_3), 3.87 (1H, d, $J= 7.3$ Hz, OCHHbOCH_3), 3.88 (1H, dd, $J= 6.3$ y 3.3 Hz, *H*-6), 4.05 (1H, d, $J= 7.3$ Hz, OCHaHOCH_3), 5.95 (1H, c, $J= 7.3$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{H}$), 7.05-7.39 (10H, m, ArH).

Capítulo IV:

Síntesis de los ácidos *cis*- y *trans*-2,3-piperidindicarboxílicos, PDA

IV.1. OBTENCION DE ÁCIDOS PIPERIDINDICARBOXÍLICOS, PDA.

IV.1.1. Obtención de *trans*-PDAIV.1.1.a. Obtención de (5*S*,6*S*, α *R*)-1-(*N*- α -metil-bencil)-6-formil-5-metoxicarbonil-piperidin-2-ona.

Se burbujea una corriente de O₃ sobre una disolución de (+)-117 (350 mg, 0.96 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) a -78°C hasta saturación de la mezcla (la solución adquiere un color azul). Posteriormente, sobre la disolución se burbujea una corriente de O₂ y Ar y se añade H₂O₂ (1.27 mL, 17.35 mmol) a -78°C. Se mantiene agitación a dicha temperatura durante 15 minutos tras los que se permite que la reacción adquiriera t.a. Luego se añade Na₂SO₃ saturado y la disolución resultante se extrae con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lava con NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción obtenido se purifica por cristalización en AcOEt/Hexano obteniéndose 261 mg de (+)-142 (94%).

(+)-142: (5*S*,6*S*, α *R*)-1-(*N*- α -metil-bencil)-6-formil-5-metoxicarbonil-2-oxo-piperidina.

pf= 184-188 °C.

$[\alpha]_D^{20} = +65.9$ (*c* 0.78, CHCl₃).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.47 (3H, d, *J*= 7.2 Hz, C(α)Me), 1.81 (1H, dc, *J*= 14.3 y 7.0 Hz, *H*-4a), 2.06-2.15 (1H, m, *H*-4b), 2.24 (1H, dt, *J*= 17.4 y 7.0 Hz, *H*-3a), 2.67 (1H, ddd, *J*= 17.4, 7.6 y 7.0 Hz, *H*-3b), 3.14 (1H, ddd, *J*= 7.0, 5.1 y 1.9 Hz, *H*-5), 3.23 (3H, s, COOCH₃), 4.20 (1H, *s*_{ancho}, *H*-6), 6.15 (1H, c, *J*= 7.2 Hz, C(α)H), 7.23-7.35 (5H, m, ArH), 9.69 (1H, s, CHO).

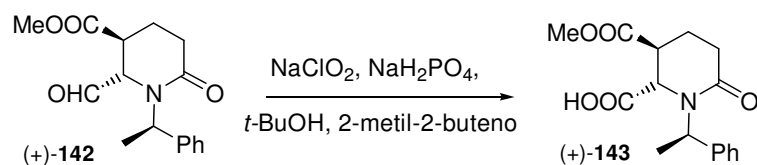
RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 17.0 (CH₃, C(α)Me), 19.6 (CH₂, C-4), 30.0 (CH₂, C-3), 38.7 (CH, C-5), 50.7 (CH, C(α)), 52.6 (CH₃, COOCH₃), 62.3 (CH, C-6), 128.0-128.8 (CH_x5, Ar), 139.5 (C, C_{ipso}), 170.5 (C, C-2), 171.3 (C, COOCH₃), 199.7 (C, CHO).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3447, 2961, 2926, 2853, 1734, 1647, 1452, 1378, 1260, 1176, 1084, 1026, 800.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₁₆H₁₉NO₄Na: 312.1206. Encontrado: 312.1217.

RX.

IV.1.1.b. Obtención del (5*S*,6*S*, α *R*)-1-(*N*- α -metil-bencil)-2-oxo-piperidina-5,6-dicarboxilato de 5-metilo y 6-hidrógeno.



A una disolución de (+)-**142** (240 mg, 0.83 mmol) en *t*-BuOH (19.9 mL) y 2-metil-2-buteno (5.3 mL) se le añade lentamente una disolución acuosa de NaH₂PO₄ (1.4 g) en NaClO₂ (3.2 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo se evaporan los compuestos volátiles y se añade H₂O. Posteriormente la mezcla de reacción se acidifica hasta pH ácido y extrae con AcOEt. Se lava la fase orgánica con H₂O y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción obtenido se purifica por cristalización en Et₂O obteniéndose 207 mg de (+)-**143** (82%).

(+)-**143**: (5*S*,6*S*, α *R*)-1-(*N*- α -metil-bencil)-2-oxo-piperidina-5,6-dicarboxilato de 5-metilo y 6-hidrógeno.

$[\alpha]_D^{20} = +110.7$ (*c* 0.84, CHCl₃).

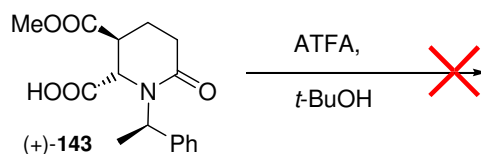
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.48 (3H, d, *J*= 7.3 Hz, C(α)Me), 1.92-2.02 (1H, m, *H*-4*a*), 2.09-2.15 (1H, m, *H*-4*b*), 2.62 (1H, ddd, *J*= 18.2, 8.1 y 3.1 Hz, *H*-3*a*), 2.77 (1H, dt, *J*= 18.2 y 8.9 Hz, *H*-3*b*), 3.07 (1H, dt, *J*= 4.9 y 2.5 Hz, *H*-5), 3.20 (3H, s, COOCH₃), 4.36 (1H, *s*_{anchos}, *H*-6), 6.13 (1H, c, *J*= 7.3 Hz, C(α)H), 7.26-7.36 (5H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 15.5 (CH₃, C(α)Me), 18.9 (CH₂, C-4), 28.5 (CH₂, C-3), 40.8 (CH, C-5), 51.6 (CH, C(α)), 52.4 (CH₃, COOCH₃), 56.0 (CH, C-2), 128.0-128.7 (CHx5, Ar), 139.5 (C, C_{ipso}), 171.1 (C, C-2), 172.5 (C, COOCH₃), 173.3 (C, COOH).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3389- 2952, 1736, 1592, 1452, 1407, 1384, 1363, 1309, 1258, 1208, 1175, 1078, 1049, 996.

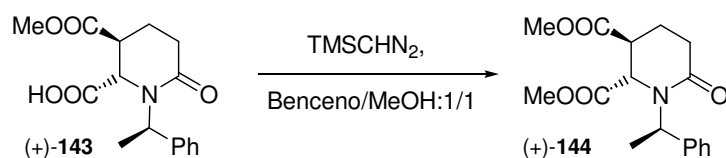
E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₁₆H₁₉NO₅Na: 328.1155. Encontrado: 328.1149.

IV.1.1.c. Intento de protección del ácido en forma de ester *t*-butílico



Se mantiene agitación a 0°C una disolución de (+)-143 (47 mg, 0.15 mmol) en ATFA (0.05 mL, 0.37 mmol) durante 20 minutos tras los que se añaden 0.07 mL de *t*-BuOH. Se mantiene agitación a t.a. durante 6 horas. Se añade agua y la mezcla de reacción se extrae con DCM. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se recupera el producto de partida sin reaccionar.

IV.1.1.d. Obtención de (5*S*,6*S*, α *R*)-1-(*N*- α -metil-bencil)-2-oxo-piperidin-5,6-dicarboxilato de dimetilo.



A una disolución de (+)-143 (47 mg, 0.15 mmol) en benceno (0.5 mL)/MeOH (0.5 mL) se añaden TMSCHN₂ 2M en Et₂O (0.09 mL, 0.18 mmol). Se mantiene agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo se evaporan los compuestos volátiles. El crudo obtenido se purifica por cristalización en Et₂O obteniéndose 31 mg de (+)-144 (65%).

(+)-144: (5*S*,6*S*, α *R*)-1-(*N*- α -metil-bencil)-2-oxo-piperidin-5,6-dicarboxilato de dimetilo.
 $[\alpha]_D^{20} = +92.6$ (*c* 1.02, CHCl₃).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.38 (3H, d, *J*= 7.3 Hz, C(α)Me), 1.82-1.90 (1H, m, *H*-4*a*), 2.08-2.13 (1H, m, *H*-4*b*), 2.51 (1H, ddd, *J*= 18.0, 7.9 y 3.5 Hz, *H*-3*a*), 2.69 (1H, ddd, *J*= 18.0, 9.3 y 8.0 Hz, *H*-3*b*), 2.91 (1H, dt, *J*= 5.2 y 2.7 Hz, *H*-5), 3.21 (3H, s, COOCH₃), 3.80 (3H, s, COOCH₃'), 4.31 (1H, *s*_{ancho}, *H*-6), 6.11 (1H, c, *J*= 7.3 Hz, C(α)H), 7.24-7.35 (5H, m, ArH).

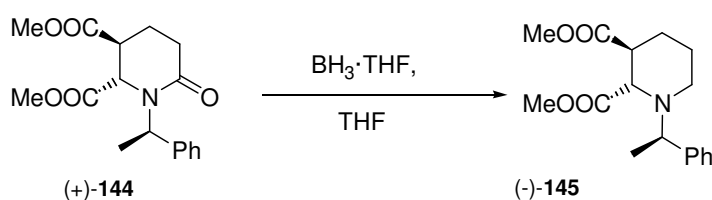
RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 15.5 (CH₃, C(α)Me), 19.4 (CH₂, C-4), 29.0 (CH₂, C-3), 41.2 (CH, C-5), 50.8 (CH, C(α)), 52.4 (CH₃, COOCH₃), 53.2 (CH₃, COOCH₃'), 56.0

(CH, C-6), 127.9-128.6 (CHx5, Ar), 140.0 (C, C_{ipso}), 170.2 (C, C-2), 172.7 (C, COOCH₃), 173.3 (C, COOCH₃').

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3051, 2980, 2949, 1748, 1637, 1447, 1406, 1364, 1306, 1270, 1207, 1080, 1001, 717.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₁₇H₂₁NO₅Na: 342.1312. Encontrado: 342.1315.

IV.1.1.e. Obtención de (2S,3S,αR)-1-(N-α-metil-bencil)-piperidin-2,3-dicarboxilato de dimetilo.



A una disolución de (+)-144 (90 mg, 0.28 mmol) en THF (7 mL) a 0°C se añaden 1.13 mL de BH₃·THF 1M en THF (1.13 mmol). Se mantiene agitación a 0°C bajo atmósfera inerte durante 4 horas. Transcurrido este tiempo se añade MeOH y se mantiene agitación durante 40 minutos. Se evaporan los componentes volátiles (x3). La mezcla de reacción se acidula con HCl (pH≈3) y se extrae con AcOEt (x3). La fase orgánica se lava con una disolución de NaHCO₃ saturado, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra. El crudo de reacción se cromatografía sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1, obteniéndose 63 mg de (-)-145 (73%).

(-)-145: (2S,3S,αR)-1-(N-α-metil-bencil)-piperidin-2,3-dicarboxilato de dimetilo.

[α]_D²⁰ = -3.6 (c 1.07, CHCl₃).

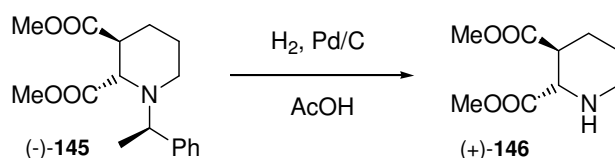
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.28 (3H, d, J= 6.6 Hz, C(α)Me), 1.25-1.40 (1H, m, H-5a), 1.58-1.67 (2H, m, H-4a y H-5b), 1.95-1.99 (1H, m, H-4b), 2.33-2.37 (1H, m, H-6a), 2.55 (1H, td, J= 12.2 y 3.3 Hz, H-6b), 3.12 (1H, c, J= 4.3 Hz, H-3), 3.76 (3H, s, COOCH₃), 3.78 (3H, s, COOCH₃'), 3.96 (1H, c, J= 6.6 Hz, C(α)H), 4.35 (1H, d, J= 4.3 Hz, H-2), 7.18-7.32 (5H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 18.9 (CH₃, C(α)Me), 23.0 (CH₂), 23.7 (CH₂), 43.7 (CH, C-3), 45.4 (CH₂, C-6), 51.7 (CH₃, COOCH₃), 52.1 (CH₃, COOCH₃'), 60.4 (CH, C(α)), 61.0 (CH, C-2), 126.9-128.4 (CHx5, Ar), 146.4 (C, C_{ipso}), 173.6 (C, COOCH₃), 173.8 (C, COOCH₃').

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 2961, 1737, 1451, 1435, 1261, 1206, 1172, 1145, 1093, 1023, 801.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}$: 328.1519. Encontrado: 328.1527.

IV.1.1.f. Obtención de (2*S*,3*S*)-dimetoxicarbonil-piperidina.



Sobre una disolución de 38 mg (0.13 mmol) de (-)-**145** en 1 mL de AcOH se adicionan 15 mg (40% en peso) de Pd-C (10%) y la mezcla se agita en atmósfera de H_2 (50 psi) a temperatura ambiente durante 42 horas. A continuación se filtra a través de Celita[®]-silice-Celita[®], lavándose con CH_2Cl_2 y MeOH. Se evapora el disolvente. Después se disuelve en CH_2Cl_2 y se lava con NaHCO_3 10% y H_2O . La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 80 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1. Se obtienen 17 mg de (+)-**146** (67%).

(+)-**146**: (2*S*,3*S*)-dimetoxicarbonil-piperidina.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +31.4$ (c 1.04, CHCl_3).

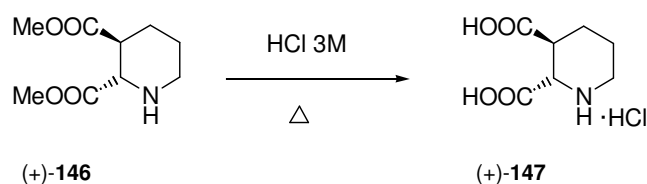
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1.61-1.71 (2H, m, *H*-5), 1.98-2.06 (2H, m, *H*-4), 2.08 (1H, Sancho, *NH*), 2.61-2.71 (2H, m, *H*-3 y *H*-6a), 3.07 (1H, dtd, $J = 12.4, 3.7$ y 0.9 Hz, *H*-6b), 3.65 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, *H*-2), 3.69 (3H, s, COOCH_3), 3.72 (3H, s, COOCH_3').

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 24.3 (CH_2), 27.3 (CH_2), 44.5 (CH, *C*-3), 45.1 (CH_2 , *C*-6), 52.2 (CH_3 , COOCH_3), 52.6 (CH_3 , COOCH_3'), 59.5 (CH, *C*-2), 171.0 (C, COOCH_3), 172.0 (C, COOCH_3').

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 3500-3100, 2952, 2859, 1737, 1437, 1360, 1328, 1263, 1206, 1159, 1127, 1039, 1018.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_4$: 202.1074. Encontrado: 202.1072.

IV.1.1.g. Obtención del hidrocloreto del ácido (2*S*,3*S*)-piperidin-2,3-dicarboxílico.



Una disolución de (+)-**146** (10.1 mg, 0.05 mmol) en 0.04 mL de HCl 3M se calienta a reflujo durante 7 horas. Transcurrido este tiempo se concentra el crudo de reacción y se lava con Et₂O. Se evapora el disolvente y se obtienen 10 mg del clorohidrato del amino diácido (+)-**147** como un sólido blanco (96%).

(+)-**147**: hidrocloreto del ácido (2*S*,3*S*)-piperidin-2,3-dicarboxílico.

pf: 189-193°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +18.6$ (*c* 0.62, HCl 6M).

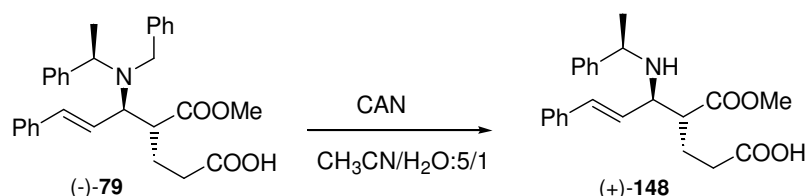
RMN ¹H (400 MHz, D₂O): 1.53-1.70 (2H, m, *H*-5), 1.77-1.81 (1H, m, *H*-4*a*), 1.97-2.02 (1H, m, *H*-4*b*), 2.84 (1H, td, *J*= 10.2 y 3.8 Hz, *H*-3), 2.97 (1H, td, *J*= 13.3 y 2.9 Hz, *H*-6*a*), 3.28-3.35 (1H, m, *H*-6*b*), 4.07 (1H, d, *J*= 9.9 Hz, *H*-2).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, D₂O): 20.2 (CH₂), 25.3 (CH₂), 42.2 (CH, *C*-3), 43.4 (CH₂, *C*-6), 57.1 (CH, *C*-2), 170.2 (C, COOH), 174.7 (C, COOH').

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₇H₁₁NO₄Na: 196.0580. Encontrado: 196.0596.

IV.1.2. Obtención de *cis*-PDA

IV.1.2.a. Obtención del ácido (4*R*,5*R*, α *R*,6*E*)-5-(*N*- α -metilbencilamina)-7-fenil-4-metoxicarbonil-hept-6-enoico.



Se disuelven 540 mg de (-)-**79** (1.15 mmol) en 24 mL de la mezcla AcCN/H₂O: 5/1. Posteriormente se añaden 2.51 g de CAN (4.58 mmol). Se mantiene agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Transcurridos 40 minutos se para la reacción añadiendo 45 mL de NaHCO₃ saturado. Se mantiene agitación 30 minutos.

Se extrae la mezcla de reacción con AcOEt. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1. Se obtienen 429 mg de (+)-**148** (98%).

(+)-**148**: ácido (4*R*,5*R*, α *R*,6*E*)-5-(*N*- α -metilbencilamino)-7-fenil-4-metoxicarbonil-hept-6-enoico.

$[\alpha]_D^{20} = +26.8$ (*c* 2.00, CHCl₃).

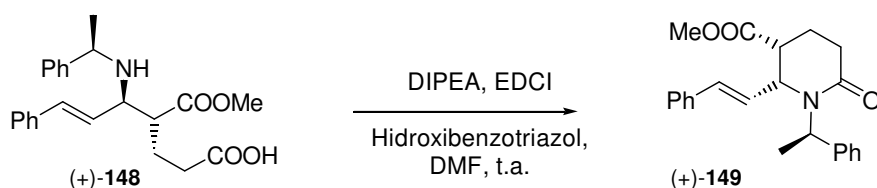
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.39 (3H, d, *J*= 6.5 Hz, C(α)Me), 1.89-2.03 (2H, m, *H*-3), 2.34-2.48 (2H, m, *H*-2), 2.65-2.73 (1H, m, *H*-4), 3.68 (1H, t, *J*= 9.0 Hz, *H*-5), 3.72 (3H, s, COOCH₃), 3.92 (1H, c, *J*= 6.5 Hz, C(α)H), 5.91 (1H, dd, *J*= 15.8 y 9.0 Hz, *H*-6), 6.45 (1H, d, *J*= 15.8 Hz, *H*-7), 7.23-7.32 (10H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 22.3 (CH₃, C(α)Me), 24.6 (CH₂, C-3), 33.0 (CH₂, C-2), 50.5 (CH, C-4), 52.0 (CH₃, COOCH₃), 55.3 (CH, C(α)), 60.5 (CH, C-5), 126.8 (CH, C-6), 127.1-129.7 (CH_x10, Ar), 133.7 (CH, C-7), 136.6 (C, C_{ipso}), 145.1 (C, C_{ipso}'), 174.9 (C, COOCH₃), 177.9 (C, COOH).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3400, 3060, 3028, 2951, 1731, 1638, 1494, 1450, 1384, 1266, 1207, 1161, 1079, 1029, 971, 737.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₂₃H₂₈NO₄: 382.2013. Encontrado: 382.2021.

IV.1.2.b. Obtención de (5R,6R,αR)-6-(2-fenilvinil)-5-metoxicarbonil-1-(N-α-metilbencil)-piperidin-2-ona.



Se disuelven 230 mg de (+)-**148** (0.60 mmol) en 4.3 mL de DMF. Posteriormente se añaden 0.21 mL de DIPEA (1.21 mmol), 180 mg de cloruro de hidroxibenzotriazol (1.33 mmol) y 255 mg de EDCI (1.33 mmol). Se mantiene agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 2 horas. Se evapora la DMF y posteriormente se añade H₂O y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con H₂O y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:8/2 obteniéndose 105 mg de (+)-**149** (48%).

(+)-**149**: (5R,6R,αR)-6-(2-fenilvinil)-5-metoxicarbonil-1-(N-α-metilbencil)-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_D^{20} = +8.94$ (c 1.34, CHCl₃).

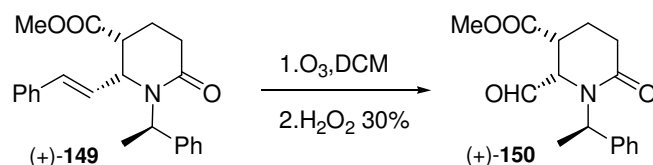
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.52 (3H, d, *J*= 7.2 Hz, C(α)Me), 1.96-2.18 (2H, m, *H*-4), 2.52-2.73 (3H, m, *H*-3 y *H*-5), 3.58 (3H, s, COOCH₃), 4.26 (1H, ddt, *J*= 6.9, 4.4 y 1.1 Hz, *H*-6), 6.10 (1H, c, *J*= 7.2 Hz, C(α)H), 6.14 (1H, dd, *J*= 15.9 y 6.9 Hz, *H*-1'), 6.35 (1H, dd, *J*= 15.9 y 1.1 Hz, *H*-2'), 7.26-7.38 (10H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 17.5 (CH₃, C(α)Me), 18.8 (CH₂, C-4), 30.5 (CH₂, C-3), 45.3 (CH, C-5), 52.2 (CH₃, COOCH₃), 52.4 (CH, C(α)), 55.7 (CH, C-6), 126.8-129.0 (CH_x10, Ar), 127.2 (CH, C-1'), 133.6 (CH, C-2'), 136.3 (C, C_{ipso}), 140.6 (C, C_{ipso}), 169.9 (C, C-2), 171.5 (C, COOCH₃).

IR ν_{máx} (película) (cm⁻¹): 3026, 2951, 1737, 1637, 1495, 1437, 1412, 1368, 1275, 1232, 1163, 1068, 1024, 752.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₂₃H₂₅NO₃Na: 386.1727. Encontrado: 386.1732.

IV.1.2.c. (5*R*,6*S*, α *R*)-1-(*N*- α -metilbencil)-6-formil-5-metoxicarbonil-piperidin-2-ona.



Se burbujea una corriente de O₃ sobre una disolución de (+)-**149** (379 mg, 1.04 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) a -78°C hasta saturación de la mezcla (la solución toma un color azulado). Posteriormente, sobre la disolución se burbujea una corriente de O₂ y Ar y se añade H₂O₂ (1.91 mL, 18.77 mmol) a -78°C. Se mantiene agitación a dicha temperatura durante 15 minutos tras los que se permite que la reacción adquiera t.a. Luego se añade Na₂SO₃ saturado y la disolución resultante se extrae con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lava con NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1, obteniéndose 267 mg de (+)-**150** (89%).

(+)-**150**: (5*R*,6*S*, α *R*)-1-(*N*- α -metilbencil)-6-formil-5-metoxicarbonil-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_D^{20} = +71.5$ (*c* 0.91, CHCl₃).

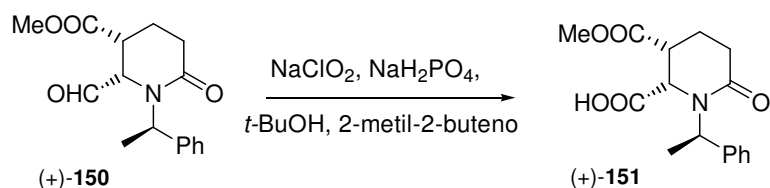
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.43 (3H, d, *J*= 7.2 Hz, C(α)Me), 1.96-2.08 (2H, m, *H*-4), 2.53-2.63 (3H, m, *H*-3 y *H*-5), 3.66 (3H, s, COOCH₃), 4.19 (1H, d, *J*= 4.7 Hz, *H*-6), 6.16 (1H, c, *J*= 7.2 Hz, C(α)H), 7.26-7.40 (5H, m, ArH), 9.80 (1H, s, CHO).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 17.1 (CH₃, C(α)Me), 19.9 (CH₂, C-4), 30.2 (CH₂, C-3), 42.7 (CH, C-5), 50.9 (CH, C(α)), 52.6 (CH₃, COOCH₃), 60.5 (CH, C-6), 127.4-129.1 (CHx5, Ar), 139.6 (C, C_{ipso}), 170.2 (C, C-2), 171.4 (C, COOCH₃), 199.5 (C, CHO).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 2954, 1734, 1647, 1437, 1411, 1380, 1270, 1209, 1166, 1025, 733.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₁₆H₁₉NO₄Na: 312.1206. Encontrado: 312.1207.

IV.1.2.d. Obtención del (5*R*,6*S*, α *R*)-1-(*N*- α -metil-bencil)-2-oxo-piperidina-5,6-dicarboxilato de 5-metilo y 6-hidrógeno.



A una disolución de (+)-**150** (250 mg, 0.87 mmol) en *t*-BuOH (20.7 mL) y 2-metil-2-buteno (5.5 mL) se le añade lentamente una disolución acuosa de NaH₂PO₄ (1.4 g) en NaClO₂ (3.3 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo se evaporan los compuestos volátiles y se añade H₂O. Posteriormente, la mezcla de reacción se acidifica hasta pH ácido y extrae con AcOEt. Se lava la fase orgánica con H₂O y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1, obteniéndose 133 mg de (+)-**151** (50%).

(+)-**151**: (5*R*,6*S*, α *R*)-1-(*N*- α -metil-bencil)-2-oxo-piperidina-5,6-dicarboxilato de 5-metilo y 6-hidrógeno.

$[\alpha]_D^{20} = +52.6$ (*c* 1.24, CHCl₃).

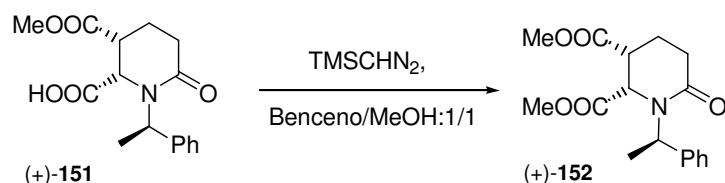
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.50 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, C(α)*Me*), 1.95-2.02 (1H, m, *H*-4*a*), 2.07-2.19 (1H, m, *H*-4*b*), 2.53-2.65 (2H, m, *H*-3*a* y *H*-5), 2.74 (1H, ddd, *J* = 18.5, 8.9 y 2.9 Hz, *H*-3*b*), 3.62 (3H, s, COOCH₃), 4.22 (1H, d, *J* = 3.9 Hz, *H*-6), 6.13 (1H, c, *J* = 7.2 Hz, C(α)*H*), 7.29-7.39 (5H, m, Ar*H*).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 15.8 (CH₃, C(α)*Me*), 19.0 (CH₂, C-4), 29.6 (CH₂, C-3), 43.0 (CH, C-5), 52.0 (CH, C(α)), 52.6 (CH₃, COOCH₃), 56.0 (CH, C-6), 127.5-129.0 (CHx5, Ar), 139.6 (C, C_{ipso}), 170.9 (C, C-2), 171.8 (C, COOCH₃), 173.0 (C, COOH).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 2954, 1743, 1591, 1453, 1277, 1209, 733.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₁₆H₁₉NO₅Na: 328.1155. Encontrado: 328.1147.

IV.1.2.e. Obtención de (5*R*,6*S*, α *R*)-1-(*N*- α -metil-bencil)-2-oxo-piperidin-5,6-dicarboxilato de dimetilo.



A una disolución de (+)-**151** (112 mg, 0.37 mmol) en benceno (1.3 mL)/MeOH (1.3 mL) se añaden TMSCHN₂ 2M en Et₂O (0.22 mL, 0.44 mmol). Se mantiene agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Transcurrido este tiempo se evaporan los compuestos volátiles. El crudo de reacción se cromatografía sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1, obteniéndose 116 mg de (+)-**152** (98%).

(+)-**152**: (5*R*,6*S*, α *R*)-1-(*N*- α -metil-bencil)-2-oxo-piperidin-5,6-dicarboxilato de dimetilo.

$[\alpha]_D^{20} = +53.6$ (*c* 1.27, CHCl₃).

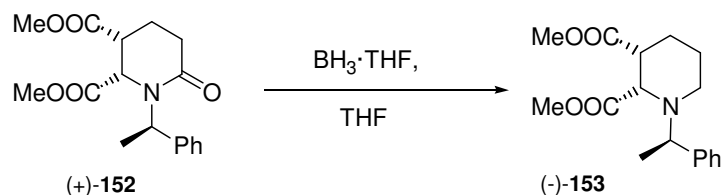
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.42 (3H, d, *J*= 7.2 Hz, C(α)Me), 1.91-1.99 (1H, m, *H*-4*a*), 2.05-2.16 (1H, m, *H*-4*b*), 2.53 (1H, dt, *J*= 18.3 y 9.0 Hz, *H*-3*a*), 2.63 (1H, dt, *J*= 13.0 y 4.8 Hz, *H*-5), 2.71 (1H, ddd, *J*= 18.3, 8.6 y 2.7 Hz, *H*-3*b*), 3.62 (3H, s, COOCH₃), 3.72 (3H, s, COOCH₃'), 4.15 (1H, dd, *J*= 4.8 y 1.3 Hz, *H*-6), 6.13 (1H, c, *J*= 7.2 Hz, C(α)H), 7.26-7.39 (5H, m, *ArH*).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 15.8 (CH₃, C(α)Me), 19.5 (CH₂, C-4), 30.0 (CH₂, C-3), 43.1 (CH, C-5), 51.4 (CH, C(α)), 52.5 (CH₃, COOCH₃), 52.9 (CH₃, COOCH₃'), 56.0 (CH, C-6), 127.4-129.0 (CHx5, *Ar*), 139.9 (C, *C*_{ipso}), 170.0 (C, C-2), 171.0 (C, COOCH₃), 171.2 (C, COOCH₃').

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 2954, 1746, 1651, 1439, 1411, 1379, 1309, 1272, 1208, 1075, 1021, 782.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₁₇H₂₁NO₅Na: 342.1312. Encontrado: 342.1307.

IV.1.2.f. (2*S*,3*R*, α *R*)-1-(*N*- α -metilbencil)-piperidin-2,3-dicarboxilato de dimetilo.



A una disolución de (+)-**152** (101 mg, 0.32 mmol) en THF (7.5 mL) a 0°C se añaden 1.26 mL de BH₃·THF 1M en THF (1.26 mmol). Se mantiene agitación a 0°C bajo atmósfera inerte durante 1 hora 30 minutos. Transcurrido este tiempo se añade MeOH y se mantiene agitación durante 40 minutos. Se evaporan los componentes volátiles (x3). La mezcla de reacción se acidula con HCl (pH \approx 3) y se extrae con AcOEt (x3). La fase orgánica se lava con una disolución de NaHCO₃, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentra. El crudo de reacción se cromatografía sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1, obteniéndose 39 mg de (-)-**153** (40%).

(-)-**153**: (2*S*,3*R*, α *R*)-1-(*N*- α -metilbencil)-piperidin-2,3-dicarboxilato de dimetilo.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.04$ (*c* 1.02, CHCl₃).

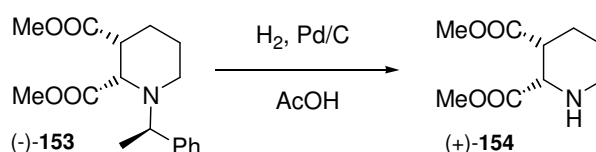
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.37 (3H, d, *J*= 6.6 Hz, C(α)Me), 1.39-1.50 (1H, m, *H*-5*a*), 1.54-1.62 (1H, m, *H*-5*b*), 1.78 (1H, cd, *J*= 4.3 y 13.2 Hz, *H*-4*a*), 1.97 (1H, dc, *J*= 13.2 y 3.0 Hz, *H*-4*b*), 2.52-2.55 (2H, m, *H*-6), 2.87 (1H, dt, *J*= 12.9 y 4.5 Hz, *H*-3), 3.73 (6H, s, COOCH₃ y COOCH₃'), 3.87 (1H, c, *J*= 6.6 Hz, C(α)H), 4.43 (1H, d, *J*= 4.5 Hz, *H*-2), 7.22-7.36 (5H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 22.4 (CH₃, C(α)Me), 22.8 (CH₂), 24.8 (CH₂), 45.1 (CH, C-3), 45.6 (CH₂, C-6), 51.3 (CH₃, COOCH₃), 52.0 (CH₃, COOCH₃'), 58.7 (CH, C(α)), 62.4 (CH, C-2), 127.0-128.6 (CH_x5, Ar), 146.8 (C, C_{ipso}), 172.2 (C, COOCH₃), 173.6 (C, COOCH₃').

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 2951, 1740, 1452, 1434, 1261, 1240, 1196, 1147, 1087, 1038, 1019, 1000, 702.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₁₇H₂₃NO₄Na: 328.1519. Encontrado: 328.1517.

IV.1.2.g. Obtención de (2*S*,3*R*)-dimetoxicarbonil-piperidina.



Sobre una disolución de 41 mg (0.13 mmol) de (-)-**153** en 1 mL de AcOH se adicionan 15 mg (40% en peso) de Pd-C (10%) y la mezcla se agita en atmósfera de H₂ (50 psi) a temperatura ambiente durante 22 horas. A continuación se filtra a través de Celita[®]-sílice-Celita[®], lavándose con CH₂Cl₂ y MeOH. Se evapora el disolvente. Después se disuelve en CH₂Cl₂ y se lava con NaHCO₃ 10% y H₂O. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se filtra y se evapora el disolvente obteniéndose 80 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt: 9/1. Se obtienen 16 mg de (+)-**154** (61%).

(+)-**154**: (2*S*,3*R*)-dimetoxicarbonil-piperidina.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +0.85$ (*c* 1.18, CHCl₃).

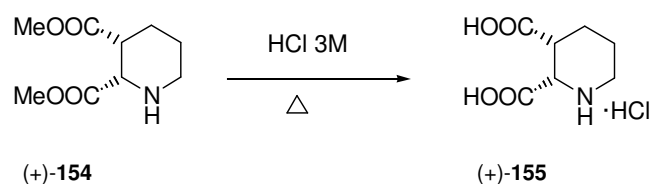
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.51-1.54 (2H, m, *H*-5), 1.78-1.84 (2H, m, *H*-4), 2.16 (1H, dq, *J*= 13.6 y 4.8, *H*-6*a*), 2.68-2.75 (1H, m, *H*-6*b*), 3.02-3.10 (1H, m, *H*-3), 3.67 (1H, d, *J*= 3.4 Hz, *H*-2), 3.72 (3H, s, COOCH₃), 3.77 (3H, s, COOCH₃’).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 23.6 (CH₂), 26.2 (CH₂), 42.4 (CH, *C*-3), 45.5 (CH₂, *C*-6), 52.1 (CH₃, COOCH₃), 52.3 (CH₃, COOCH₃’), 59.5 (CH, *C*-2), 172.7 (C, COOCH₃), 173.4 (C, COOCH₃’).

IR ν_{máx} (película) (cm⁻¹): 2952, 2856, 1736, 1437, 1363, 1256, 1205, 1122, 1036, 1004.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₉H₁₆NO₄: 202.1074. Encontrado: 202.1072.

IV.1.2.h. Obtención del hidrocloreuro del ácido (2*S*,3*R*)-piperidin-2,3-dicarboxílico.



Una disolución de (+)-**154** (15 mg, 0.08 mmol) en 0.12 mL de HCl 3M es calentada a reflujo durante 5 horas. Transcurrido este tiempo se concentra el crudo de reacción y se lava con Et₂O. Se evapora el disolvente y se obtienen 10 mg del clorohidrato del amino diácido (+)-**155** como un sólido blanco (81%).

(+)-**155**: hidrocloreuro del ácido (2*S*,3*R*)-piperidin-2,3-dicarboxílico.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.80$ (*c* 0.75, HCl 6M).

RMN ¹H (200 MHz, D₂O): 1.29-1.58 (1H,m, *H*-5*a*), 1.61-1.92 (2H, m, *H*-4), 2.03-2.20 (1H, m, *H*-5*b*), 2.89 (1H, td, *J*= 12.8 y 2.7 Hz, *H*-3), 3.23-3.36 (1H, m, *H*-6*a*), 3.40 (1H, c, *J*= 4.4 Hz, *H*-6*b*), 4.01 (1H, d, *J*= 3.7 Hz, *H*-2).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, D₂O): 18.9 (CH₂), 26.0 (CH₂), 42.3 (CH, *C*-3), 44.5 (CH₂, *C*-6), 59.9 (CH, *C*-2), 173.7 (C, COOH), 180.1 (C, COOH').

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₇H₁₂NO₄: 174.0750. Encontrado: 174.0762.

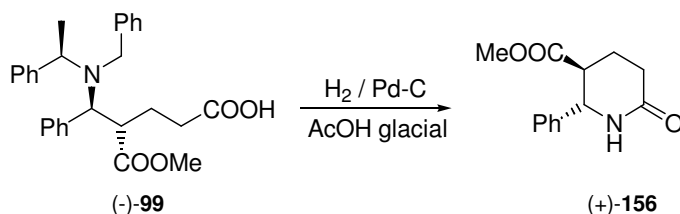
Capítulo V:

Síntesis de ácidos peptidonucleícos, APN

V. SÍNTESIS DE ÁCIDOS PEPTIDONUCLEÍCOS.

V.1. Síntesis de monómeros de APN a partir de derivados de benzaldehído.

V.1.a. Procedimiento general de hidrogenolisis: Hidrogenolisis de (-)-**99**.



Sobre una disolución de (-)-**99** (182 mg, 0.41 mmol) en 3 mL de AcOH glacial se adicionan 80 mg (40% en peso) de Pd-C (10%) y la mezcla se agita en atmósfera de hidrógeno (52 libras/pulgada²) a temperatura ambiente durante 23 horas. A continuación se filtra a través de Celita[®] y sílice, lavándose con AcOH glacial y CH₂Cl₂ y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se disuelve en 50 mL de CH₂Cl₂ y se lava con NaHCO₃ 10% y H₂O. La fase orgánica se deja secar sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora, obteniéndose 78 mg (81%) de (+)-**156** que cristaliza en hexano/AcOEt.

(+)-**156**: (5*S*,6*S*)-6-fenil-5-metoxicarbonil-piperidin-2-ona.

pf: 115°C (Cristalizado en Hexano/AcOEt).

[α]_D²⁰ = +43.5 (*c* 1.10, CHCl₃).

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 2.08-2.13 (2H, m, *H*-4), 2.50 (1H, td, *J* = 10.1 y 8.0 Hz, *H*-3_α), 2.57 (1H, dt, *J* = 10.1 y 3.5 Hz, *H*-3_β), 2.75 (1H, dt, *J* = 10.1 y 5.0 Hz, *H*-5), 3.59 (3H, s, COOCH₃), 4.84 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, *H*-6), 5.89 (1H, *s*_{ancho}, NH), 7.23-7.37 (5H, m, *ArH*).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 23.5 (CH₂, *C*-4), 30.1 (CH₂, *C*-3), 47.8 (CH, *C*-5), 52.3 (CH₃, COOCH₃), 59.0 (CH, *C*-6), 126.9-129.1 (CH_x5, *Ar*), 140.6 (C, *C*_{ipso}), 171.3 (C, COOCH₃), 172.8 (C, *C*-2).

IR *v*_{max} (película)(cm⁻¹): 3230, 3074, 3041, 2953, 2900, 1727, 1669, 1454, 1373, 1265, 1169, 1028, 700.

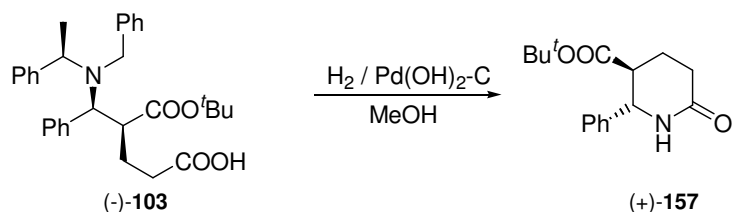
E.M.B.R., IE⁺, *m/z*, (%): 233(26) [M]⁺, 205(10), 149(99), 106(100), 91(69), 77(48).

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₁₃H₁₅O₃N [M]⁺: 233.1052. Encontrado: 233.1076.

Análisis elemental calculado para C₁₃H₁₅O₃N: C66.94, H6.48, N6.00. Encontrado: C67.03, H6.60, N6.22.

COSY, ROESY, RX.

V.1.b. Hidrogenolisis de (-)-103.



Se sigue el procedimiento general V.1.a. y se utilizan las siguientes cantidades: 35 mg de Pd(OH)₂-C (20%) y 80 mg de (-)-103 (0.16 mmol) en 1 mL de MeOH (grado HPLC). Se agita en atmósfera de hidrógeno (50 libras/pulgada²) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se obtienen 41 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hex/AcOEt:95/5, obteniendo 18 mg (41%) de (+)-157 y recuperándose 7 mg de producto de partida (8%).

(+)-157: (5*S*,6*S*)-6-fenil-5-*tert*-butoxicarbonil-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_D^{20} = +34.1$ (c 1.30, CHCl₃).

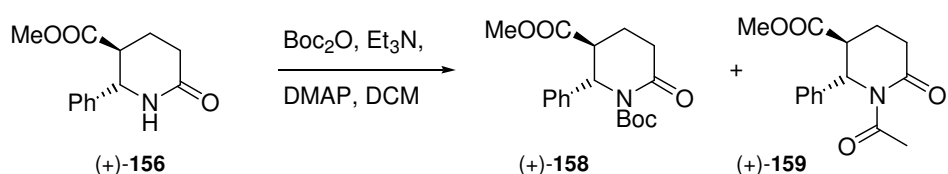
RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.28 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.04-2.12 (2H, m, H-4), 2.43-2.58 (2H, m, H-3), 2.62 (1H, td, $J = 8.8$ y 4.4 Hz, H-5), 4.75 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-6), 5.96 (1H, sa, NH), 7.29-7.35 (5H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 23.5 (CH₂, C-4), 28.0 (CH₃, C(CH₃)₃), 30.2 (CH₂, C-3), 48.8 (CH, C-5), 59.5 (CH, C-6), 81.7 (C, C(CH₃)₃), 127.2-129.0 (CH_x5, Ar), 140.4 (C, C_{ipso}), 171.5 (C, C-2), 171.6 (C, COO^tBu).

IR ν_{max} (película)(cm⁻¹): 3450, 3185, 3054, 2979, 2932, 1717, 1660, 1472, 1457, 1368, 1281, 1157, 847, 700.

E.M.A.R., calculado para C₁₆H₂₁NO₃ [M+Na]⁺: 298.1414. Encontrado: 298.1426.

V.1.c. Protección con Boc₂O.



Sobre una disolución de 632 mg (2.71 mmol) de (+)-156 en 5.5 mL de DCM se añaden 0.4 mL de Et₃N (2.71 mmol), 331 mg de DMAP (2.71 mmol) y 1.2 g de Boc₂O (5.42 mmol). Se mantiene agitación a t.a. bajo atmósfera inerte durante 2 horas tras las que

se evapora el disolvente de reacción. El crudo se disuelve en AcOEt y se filtra sobre sílice. Se evapora el disolvente. Se obtienen 1.3 g que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1. Se obtienen 801 mg de (+)-**158** (89%) y 29 mg de (+)-**159** (4%).

(+)-**158**: (5*S*,6*S*)-*N*-*tert*-butoxicarbonilamino-6-fenil-5-metoxicarbonil-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_D^{20} = +30.0$ (c 1.16, CHCl_3).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1.28 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.91-1.99 (1H, m, *H*-4*a*), 2.02-2.14 (1H, m, *H*-4*b*), 2.56 (1H, dt, $J = 18.0$ y 6.7 Hz, *H*-3*b*), 2.68 (1H, ddd, $J = 17.8$, 8.3 y 6.7 Hz, *H*-3*a*), 2.94 (1H, dt, $J = 6.7$ y 4.9 Hz, *H*-5), 3.72 (3H, s, COOCH_3), 5.64 (1H, d, $J = 4.9$ Hz, *H*-6), 7.22-7.38 (5H, m, *ArH*).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 20.5 (CH_2 , *C*-4), 27.8 ($\text{CH}_3 \times 3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.3 (CH_2 , *C*-3), 46.8 (CH , *C*-5), 52.6 (CH_3 , COOCH_3), 61.4 (CH , *C*-6), 83.5 (C , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 126.1-129.0 ($\text{CH} \times 5$, *Ar*), 141.2 (C , C_{ipso}), 151.8 (C , NCOO^tBu), 170.6 (C , *C*-2), 172.5 (C , COOCH_3).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 2979, 2948, 1771, 1736, 1455, 1436, 1369, 1324, 1291, 1249, 1147, 1104.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para: $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{Na}$: 356.1468. Encontrado: 356.1739.

(+)-**159**: (5*S*,6*S*)-*N*-acetil-6-fenil-5-metoxicarbonil-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_D^{20} = +17.9$ (c 0.23, CHCl_3).

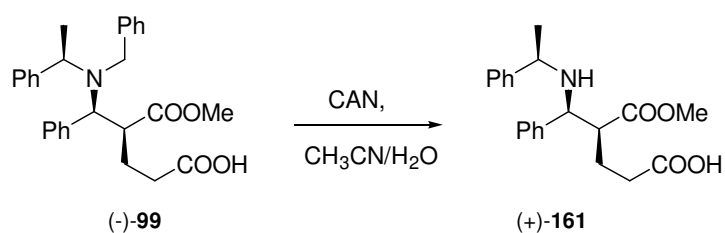
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1.82-1.94 (1H, m, *H*-4*a*), 2.06-2.18 (1H, m, *H*-4*b*), 2.55 (3H, s, COCH_3), 2.56-2.61 (1H, m, *H*-3*b*), 2.75 (1H, ddd, $J = 10.0$, 8.7 y 5.2 Hz, *H*-3*a*), 3.09-3.11 (1H, m, *H*-5), 3.77 (3H, s, COOCH_3), 6.14 (1H, s_{ancho} *H*-6), 7.06-7.41 (5H, m, *ArH*).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 19.0 (CH_2 , *C*-4), 27.8 (CH_3 , NCOCH_3), 31.8 (CH_2 , *C*-3), 44.9 (CH , *C*-5), 52.7 (CH_3 , COOCH_3), 57.7 (CH , *C*-6), 125.5-129.2 ($\text{CH} \times 5$, *Ar*), 140.8 (C , C_{ipso}), 162.4 (C , NCOCH_3), 172.7 (C , *C*-2), 173.4 (C , COOCH_3).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 2954, 1736, 1703, 1452, 1433, 1384, 1368, 1246, 1162, 1052, 1014.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$: 298.1050. Encontrado: 298.1050.

V.1.e. Monodesbencilación con CAN.



Se disuelven 350 mg de (-)-**99** (0.79 mmol) en 21 mL de la mezcla $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}:5/1$. Posteriormente se añaden 1.72 g de CAN (3.15 mmol). Se mantiene agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón. Transcurridos 40 minutos se añaden 45 mL de NaHCO_3 saturado. Se mantiene agitación 30 minutos.

Se extrae la mezcla de reacción con AcOEt. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1. Se obtienen 166 mg de (+)-**161** (59%).

(+)-161: ácido (*E,4S,5S,\alpha R*)-5-(*N*- α -metilbencilamino)-7-fenil-4-metoxicarbonil-pentanoico.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.8$ (*c* 1.92, CHCl_3).

RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 1.39 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, *C*(α)*Me*), 2.00-2.08 (1H, m, *H*-2_A), 2.09-2.21 (1H, m, *H*-2_B), 2.25-2.36 (1H, m, *H*-3_B), 2.45 (1H, ddd, $J = 16.3, 7.8$ y 6.4 Hz, *H*-3_A), 3.19 (1H, ddd, $J = 11.7, 7.8$ y 3.9 Hz, *H*-4), 3.48 (3H, s, COOCH_3), 3.72 (1H, c, $J = 6.5$ Hz, *C*(α)*H*), 4.12 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, *H*-5), 7.13-7.46 (10H, m, *ArH*).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 21.2 (CH_3 , *C*(α)*Me*), 24.6 (CH_2 , *C*-3), 32.7 (CH_2 , *C*-2), 51.5 (CH, *C*-4), 51.8 (CH_3 , COOCH_3), 55.4 (CH, *C*(α)), 61.9 (CH, *C*-5), 127.1-128.8 (CH_x10 , *Ar*), 139.8 (C, *C*_{ipso}), 144.4 (C, *C*_{ipso}), 174.1 (C, COOCH_3), 178.0 (C, COOH).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 3029, 2951, 1732, 1552, 1493, 1454, 1435, 1401, 1266, 1207, 1168, 761, 736.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4$: 356.1856. Encontrado: 356.1867.

V.1.f. Obtención de la piperidona (+)-162.



Se disuelven 111 mg de (+)-**161** (0.31 mmol) en 1.5 mL de DMF. Posteriormente se añaden 0.11 mL de DIPEA (0.63 mmol), 93 mg de hidroxibenzotriazol (0.69 mmol) y 132 mg de EDCI (0.69 mmol). Se mantiene agitación a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 16 horas 30 minutos. Se evapora la DMF y posteriormente se añade H₂O y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con H₂O y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo de reacción se cromatografía sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:7/3 obteniéndose 83 mg de (+)-**162** (80%).

(+)-**162**: (5*S*,6*S*, α *R*)-6-fenil-5-metoxicarbonil-1-(*N*- α -metilbencil)-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +96.2$ (c 1.83, CHCl₃).

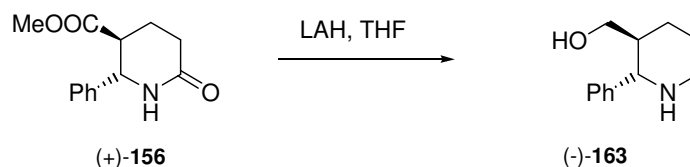
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.11 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, C(α)Me), 1.70-1.87 (2H, m, *H*-4*b*), 1.88-2.00 (1H, m, *H*-4*a*), 2.57-2.60 (1H, m, *H*-3*a*), 2.63 (1H, dd, $J = 8.0$ y 2.0 Hz, *H*-5), 2.87 (1H, ddd, $J = 18.8, 10.5$ y 8.4 Hz, *H*-3*b*), 3.29 (3H, s, COOCH₃), 4.81 (1H, s_{Sancho} , *H*-6), 6.18 (1H, c, $J = 7.3$ Hz, C(α)H), 7.12-7.45 (10H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 17.1 (CH₃, C(α)Me), 17.5 (CH₂, *C*-4), 29.2 (CH₂, *C*-3), 46.1 (CH, *C*-5), 51.8 (CH, *C*-6), 52.2 (CH₃, COOCH₃), 57.9 (CH, C(α)), 126.6-128.9 (CHx10, Ar), 140.5 (C, *C*_{ipso}), 142.7 (C, *C*_{ipso}'), 170.2 (C, *C*-2), 171.9 (C, COOCH₃).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 2954, 1736, 1638, 1453, 1436, 1411, 1360, 1299, 1225, 1208, 1167.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para: C₂₁H₂₃NO₃Na: 360.1570. Encontrado: 360.1575.

V.1.g. Reducción de (+)-156 con LAH



Sobre una disolución de (+)-**156** (231 mg, 0.99 mmol) en 7 mL de THF se adiciona LAH (225 mg, 5.93 mmol) a 0°C. Se calienta a refluxo bajo atmósfera de argón durante 18 horas. Transcurrido este tiempo se adiciona AcOEt saturado con H₂O, se filtra sobre celita y se evapora el disolvente. Se obtienen 158 mg de (-)-**163** (84%).

(-)-**163**: (2*S*,3*S*)-2-fenil-3-hidroxi-metil-piperidina.

$[\alpha]_D^{20} = -14.7$ (*c* 0.68, CHCl₃).

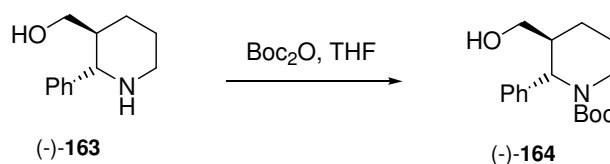
RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.36-1.40 (1H, m) y 1.75-1.82 (3H, m) - *H-4* y *H-5*, 1.99 (1H, m, *H-3*), 2.34 (1H, *s*_{ancho}, NH), 2.73 (1H, dt, *J*= 10.1 y 3.8 Hz, *H-6a*), 3.14 (1H, m, *H-6b*), 3.22 (1H, dd, *J*= 10.9 y 5.7 Hz, CH_AHOH), 3.35 (1H, dd, *J*= 10.9 y 4.1 Hz, CHH_BOH), 3.44 (1H, d, *J*= 10.1 Hz, *H-2*), 7.26-7.40 (5H, m, Ar*H*).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 25.7 (CH₂, *C-5*), 28.5 (CH₂, *C-4*), 45.0 (CH, *C-3*), 47.4 (CH₂, *C-6*), 65.2 (CH₂, CH₂OH), 65.2 (CH, *C-2*), 128.0-128.9 (CHx5, Ar), 142.4 (C, *C*_{ipso}).

IR ν_{max} (película)(cm⁻¹): 3500-3276, 2928, 2857, 1262, 1096, 1034, 801, 756, 700, 655.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para: C₁₂H₁₈NO: 192.1383. Encontrado: 192.1401.

V.1.h. Protección de la amina con Boc₂O.



Sobre una disolución de 148 mg (0.77 mmol) de (-)-**163** en 6 mL de THF se añaden 186 mg de Boc₂O (0.85 mmol). Se mantiene agitación a t.a. bajo atmósfera inerte durante 21 horas tras los que se añaden NaHCO₃ 5% y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 304 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:8/2 obteniéndose 134 mg de (-)-**164** (60%).

(-)-164: (2*S*,3*S*)-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-2-fenil-3-hidroximetil-piperidina.

$[\alpha]_D^{20} = -52.8$ (c 0.99, CHCl₃).

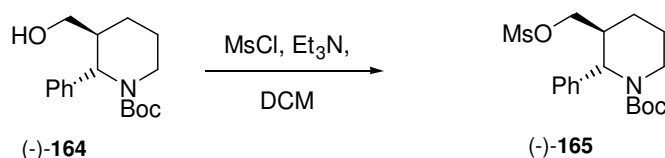
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.49 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.53-1.58(2H, m, *H*-4), 1.60-1.70 (2H, m, *H*-5), 1.67-1.71 (1H, m, *H*-3), 2.55-2.61 (1H, m, *H*-6*a*), 2.79 (1H, ddd, $J = 13.5$, 12.5 y 3.4 Hz, *H*-6*b*), 3.69 (1H, dt, $J = 11.3$ y 6.3 Hz, CH_AHOH), 3.83 (1H, dd, $J = 11.3$ y 9.1 Hz, CHH_BOH), 3.98 (1H, d, $J = 14.3$ y 3.2 Hz, *H*-2), 5.47 (1H, ν_{Sancho} , OH), 7.16-7.43 (5H, m, Ar*H*).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 20.9 (CH₂, C-5), 21.3 (CH₂, C-4), 28.6 (CH₃x3, C(CH₃)₃), 38.2 (CH, C-3), 40.2 (CH₂, C-6), 53.9 (CH, C-2), 63.2 (CH₂, C-1'), 80.3 (C, C(CH₃)₃), 126.8-128.8(CHx5, Ar), 140.2 (C, C_{ipso}), 156.7 (C, NCOO^tBu).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3433, 2934, 2869, 1689, 1664, 1449, 1418, 1366, 1274, 1255, 1170, 1139, 1048.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para: C₁₇H₂₅NO₃Na: 314.1727. Encontrado: 314.1727.

V.1.i. Protección con MsCl de (-)-164.



Sobre una disolución de 46 mg (0.16 mmol) de (-)-164 en 1mL de DCM se adicionan 0.02 mL de MsCl (0.19 mmol) y 0.03 mL de Et₃N (0.24 mmol). Se mantiene agitación a t.a. bajo atmósfera inerte durante 35 minutos tras los que se adiciona NH₄Cl saturado. La mezcla de reacción se extrae con DCM y la fase orgánica se lava con NaCl saturado, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 122 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:8/2 obteniéndose 55 mg de (-)-165 (93%).

(-)-165: (2*S*,3*S*)-*N*-(*tert*-butoxicarbonil)-2-fenil-3-metanosulfoniloximetil-piperidina.

$[\alpha]_D^{20} = -34.7$ (c 0.72, CHCl₃).

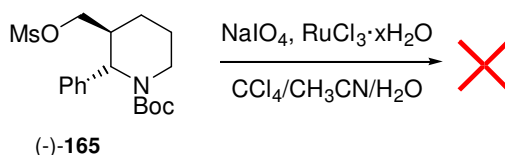
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.48 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.53-1.79 (3H, m, *H*-4*a* y *H*-5), 2.71-2.87 (2H, m, *H*-4*b* y *H*-3), 3.07 (3H, s, MsO), 3.10-3.16 (1H, m, *H*-6*b*), 4.07 (1H, dd, $J = 13.2$ y 5.7 Hz, *H*-6*a*), 4.32 (1H, dd, $J = 9.7$ y 6.1 Hz, CHH_BOMs), 4.43 (1H, dd, $J = 9.7$ y 8.8 Hz, CH_AHOMs), 5.41 (1H, ν_{Sancho} , *H*-2), 7.19-7.42 (5H, m, Ar*H*).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 20.7 (CH_2 , C-5), 21.2 (CH_2 , C-4), 28.6 ($\text{CH}_3 \times 3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.6 (CH , C-3), 37.6 (CH_3 , OSO_2CH_3), 39.8 (CH_2 , C-6), 53.9 (CH , C-2), 70.8 (CH_2 , C-1'), 80.5 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 126.6-129.0 ($\text{CH} \times 5$, *Ar*), 138.9 (C, C_{ipso}), 156.1 (C, NCOO^tBu).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 2948, 2381, 1688, 1361, 1266, 1172.

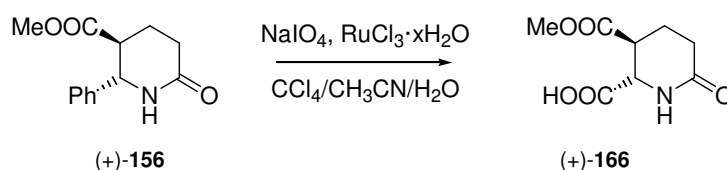
E.M.A.R., IE^+ , calculado para: $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{NaS}$: 392.1502. Encontrado: 392.1508.

V.1.j. Intento de oxidación del anillo bencílico.



Sobre una disolución de 37 mg (0.10 mmol) de (-)-165 en una mezcla de $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1/1.25 mL) se añaden 311 mg de NaIO_4 (1.45 mmol) y bajo agitación vigorosa se adicionan 0.1 mL de RuCl_3 0.05M (0.005 mmol). Se mantiene agitación a t.a. durante 1 día tras los que se extrae la mezcla de reacción con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo resultante se diluye en éter y se filtra sobre Celita[®]. Se evapora el disolvente. Se recupera el producto de partida sin reaccionar.

V.1.k. Obtención del ácido (+)-166.



Sobre una disolución de 67 mg (0.29 mmol) de (+)-156 en una mezcla de $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1.2/1.2/1.5 mL) se añaden 891 mg de NaIO_4 (4.17 mmol) y bajo agitación vigorosa se adicionan 0.29 mL de RuCl_3 0.05M (0.05 mmol). Se mantiene agitación a t.a. durante 25 horas tras los que se extrae la mezcla de reacción con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo resultante se diluye en éter y se filtra sobre Celita[®]. Se evapora el disolvente y se recuperan 18 mg de (+)-156 (27%).

La fase acuosa se extrae con *n*-butanol. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 28 mg de (+)-**166** (48%).

(+)-**166**: (5*S*,6*S*)-piperidin-2-ona-5,6-dicarboxilato de 5-metilo y 6-hidrógeno.

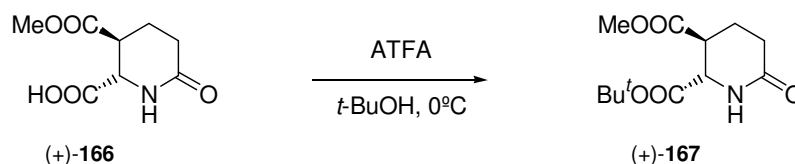
$[\alpha]_D^{20} = +5.3$ (*c* 1.12, H₂O).

RMN ¹H (400 MHz, D₂O): 1.83-1.92 (1H, m, *H*-4*a*), 1.94-2.02 (1H, m, *H*-4*b*), 2.26 (2H, t, *J*= 6.8 Hz, *H*-3), 3.08 (1H, dt, *J*= 9.7 y 5.4 Hz, *H*-5), 3.62 (3H, s, COOCH₃), 4.42 (1H, d, *J*= 5.4 Hz, *H*-6).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, D₂O): 20.9 (CH₂, *C*-4), 28.1 (CH₂, *C*-3), 40.4 (CH, *C*-5), 53.2 (CH₃, COOCH₃), 55.6 (CH, *C*-6), 174.2 (C, COOCH₃), 174.5 (C, *C*-2), 174.6 (C, COOH).

E.M.A.R., IE⁺, calculado para: C₈H₁₁NO₅Na: 224.0529. Encontrado: 224.0526.

V.1.1. Obtención del diester (+)-**167**.



Sobre 18 mg de (+)-**166** (0.08 mmol) se adicionan 0.03 mL de ATFA (0.21 mmol) y se mantiene agitación a 0°C durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo se añaden 0.04 mL de *t*-BuOH (0.42 mmol). Se mantiene agitación a t.a. durante 39 horas tras las que se añade agua a la reacción y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 10.6 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hex/AcOEt:2/8, obteniendo 2.7 mg de (+)-**167** (13%).

(+)-**167**: (5*S*,6*S*)-6-*terc*-butoxicarbonil-5-metoxicarbonil-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_D^{20} = +15.6$ (*c* 1.54, CHCl₃).

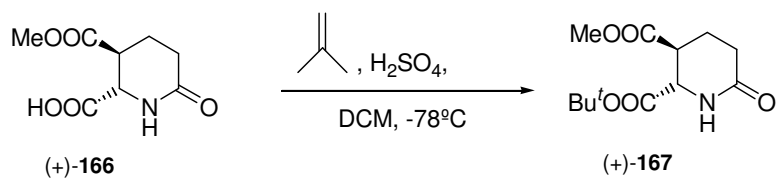
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.44 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.98-2.05 (2H, m, *H*-4), 2.30 (1H, ddd, *J*= 17.9, 8.8 y 6.9 Hz, *H*-3*a*), 2.44 (1H, td, *J*= 17.9 y 5.6 Hz, *H*-3*b*), 2.88 (1H, dt, *J*= 8.1 y 5.4 Hz, *H*-5), 3.74 (3H, s, COOCH₃), 4.36 (1H, dd, *J*= 8.1 y 1.4 Hz, *H*-6), 6.27 (1H, *s*_{ancho}, NH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 23.4 (CH₂, *C*-4), 28.1 (CH₃x3, C(CH₃)₃), 29.8 (CH₂, *C*-3), 41.6 (CH, *C*-5), 52.6 (CH₃, COOCH₃), 56.5 (CH, *C*-6), 83.8 (C, C(CH₃)₃), 168.9 (C, COO^tBu), 170.5 (C, *C*-2), 172.8 (C, COOCH₃).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 2978, 1737, 1673, 1394, 1370, 1229, 1156.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para: C₁₂H₁₉NO₅Na: 280.1155. Encontrado: 280.1153.

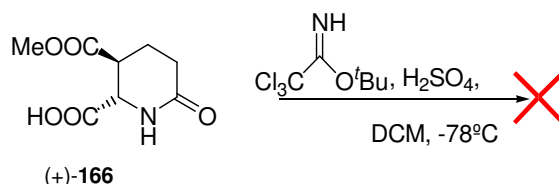
V.1.m. Esterificación con isobutileno de (+)-166.



En un tubo Schlenk se disuelven 180 mg de (+)-**166** (0.81 mmol) en 5 mL de DCM y se añaden unas gotas de H₂SO₄. A -78°C se burbujan 3 mL de isobutileno (g). Se mantiene agitación a t.a. durante 16 horas. Transcurrido este tiempo se extrae la mezcla de reacción con DCM y la fase orgánica se lava con NaHCO₃ saturado y NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 124 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hex/AcOEt:1/1, obteniendo 49 mg de (+)-**167** (23%).

Se evapora el agua de la fase acuosa y se obtienen 59 mg de (+)-**166** (33%).

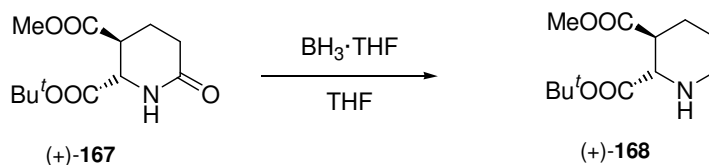
V.1.n. Intento de esterificación de (+)-166.



Se disuelven 90 mg de (+)-**166** (0.41mmol) en 0.4 mL de DCM y se añade una disolución de 179 mg de *t*-butil-2,2,2-tricloroacetoimidato (2.00 mmol) en ciclohexanona (2ml/mmol) y 8.1 μL de BF₃·Et₂O (20 μL/mmol) a 0°C. Se mantiene agitación a t.a. durante 40 horas. Transcurrido este tiempo se añaden 10 mg de NaHCO₃. La mezcla de reacción se filtra sobre Celita[®] y se lava con hexano. Se evapora el disolvente. No se obtiene el producto deseado.

Se recupera el producto de partida sin reaccionar en el matraz de reacción.

V.1.o. Reducción con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$.



Sobre una disolución de 33 mg (0.13 mmol) de (+)-**167** en 2.5 mL de THF se adicionan 0.51 mL de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1M (0.51 mmol). Se mantiene agitación a 0 °C bajo atmósfera inerte durante 1 hora 30 minutos tras los que se adiciona MeOH. Se mantiene agitación 30 minutos y se evapora el disolvente. Se añade MeOH (x2) y se evapora de nuevo. Se acidula la mezcla de reacción con HCl 0.3M y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 25 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1. Se obtienen 22.2 mg de (+)-**168** (70%) y se recuperan 3.7 mg de producto sin reaccionar (+)-**167** (11%).

(+)-168: (2*S*,3*S*)-3-*terc*butoxicarbonil-2-metoxicarbonil-piperidina.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +23.4$ (*c* 1.48, CHCl_3).

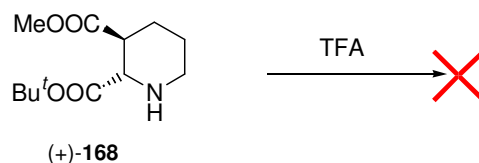
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1.49 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.51-1.59 (2H, m, *H*-5), 1.72 (1H, ddd, $J = 25.4, 12.7$ y 3.4 Hz, *H*-4*a*), 1.86-1.94 (1H, m, *H*-4*b*), 2.02-2.08 (1H, m, *H*-6*b*), 2.65 (1H, m, *H*-6*a*), 2.70 (1H, m, *H*-3), 3.38 (1H, s, NH), 3.43 (1H, t, $J = 11.0$ Hz, *H*-2), 3.72 (3H, s, COOCH_3).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 23.5 (CH_2 , *C*-4), 25.9 (CH_2 , *C*-5), 28.0 ($\text{CH}_3 \times 3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 46.0 (CH, *C*-3), 52.1 (CH_2 , *C*-6), 52.5 (CH_3 , COOCH_3), 65.5 (CH, *C*-2), 83.9 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 169.2 (C, COO^tBu), 171.8 (C, COOCH_3).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 3209, 2979, 2954, 2379, 1738, 1436, 1369, 1275, 1154, 1116, 1035.

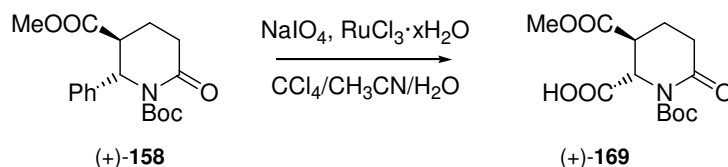
E.M.A.R., IE^+ , calculado para: $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4\text{Na}$: 266.1363. Encontrado: 266.1361.

V.1.p. Intento de desprotección de (+)-168 con TFA.



Se disuelven 19 mg (0.08 mmol) de (+)-168 en 0.4 mL de TFA. Se mantiene agitación bajo atmósfera inerte durante 3 horas. Transcurrido este tiempo se evaporan los componentes volátiles. Se obtienen 27 mg de crudo de reacción no identificándose el producto deseado de reacción.

V.1.q. Obtención del ácido (+)-158.



Sobre una disolución de 545 mg (1.63 mmol) de (+)-158 en una mezcla de $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (8/8/12 mL) se añaden 5.1 g de NaIO_4 (23.6 mmol) y bajo agitación vigorosa se adicionan 3.3 mL de RuCl_3 0.05M (0.1 mmol). Se mantiene agitación a t.a. durante 3 días y 16 horas tras los que se extrae la mezcla de reacción con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo resultante se diluye en éter y se filtra sobre Celita[®]. Se evapora el disolvente y se recuperan 216 mg de (+)-158 (40%).

La fase acuosa se extrae con BuOH. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 66 mg de (+)-169 (14%).

(+)-169: (5*S*,6*S*)-*N*-*tert*-butoxicarbonilamino-piperidin-2-ona-5,6-dicarboxilato de 5-metilo y 6-hidrógeno.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +28.9$ (*c* 0.71, CHCl_3).

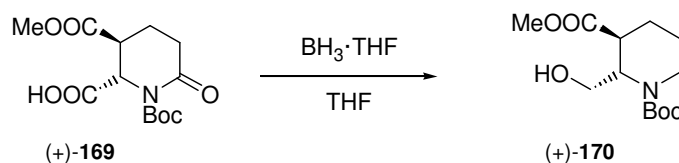
RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3): 1.52 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.00-2.08 (1H, m, *H*-4*a*), 2.19-2.26 (1H, m, *H*-4*b*), 2.49 (1H, ddd, *J*= 17.8 y 5.7 Hz, *H*-3*a*), 2.58 (1H, ddd, *J*= 17.8, 9.8 y 6.4 Hz, *H*-3*b*), 3.30 (1H, ddd, *J*= 10.4, 5.1 y 2.5 Hz, *H*-5), 3.77 (3H, s, COOCH_3), 5.34 (1H, dd, *J*= 2.5 y 1.0 Hz, *H*-6).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 20.6 (CH₂, C-4), 28.1 (CH₃x3, C(CH₃)₃), 31.9 (CH₂, C-3), 40.7 (CH, C-5), 53.1 (CH₃, COOCH₃), 58.7 (CH, C-6), 84.6 (C, C(CH₃)₃), 152.5 (C, COO'Bu), 170.0 (C, C-2), 171.5 (C, COOCH₃), 175.1 (C, COOH).

IR ν_{máx} (película) (cm⁻¹): 2980, 1769, 1735, 1371, 1300, 1254, 1217, 1147.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para: C₁₃H₁₉NO₇Na: 324.1054. Encontrado: 324.1062.

V.1.r. Reducción con BH₃·THF.



Sobre una disolución de 13 mg (0.04 mmol) de (+)-**169** en 1 mL de THF se adicionan 0.26 mL de BH₃·THF 1M (0.26 mmol). Se mantiene agitación a 0 °C bajo atmósfera inerte durante 45 minutos tras los que se adiciona MeOH. Se mantiene agitación 30 minutos y se evapora el disolvente. Se añade MeOH (x2) y se evapora de nuevo. Se obtienen 17 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:1/1. Se obtienen 3.5 mg de (+)-**170** (30%).

(+)-170: (2*S*,3*S*)-*N*-*tert*-butoxicarbonilamino-2-hidroxiometil-3-metoxicarbonil-piperidina
 $[\alpha]_D^{20} = +2.9$ (*c* 0.82, CHCl₃).

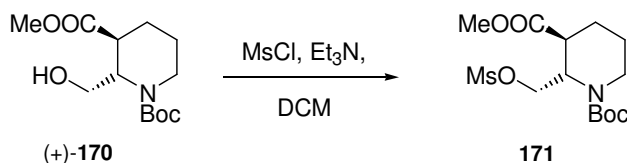
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.48 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.51-1.56 (1H, m, *H*-5*a*), 1.63-1.81 (2H, m, *H*-5*b* y *H*-4*a*), 2.05-2.15 (1H, m, *H*-4*b*), 2.71 (1H, dd, *J*= 6.9 y 4.0 Hz, *H*-3), 2.90 (1H, t, *J*= 12.3 Hz, *H*-1'*a*), 3.71 (1H, dd, *J*= 11.0 y 6.9 Hz, *H*-6*a*), 3.73 (3H, s, COOCH₃), 3.83 (1H, dd, *J*= 11.0 y 8.2 Hz, *H*-6*b*), 3.95 (1H, d, *J*= 12.3 Hz, *H*-1'*b*), 4.74 (1H, m *H*-2).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 21.9 (CH₂, C-4), 22.0 (CH₂, C-5), 28.6 (CH₃x3, C(CH₃)₃), 39.5 (CH, C-3), 39.9 (CH₂, C-6), 52.2 (CH₃, COOCH₃), 54.2 (CH, C-2), 61.5 (CH₂, C-1'), 80.3 (C, C(CH₃)₃), 156.0 (C, COO'Bu), 174.0 (C, COOCH₃).

IR ν_{máx} (película) (cm⁻¹): 3435, 2952, 1736, 1691, 1478, 1422, 1392, 1366, 1274, 1251, 1171, 1145, 1043.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para: C₁₃H₂₃NO₅Na: 296.1468. Encontrado: 296.1489.

V.1.s. Protección con MsCl.

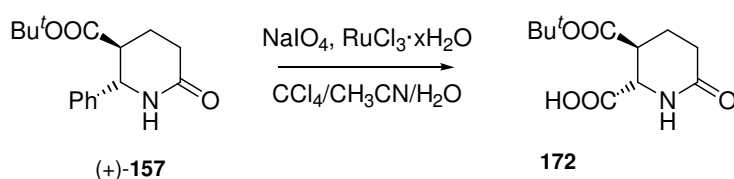


Sobre una disolución de 5.7 mg (0.02 mmol) de (+)-**170** en 0.2 mL de DCM se adicionan 0.002 mL de MsCl (0.03 mmol) y 0.004 mL de Et₃N (0.03 mmol). Se mantiene agitación a t.a. bajo atmósfera inerte durante 45 minutos tras los que se adiciona NH₄Cl saturado. La mezcla de reacción se extrae con DCM y la fase orgánica se lava con NaCl saturado, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 9 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:7/3 obteniéndose 2.7 mg de **171** (39%).

171: (2*S*,3*S*)-*N*-*tert*-butoxicarbonilamino-2-metanosulfoniloximetil-3-metoxicarbonilpiperidina.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): 1.47 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.50-1.81 (3H, m, *H*-5 y *H*-4*a*), 2.17-2.46 (1H, m, *H*-4*b*), 2.70-2.87 (1H, m, *H*-3), 3.04 (3H, s, MsO-), 3.42 (1H, c, *J*= 7.3 Hz, *H*-6*b*), 3.72 (3H, s, COOCH₃), 4.05 (1H, dd, *J*= 9.3 y 6.5 Hz, *H*-1'*a*), 4.31 (1H, d, *J*= 7.3 Hz, *H*-6*a*), 4.54 (1H, dd, *J*= 9.3 y 8.2 Hz, *H*-1'*b*), 5.03 (1H, ddd, *J*= 8.2, 6.5 y 2.4 Hz, *H*-2).

V.1.t. Obtención de 172.



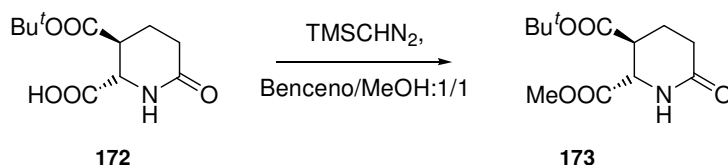
Sobre una disolución de 230 mg (0.84 mmol) de (+)-**157** en una mezcla de CCl₄/CH₃CN/H₂O (3/3/4.5 mL) se añaden 2.6 g de NaIO₄ (12.2 mmol) y bajo agitación vigorosa se adicionan 1.0 mL de RuCl₃ 0.05M (0.05 mmol). Se mantiene agitación a t.a. durante 21 horas tras los que se extrae la mezcla de reacción con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo resultante se diluye en éter y se filtra sobre Celita[®]. Se evapora el disolvente y se recuperan 84 mg de (+)-**157** (35%).

La fase acuosa se extrae con BuOH. Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 69 mg de **172** (33%).

172: (5*S*,6*S*)-piperidin-2-ona-5,6-dicarboxilato de 5-*terc*-butilo y 6-hidrógeno.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): 1.47 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.97-2.12 (2H, m, *H*-4), 2.34-2.46 (2H, m, *H*-3), 2.79 (1H, dt, *J*= 9.4 y 4.9 Hz, *H*-5), 4.48 (1H, d, *J*= 9.4 Hz, *H*-6), 8.69 (1H, *S*_{ancho}, NH).

V.1.u. Obtención del ester metílico **173**.

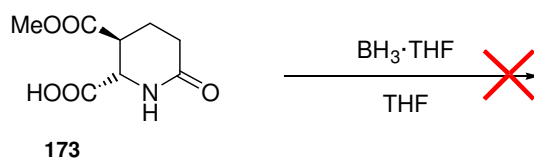


A una disolución de **172** (10 mg, 0.04 mmol) en benceno (0.2 mL)/MeOH (0.2 mL) se añaden TMSCHN₂ 2M en Et₂O (0.03 mL, 0.05 mmol). Se mantiene agitación a temperatura ambiente durante 35 minutos. Transcurrido este tiempo se evaporan los compuestos volátiles. El crudo obtenido se purifica por cristalización en éter obteniéndose cuantitativamente **173**.

173: (5*S*,6*S*)-5-*terc*-butoxicarbonil-6-metoxicarbonil-piperidin-2-ona.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): 1.48 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.99-2.10 (2H, m, *H*-4), 2.36-2.46 (2H, m, *H*-3), 2.90 (1H, dd, *J*= 12.8 y 6.8 Hz, *H*-5), 3.78 (3H, s, COOCH₃), 4.49 (1H, d, *J*= 6.8 Hz, *H*-6), 6.08 (1H, *S*_{ancho}, NH).

V.1.v. Intento de reducción de **173**.



Sobre una disolución de 56 mg (0.28 mmol) de **173** en 8 mL de THF se adicionan 2.2 mL de BH₃·THF 1M (2.2 mmol). Se mantiene agitación a 0 °C bajo atmósfera inerte durante 2 horas tras los que se adiciona MeOH. Se mantiene agitación 15 minutos y se evapora el disolvente. Se añade MeOH (x2) y se evapora de nuevo. Se acidula la mezcla de reacción con HCl 0.3M y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se

filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 37 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1. No se identifica ningún compuesto.

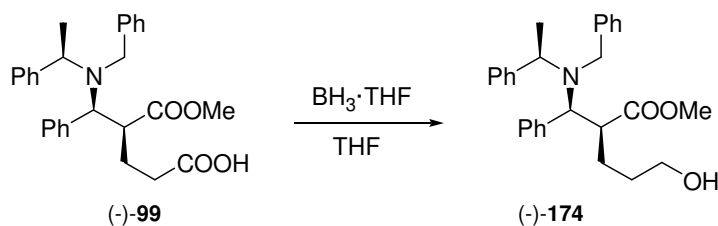
V.1.w. Intento de oxidación del anillo aromático con NaIO_4 .



Sobre una disolución de 66 mg (0.20 mmol) de (+)-**162** en una mezcla de $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1/1/1.5 mL) se añaden 587 mg de NaIO_4 (2.74 mmol) y bajo agitación vigorosa se adicionan 0.20 mL de RuCl_3 0.05M (0.001 mmol). Se mantiene agitación a t.a. durante 25 horas tras los que se extrae la mezcla de reacción con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo resultante se diluye en éter y se filtra sobre Celita[®]. Se evapora el disolvente. No se identifica ningún producto.

V.2. Síntesis de monómeros de APN lineal.

V.2.a. Obtención del alcohol (-)-174.



Sobre una disolución de 240 mg (0.54 mmol) de (-)-**99** en 12 mL de THF se adicionan 2.16 mL de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1M (2.17 mmol). Se mantiene agitación a 0 °C bajo atmósfera inerte durante 1 hora 30 minutos tras los que se adiciona MeOH. Se mantiene agitación 40 minutos y se evapora el disolvente. Se añade MeOH (x2) y se evapora de nuevo. Se obtienen 259 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:8/2. Se obtienen 114 mg de (-)-**174** (49%).

(-)-**174**: (4*S*,5*S*, α *R*)-5-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-5-fenil-4-metoxicarbonil-pentan-1-ol.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -32.5$ (*c* 1.41, CHCl_3).

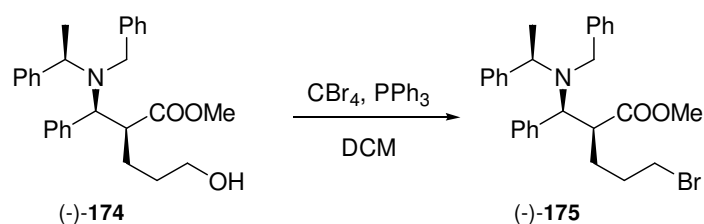
RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 0.96 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, C(α)Me), 1.24-1.27 (1H, m, *H*-3_B), 1.35-1.39 (2H, m, *H*-2), 2.12-2.21 (1H, m, *H*-3_A), 3.10 (1H, dt, $J = 11.2$ y 3.3 Hz, *H*-4), 3.23 (3H, s, COOCH_3), 3.52 (2H, t, $J = 6.4$ Hz, *H*-1), 3.62 (1H, AB, $J_{\text{AB}} = 13.7$ Hz, NCH_AHPh), 3.95 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, *H*-5), 3.98 (1H, AB, $J_{\text{AB}} = 13.7$ Hz, NCHH_BPh), 4.16 (1H, c, $J = 6.9$ Hz, C(α)H), 7.26-7.38 (15H, m, ArH).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 15.3 (CH_3 , C(α)Me), 27.1 (CH_2 , *C*-3), 30.7 (CH_2 , *C*-2), 49.2 (CH, *C*-4), 51.0 (CH_2 , NCH_2Ph), 51.3 (CH_3 , COOCH_3), 56.2 (CH, C(α)), 62.9 (CH_2 , *C*-1), 63.0 (CH, *C*-5), 127.0-129.4 (CH_x 15, Ar), 139.3 (C, *C*_{ipso}), 140.5 (C, *C*_{ipso}, CH_2Ph), 145.0 (C, *C*_{ipso}, CHPh), 175.2 (C, COOCH_3).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 3435, 3061, 3028, 2948, 1733, 1601, 1494, 1452, 1435, 1373, 1266, 1201, 1166, 1126, 1073, 1057, 1028, 759.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para: $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Na}$: 454.2353. Encontrado: 454.2348.

V.2.b. Obtención del bromoderivado.



Sobre una disolución de 58.2 mg (0.14 mmol) de (-)-174 en 2 mL de DCM se añaden 53.7 mg de CBr_4 (0.16 mmol) y 42.5 mg de PPh_3 (0.16 mmol). Se mantiene agitación a t.a. bajo atmósfera inerte durante 1 hora 30 minutos. Se evapora el disolvente y se obtienen 148 mg de crudo de reacción que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1. Se obtienen 40 mg de (-)-175 (58%).

(-)-175: (4*S*,5*S*, α *R*)-5-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-1-bromo-5-fenil-4-metoxicarbonil-pentano.

$[\alpha]_D^{20} = -58.7$ (*c* 0.60, CHCl_3).

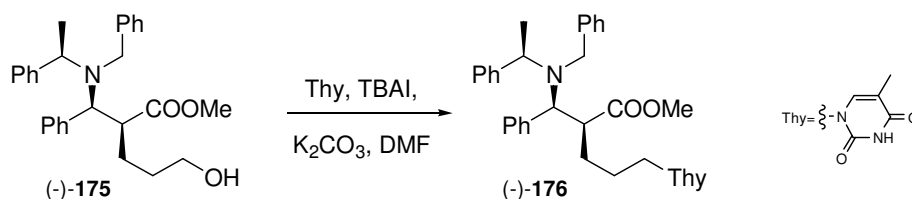
RMN ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 0.97 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 1.24-1.27 (1H, m, $H\text{-}3_B$), 1.59-1.70 (2H, m, $H\text{-}2$), 2.31-2.42 (1H, m, $H\text{-}3_A$), 3.04 (1H, dt, $J = 11.2$ y 3.3 Hz, $H\text{-}4$), 3.23 (3H, s, COOCH_3), 3.24-3.27 (1H, m, $H\text{-}1_A$), 3.34-3.36 (1H, m, $H\text{-}1_B$), 3.61 (1H, AB, $J_{AB} = 13.7$ Hz, NCH_AHPh), 3.91 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, $H\text{-}5$), 3.92 (1H, AB, $J_{AB} = 13.7$ Hz, NCH_BHPh), 4.13 (1H, c, $J = 6.9$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{H}$), 7.26-7.39 (15H, m, ArH).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 15.0 (CH_3 , $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 29.7 (CH_2 , $\text{C-}3$), 30.7 (CH_2 , $\text{C-}2$), 33.8 (CH_2 , $\text{C-}1$), 48.9 (CH , $\text{C-}4$), 50.9 (CH_2 , NCH_2Ph), 51.4 (CH_3 , COOCH_3), 56.3 (CH , $\text{C}(\alpha)$), 62.8 (CH , $\text{C-}5$), 127.0-129.5 (CH_x15 , Ar), 139.3 (C, C_{ipso}), 140.3 (C, C_{ipso} , CH_2Ph), 144.7 (C, C_{ipso} , CHPh), 175.0 (C, COOCH_3).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 3435, 3027, 2947, 1735, 1493, 1452, 1433, 1376, 1238, 1199, 1165, 1124, 1085, 1049, 1028, 758.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para: $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{NaBr}$: 516.1509. Encontrado: 516.1485.

V.2.c. Sustitución del bromo por timina.



Sobre una disolución de 35 mg (0.27 mmol) de timina en 2 mL de DMF se añaden 3.7 mg de TBAI (0.01 mmol) y 37.9 mg de K_2CO_3 (0.27 mmol). Se mantiene agitación a t.a. bajo atmósfera inerte durante 30 minutos y posteriormente se calienta a $80^\circ C$ durante otros 30 minutos observando como la disolución adquiere un color blanquecino. Transcurrido este tiempo se adiciona sobre esta mezcla de reacción una disolución de 45 mg de (-)-175 (0.09 mmol) en 0.5 mL de DMF. Se mantiene agitación a $80^\circ C$ durante 4 horas y 40 minutos. Se deja que la reacción adquiera t.a. y se filtra sobre Celita[®] lavando con AcOEt. La fase orgánica se lava con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 45 mg de crudo de reacción que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:1/1 obteniéndose 31.8 mg de (-)-176 (65%).

(-)-176: (4*S*,5*S*, α *R*)-5-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-5-fenil-1-(*t*)-4-metoxicarbonil-pentano.

$[\alpha]_D^{20} = -31.8$ (*c* 1.08, $CHCl_3$).

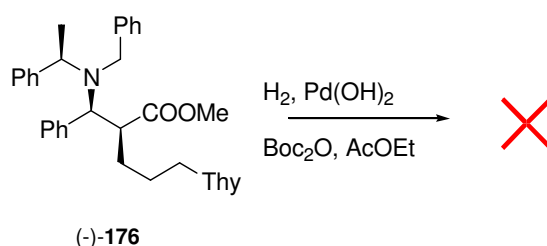
RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 0.95 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, C(α)Me), 1.21-1.27 (1H, m, *H*-3_B), 1.46-1.49 (2H, m, *H*-2), 1.90 (3H, s, ThyMe), 2.07-2.16 (1H, m, *H*-3_A), 3.09 (1H, dt, $J = 11.3$ y 3.5 Hz, *H*-4), 3.23 (3H, s, COOCH₃), 3.49-3.54 (1H, m, *H*-1_A), 3.58-3.62 (1H, m, *H*-1_B), 3.61 (1H, AB, $J_{AB} = 14.0$ Hz, NCH_AHPh), 3.90 (1H, d, $J = 11.3$ Hz, *H*-5), 3.93 (1H, AB, $J_{AB} = 14.0$ Hz, NCH_BHPh), 4.13 (1H, c, $J = 6.9$ Hz, C(α)H), 6.85 (1H, s, Thy), 7.27-7.36 (15H, m, ArH), 8.55 (1H, s_{ancho} , ThyNH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, $CDCl_3$): 12.6 (CH₃, ThyMe), 15.4 (CH₃, C(α)Me), 27.0 (CH₂, C-3), 27.6 (CH₂, C-2), 48.4 (CH₂, C-1), 48.9 (CH, C-4), 50.9 (CH₂, NCH₂Ph), 51.5 (CH₃, COOCH₃), 56.2 (CH, C(α)), 62.9 (CH, C-5), 110.7 (C, Thy), 127.1-129.3 (CH_{x15}, Ar), 138.9 (CH, Thy), 140.3 (C, C_{ipso}), 140.6 (C, C_{ipso}, CH₂Ph), 144.9 (C, C_{ipso}, CHPh), 151.0 (C, Thy), 164.5 (C, Thy), 174.9 (C, COOCH₃).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 3184, 3058, 3022, 2945, 1733, 1683, 1452, 1384, 1358, 1256, 1201, 1166, 1125, 1092, 759.

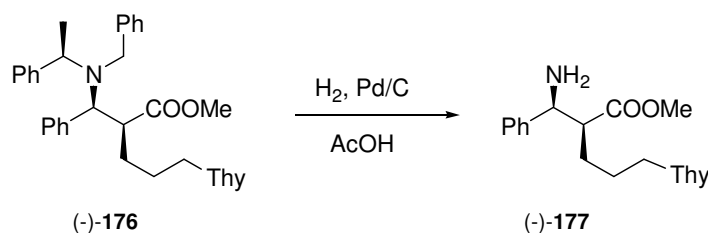
E.M.A.R., IE^+ , calculado para: C₃₃H₃₇N₃O₄Na: 562.2676. Encontrado: 562.2696.

V.2.d. Intento de desbencilación de la amina.



Sobre una disolución de 11.8 mg (0.02 mmoles) de (-)-176 en 1 mL de AcOEt se adicionan 4.7 mg (40% en peso) de Pd(OH)₂ y 14.3 mg de Boc₂O (0.07 mmol). La mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno (31 libras/pulgada²) a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se filtra la mezcla de reacción a través de Celita[®] y sílice, lavándose con AcOEt. Se evapora el disolvente recuperándose el producto de partida sin reaccionar.

V.2.e. Desbencilación de la amina.



Sobre una disolución de 10.3 mg (0.02 mmoles) de (-)-176 en 0.5 mL de AcOH se adicionan 4.1 mg (40% en peso) de Pd/C. La mezcla se agita bajo atmósfera de hidrógeno (53 libras/pulgada²) a temperatura ambiente durante 1 día. Transcurrido este tiempo se filtra la mezcla de reacción a través de Celita[®] y sílice, lavándose con AcOEt y MeOH. Se evapora el disolvente y se obtiene de manera cuantitativa (-)-177.

(-)-177: (4*S*,5*S*, α *R*)-5-amino-5-fenil-1-(timin-1-il)-4-metoxicarbonil-pentano.

$[\alpha]_D^{20} = -7.3$ (*c* 0.40, CHCl₃).

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.55-1.82 (4H, m, *H*-2 y *H*-3), 1.92 (3H, s, ThyMe), 2.69 (1H, td, *J*= 10.2 y 2.8 Hz, *H*-4), 3.54 (3H, s, COOCH₃), 3.66 (2H, t, *J*= 7.1 Hz, *H*-1), 4.20 (1H, m, *H*-5), 6.91 (1H, s, Thy), 7.26-7.34 (5H, m, ArH).

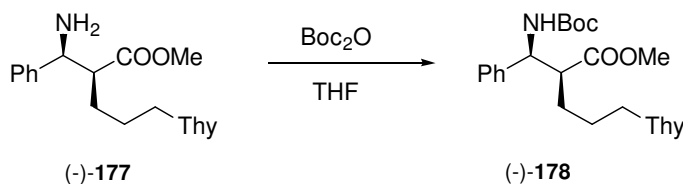
RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 12.5 (CH₃, ThyMe), 24.7 (CH₂, *C*-3), 27.4 (CH₂, *C*-2), 48.3 (CH₂, *C*-1), 51.8 (CH₃, COOCH₃), 53.5 (CH, *C*-4), 57.6 (CH, *C*-5), 110.9 (C,

Thy), 126.7-128.7 (CHx5, Ar), 140.4 (CH, Thy), 140.4 (C, C_{ipso}), 150.8 (C, Thy), 164.0 (C, Thy), 174.9 (C, COOCH₃).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3367, 3059, 2951, 1684, 1456, 1437, 1384, 1362, 1261, 1219, 1163, 910, 768.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para: C₁₈H₂₄N₃O₄: 346.1761. Encontrado: 346.1766.

V.2.f. Protección de la amina con Boc₂O.



Sobre una disolución de 4 mg (0.01 mmol) de (-)-177 en 0.5 mL de THF se añaden 2.8 mg de Boc₂O (0.01 mmol). Se mantiene agitación a t.a. bajo atmósfera inerte durante 15 horas 30 minutos tras los que se añaden NaHCO₃ 5% y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 4.7 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con CHCl₃/MeOH:9/1 obteniéndose 1.6 mg de (-)-178 (36%).

(-)-178: (4*S*,5*S*, α *R*)-5-tert-butoxicarbonilamino-5-fenil-4-metoxicarbonil-1-(timin-1-il)-pentano.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -29.3$ (*c* 0.28, CHCl₃).

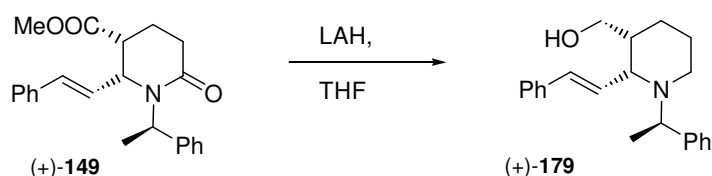
RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.48 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.55-1.79 (4H, m, H-2 y H-3), 1.93 (3H, s, ThyMe), 2.88 (1H, m, H-4), 3.51 (3H, s, COOCH₃), 3.60-3.68 (1H, m, H-1_A), 3.71-3.78 (1H, m, H-1_B), 4.95 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H-5), 5.23 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, NH), 6.95 (1H, s, Thy), 7.24-7.35 (5H, m, ArH), 8.15 (1H, s_{ancho}, ThyNH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 12.6 (CH₃, ThyMe), 25.2 (CH₂, C-3), 27.1 (CH₂, C-2), 28.5 (CH₃x3, C(CH₃)₃), 47.7 (CH₂, C-1), 51.3 (CH, C-4), 52.0 (CH₃, COOCH₃), 56.2 (CH, C-5), 80.1 (C, C(CH₃)₃), 111.2 (C, Thy), 126.9-128.8 (CHx5, Ar), 140.3 (CH, Thy), 140.3 (C, C_{ipso}), 151.0 (C, Thy), 155.4 (C, COOtBu), 163.9 (C, Thy), 173.4 (C, COOCH₃).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3339, 2952, 1688, 1678, 1453, 1384, 1366, 1251, 1166, 1097, 1015 E.M.A.R., IE⁺, calculado para: C₂₃H₃₁N₃O₆Na: 468.2105. Encontrado: 468.2107.

V.3. Síntesis de monómeros de APN a partir de derivados de benzaldehído.

V.3.a. Obtención del aminoalcohol (+)-179.



Sobre una disolución de (+)-149 (231 mg, 0.63 mmol) en 9 mL de THF se adiciona LAH (225 mg, 5.93 mmol) a 0°C. Se calienta a refluxo bajo atmósfera de argón durante 20 minutos. Transcurrido este tiempo a 0°C se adiciona AcOEt saturado con H₂O, se filtra sobre celita y se evapora el disolvente. Se obtienen 177 mg de (-)-179 (88%).

(+)-179: (2*R*,3*R*, α *R*)-2-(2-fenilvinil)-3-hidroximetil-1-(*N*- α -metilbencil)-piperidina.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +35.8$ (*c* 1.17, CHCl₃).

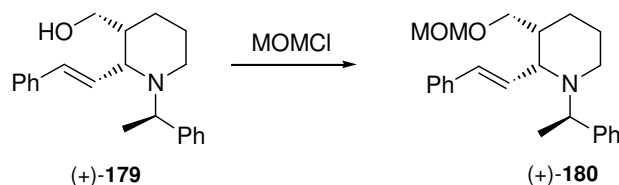
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.28 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, C(α)Me), 1.49-1.57 (1H, m, *H*-4*a*), 1.64 (2H, dd, *J* = 12.0 y 5.6 Hz, *H*-5), 1.75-1.86 (1H, m, *H*-4*b*), 1.90-1.97 (1H, m, *H*-3), 2.34 (1H, ddd, *J* = 11.7, 8.3 y 3.8 Hz, *H*-6*a*), 2.54 (1H, ddd, *J* = 11.7, 6.6 y 3.8 Hz, *H*-6*b*), 3.67 (1H, dd, *J* = 10.7 y 4.3 Hz, *H*-1''*a*), 3.75 (1H, dd, *J* = 7.8 y 2.9 Hz, *H*-1''*b*), 3.94-4.04 (2H, m, *H*-2 y C(α)H), 6.64-6.76 (2H, m, *H*-1' y *H*-2'), 7.18-7.51 (10H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 14.5 (CH₃, C(α)Me), 24.7 (CH₂, C-5), 27.8 (CH₂, C-4), 42.3 (CH, C-3), 45.6 (CH₂, C-6), 59.7 (CH, C(α)), 63.4 (CH, C-2), 66.3 (CH₂, C-1''), 126.7-128.9 (CH_x11, C-1' y Ar), 133.2 (CH, C-2'), 137.2 (C, C_{ipso}), 145.1 (C, C_{ipso}).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3373, 3059, 3026, 2929, 2856, 2809, 1493, 1451, 1383, 1366, 1140, 1124, 1081, 1035, 972, 748.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₂₂H₂₈NO: 322.2165. Encontrado: 322.2174.

V.3.b. Obtención de (+)-180.



Sobre una disolución de 111 mg de (+)-**179** (0.32 mmol) en 20mL de DCM se adicionan a 0°C, 0.11 mL de MOMCl (1.44 mmol) y 0.5 mL de *i*Pr₂NEt (2.89 mmol). Se mantiene agitación a t.a. bajo atmósfera inerte durante 16 horas 30 minutos tras los que se adiciona NaHCO₃ saturado. La mezcla de reacción se extrae con DCM y la fase orgánica se lava con CuSO₄ y NaHCO₃ saturado, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 130 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:8/2 obteniéndose 105 mg de (+)-**180** (84%).

(+)-**161**: (2*R*,3*R*, α *R*)-2-(2-fenilvinil)-1-(*N*- α -metilbencil)-3-metoximetoximetil-piperidina.

p.f.=114-118°C

$[\alpha]_D^{20}$ = +82.4 (*c* 0.79, CHCl₃).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.32 (3H, d, *J*= 6.5 Hz, C(α)Me), 1.51-1.61 (4H, m, *H*-4 y *H*-5), 2.20-2.28 (1H, m, *H*-3), 2.48 (2H, m, *J*= 7.9 y 3.3 Hz, *H*-6), 3.36 (3H, s, OCH₂OCH₃), 3.32-3.38 (1H, m, *H*-1''*a*), 3.42 (1H, dd, *J*= 9.9 y 8.3 Hz, *H*-1''*b*), 3.57 (1H, c, *J*= 6.5 Hz, C(α)H), 3.85-4.01 (1H, m, *H*-2), 4.61 (2H, c, *J*= 6.7 Hz, OCH₂OCH₃), 6.64-6.76 (2H, m, *H*-1' y *H*-2'), 7.18-7.51 (10H, m, ArH).

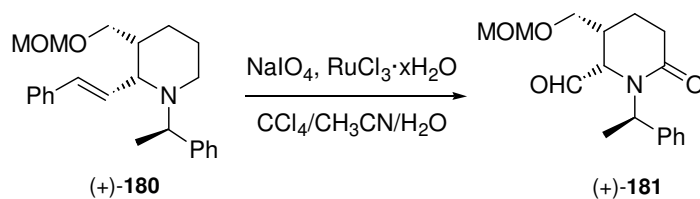
RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 20.7 (CH₃, C(α)Me), 24.2 (CH₂, C-5), 25.6 (CH₂, C-4), 41.5 (CH, C-3), 45.8 (CH₂, C-1''), 55.5 (CH₃, OCH₂OCH₃), 59.6 (CH, C(α)), 61.8 (CH, C-2), 70.6 (CH₂, C-6), 96.9 (CH₂, OCH₂OCH₃), 124.5 (CH, C-1'), 126.6-128.9 (CH_x10, Ar), 133.9 (CH, C-2'), 137.5 (C, C_{ipso}), 147.1 (C, C_{ipso}).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 2951, 1495, 1437, 1412, 1368, 1275, 1232, 1163, 1068, 1024, 752.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₂₄H₃₂NO₂: 366.2428. Encontrado: 366.2434.

RX.

V.3.c. Oxidación del doble enlace.



Sobre una disolución de 43 mg (0.12 mmol) de (+)-**180** en una mezcla de $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.4/0.4/0.64 mL) se añaden 101 mg de NaIO_4 (0.47 mmol) y bajo agitación vigorosa se adicionan 0.5 mg de RuCl_3 (0.002 mmol). Se mantiene agitación a t.a. durante 4 horas 30 minutos tras los que se extrae la mezcla de reacción con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. El crudo resultante se diluye en éter y se filtra sobre Celita[®]. Se evapora el disolvente y se obtienen 38 mg de crudo de reacción que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con cloroformo obteniéndose 4 mg de (+)-**181** (11%).

(+)-**181**: (5*S*,6*S*, α *R*)-6-(formil)-1-(*N*- α -metilbencil)-5-metoximetoximetil-piperidin-2-ona.
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +63.6$ (*c* 0.60, CHCl_3).

RMN ¹**H** (400 MHz, CDCl_3): 1.36 (3H, d, $J = 7.2$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 1.52-1.63 (1H, m, *H-4a*), 1.71-1.80 (1H, m, *H-4b*), 2.03-2.14 (1H, m, *H-5*), 2.61 (1H, ddd, $J = 18.3, 9.3$ y 8.2 Hz, *H-3a*), 2.69 (1H, ddd, $J = 18.3, 8.4$ y 3.2 Hz, *H-3b*), 3.20 (3H, s, OCH_2OCH_3), 3.43-3.48 (2H, m, *H-1'*), 3.91 (1H, dt, $J = 5.0$ y 1.7 Hz, *H-6*), 4.47 (2H, c, $J = 6.6$ Hz, OCH_2OCH_3), 6.18 (1H, c, $J = 7.2$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{H}$), 7.24-7.40 (5H, m, *ArH*), 9.80 (1H, dd, $J = 1.7$ y 0.7 Hz, *CHO*).

RMN ¹³**C** δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 17.2 (CH_3 , $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 20.8 (CH_2 , *C-3*), 30.7 (CH_2 , *C-4*), 39.3 (CH , *C-5*), 50.9 (CH , $\text{C}(\alpha)$), 55.7 (CH_3 , OCH_2OCH_3), 61.8 (CH , *C-6*), 67.9 (CH_2 , *C-1'*), 96.7 (CH_2 , OCH_2OCH_3), 127.5-128.9 (CH_x10 , *Ar*), 140.1 (C , C_{ipso}), 170.4 (C , *C-2*), 201.3 (CH , *CHO*).

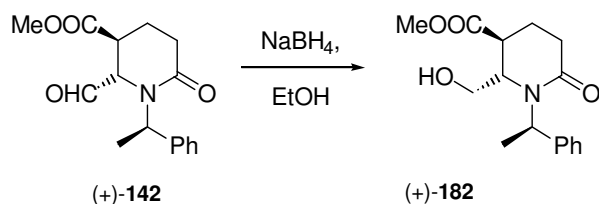
IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 3300, 2932, 1729, 1640, 1449, 1384, 1209, 1152, 1109, 1042.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}$: 328.1519. Encontrado: 328.1516.

COSY.

◆ **RUTA A**

V.3.d. Reducción del aldehído a alcohol.



Sobre una disolución de 250 mg (0.87 mmol) de (+)-**142** en 4.7 mL de EtOH se añaden 32.7 mg de NaBH₄ (0.87 mmol). Se mantiene agitación a 0°C bajo atmósfera inerte durante 55 minutos tras los que se añade H₂O y HCl diluido hasta PH ácido. Se extrae con DCM y la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 215 mg de (+)-**182** (85%).

(+)-182: (5*S*,6*S*, α *R*)-6-hidroximetil-1-(*N*- α -metilbencil)-5-metoxicarbonil-piperidin-2-ona. $[\alpha]_D^{20} = +40.8$ (*c* 0.52, CHCl₃).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.61 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, C(α)Me), 2.01-2.12 (2H, m, *H*-4), 2.44 (1H, dt, *J* = 17.8 y 6.9 Hz, *H*-3*a*), 2.65 (1H, dt, *J* = 17.8 y 7.9 Hz, *H*-3*b*), 2.98-3.01 (1H, m, *H*-5), 3.35 (3H, s, COOCH₃), 3.61 (1H, dd, *J* = 10.7 y 8.6 Hz, *H*-1'*a*), 3.68-3.74 (1H, m, *H*-6), 3.81 (1H, dd, *J* = 10.7 y 3.7 Hz, *H*-1'*b*), 5.78 (1H, c, *J* = 7.2 Hz, C(α)H), 7.26-7.40 (5H, m, ArH).

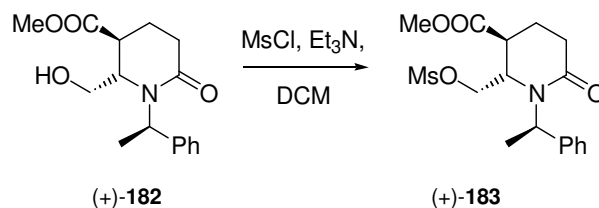
RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 18.0 (CH₃, C(α)Me), 19.2 (CH₂, *C*-4), 29.8 (CH₂, *C*-3), 39.6 (CH, *C*-5), 52.2 (CH, C(α)), 52.9 (CH₃, COOCH₃), 55.8 (CH, *C*-6), 64.3 (CH₂, *C*-1'), 127.9-128.7 (CH_x5, Ar), 140.3 (C, *C*_{ipso}), 171.1 (C, *C*-2), 173.4 (C, COOCH₃).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3375, 2953, 1733, 1613, 1453, 1412, 1366, 1302, 1208, 1174, 1079, 1053, 1036.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para: C₁₆H₂₁NO₄Na: 314.1363. Encontrado: 314.1377.

● **RUTA A.1.**

V.3.e. Protección del alcohol con MsCl.



Sobre una disolución de 70 mg (0.24 mmol) de (+)-**182** en 1.5 mL de DCM se adicionan 0.02 mL de MsCl (0.29 mmol) y 0.05 mL de Et₃N (0.29 mmol). Se mantiene agitación a t.a. bajo atmósfera inerte durante 15 minutos tras los que se adiciona NH₄Cl saturado. La mezcla de reacción se extrae con DCM y la fase orgánica se lava con NaCl saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 81 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:1/1 obteniéndose 40 mg de (+)-**183** (45%).

(+)-183: (5*S*,6*S*, α *R*)-6-metanosulfoniloximetil-1-(*N*- α -metilbencil)-5-metoxicarbonil-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +21.3$ (*c* 0.95, CHCl₃).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.63 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, C(α)Me), 2.05-2.12 (2H, m, *H*-4), 2.45 (1H, ddd, *J* = 18.1, 7.6 y 4.9 Hz, *H*-3*a*), 2.65 (1H, dt, *J* = 18.1 y 8.5 Hz, *H*-3*b*), 2.87-2.90 (1H, m, *H*-5), 3.01 (3H, s, MsO-), 3.34 (3H, s, COOCH₃), 3.61 (1H, dt, *J* = 9.3 y 3.5 Hz, *H*-1'*a*), 4.12 (1H, dd, *J* = 10.4 y 9.3 Hz, *H*-1'*b*), 4.35 (1H, dd, *J* = 10.4 y 3.9 Hz, *H*-6), 5.86 (1H, c, *J* = 7.2 Hz, C(α)H), 7.30-7.39 (5H, m, ArH).

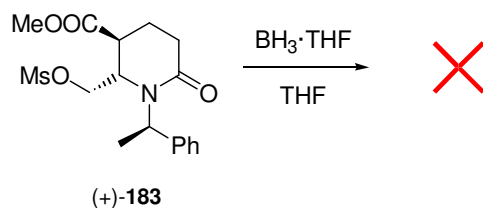
RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 18.1 (CH₃, C(α)Me), 18.7 (CH₂, C-4), 29.4 (CH₂, C-3), 38.1 (CH₃, MsO-), 39.4 (CH, C-5), 52.5 (CH₃, COOCH₃), 52.8 (CH, C(α)), 52.9 (CH, C-6), 68.2 (CH₂, C-1'), 128.2-128.8 (CHx5, Ar), 139.4 (C, C_{ipso}), 170.2 (C, C-2), 172.1 (C, COOCH₃).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 2954, 1735, 1638, 1437, 1412, 1357, 1175, 1070, 990, 961, 823.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para: C₁₇H₂₃NO₆NaS: 392.1138. Encontrado: 392.1129.

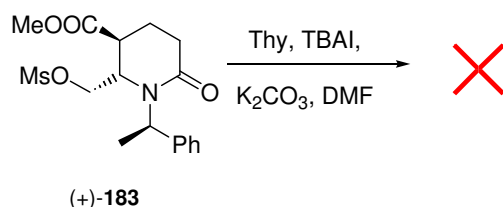
• **RUTA A.2.**

V.3.f. Intento de reducción de (+)-183 con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$.



Sobre una disolución de 12 mg (0.03 mmol) de (+)-183 en 1 mL de THF se adicionan 0.13 mL de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1M. Se mantiene agitación a 0 °C bajo atmósfera inerte durante 2 horas tras los que se adiciona MeOH. Se mantiene agitación 15 minutos y se evapora el disolvente. Se añade MeOH (x2) y se evapora de nuevo. Se acidula la mezcla de reacción con HCl 0.3M y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 9.9 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1. No se identifica ningún compuesto.

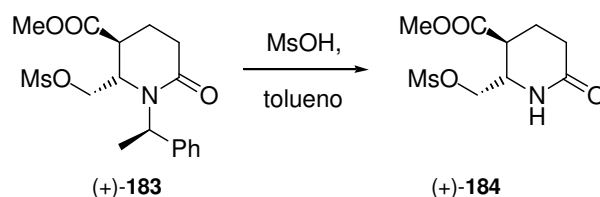
V.3.g. Sustitución del mesilato por timina



Sobre una disolución de 25.1 mg (0.2 mmol) de timina en 5 mL de DMF se añaden 8.0 mg de TBAI (0.02 mmol) y 13.8 mg de K_2CO_3 (0.2 mmol). Se mantiene agitación a t.a. bajo atmósfera inerte durante 30 minutos y posteriormente se calienta a 70°C durante otros 30 minutos observando como la disolución adquiere un color blanquecino. Transcurrido este tiempo se adiciona sobre esta mezcla de reacción una disolución de 49 mg de (+)-183 (0.13 mmol) en 7 mL de DMF. Se mantiene agitación a 70°C durante 21 horas. Se deja que la reacción adquiriera t.a. y se filtra sobre Celita[®] lavando con AcOEt. La fase orgánica se lava con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 32 mg de crudo de reacción que se cromatografían sobre sílice “flash” pero no se identifica ningún compuesto.

• **RUTA A.3.**

V.3.h. Desprotección de la amida.



Sobre una disolución de 69 mg (0.19 mmol) de (+)-**183** en 2.5 mL de tolueno se adicionan 0.02 mL de MsOH (0.19 mmol). Se mantiene agitación a 130°C bajo atmósfera inerte durante 45 minutos. Se deja que la reacción adquiera t.a., se añade H₂O y se extrae la mezcla de reacción con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO₃ 5% y NaCl saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 35 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con DCM/MeOH:98/2 obteniéndose 17 mg de (+)-**184** (33%).

(+)-**184**: (5*S*,6*S*, α *R*)-6-metanosulfoximetil-5-metoxicarbonil-piperidin-2-ona.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.4$ (*c* 0.86, CHCl₃).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 2.14-2.17 (1H, m, *H*-4*a*), 2.03 (1H, dtd, *J* = 13.9, 10.6 y 5.7 Hz, *H*-4*b*), 2.35 (1H, ddd, *J* = 17.9, 10.5 y 5.7 Hz, *H*-3*a*), 2.47 (1H, ddd, *J* = 17.9, 5.7 y 4.6 Hz, *H*-3*b*), 2.66 (1H, ddd, *J* = 10.6, 8.5 y 3.7 Hz, *H*-5), 3.07 (3H, s, MsO-), 3.76 (3H, s, COOCH₃), 4.04-4.11 (1H, m, *H*-1'*a*), 4.15 (1H, dd, *J* = 10.2 y 6.1 Hz, *H*-1'*b*), 4.30 (1H, dd, *J* = 10.2 y 3.7 Hz, *H*-6), 6.91 (1H, s, NH).

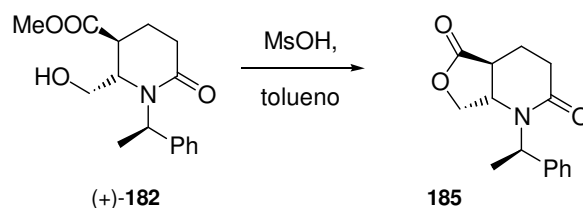
RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 23.4 (CH₂, *C*-4), 30.2 (CH₂, *C*-3), 37.8 (CH₃, OSO₂CH₃), 40.2 (CH, *C*-5), 52.9 (CH₃, COOCH₃), 52.9 (CH, *C*-6), 69.9 (CH₂, *C*-1'), 171.7 (C, *C*-2), 172.4 (C, COOCH₃).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3350, 2957, 1733, 1666, 1458, 1437, 1406, 1354, 1266, 1175, 1050, 967, 832.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para: C₉H₁₅NO₆NaS: 288.0512. Encontrado: 288.0499.

◆ RUTA B

V.3.i. Desprotección de la amida.



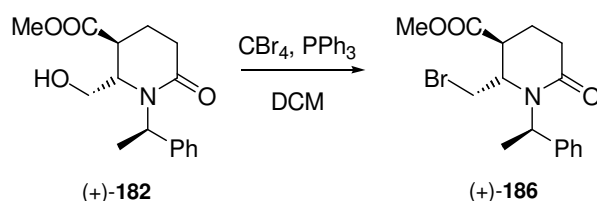
Sobre una disolución de 28 mg (0.10 mmol) de (+)-**182** en 1 mL de tolueno se adicionan 6.2 10^{-3} mL de MsOH (0.10 mmol). Se mantiene agitación a reflujo bajo atmósfera inerte durante 5 horas. Se deja que la reacción adquiera t.a., se añade H₂O y se extrae la mezcla de reacción con AcOEt. La fase orgánica se lava con NaHCO₃ 5% y NaCl saturado, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 12 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con AcOEt obteniéndose 1.7 mg de **185** (7%).

185: (4a*S*,7a*S*, α *R*)-1-(*N*- α -metilbencil) tetrahidrofuro[3,4-*b*]piridine-2,5(1*H*,3*H*)-diona.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃): 1.52 (3H, d, *J*= 7.2 Hz, C(α)Me), 1.77-1.99 (1H, m, *H*-4_A), 2.14-2.37 (2H, m, *H*-4_B y *H*-3_B), 2.53-2.63 (1H, m, *H*-3_A), 2.68-2.80 (1H, m, *H*-4_a), 3.95-4.15 (2H, m, *H*-7_a y *H*-7_B), 4.54 (1H, t, *J*= 8.2 Hz, *H*-7_A), 6.03 (1H, c, *J*= 7.2 Hz, C(α)H), 7.14-7.49 (5H, m, ArH).

◆ RUTA C

V.3.j. Obtención del bromoderivado.



Sobre una disolución de 215 mg (0.74 mmol) de (+)-**182** en 8 mL de DCM se añaden 294 mg de CBr₄ (0.87 mmol) y 233 mg de PPh₃ (0.87 mmol). Se mantiene agitación a t.a. bajo atmósfera inerte durante 6 horas. Se evapora el disolvente y se obtienen 500 mg de crudo de reacción que se cromatografía sobre sílice “flash” eluyendo

con Hex/AcOEt:7/3. Se obtienen 130 mg de (+)-**186** (50%) y se recuperan 28 mg de material de partida sin reaccionar.

(+)-**186**: (5*S*,6*S*, α *R*)-6-bromometil-1-(*N*- α -metilbencil)-5-metoxicarbonil-piperidin-2-ona.
 $[\alpha]_D^{20} = +12.7$ (*c* 0.95, CHCl₃).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.63 (3H, d, *J*= 7.2 Hz, C(α)Me), 1.99-2.03 (1H, m, *H*-4*a*), 2.09-2.15 (1H, m, *H*-4*b*), 2.45 (1H, ddd, *J*= 18.1, 7.9 y 4.6 Hz, *H*-3*a*), 2.65 (1H, dt, *J*= 18.1 y 8.5 Hz, *H*-3*b*), 2.87-2.90 (1H, m, *H*-5), 3.31 (3H, s, COOCH₃), 3.61 (1H, d, *J*= 10.7 Hz, *H*-1'*a*), 4.12 (1H, dd, *J*= 10.7 y 3.4 Hz, *H*-1'*b*), 4.35 (1H, dt, *J*= 10.6 y 2.6 Hz, *H*-6), 5.84 (1H, c, *J*= 7.2 Hz, C(α)H), 7.26-7.39 (5H, m, ArH).

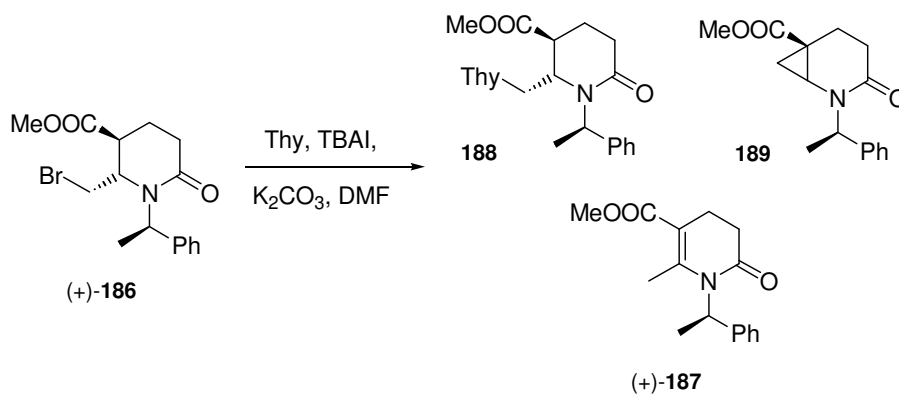
RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 18.1 (CH₃, C(α)Me), 18.3 (CH₂, C-4), 29.4 (CH₂, C-3), 33.8 (CH₂, C-1'), 40.1 (CH, C-5), 52.3 (CH₃, COOCH₃), 52.9 (CH, C(α)), 55.4 (CH, C-6), 128.1-128.8 (CHx5, Ar), 139.6 (C, C_{ipso}), 169.9 (C, C-2), 172.4 (C, COOCH₃).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 2952, 1735, 1645, 2435, 1411, 1365, 1330, 1302, 1198, 1175, 1076

E.M.A.R., IE⁺, calculado para: C₁₆H₂₀NO₃NaBr: 376.0519. Encontrado: 376.0501.

• RUTA C.1.

V.3.k. Sustitución del bromo por timina



Sobre una disolución de 19.8 mg (0.16 mmol) de timina en 2 mL de DMF se añaden 6.3 mg de TBAI (0.02 mmol) y 10.8 mg de K₂CO₃ (0.08 mmol). Se mantiene agitación a t.a. bajo atmósfera inerte durante 30 minutos y posteriormente se calienta a 70°C durante otros 30 minutos observando como la disolución adquiere un color blanquecino. Transcurrido este tiempo se adiciona sobre esta mezcla de reacción una disolución de 37 mg de (+)-**186** (0.11 mmol) en 0.5 mL de DMF. Se mantiene agitación a

70°C toda una noche. Se deja que la reacción adquiera t.a. y se filtra sobre Celita[®] lavando con AcOEt. La fase orgánica se lava con H₂O, se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 27 mg de crudo de reacción que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:9/1 obteniéndose 1.3 mg de (+)-**187** (5%), 1.6 mg de **188** (5%) y 0.7 mg de **189** (2%).

(+)-187: (αR)-1-(*N*- α -metilbencil)-6-metil-5-metoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-piridin-2-ona.

$[\alpha]_D^{20} = +48.6$ (*c* 0.78, CHCl₃).

RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.79 (3H, d, *J* = 7.1 Hz, C(α)Me), 2.18 (3H, t, *J* = 1.4 Hz, Me-C-6), 2.50 (2H, ddd, *J* = 15.5, 10.8 y 6.5 Hz, H-3), 2.56-2.65 (2H, m, H-4), 3.72 (3H, s, COOCH₃), 5.90 (1H, c, *J* = 7.1 Hz, C(α)H), 7.19-7.36 (5H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 18.0 (CH₃, C(α)Me), 18.3 (CH₃, Me-C-6), 21.2 (CH₂, C-4), 32.6 (CH₂, C-3), 51.7 (CH₃, COOCH₃), 51.7 (CH, C(α)), 111.3 (C, C-5), 126.0-128.8 (CH_x5, Ar), 141.8 (C, C-6), 149.9 (C, C_{ipso}), 168.0 (C, C-2), 171.8 (C, COOCH₃).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3448, 2947, 2850, 1685, 1616, 1496, 1435, 1393, 1353, 1276, 1186, 1126, 1079, 786, 773, 756.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para: C₁₆H₁₉NO₃Na: 296.1257. Encontrado: 296.1242.

188: (5*S*,6*S*, αR)-2-oxo-6-(timin-1-ilmetil)-1-(*N*- α -metilbencil)-piperidin-5-carboxilato de metilo.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para: C₂₁H₂₅N₃O₅Na: 422.1686. Encontrado: 422.1690.

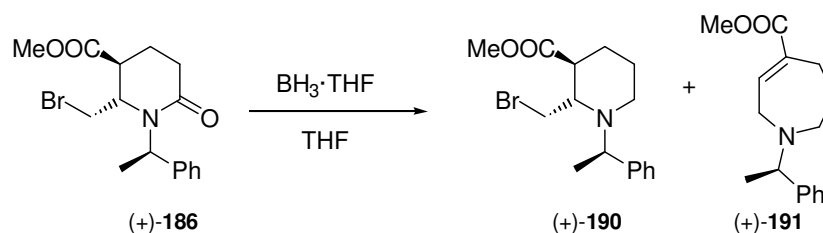
189: (6*S*, αR)-3-Oxo-2-(*N*- α -metilbencil)-2-azabicyclo[4.1.0]heptan-6-carboxilato de metilo.

RMN ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.60 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, C(α)Me), 1.66-1.75 (2H, d, *J* = 5.2 Hz, H-1'), 2.34 (2H, dd, *J* = 10.0 y 4.9 Hz, H-5), 2.40-2.51 (1H, m, H-4a), 2.65 (1H, dd, *J* = 7.0, 4.9 Hz, H-4b), 2.84 (1H, dt, *J* = 14.2 y 5.2 Hz, H-1), 3.63 (3H, s, COOCH₃), 6.08 (1H, c, *J* = 7.2 Hz, C(α)H), 7.16-7.48 (5H, m, ArH).

E.M.A.R., IE⁺, calculado para: C₁₆H₁₉NO₃Na: 296.1257. Encontrado: 296.1246.

• RUTA D

V.3.1. Reducción con $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ del bromoderivado



Sobre una disolución de 126 mg (0.36 mmol) de (+)-**186** en 8 mL de THF se adicionan 1.42 mL de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 1M (1.42 mmol). Se mantiene agitación a 0 °C bajo atmósfera inerte durante 1 hora 25 minutos tras los que se adiciona MeOH. Se mantiene agitación 30 minutos y se evapora el disolvente. Se añade MeOH (x2) y se evapora de nuevo. Se obtienen 89 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con hexano. Se obtienen 17 mg de (+)-**190** (14%) y 16.2 mg de (+)-**191** (17%) que se forma por expansión de anillo en contacto con la sílice.

Cuando no se cromatografía el crudo de reacción se obtiene sólo el compuesto bromado (+)-**190** (87%).

(+)-**190**: (2*S*,3*S*, α *R*)-2-bromometil-1-(*N*- α -metilbencil)-3-metoxicarbonil-piridinina.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17.4$ (*c* 2.39, CHCl_3).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1.33 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 1.33-1.36 (1H, m, *H*-5*a*), 1.57-1.62 (1H, m, *H*-5*b*), 1.76-1.81 (1H, m, *H*-4*a*), 1.87-1.91 (1H, m, *H*-4*b*), 2.28 (1H, ddd, $J = 12.0, 6.2$ y 4.3 Hz, *H*-6*a*), 2.38 (1H, ddd, $J = 12.0, 8.5$ y 3.6 Hz, *H*-6*b*), 3.03 (1H, dt, $J = 6.6$ y 5.0 Hz, *H*-3), 3.60 (1H, dd, $J = 10.5$ y 2.4 Hz, *H*-1'*a*), 3.65 (1H, m, *H*-2), 3.74 (1H, dd, $J = 10.5$ y 7.8 Hz, *H*-1'*b*), 3.79 (3H, s, COOCH_3), 3.95 (1H, c, $J = 6.8$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{H}$), 7.21-7.39 (5H, m, *ArH*).

RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 16.4 (CH_3 , $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 23.4 (CH_2 , *C*-4), 23.8 (CH_2 , *C*-5), 31.5 (CH_2 , *C*-1'), 43.1 (CH , *C*-3), 44.2 (CH_2 , *C*-6), 52.1 (CH_3 , COOCH_3), 57.4 (CH , $\text{C}(\alpha)$), 58.1 (CH , *C*-2), 127.0-128.5 (CH_x5 , *Ar*), 145.4 (*C*, *C*_{ipso}), 174.9 (*C*, COOCH_3).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 3420, 3068, 3033, 2963, 2850, 2801, 1735, 1492, 1453, 1383, 1262, 1154, 1125, 1097, 1028.

(+)-**191**: (αR)-1-(*N*- α -metilbencil)-4-metoxicarbonil-2,5,6,7-tetrahidro-1*H*-azepina.

$[\alpha]_D^{26} = +31.4$ ($c=2.13$, CHCl_3).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 1.36 (3H, d, $J= 6.7$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 1.68 (2H, m, *H*-6), 2.65 (2H, m, *H*-7), 2.90 (2H, dd, $J= 12.0$ y 6.4 Hz, *H*-5), 3.27 (1H, dd, $J= 16.6$ y 5.6 Hz, *H*-2*a*), 3.37 (1H, dd, $J= 16.6$ y 5.6 Hz, *H*-2*b*), 3.73 (3H, s, COOCH_3), 3.76 (1H, c, $J= 6.7$ Hz, $\text{C}(\alpha)\text{H}$), 6.89 (1H, dt, $J= 5.6$ y 0.7 Hz, *H*-3), 7.23-7.35 (5H, m, *ArH*).

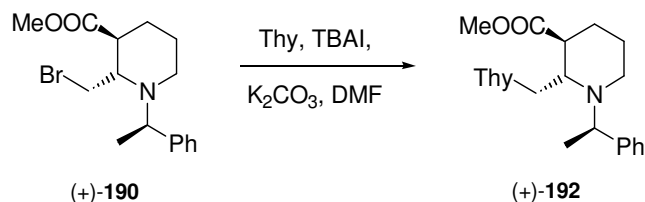
RMN ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 19.3 (CH_3 , $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 25.0 (CH_2 , *C*-5), 26.6 (CH_2 , *C*-6), 50.6 (CH_2 , *C*-2), 52.1 (CH_3 , COOCH_3), 54.3 (CH_2 , *C*-7), 61.7 (CH , $\text{C}(\alpha)$), 127.1-128.5 (CHx5 , *Ar*), 136.6 (*C*, *C*_{ipso}), 141.3 (CH , *C*-3), 144.4 (*C*, *C*-4), 168.6 (*C*, COOCH_3).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 3406, 3026, 2966, 2948, 1711, 1451, 1435, 1261, 1234, 1193, 1162, 1124, 1085, 1041.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para: $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_2$: 260.1645. Encontrado: 260.1655.

COSY.

V.3.m. Sustitución del bromo por timina.



Sobre una disolución de 52 mg (0.41 mmol) de timina en 0.75 mL de DMF se añaden 5.5 mg de TBAI (0.01 mmol) y 56.4 mg de K_2CO_3 (0.41 mmol). Se mantiene agitación a t.a. bajo atmósfera inerte durante 30 minutos y posteriormente se calienta a 80°C durante otros 30 minutos observando como la disolución adquiere un color blanquecino. Transcurrido este tiempo se adiciona sobre esta mezcla de reacción una disolución de 46 mg de (+)-**190** (0.14 mmol) en 1 mL de DMF. Se mantiene agitación a 80°C durante 5 horas y 35 minutos. Se deja que la reacción adquiriera t.a. y se filtra sobre Celita[®] lavando con AcOEt. La fase orgánica se lava con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 50 mg de crudo de reacción que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con Hex/AcOEt:6/4 obteniéndose 16 mg de (+)-**192** (29%).

(+)-**192**: (2*S*,3*S*, α *R*)-2-(timin-1-ilmetil)-1-(*N*- α -metilbencil)-3-metoxicarbonil-piridinina.

$[\alpha]_D^{20} = +20.7$ (*c* 0.39, CHCl₃).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.35 (3H, d, *J*= 6.6 Hz, C(α)Me), 1.30-1.40 (1H, m, *H*-5*a*), 1.60-1.70 (1H, m, *H*-5*b*), 1.75-1.84 (1H, m, *H*-4*b*), 1.91 (3H, s, ThyMe), 2.02-2.20 (1H, m, *H*-4*a*), 2.42 (1H, m, *H*-3), 2.60-2.64 (2H, m, *H*-6), 3.76 (3H, s, COOCH₃), 3.84 (1H, m, *H*-2), 3.85 (1H, c, *J*= 6.6 Hz, C(α)H), 3.93 (2H, d, *J*= 5.9 Hz, *H*-1'), 6.85 (1H, s, Thy), 7.20-7.36 (5H, m, ArH), 8.01 (1H, *s*_{ancho}, ThyNH).

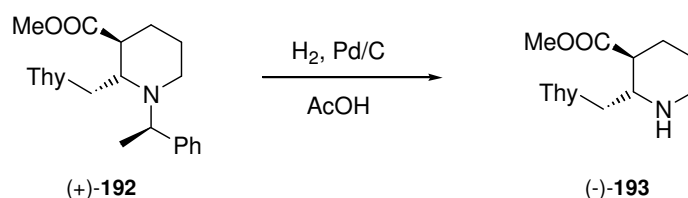
RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 12.6 ((CH₃, ThyMe), 21.0 (CH₃, C(α)Me), 21.4 (CH₂, C-5), 22.0 (CH₂, C-4), 40.9 (CH, C-3), 43.3 (CH₂, C-6), 45.3 (CH₂, C-1'), 52.2 (CH₃, COOCH₃), 54.9 (CH, C(α)), 60.3 (CH, C-2), 111.1 (C, Thy), 127.1-128.6 (CHx5, Ar), 140.5 (CH, Thy), 146.3 (C, C_{ipso}), 151.0 (C, Thy), 163.9 (C, Thy), 174.6 (C, COOCH₃).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3184, 3030, 2950, 1683, 1466, 1384, 1220, 1192, 1142, 1126, 1097.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para: C₂₁H₂₈N₃O₄: 386.2074. Encontrado: 386.2073.

COSY, HMBC, HMQC, ROESY.

V.3.n. Desbencilación de (+)-**192**.



Sobre una disolución de 10.3 mg (0.02 mmoles) de (+)-**192** en 0.5 mL de AcOH se adicionan 4.1 mg (40% en peso) de Pd/C. La mezcla se agita en atmósfera de hidrógeno (53 libras/pulgada²) a temperatura ambiente durante 22 horas. Transcurrido este tiempo se filtra la mezcla de reacción a través de Celita[®] y sílice, lavándose con AcOEt y MeOH. Se evapora el disolvente y se obtiene de manera cuantitativa de (-)-**193**.

(-)-**193**: (2*S*,3*S*)-2-(timin-1-ilmetil)-3-metoxicarbonil-piridinina.

$[\alpha]_D^{20} = -5.5$ (*c* 0.56, CHCl₃).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.35-1.45 (1H, m, *H*-5*a*), 1.58 (1H, td, *J*= 11.9 y 3.8 Hz, *H*-4*a*), 1.66-1.69 (1H, m, *H*-5*b*), 1.92 (3H, s, ThyMe), 2.05-2.15 (1H, m, *H*-4*b*), 2.24 (1H, m, *H*-3), 2.58 (1H, td, *J*= 12.6 y 2.8 Hz, *H*-6*a*), 3.04-3.10 (1H, m, *H*-6*b*), 3.11-3.14 (1H, m,

H-2), 3.60 (1H, dd, *J*= 14.2 y 3.4 Hz, *H*-1'*b*), 3.71 (3H, s, COOCH₃), 3.85 (1H, dd, *J*= 14.2 y 8.2 Hz, *H*-1'*a*), 7.06 (1H, s, Thy).

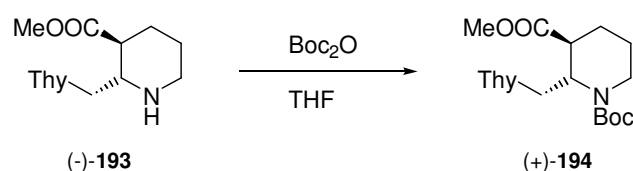
RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 12.3 ((CH₃, ThyMe), 25.3 (CH₂, *C*-5), 28.5 (CH₂, *C*-4), 45.4 (CH₂, *C*-6), 46.1 (CH, *C*-3), 51.1 (CH₂, *C*-1'), 51.8 (CH₃, COOCH₃), 57.1 (CH, *C*-2), 110.6 (C, Thy), 140.6 (CH, Thy), 151.5 (C, Thy), 163.9 (C, Thy), 174.7 (C, COOCH₃).

IR ν_{máx} (película) (cm⁻¹): 3290, 3054, 2957, 2850, 1686, 1471, 1437, 1384, 1259, 1159, 1124, 1095.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para: C₁₃H₂₀N₃O₄: 282.1448. Encontrado: 282.1430.

COSY, HMBC, HMQC, ROESY.

V.3.o. Protección con Boc₂O



Sobre una disolución de 4.8 mg (0.02 mmol) de (-)-**193** en 0.5 mL de THF se añaden 4.1 mg de Boc₂O (0.01 mmol). Se mantiene agitación a t.a. bajo atmósfera inerte durante 14 horas tras los que se añaden NaHCO₃ 5% y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 18 mg que se cromatografían sobre sílice “flash” eluyendo con CHCl₃/MeOH:9/1 obteniéndose 1.6 mg de (+)-**194** (24%).

(+)-194: (2*S*,3*S*)-*N*-*tert*-butoxicarbonilamino-3-metoxicarbonil-2-(timin-1-ilmetil)-piridinina.

[α]_D²⁰ = +81.4 (*c* 0.35, CHCl₃).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.38 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.53-1.63 (2H, m, *H*-5), 1.69-1.85 (1H, m, *H*-4*a*), 1.91 (3H, s, ThyMe), 2.10-2.25 (1H, m, *H*-4*b*), 2.53-2.56 (1H, m, *H*-3), 2.76-3.00 (1H, m, *H*-6*a*), 3.70 (3H, s, COOCH₃), 3.92 (1H, m, *H*-1'*a*), 3.92 (1H, dd, *J*= 13.9 y 5.7 Hz, *H*-1'*b*), 4.10-4.24 (1H, m, *H*-6*b*), 5.01 (1H, t, *J*= 8.4 Hz, *H*-2), 6.89 (1H, s, Thy), 8.30 (1H, *S*_{ancho}, ThyNH).

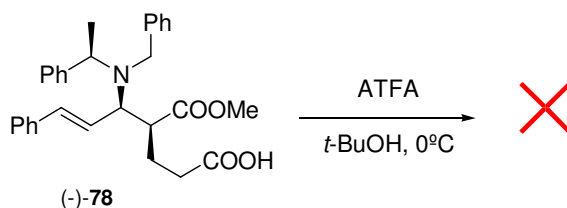
RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 12.6 ((CH₃, ThyMe), 21.7 (CH₂, *C*-5), 28.5 (CH₃x3, C(CH₃)₃), 38.2 (CH₂, *C*-4), 40.5 (CH₂, *C*-6), 47.2 (CH, *C*-3), 50.9 (CH₂, *C*-1'), 52.4 (CH₃, COOCH₃), 62.0 (CH, *C*-2), 80.5 (C, C(CH₃)₃), 111.1 (C, Thy), 140.4 (CH, Thy), 151.1 (C, Thy), 151.1 (C, COOtBu), 163.9 (C, Thy), 173.0 (C, COOCH₃).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm^{-1}): 3412, 2930, 1685, 1473, 1419, 1384, 1366, 1347, 1250, 1162, 1140, 1099, 1043.

E.M.A.R., IE^+ , calculado para: $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6\text{Na}$: 404.1792. Encontrado: 404.1775.

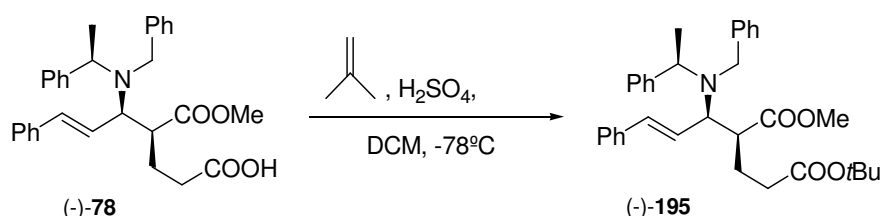
COSY, ROESY.

V.3.p. Intento de obtención del diéster.



Sobre 200 mg de (-)-78 (0.42 mmol) se adicionan 0.14 mL de ATFA (1.02 mmol) y se mantiene agitación a 0°C durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo se añaden 0.19 mL de *t*-BuOH (2.04 mmol). Se mantiene agitación a t.a. durante 22 horas tras las que se añade agua a la reacción y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se recuperan 232 mg de material de partida sin reaccionar.

V.3.q. Esterificación con isobutileno de (-)-78.



En un tubo Schlenk se disuelven 200 mg de (-)-78 (0.42 mmol) en 4 mL de DCM y se añaden unas gotas de H_2SO_4 . A -78°C se burbujan 2 mL de isobutileno. Se mantiene agitación a t.a. durante 15 horas. Transcurrido este tiempo se extrae la mezcla de reacción con DCM y la fase orgánica se lava con NaHCO_3 saturado y NaCl saturado. Se seca sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 210 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hex/AcOEt:9/1, obteniendo 137 mg de (-)-195 (62%).

(-)-195: (4*S*,5*R*, α *R*,6*E*)-5-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-7-fenil-hept-6-enoato de 4-metilo y 1-*tert*-butilo.

$[\alpha]_D^{20} = -64.3$ (*c* 1.52, CHCl₃).

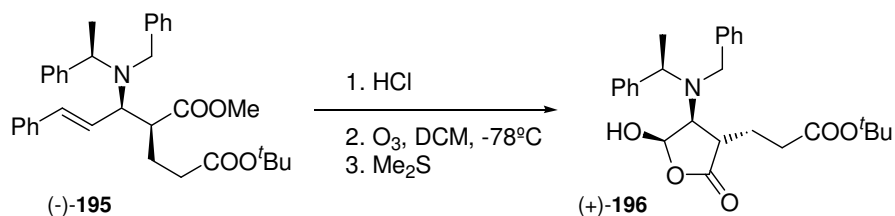
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.43 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.44 (3H, d, *J*= 6.9 Hz, C(α)Me), 1.88-2.07 (2H, m, *H*-3), 2.14-2.24 (2H, m, *H*-2), 2.72 (1H, dt, *J*= 10.5 y 3.4 Hz, *H*-4), 3.43 (1H, dt, *J*= 9.8 y 4.4 Hz, *H*-5), 3.46 (3H, s, COOCH₃), 3.73 (1H, AB, *J*_{AB}= 13.8 Hz, NCHH_BPh), 3.92 (1H, AB, *J*_{AB}= 13.8 Hz, NCH_AHPh), 4.12 (1H, c, *J*= 6.9 Hz, C(α)H), 6.35 (2H, d, *J*= 4.4 Hz, *H*-6 y *H*-7), 7.19-7.44 (15H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 15.7 (CH₃, C(α)Me), 25.4 (CH₂, C-3), 28.4 (CH₃x3, (CH₃)₃), 33.7 (CH₂, C-2), 49.6 (CH, C-4), 50.8 (CH₂, NCH₂Ph), 51.6 (CH₃, COOCH₃), 56.5 (CH, C(α)), 62.1 (CH, C-5), 80.3 (CH₃x3, C(CH₃)₃), 126.6 (CH, C-6), 127.1-128.9 (CHx15, Ar), 133.1 (CH, C-7), 137.3 (C, C_{ipso}), 140.6 (C, C_{ipso}''), 144.2 (C, C_{ipso}''), 172.5 (C, COOCH₃), 174.8 (C, COO^tBu).

IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3440, 3027, 2977, 2933, 1732, 1494, 1450, 1367, 1253, 1149, 1029, 747.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₃₀H₃₄NO₄: 550.2928. Encontrado: 550.2912.

V.3.r. Ozonolisis de (-)-195.



Se burbujea una corriente de cloruro de hidrógeno y posteriormente una corriente de O₃ sobre una disolución de (-)-195 (108 mg, 0.21 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) a -78°C hasta saturación de la mezcla (la solución se torna en color azul). Finalmente se burbujea la disolución con una corriente de O₂ y Ar y se añade Me₂S (0.27 mL, 3.69 mmol) a -78°C. Se mantiene agitación a dicha temperatura durante 15 minutos tras los que se permite que la reacción adquiera t.a. Luego se añade Na₂SO₃ saturado y la disolución resultante se extrae con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lava con NaCl saturado. Se seca sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtienen 110 mg que se cromatografían sobre sílice “flash”, eluyendo con Hex/AcOEt:8/2, obteniendo 14 mg de (+)-196 (15%).

(+)-196: (3*S*,4*S*,5*R*, α *R*)-5-hidroxi-4-(*N*-bencil-*N*- α -metilbencilamino)-3-tertbutoxicarboniletil-dihidrofuran-2(3*H*)-ona.

$[\alpha]_D^{20} = +10.8$ (*c* 0.99, CHCl₃).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1.43 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.45 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, C(α)Me), 1.71-1.76 (2H, m, *H*-2'), 1.92-1.98 (2H, m, *H*-1'), 2.49 (1H, dd, *J* = 13.4 y 6.5 Hz, *H*-3), 3.29-3.31 (1H, m, *H*-4), 3.84-3.85 (2H, m, NCH₂Ph), 4.01 (1H, c, *J* = 6.9 Hz, C(α)H), 5.80 (1H, d, *J* = 3.6 Hz, *H*-5), 7.19-7.38 (10H, m, ArH).

RMN ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 15.5 (CH₃, C(α)Me), 24.8 (CH₂, *C*-1'), 28.3 (CH₃x3, (CH₃)₃), 31.9 (CH₂, *C*-2'), 42.8 (CH, *C*-3), 51.1 (CH₂, NCH₂Ph), 57.7 (CH, C(α)), 63.6 (CH, *C*-4), 80.7 (CH₃x3, C(CH₃)₃), 100.2 (CH, *C*-5), 127.2-128.8 (CHx10, Ar), 139.7 (C, *C*_{ipso}), 142.7 (C, *C*_{ipso}'), 172.53 (C, *C*-2), 176.6 (C, COOtBu).

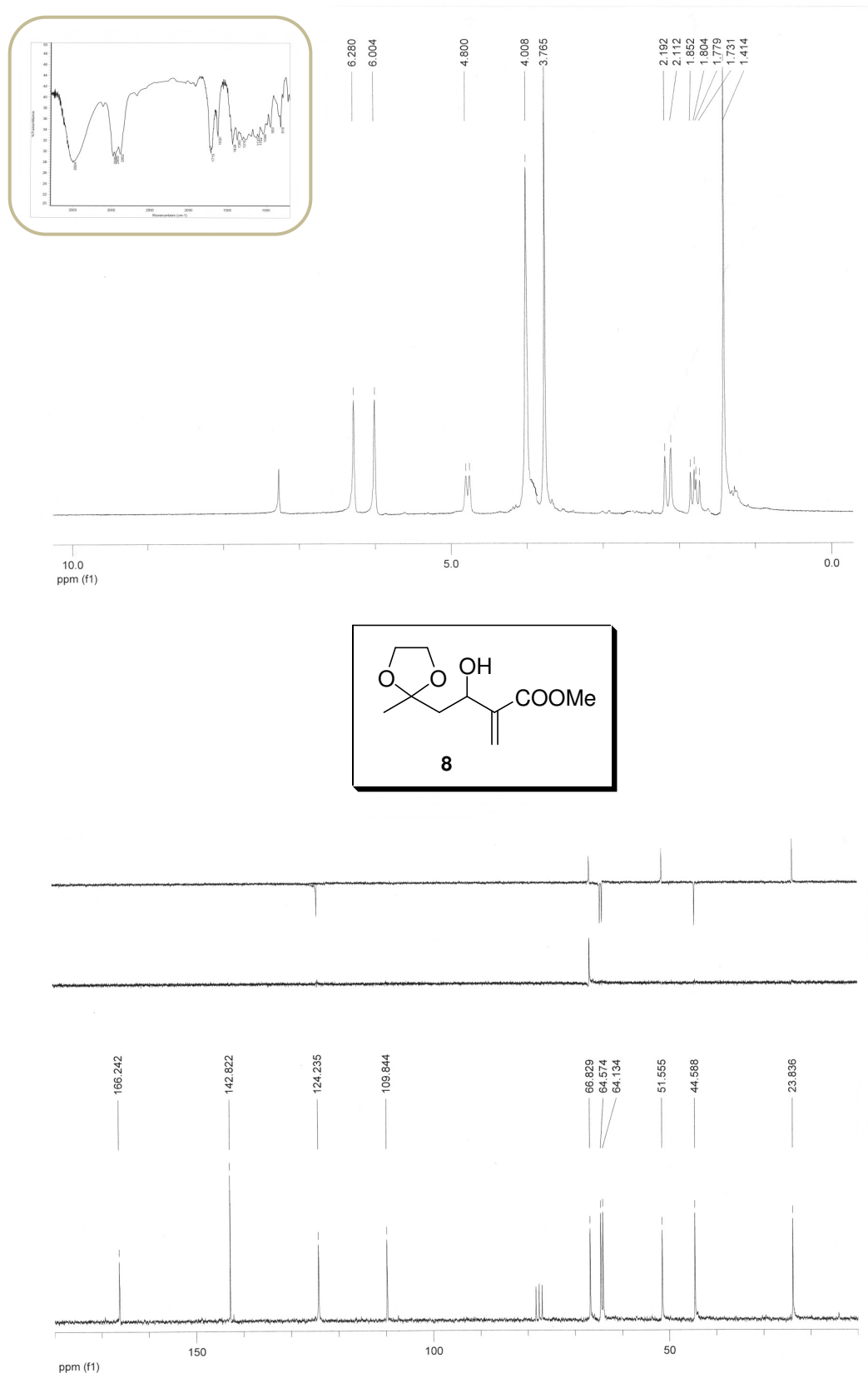
IR $\nu_{\text{máx}}$ (película) (cm⁻¹): 3368, 2976, 2930, 1773, 1727, 1494, 1452, 1384, 1367, 1251, 1152, 1094, 1028, 945, 750.

E.M.A.R., IE⁺, calculado para C₂₆H₃₃NO₅Na: 462.2251. Encontrado: 462.2199.

COSY.

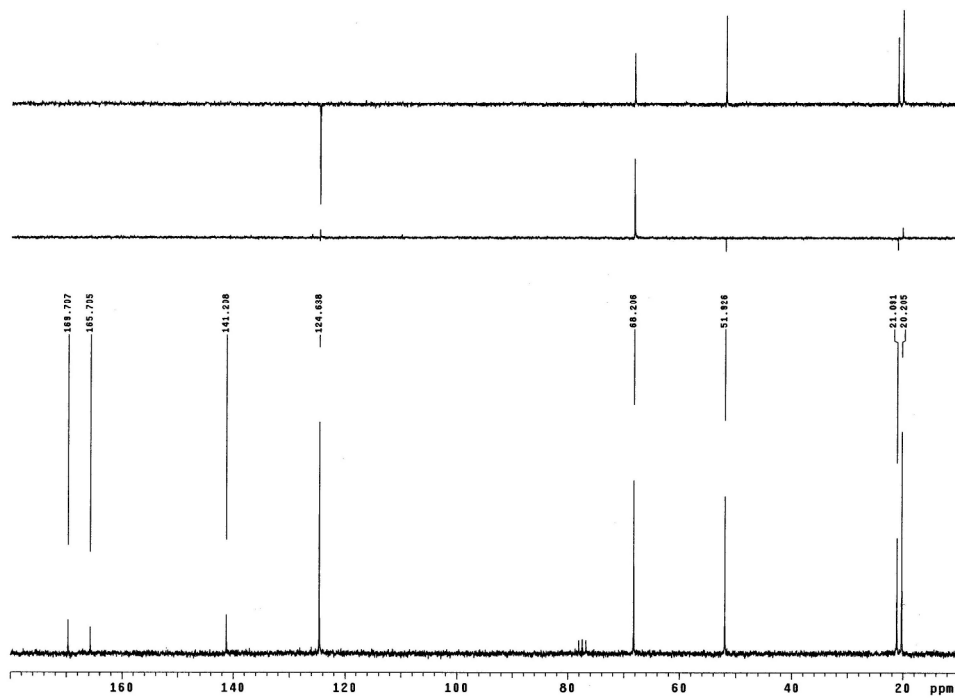
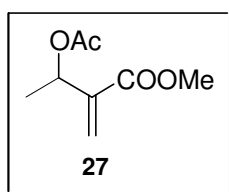
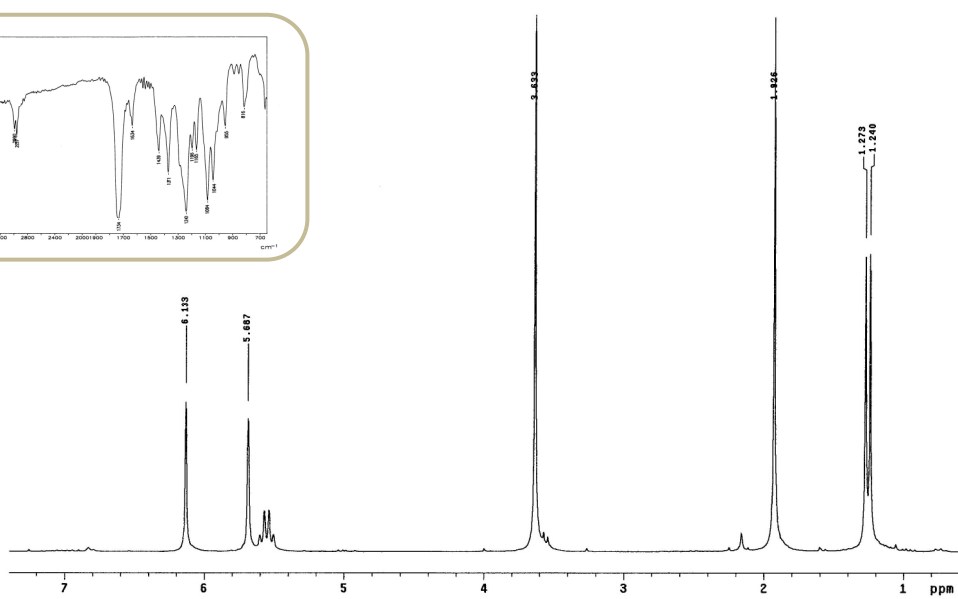
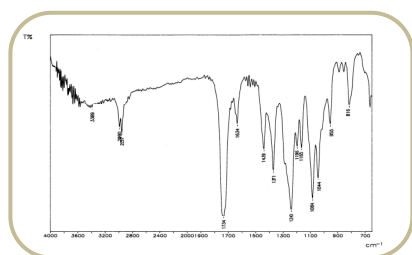
Espectroscopía

^1H , IR y ^{13}C del compuesto **8**:

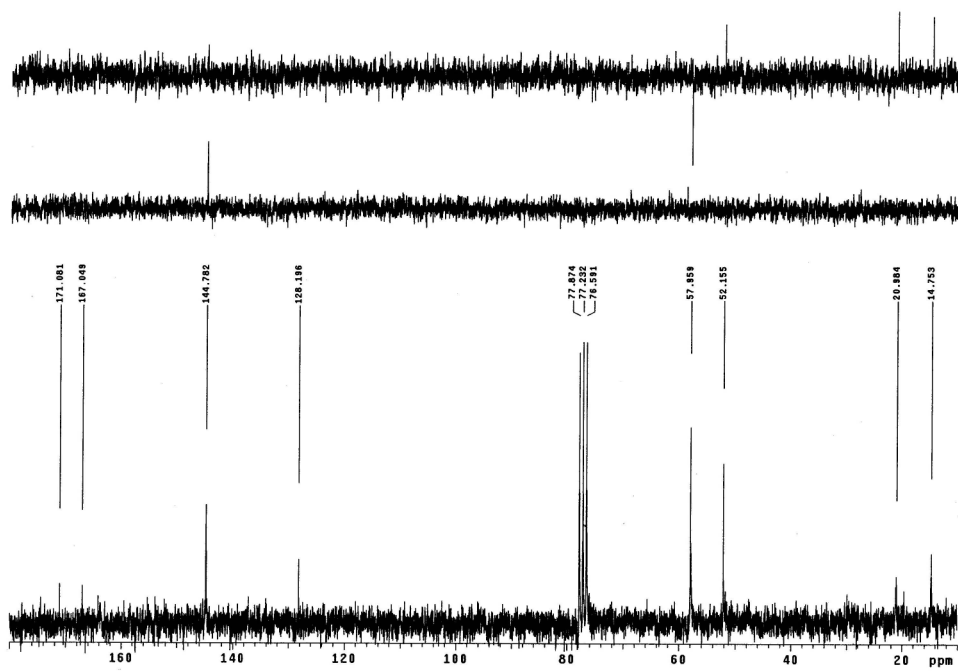
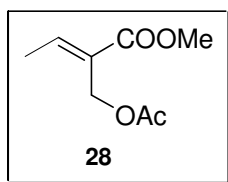
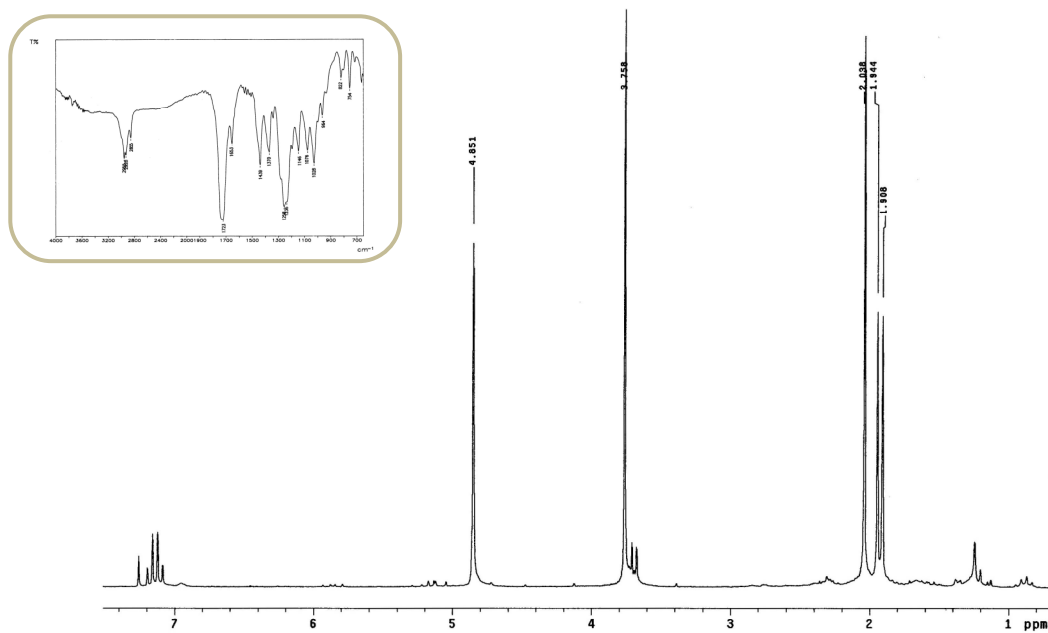


En este apartado se recoge una selección de espectros de los distintos compuestos sintetizados. En el CD que se adjunta se incluye toda la espectroscopía.

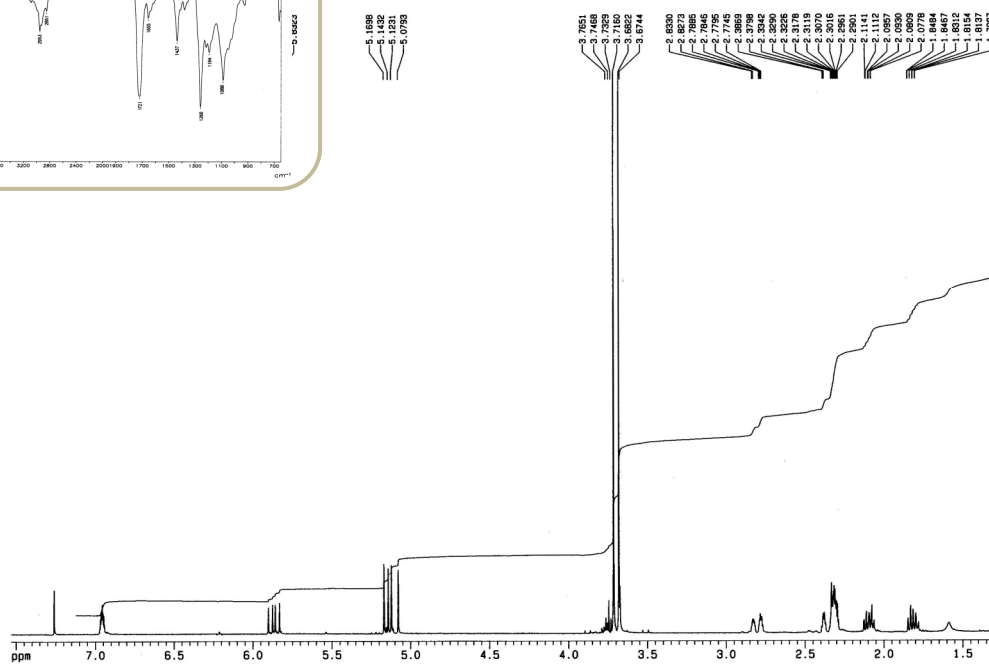
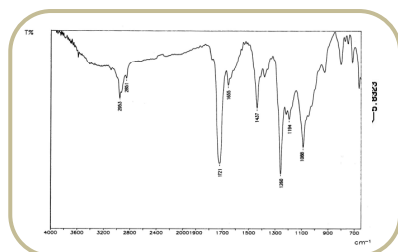
^1H , IR y ^{13}C del compuesto 27:



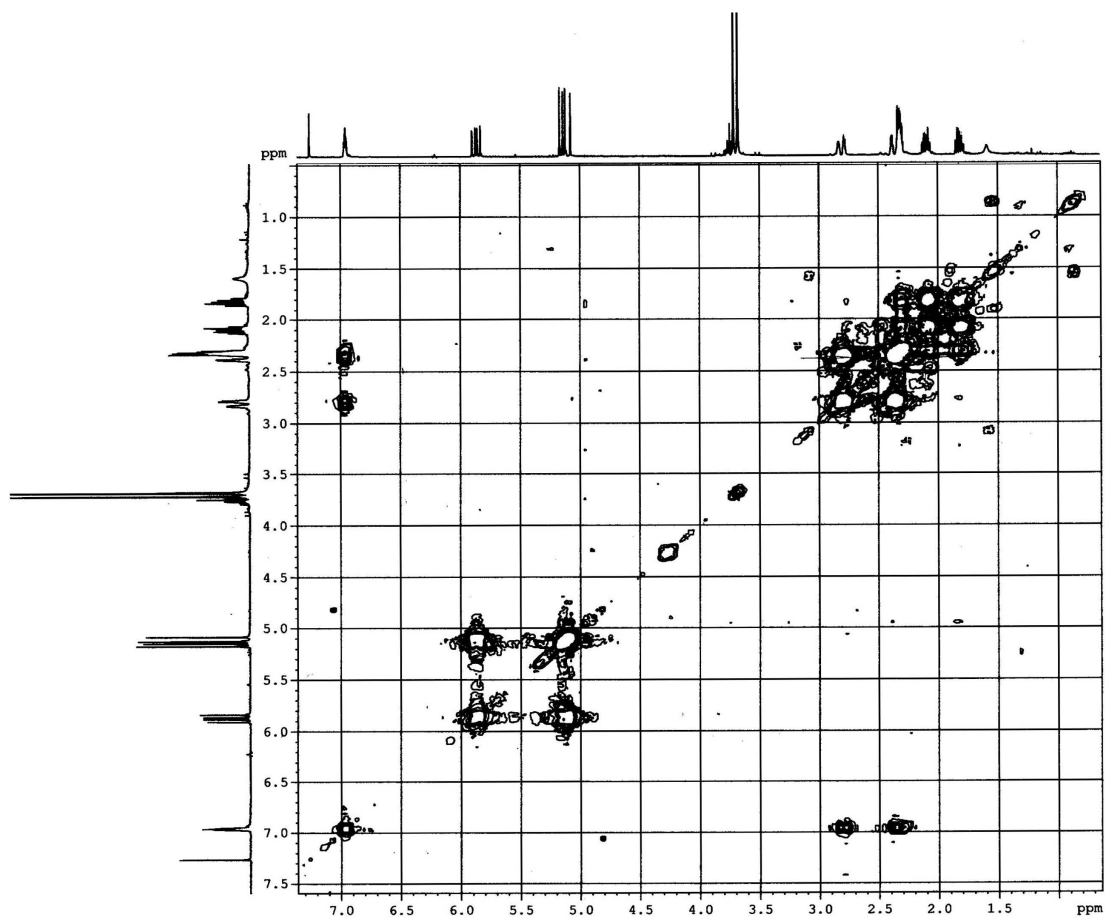
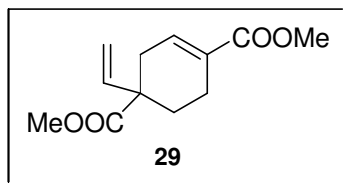
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **28**:



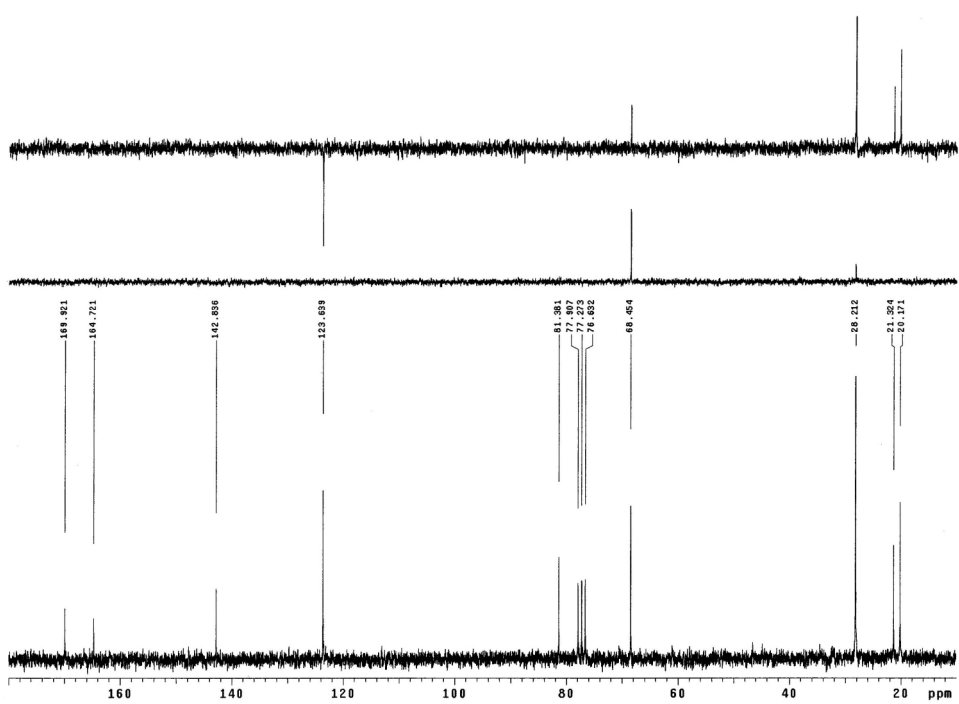
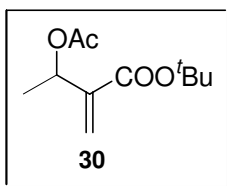
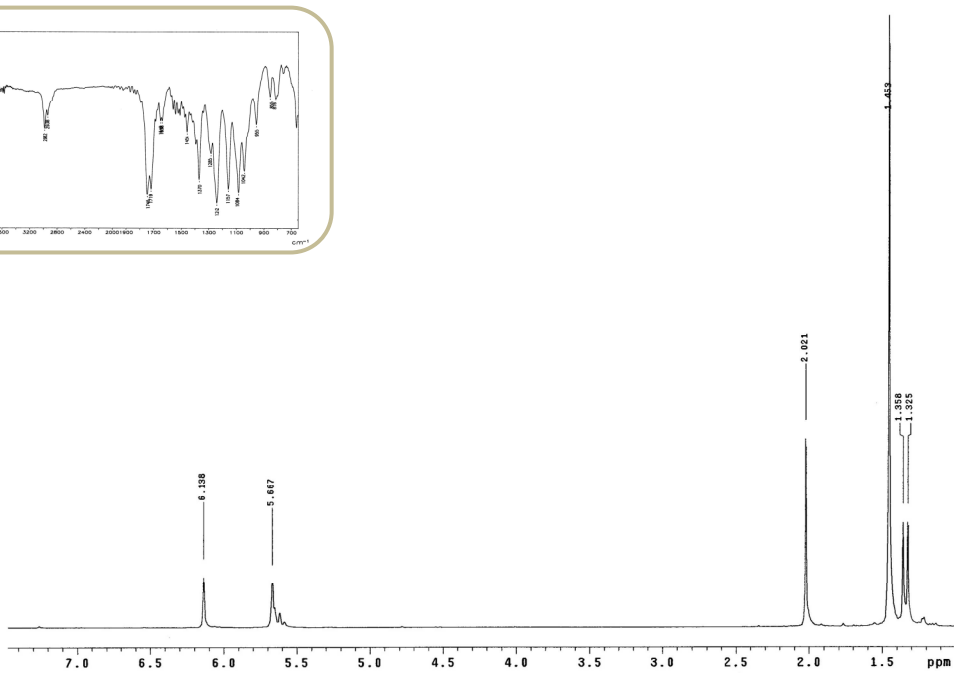
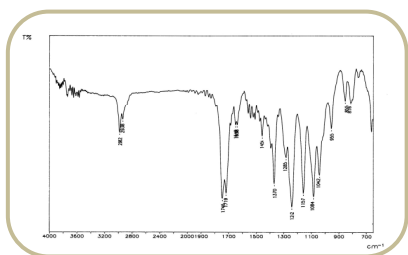
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **29**:



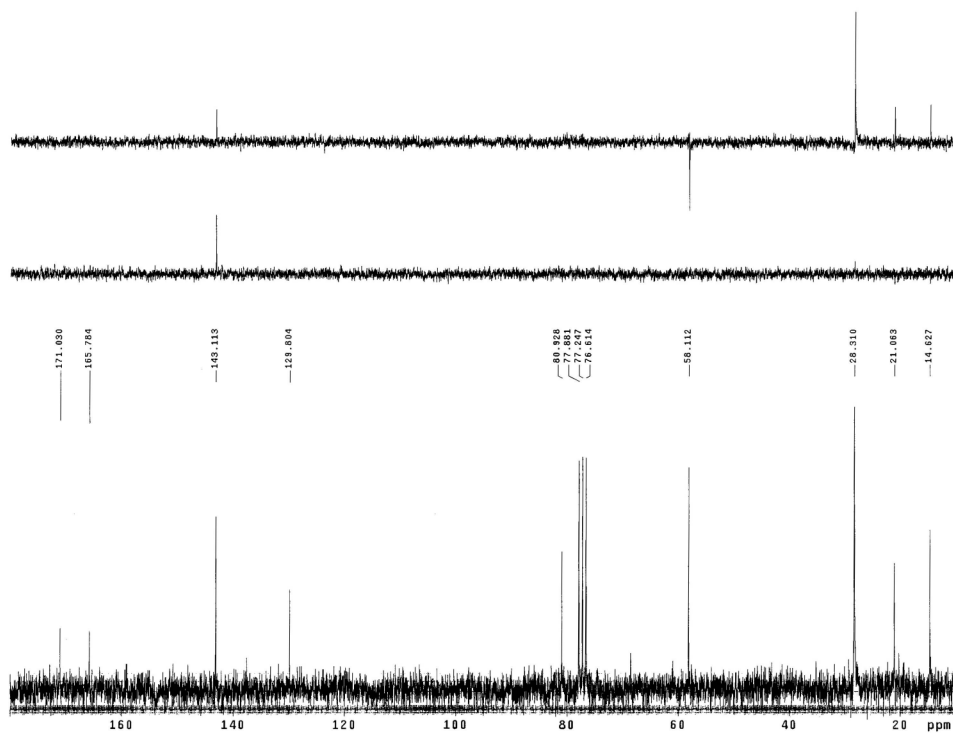
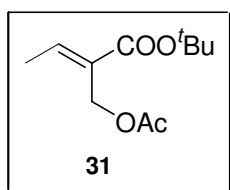
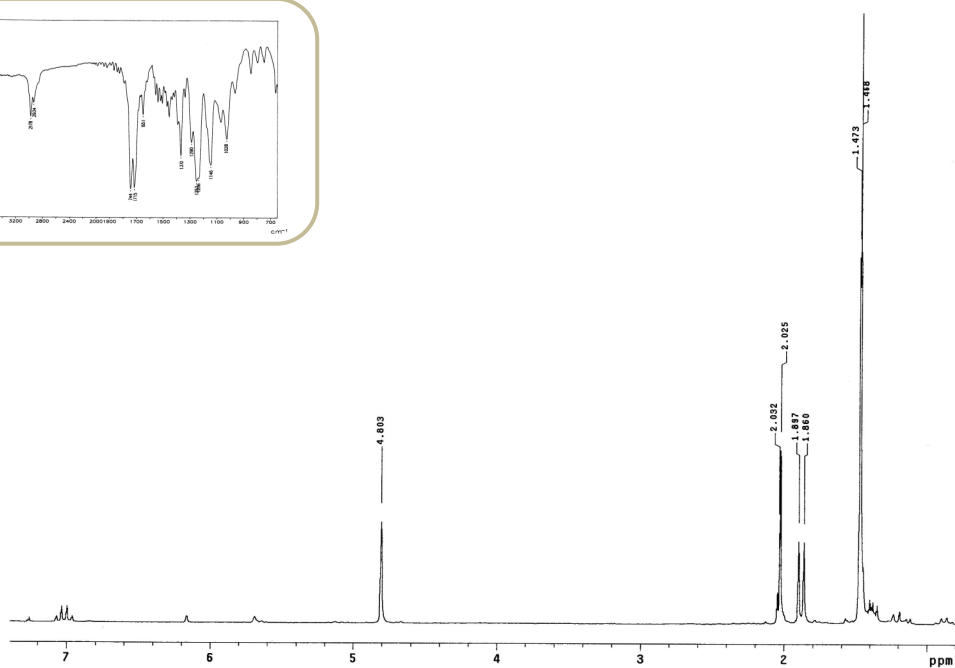
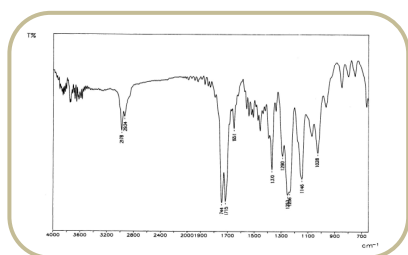
COSY del compuesto 29:



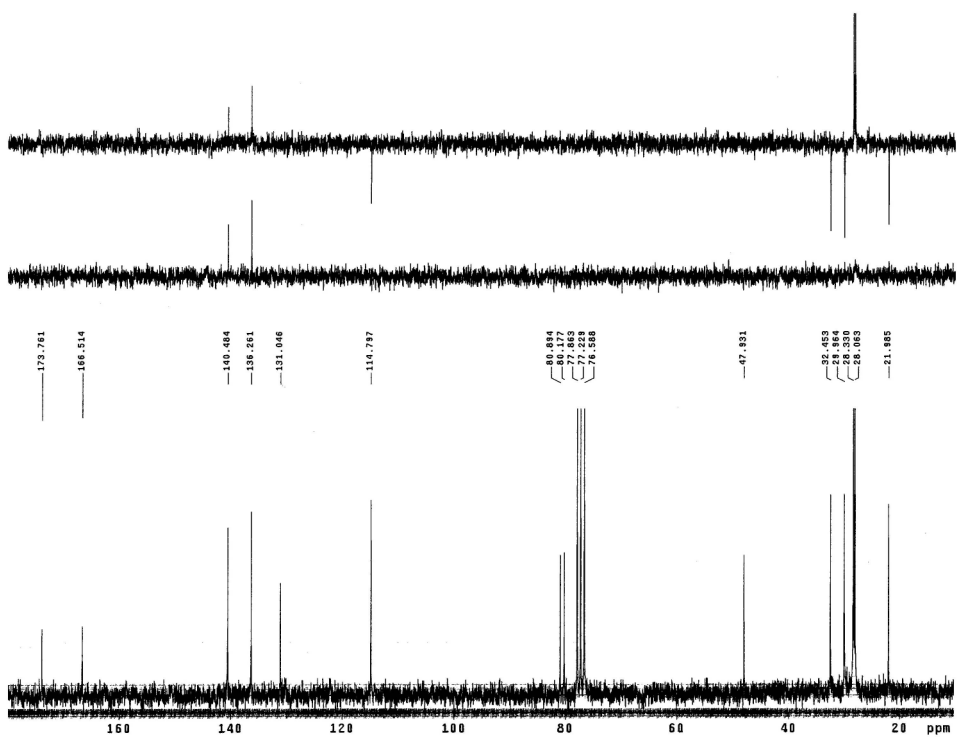
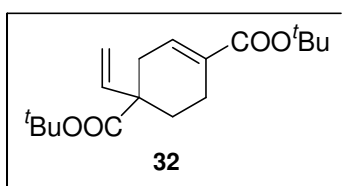
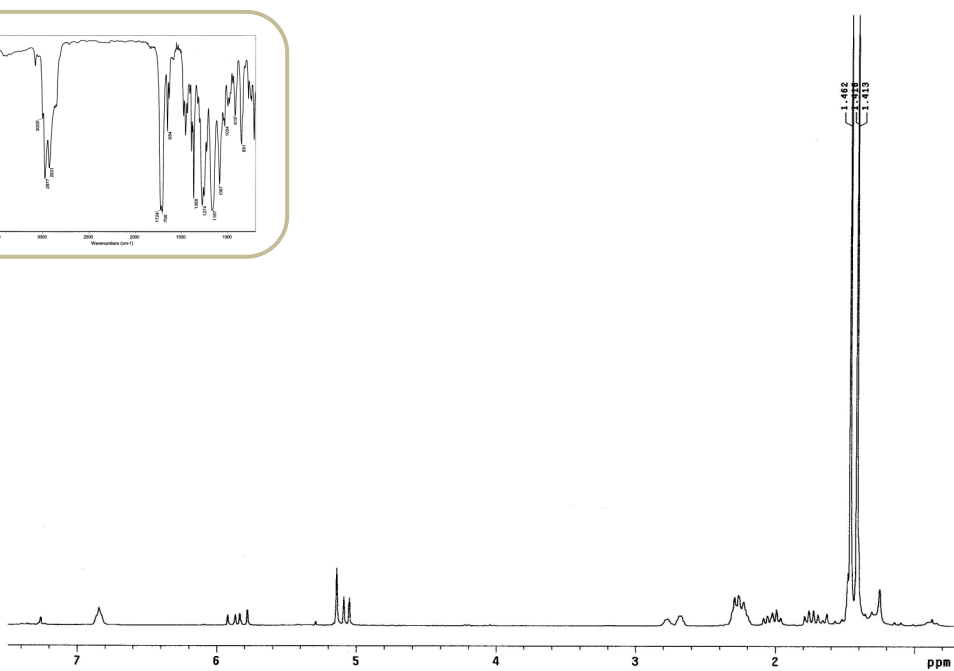
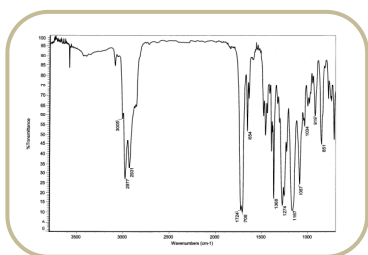
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **30**:



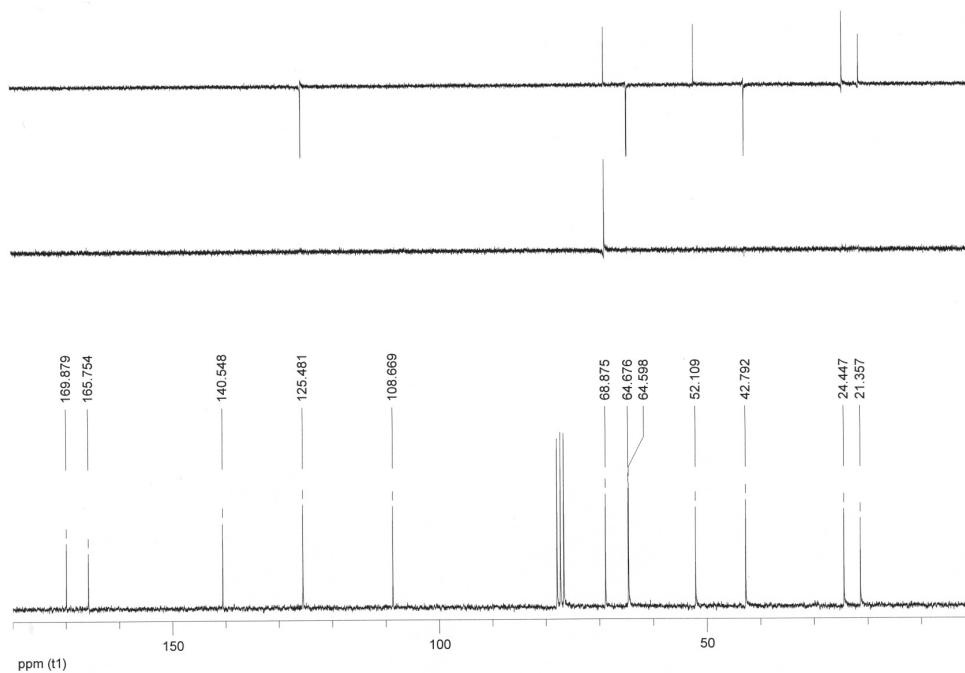
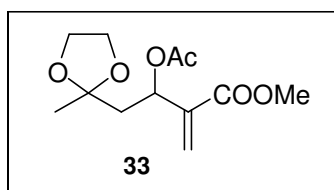
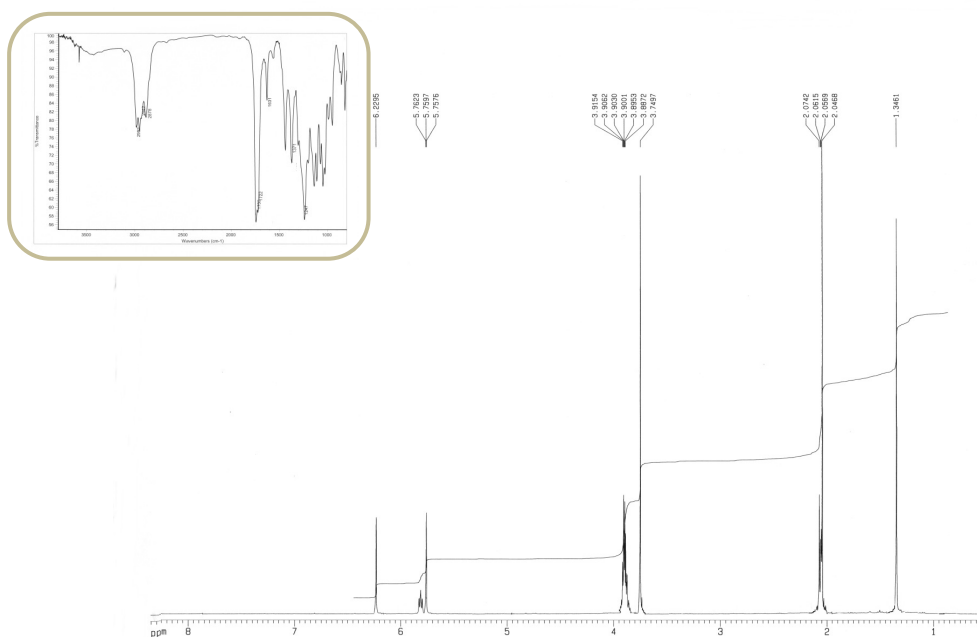
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **31**:



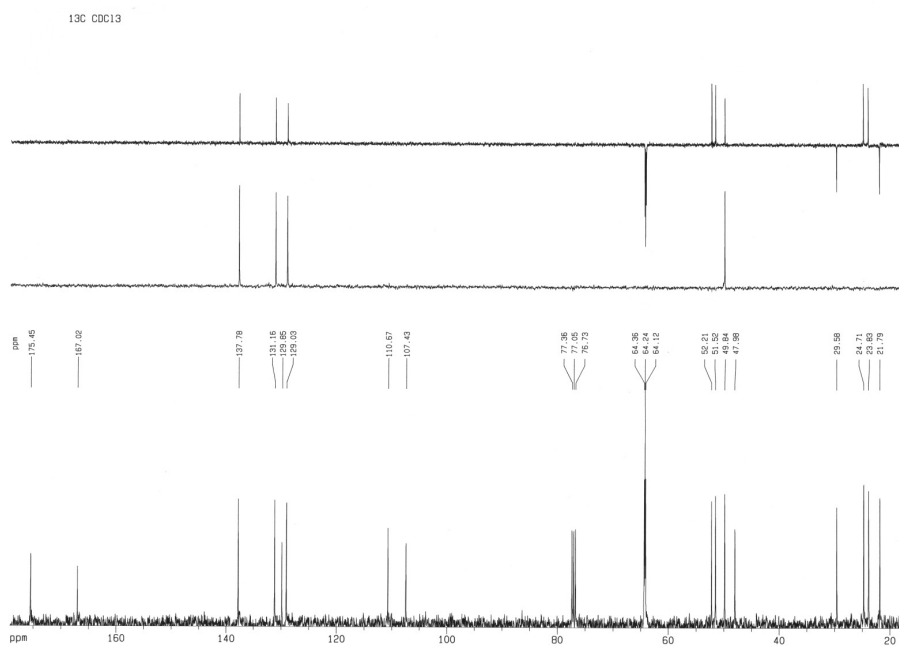
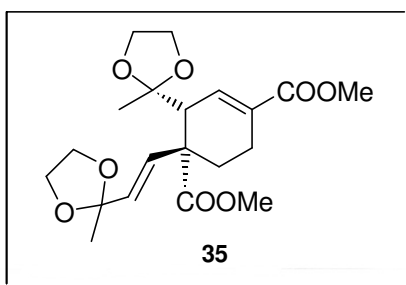
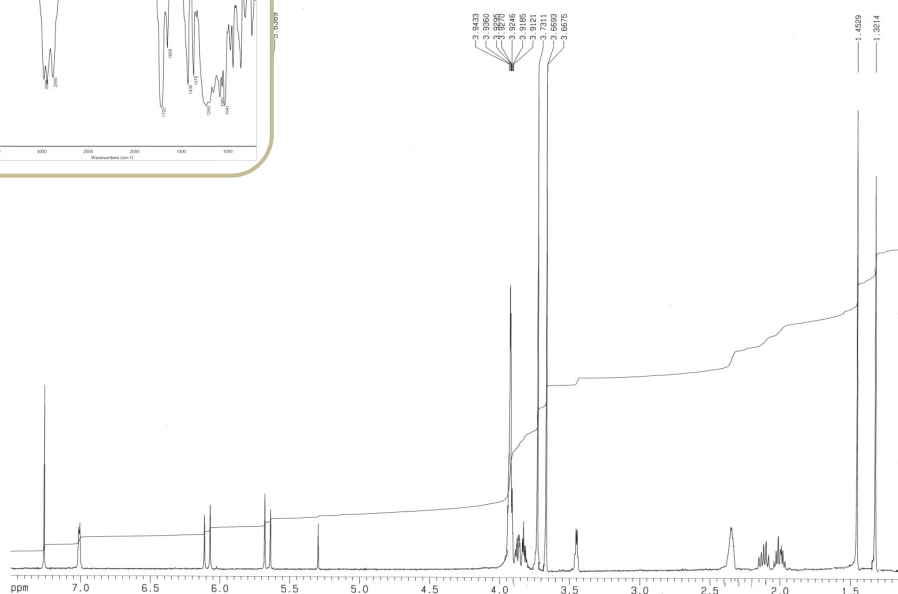
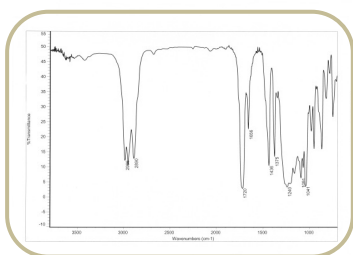
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **32**:

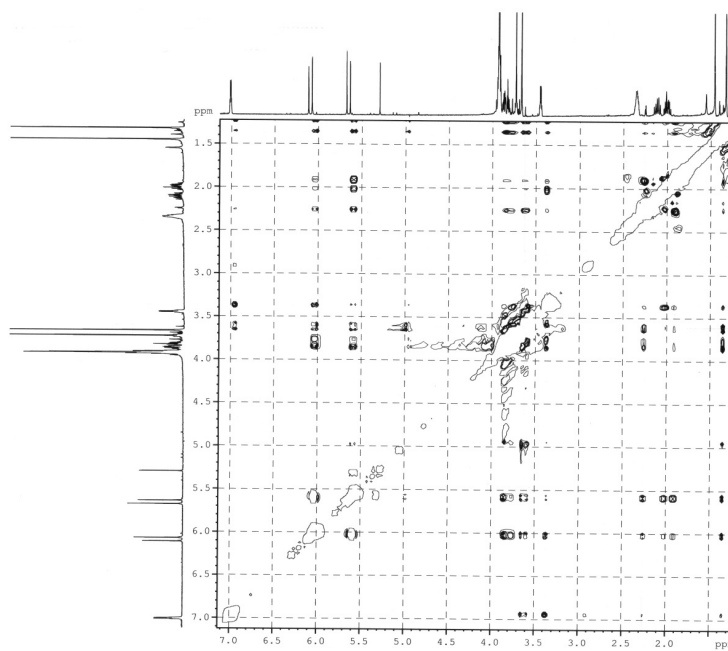
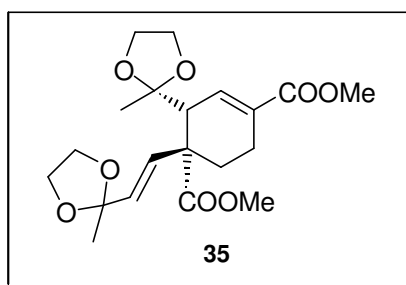
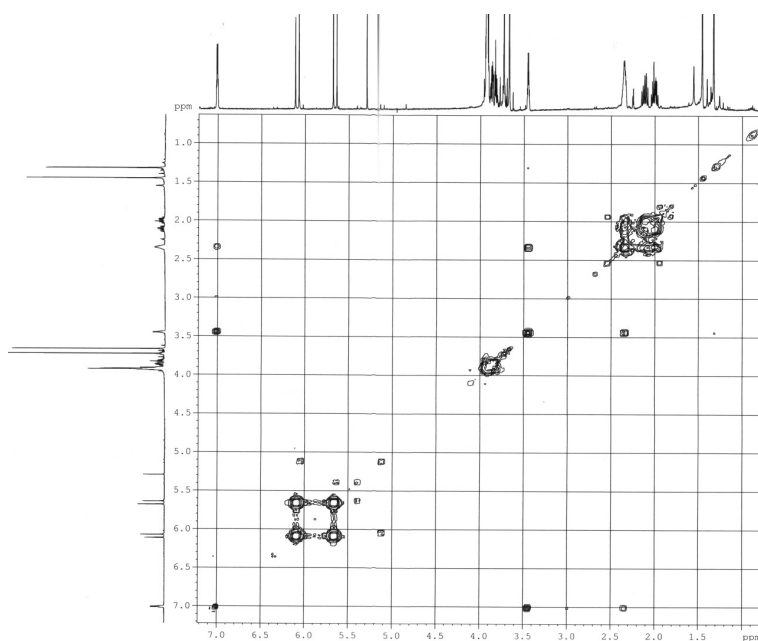


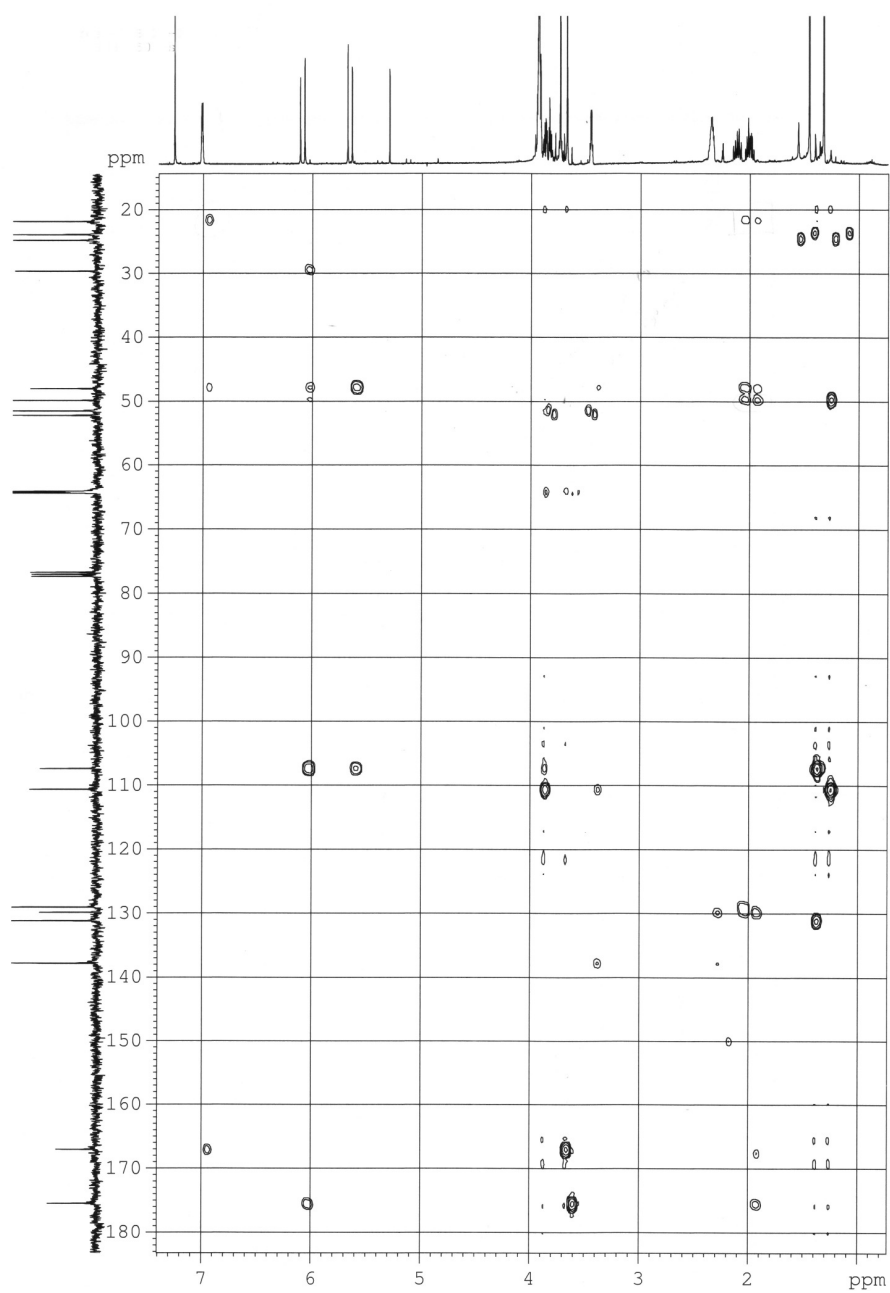
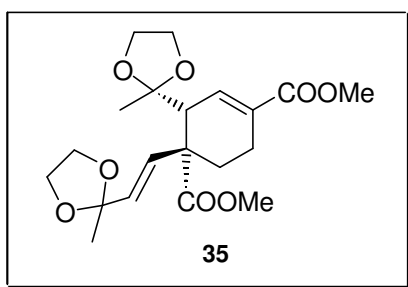
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **33**:

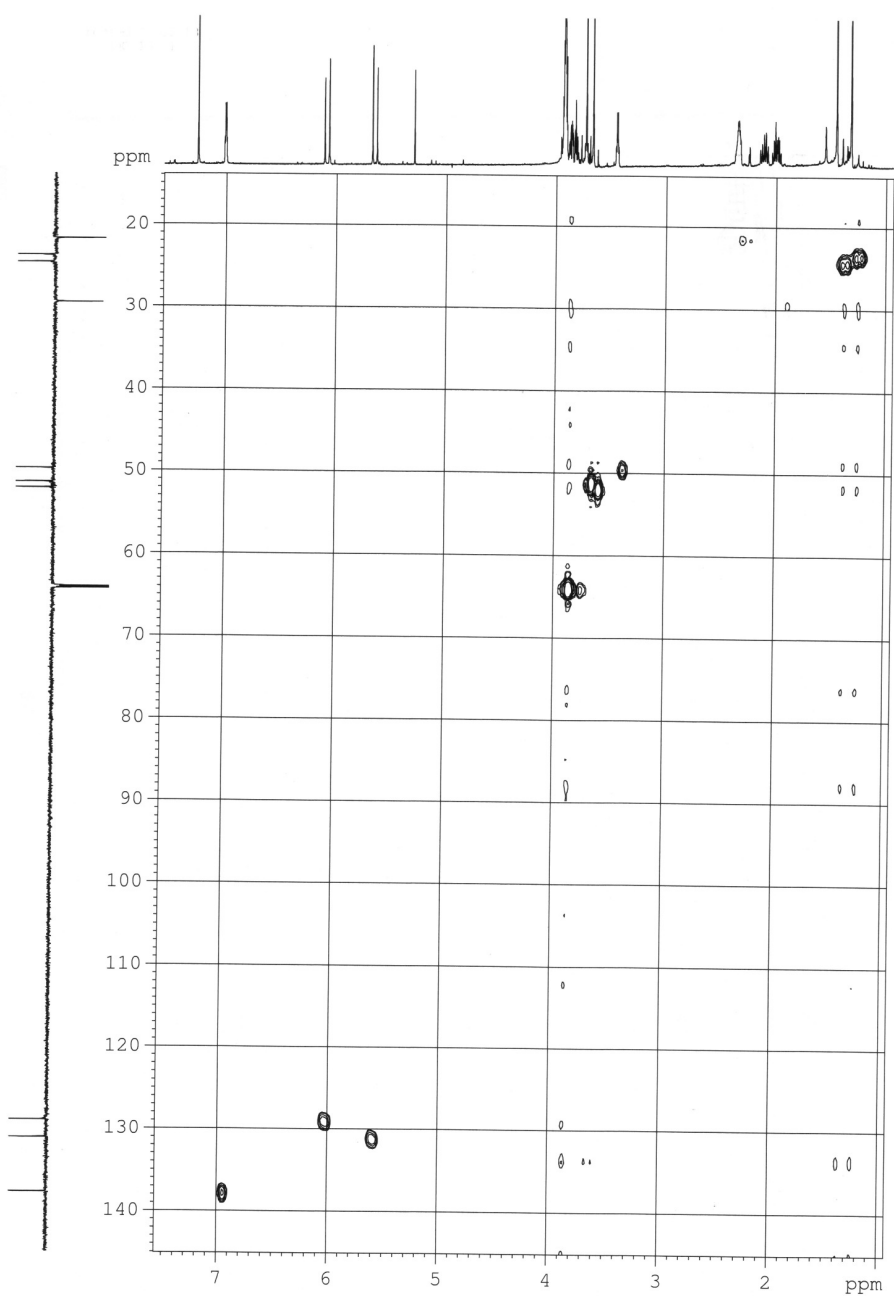
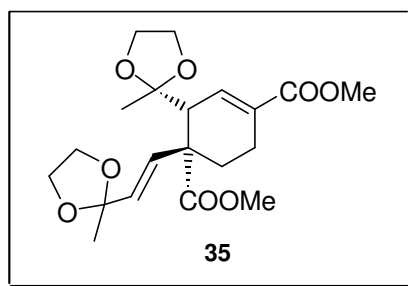


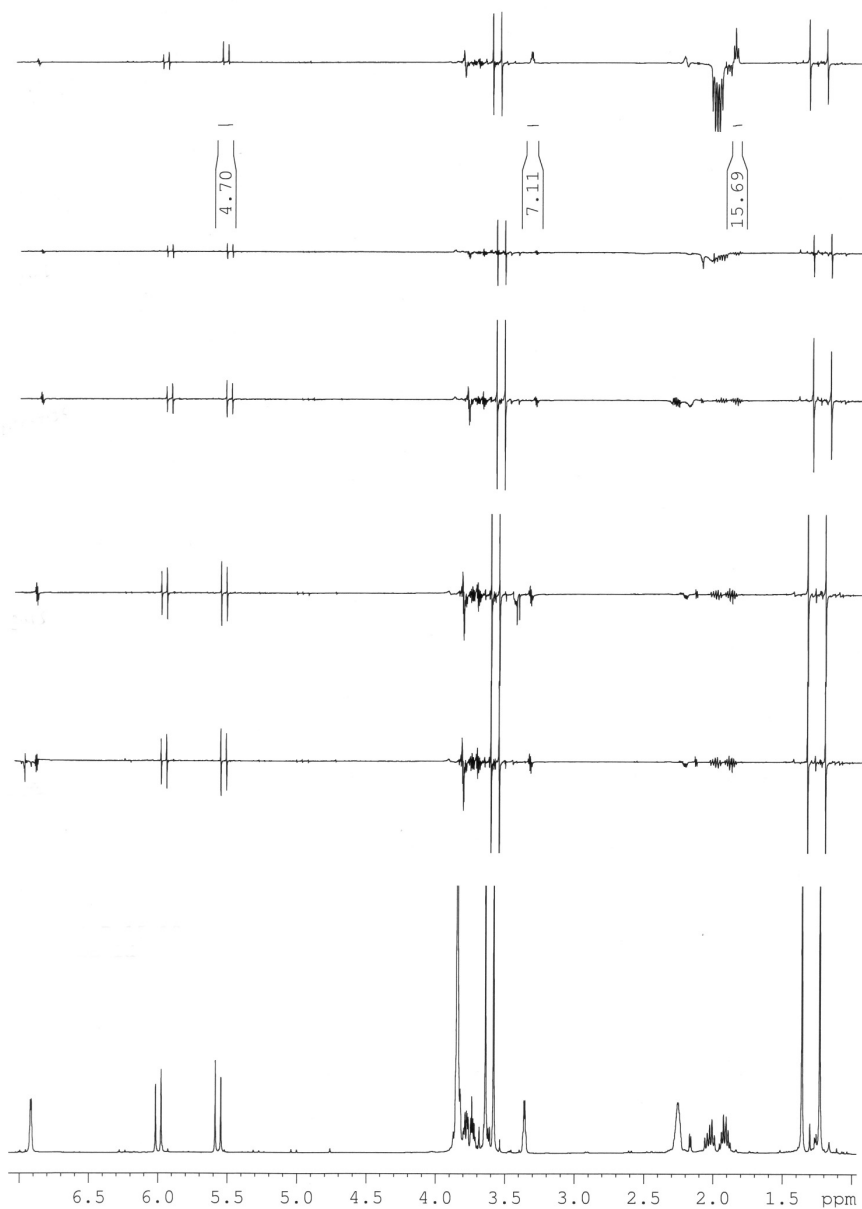
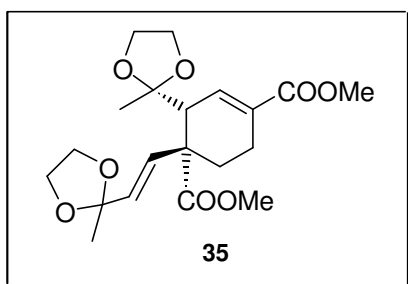
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **35**:



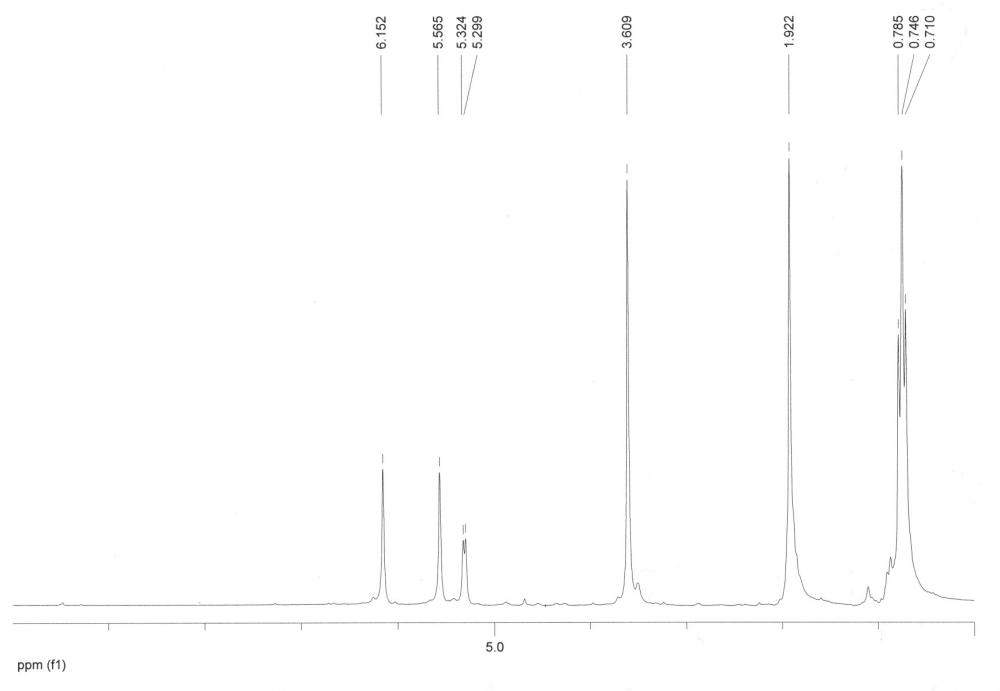
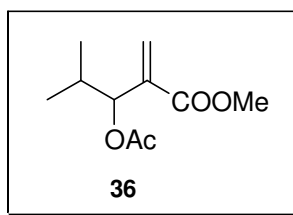
COSY y ROESY del compuesto **35**:

HMBC del compuesto **35**:

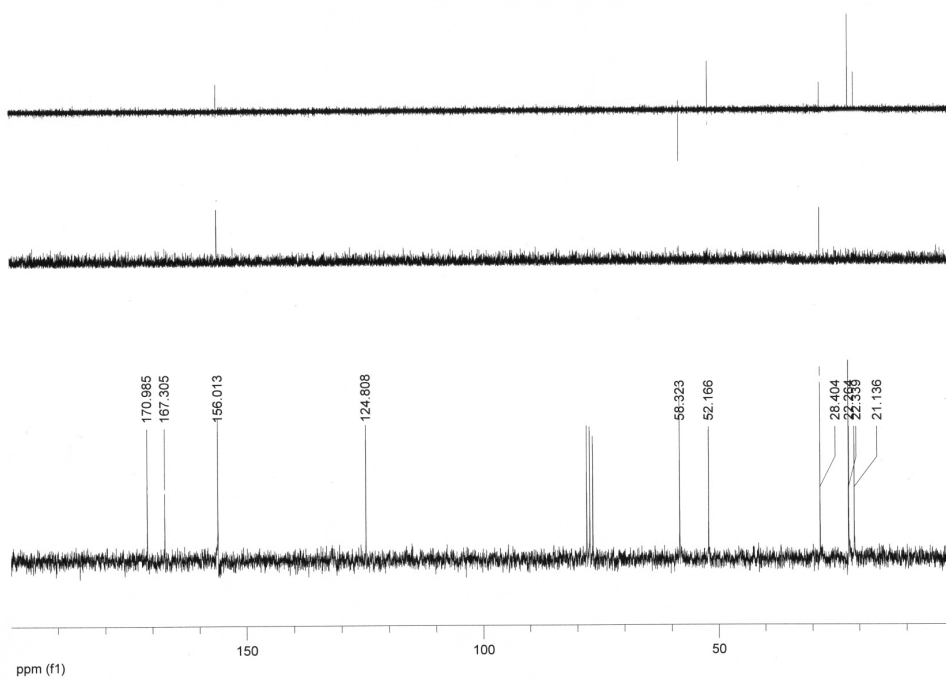
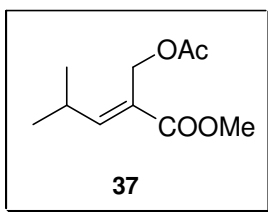
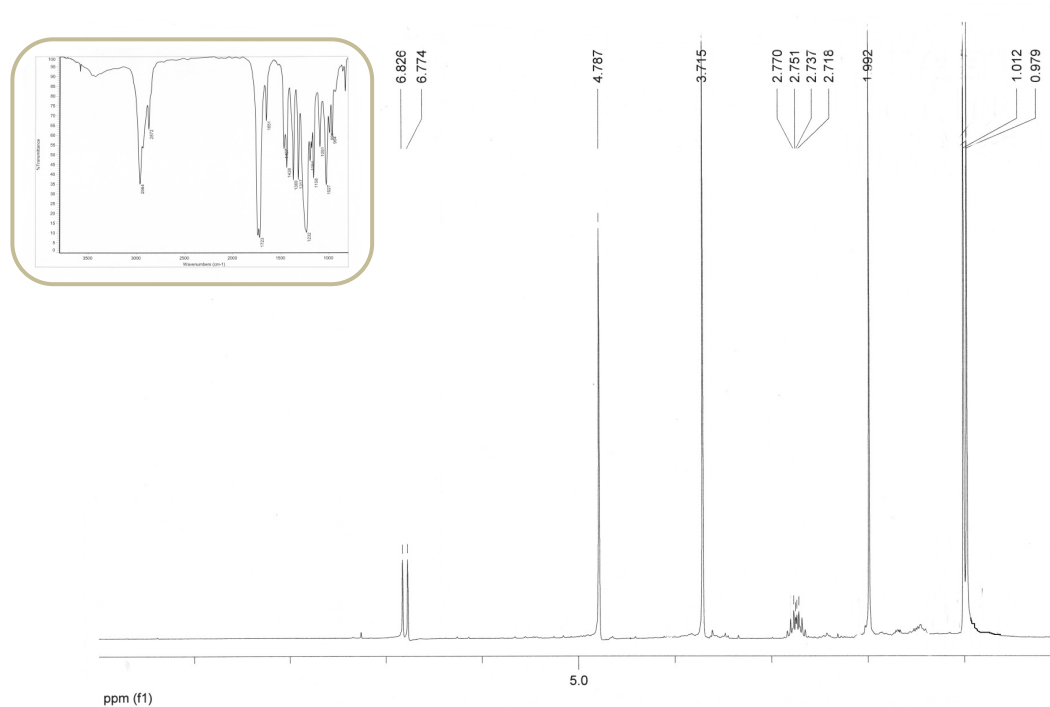
HMQC del compuesto **35**:

nOe del compuesto **35**:

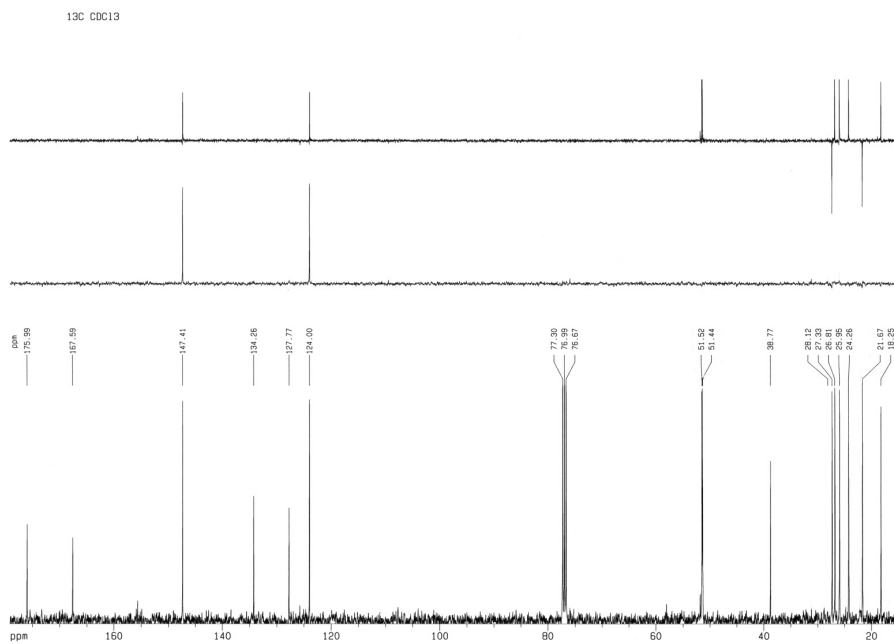
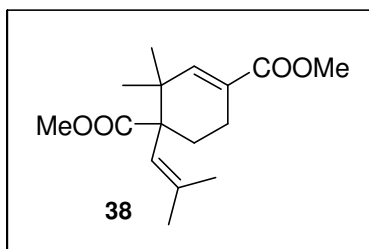
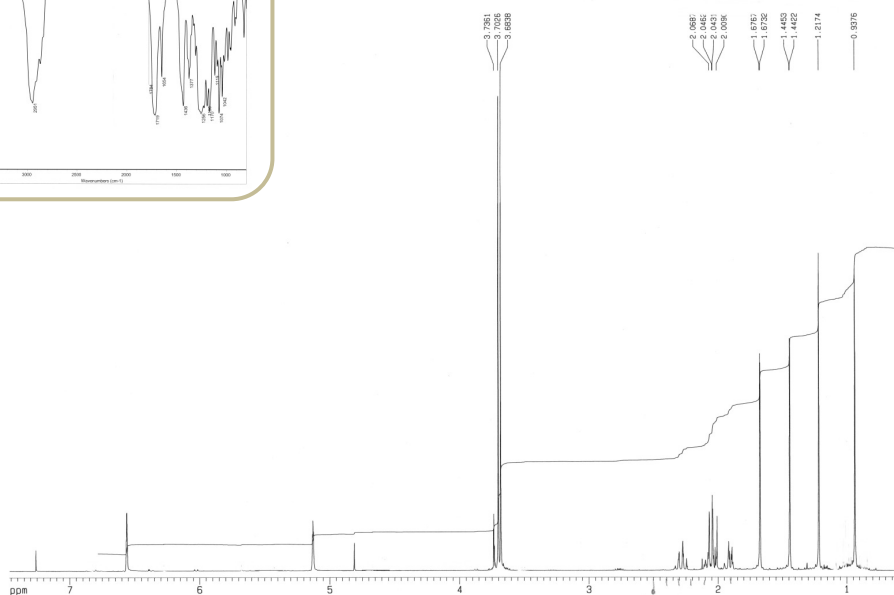
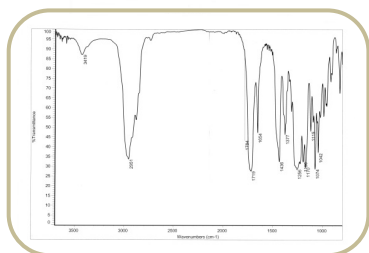
^1H del compuesto **36**:

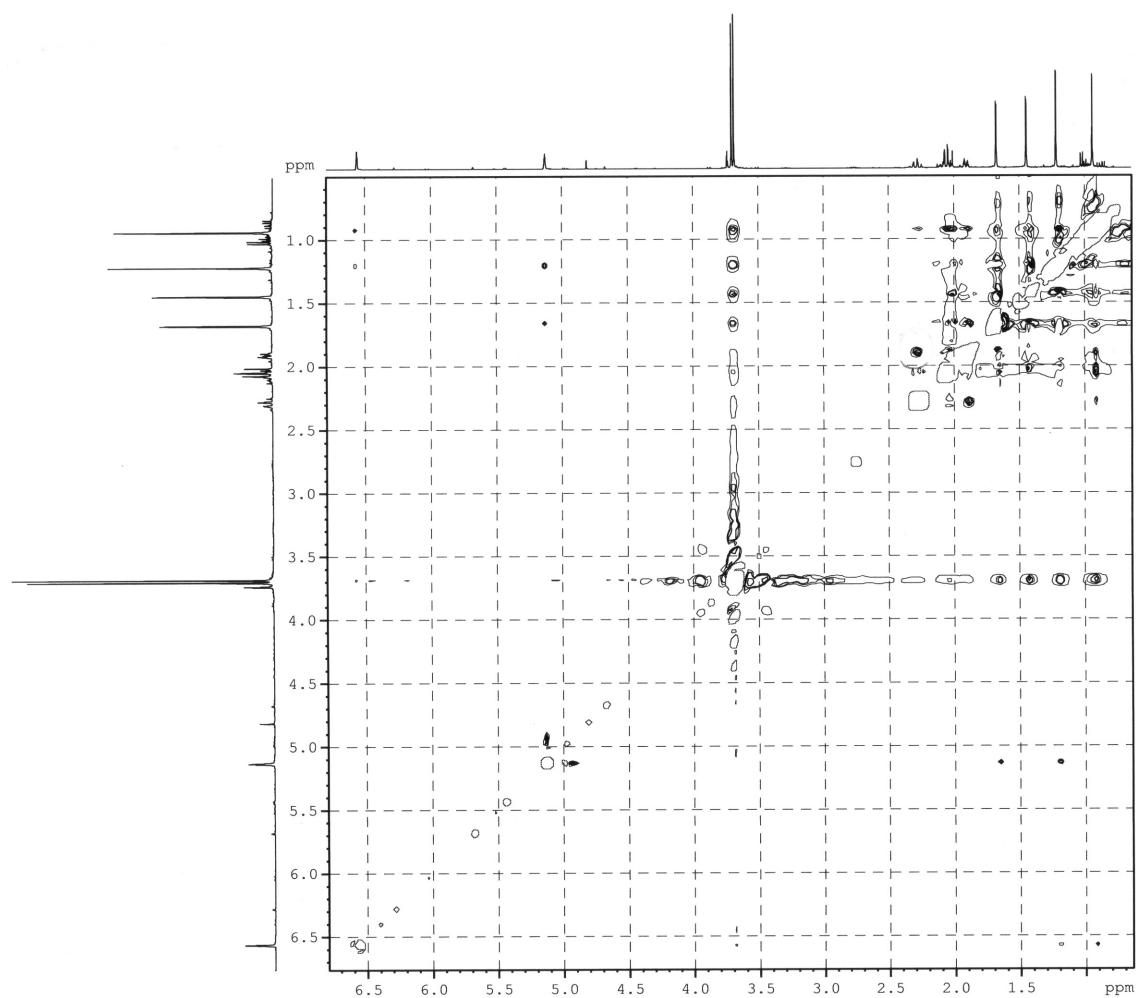
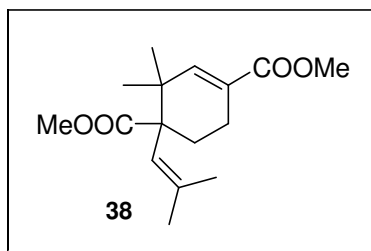


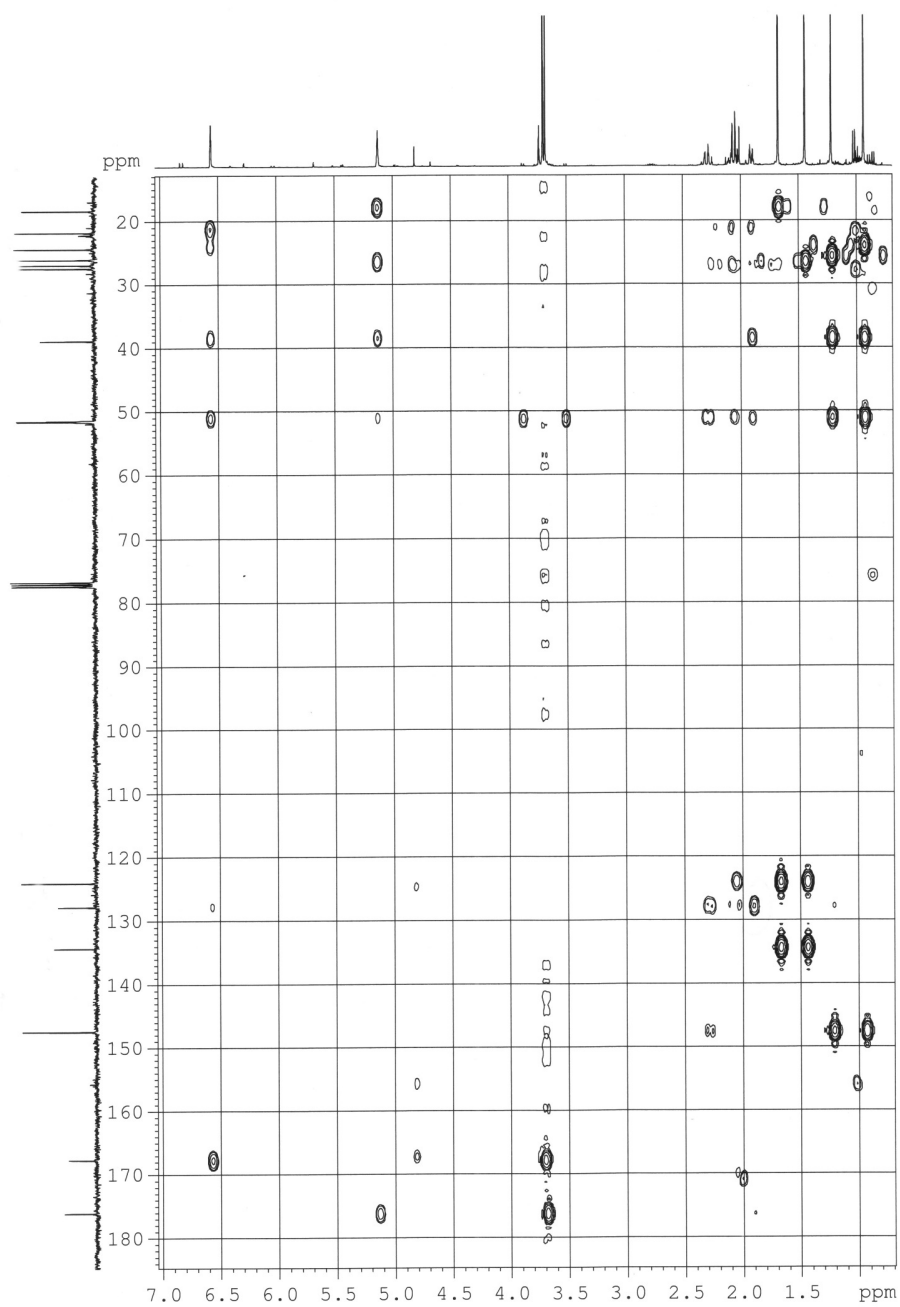
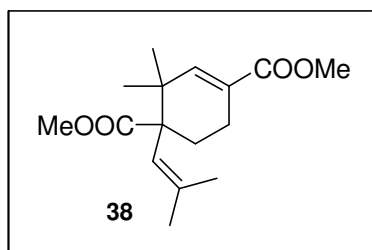
^1H y ^{13}C del compuesto **37**:

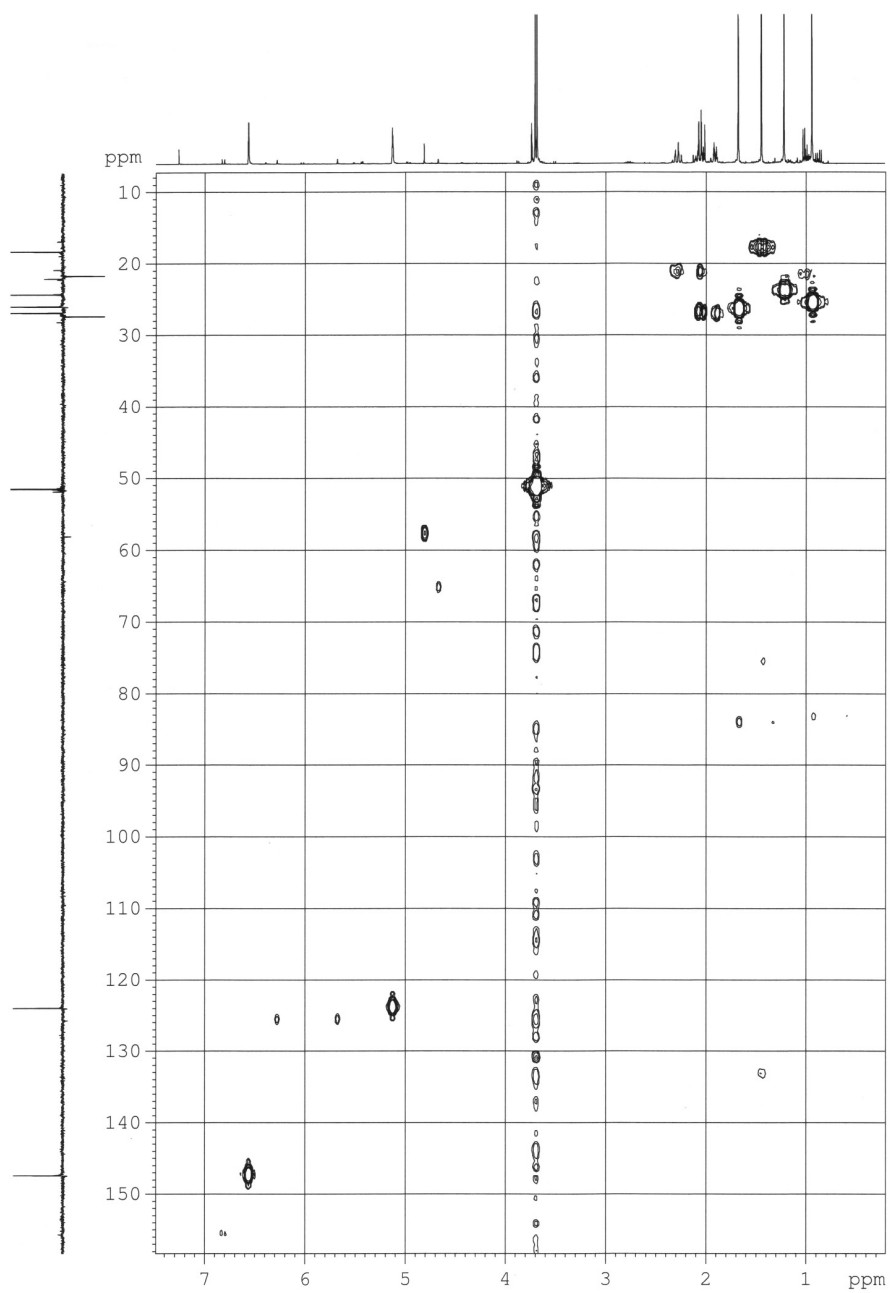
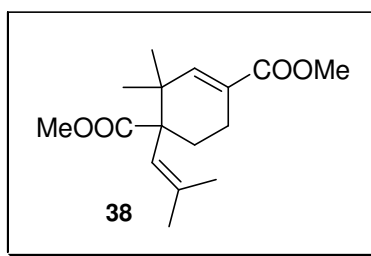


^1H , IR y ^{13}C del compuesto **38**:

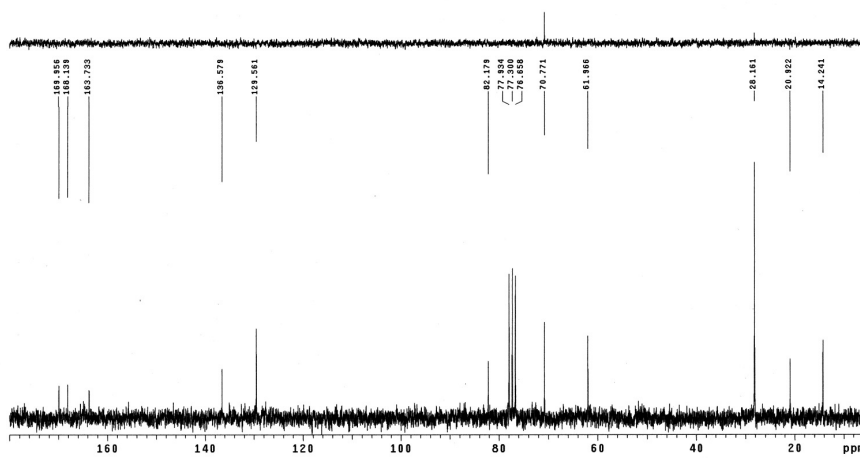
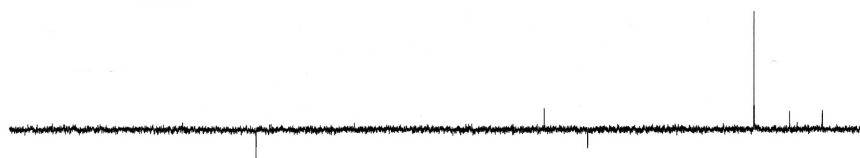
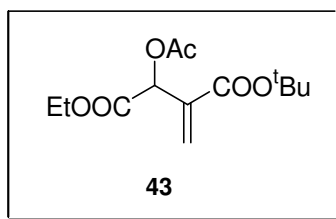
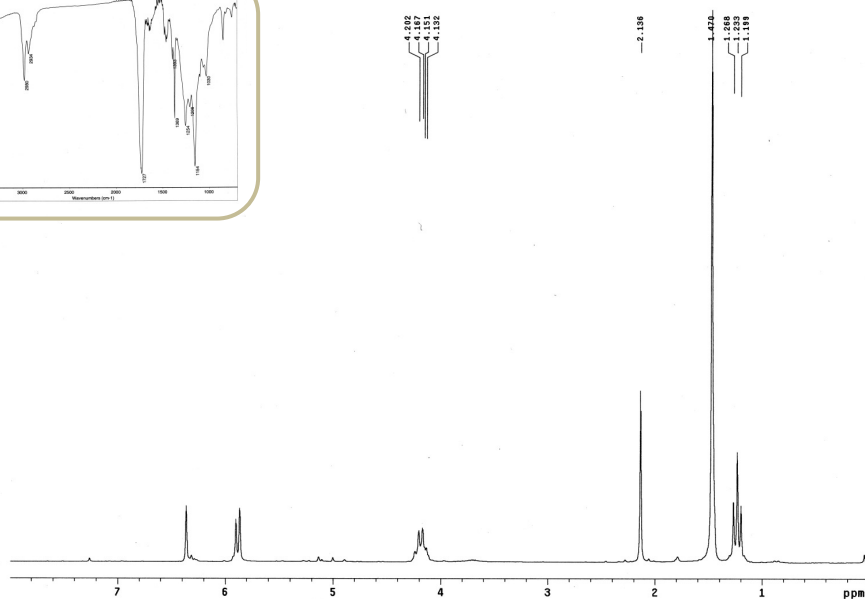
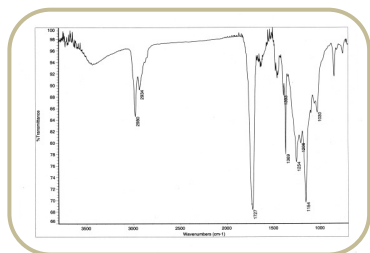


ROESY del compuesto **38**:

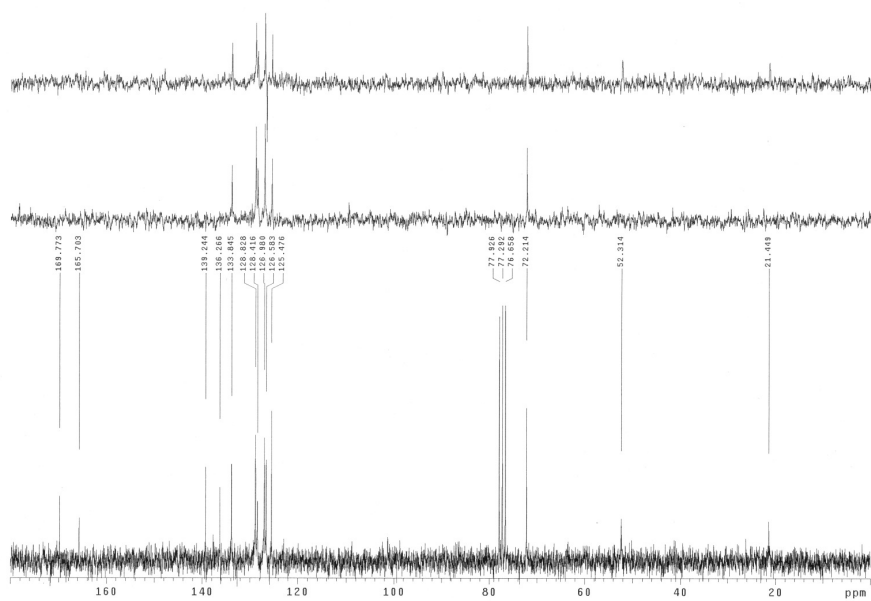
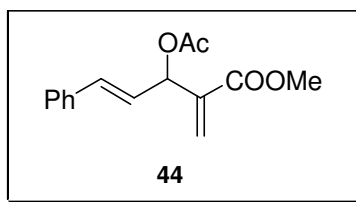
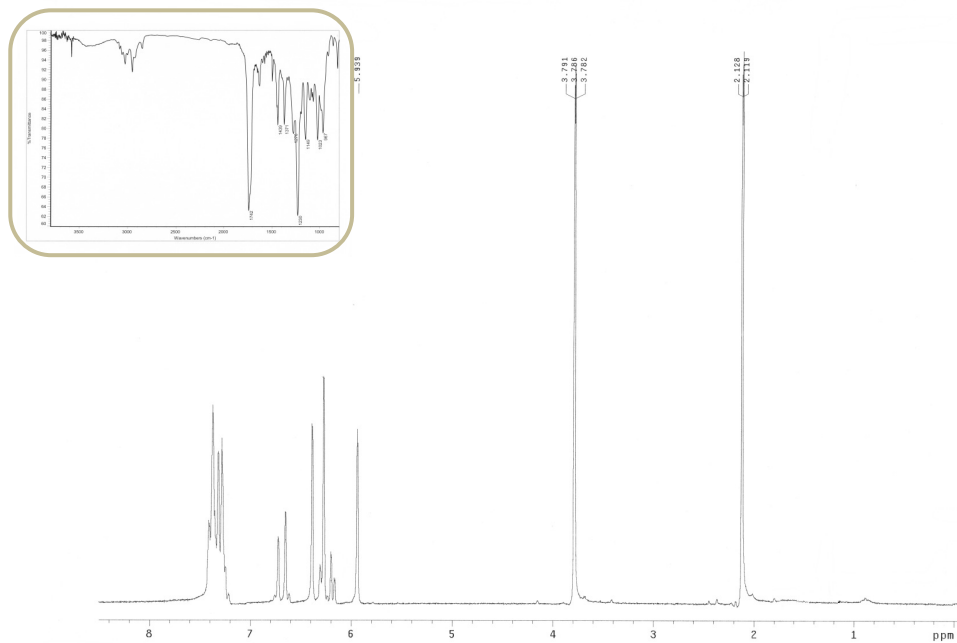
HMBC del compuesto **38**:

HMQC del compuesto **38**:

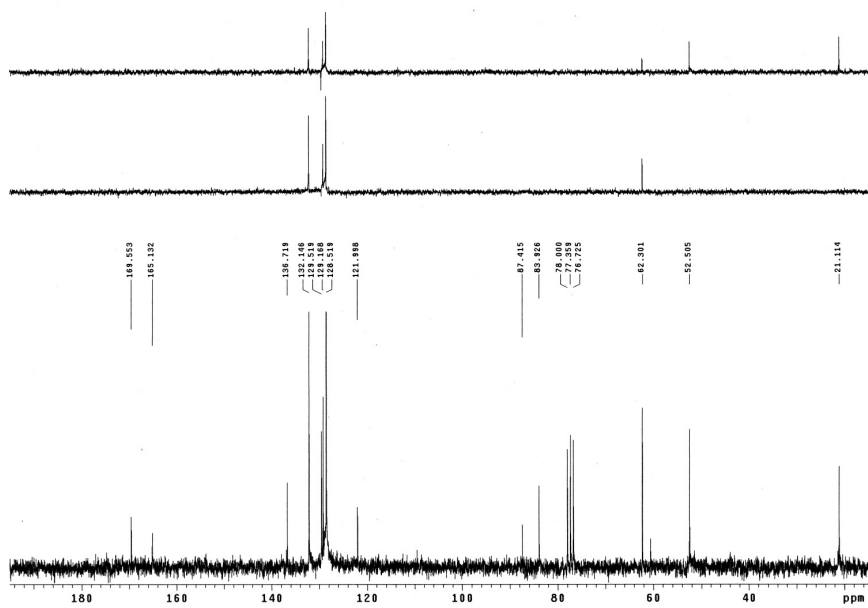
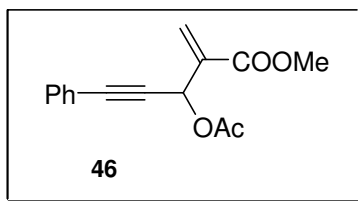
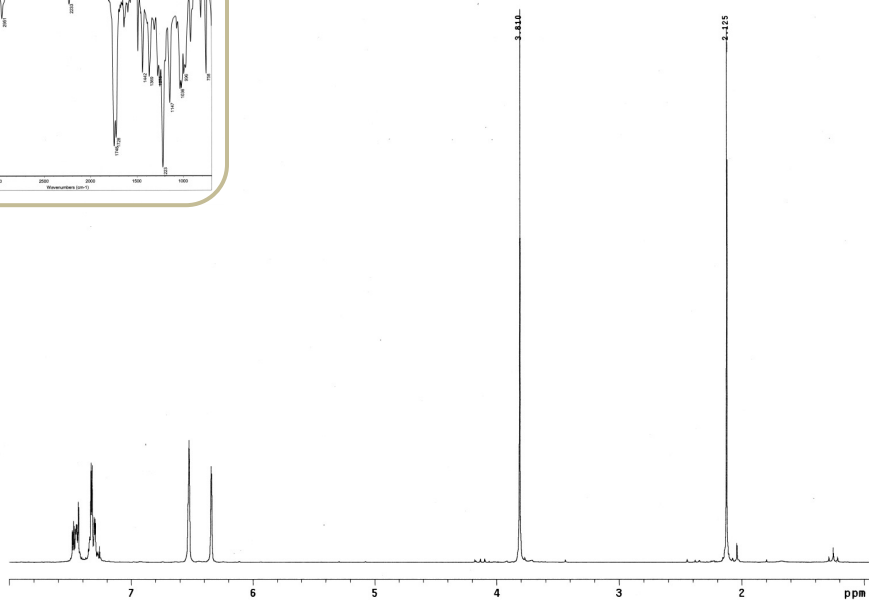
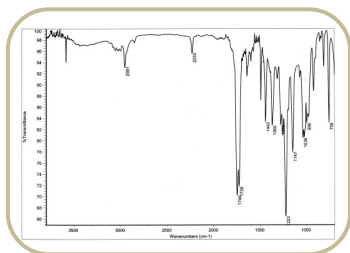
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **43**:



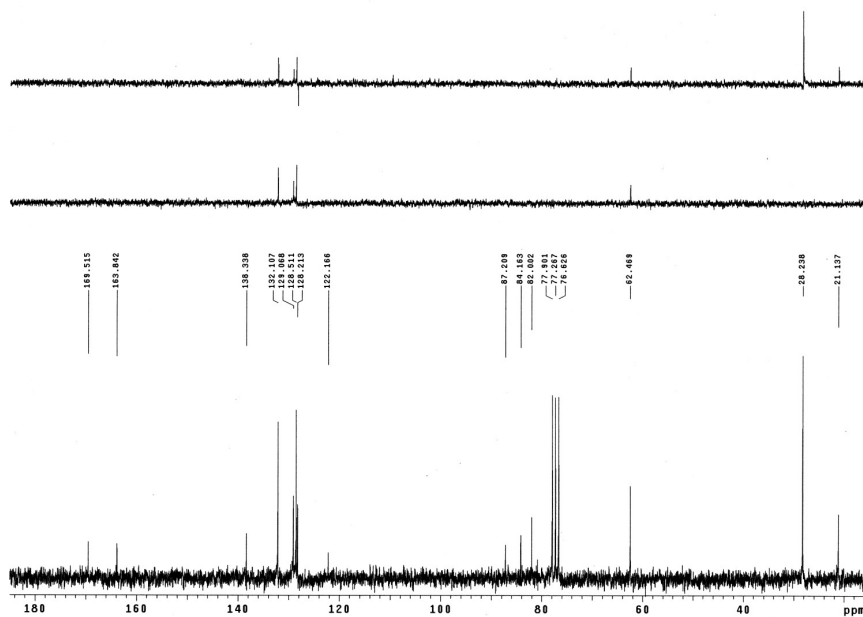
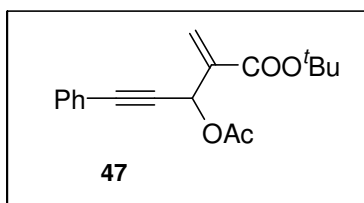
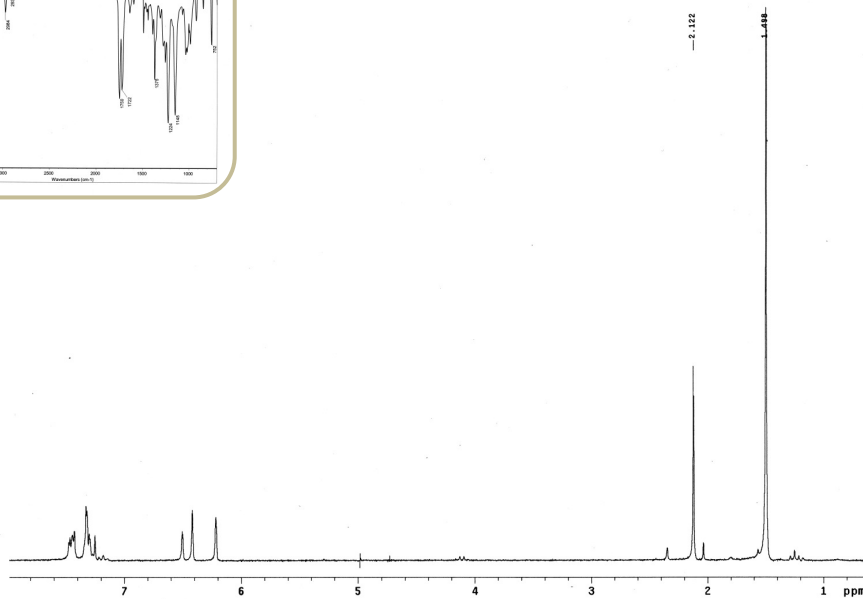
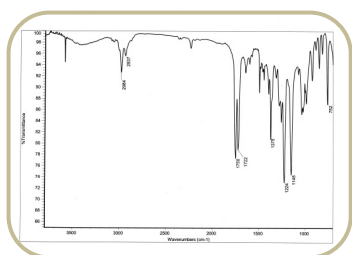
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **44**:



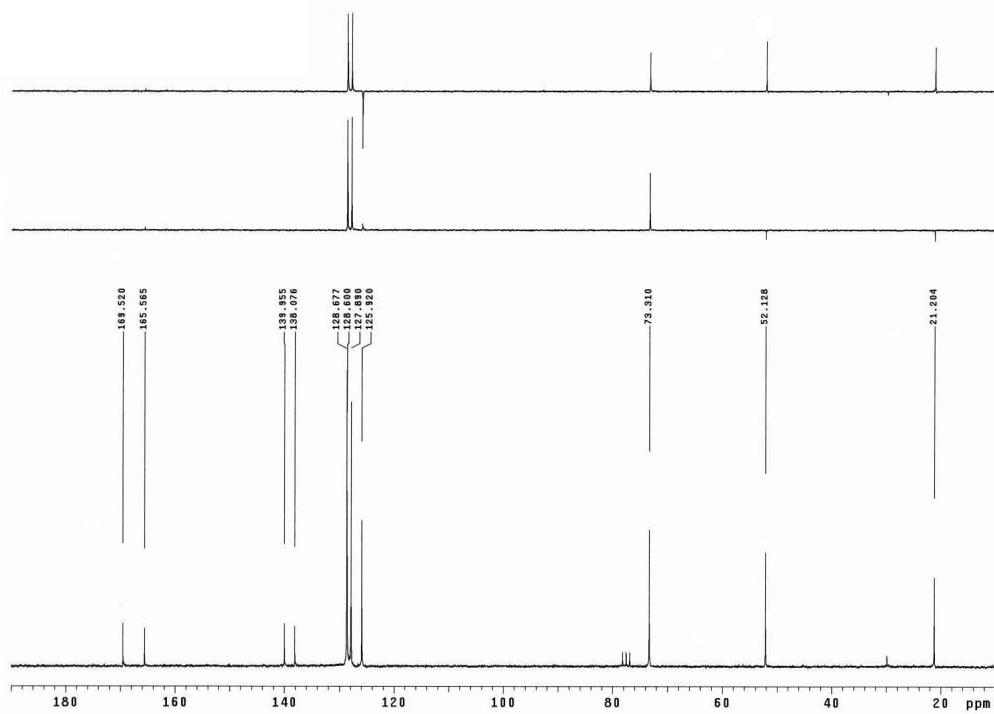
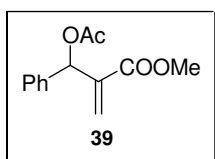
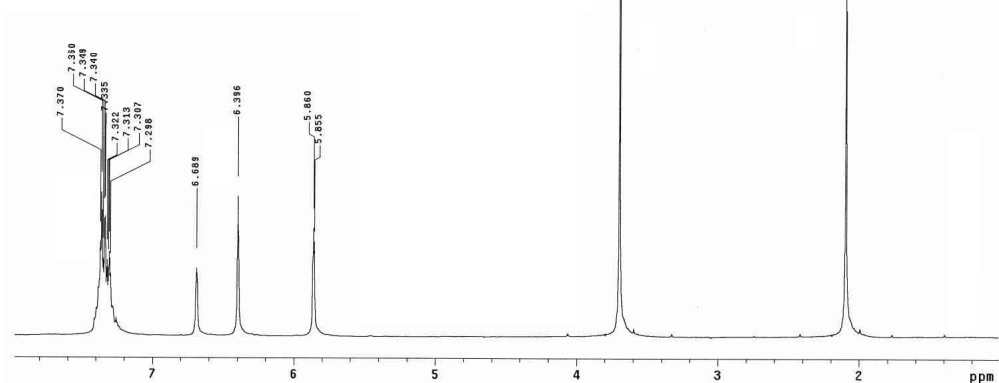
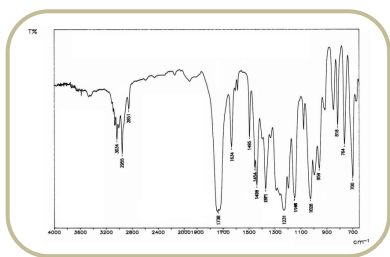
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **46**:



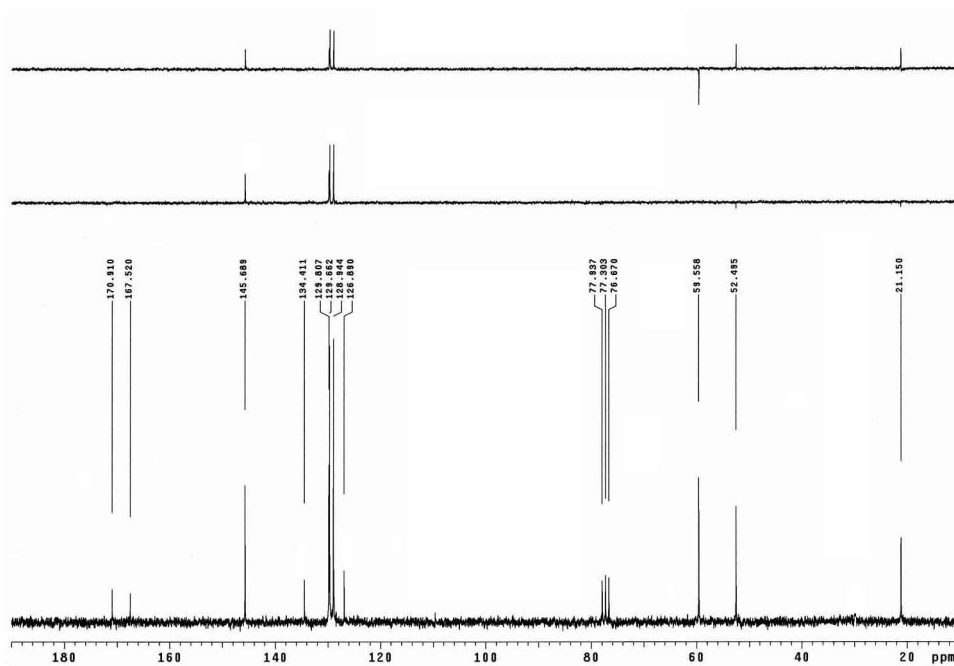
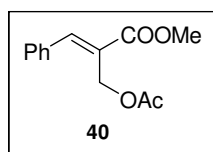
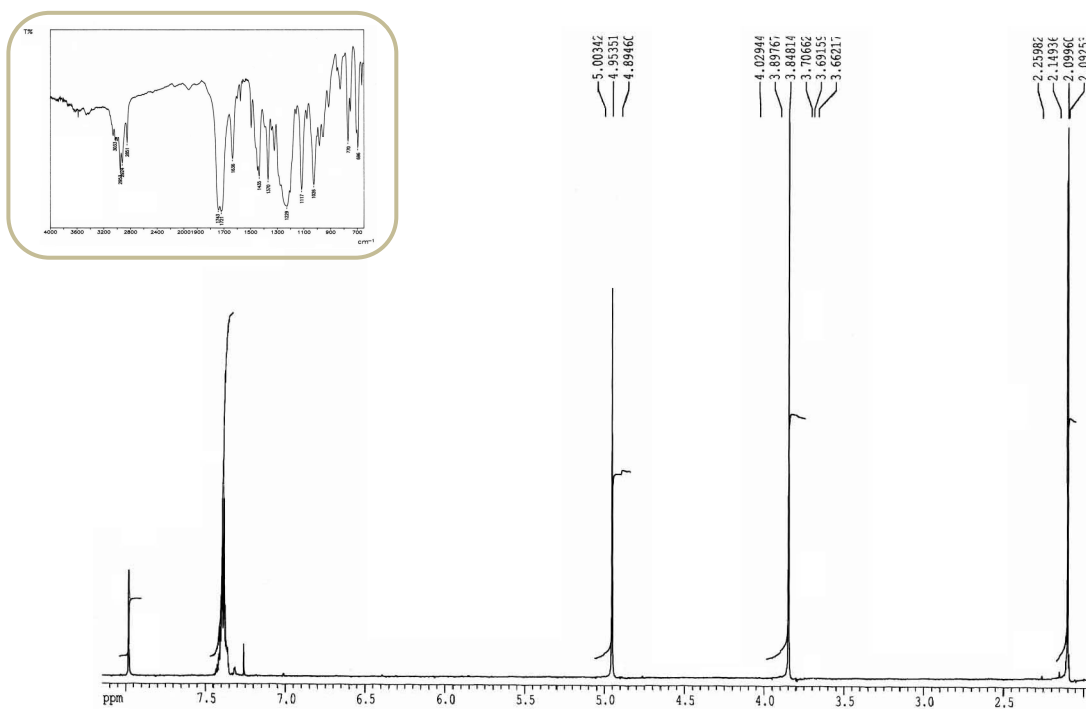
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **47**:

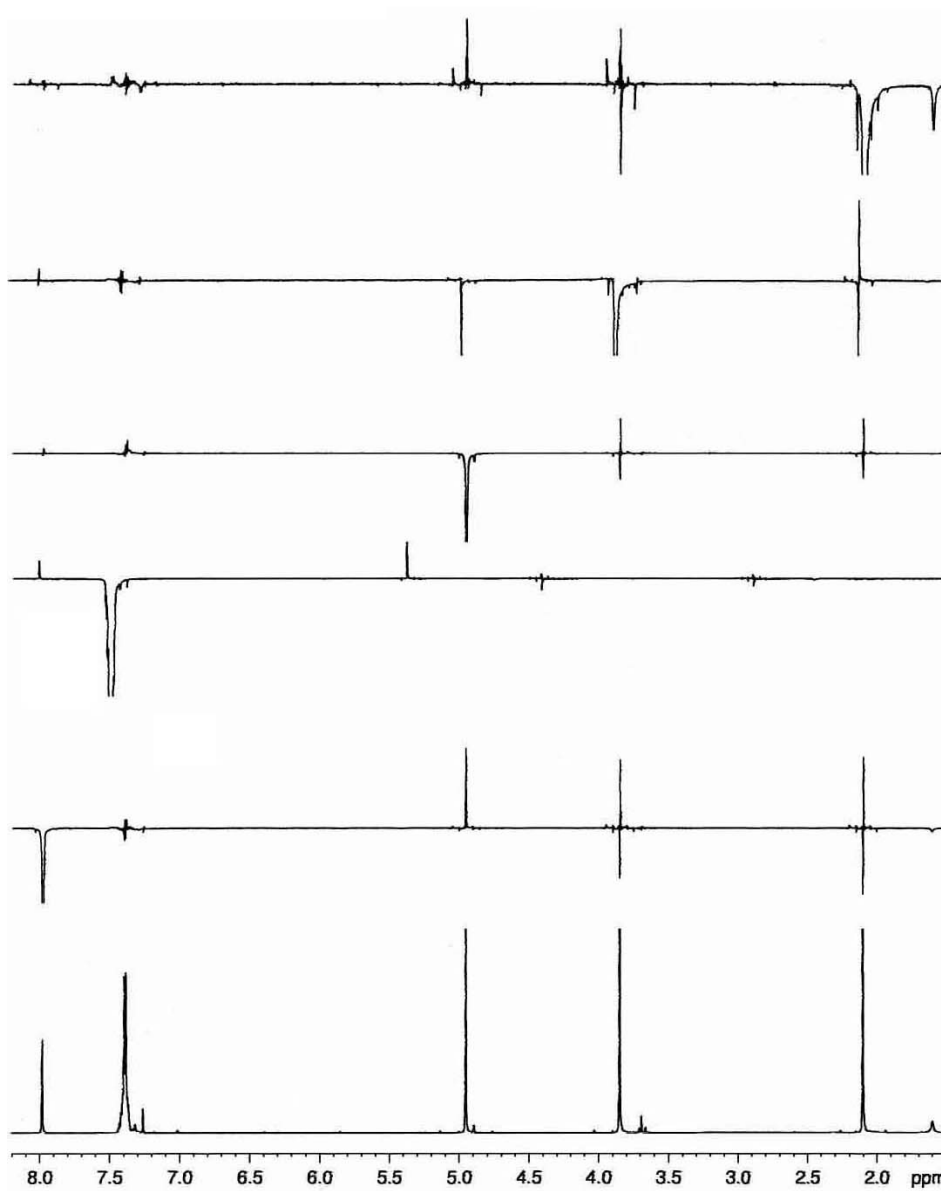
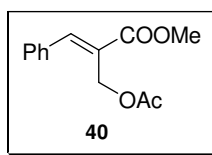


^1H , IR y ^{13}C del compuesto **39**:

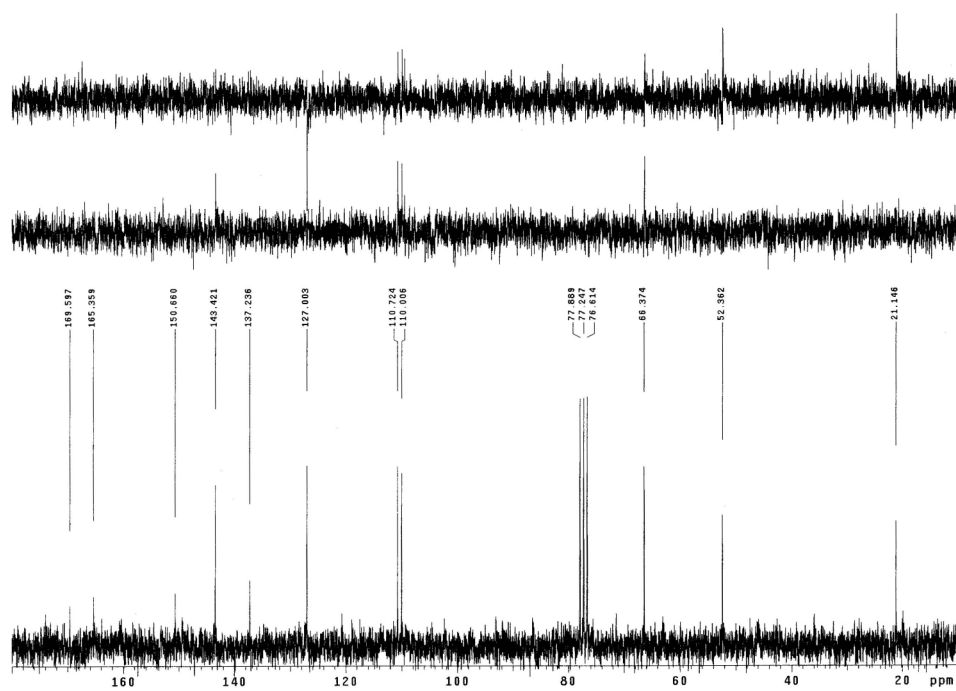
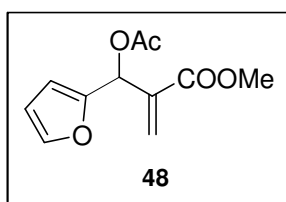
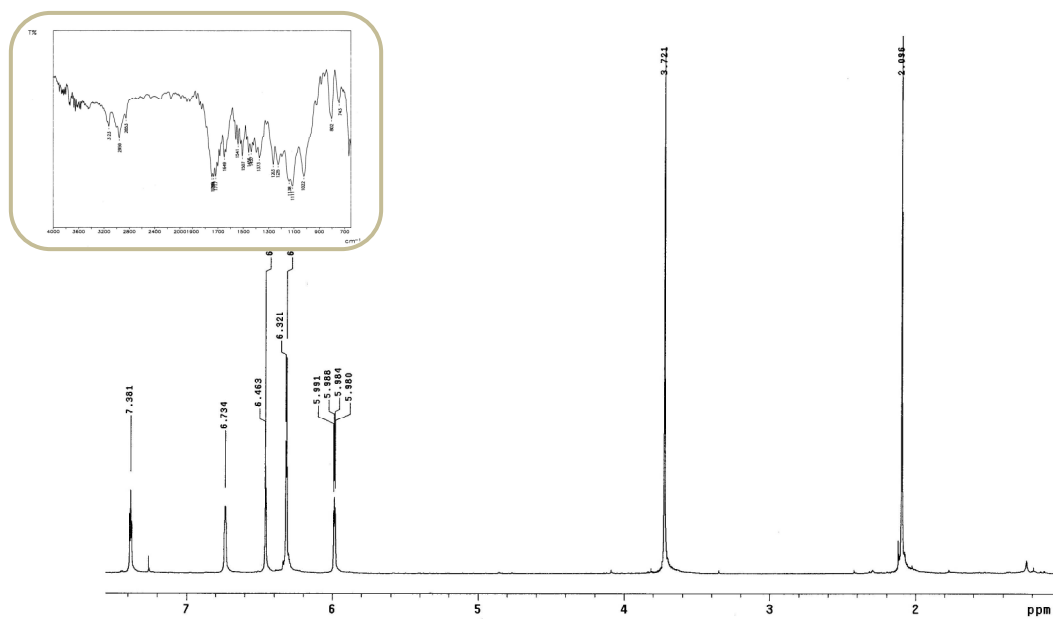


^1H , IR y ^{13}C del compuesto **40**:

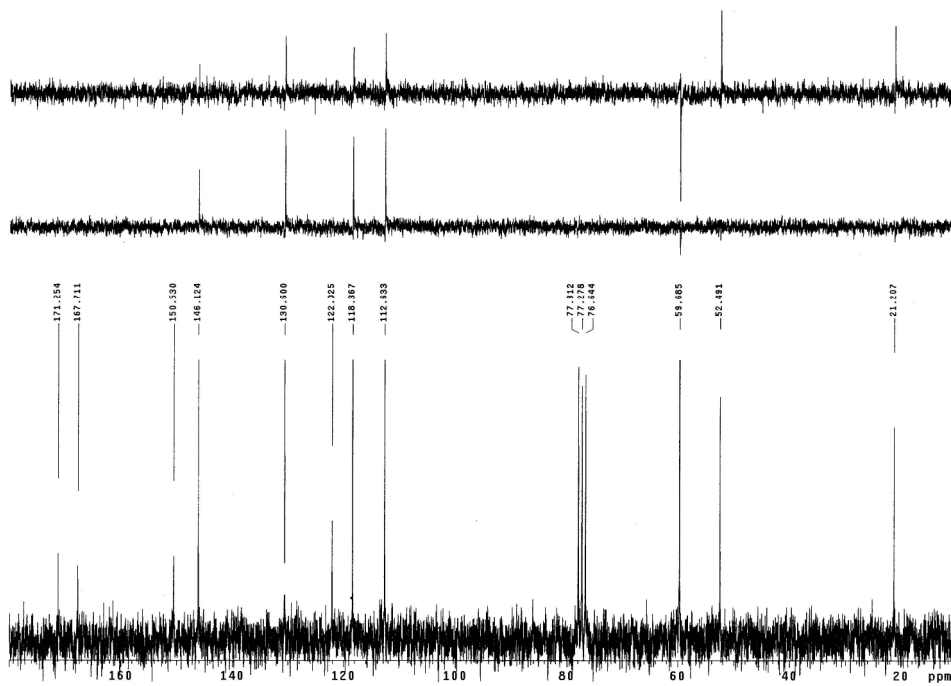
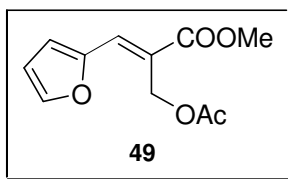
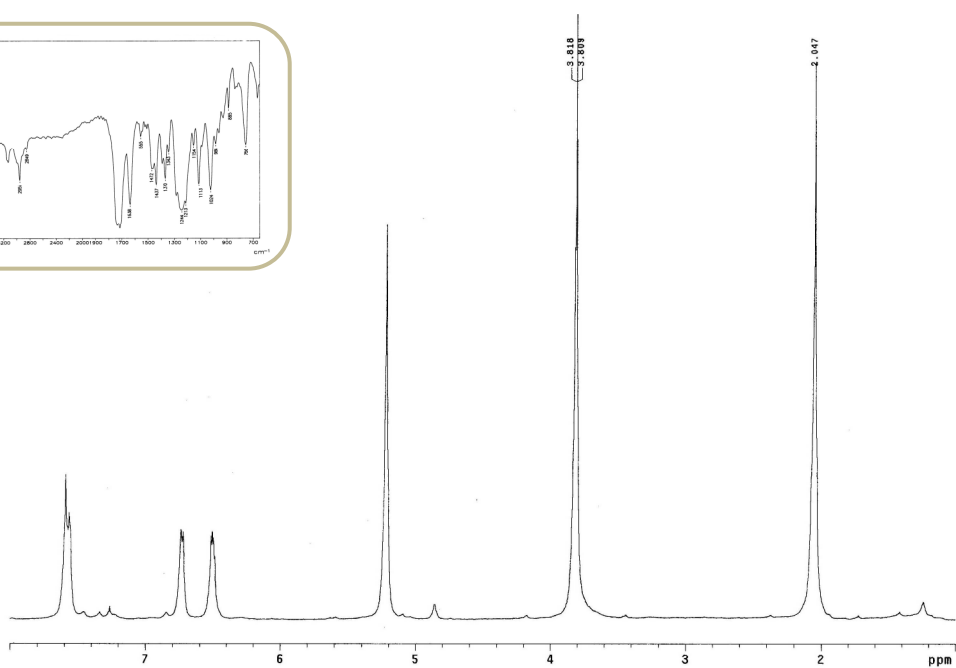
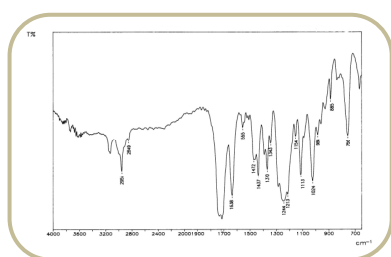


nOe del compuesto **40**:

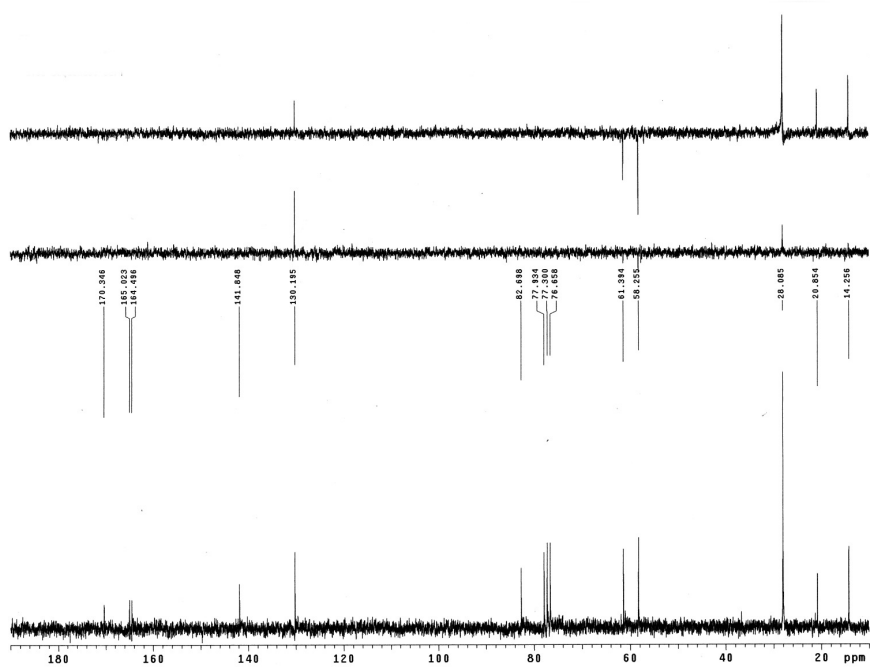
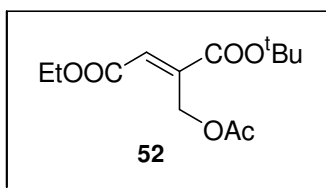
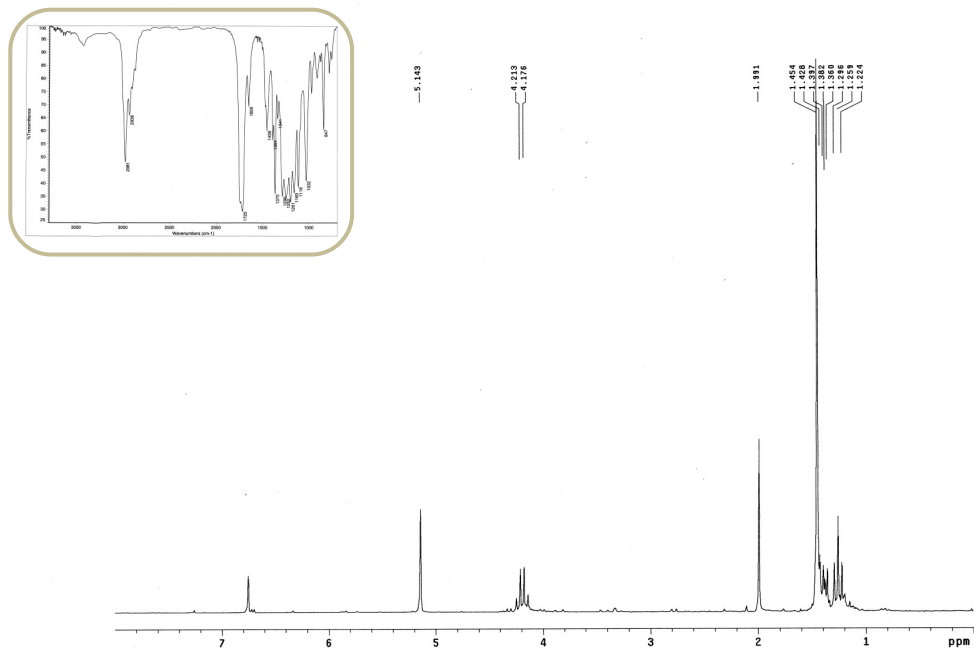
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **48**:



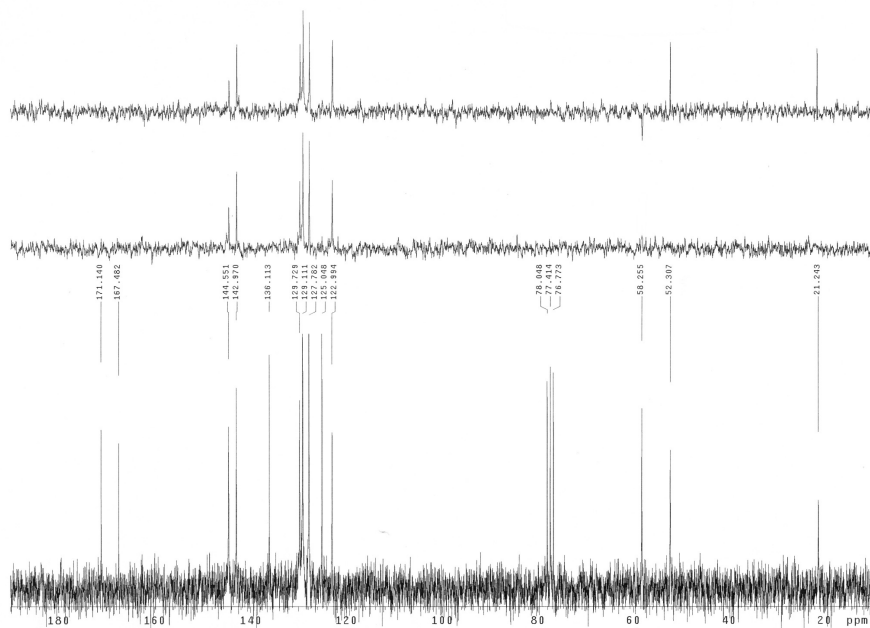
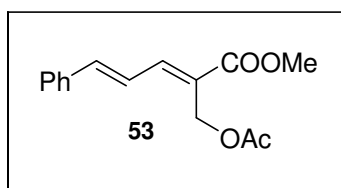
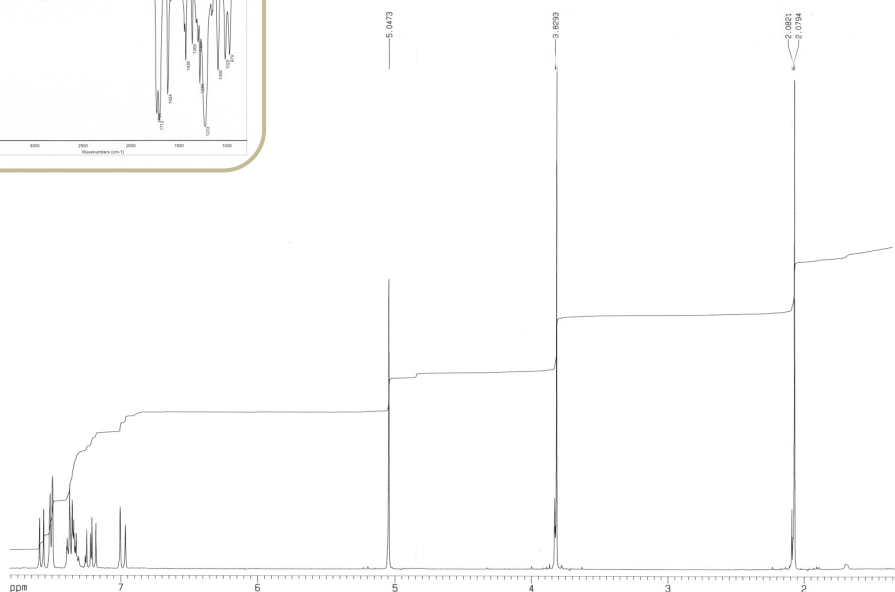
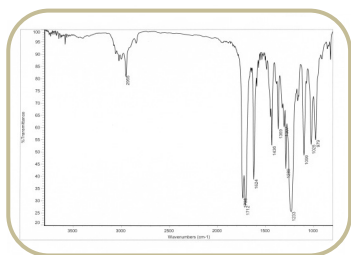
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **49**:



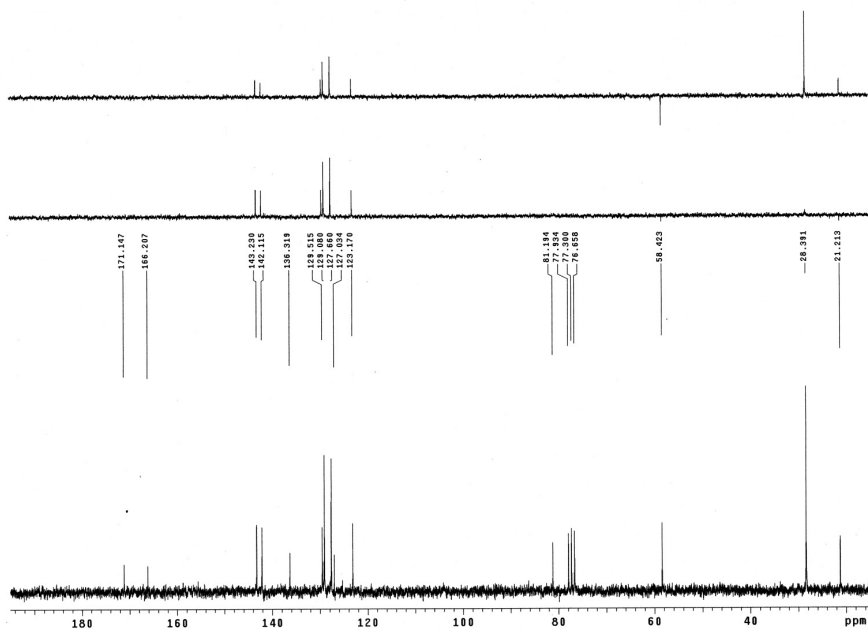
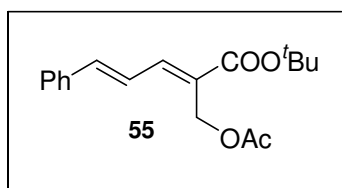
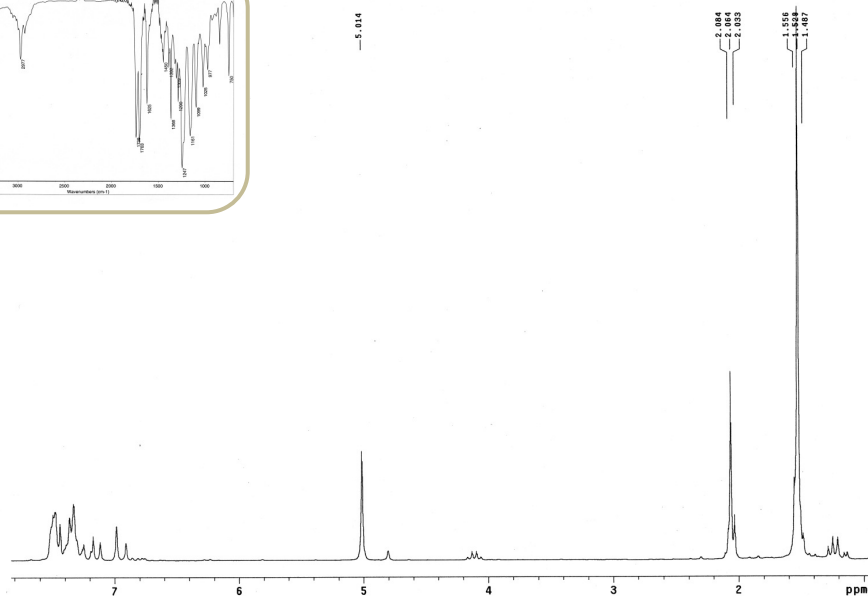
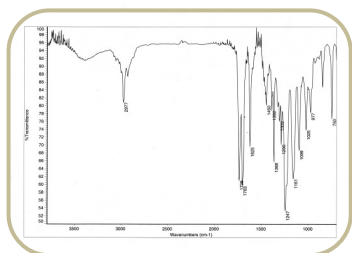
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **52**:



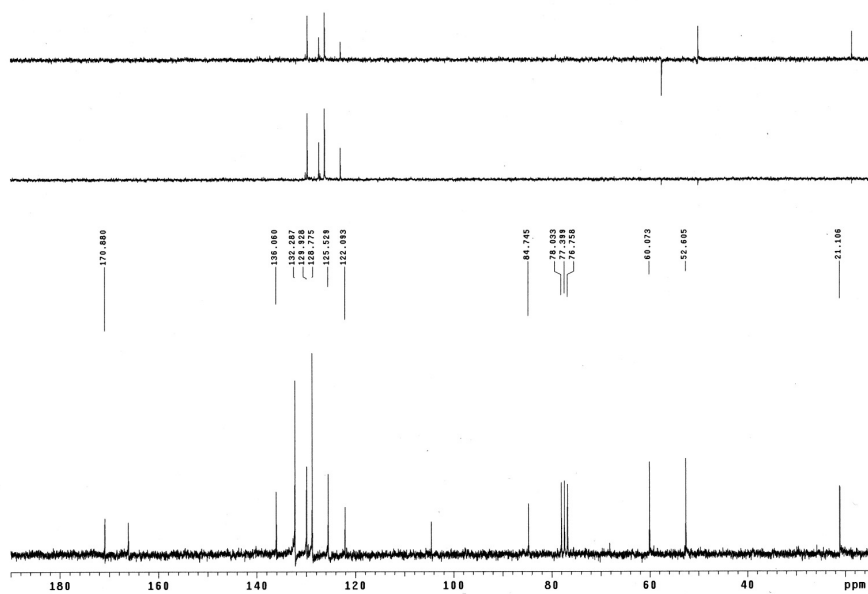
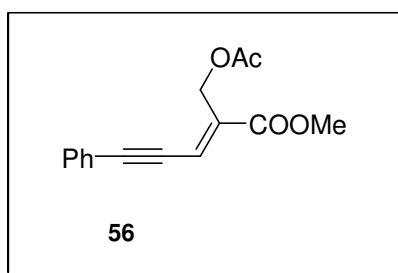
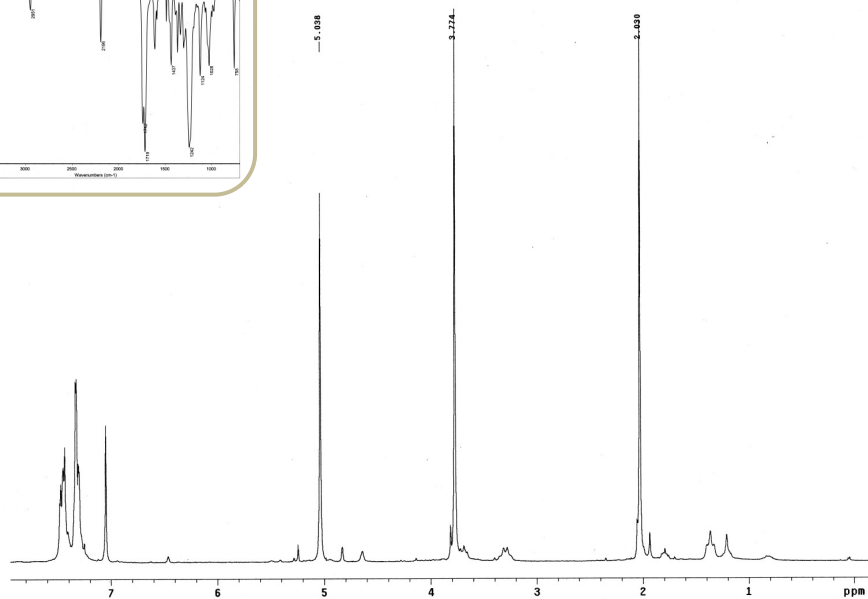
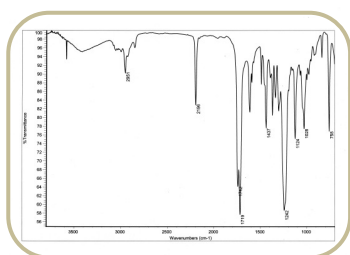
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **53**:



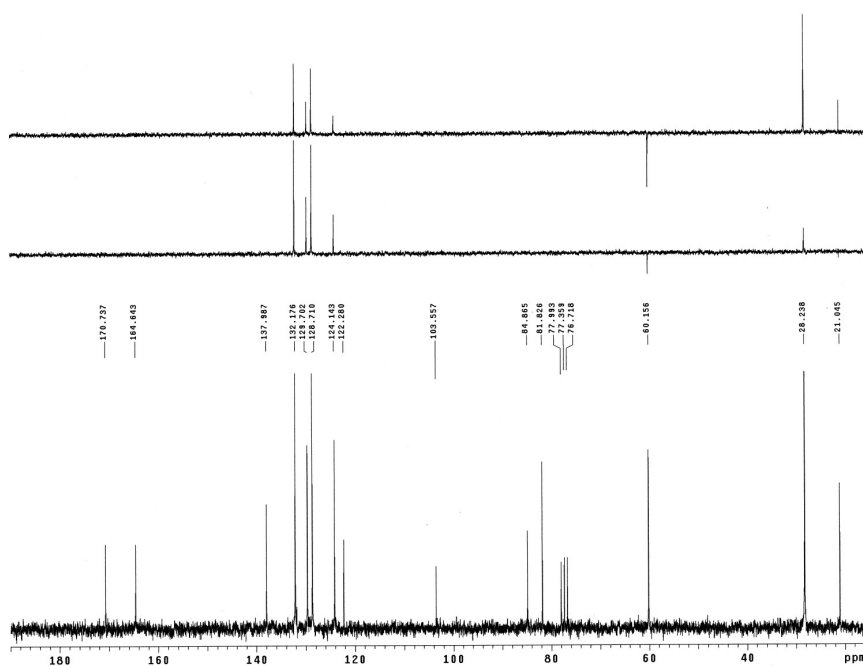
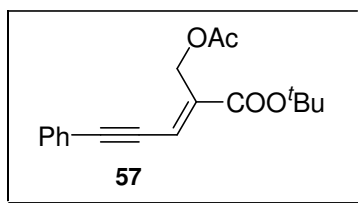
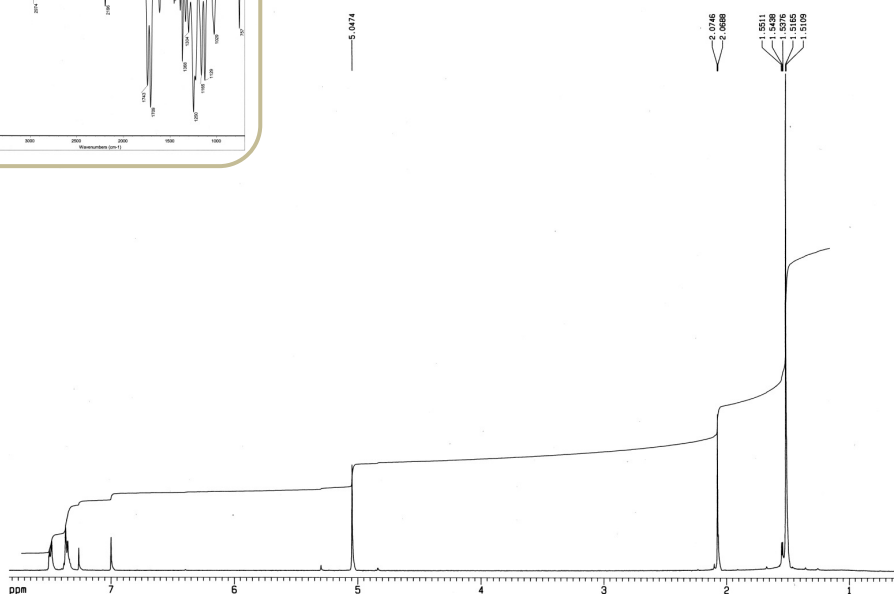
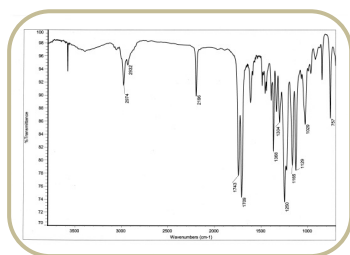
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **55**:

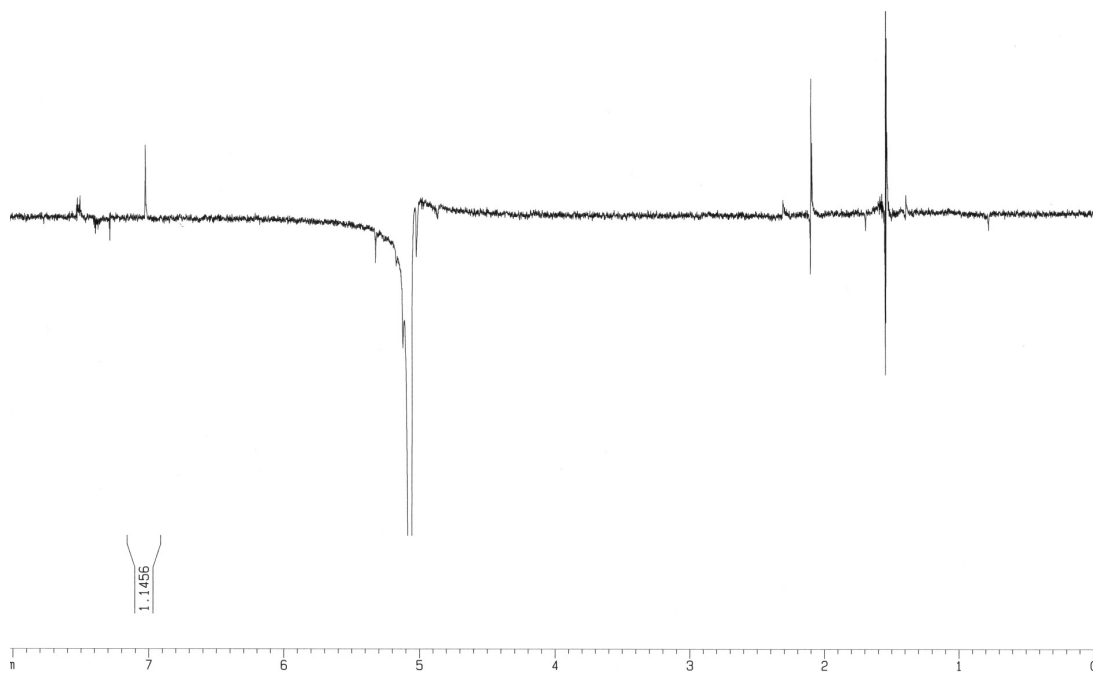
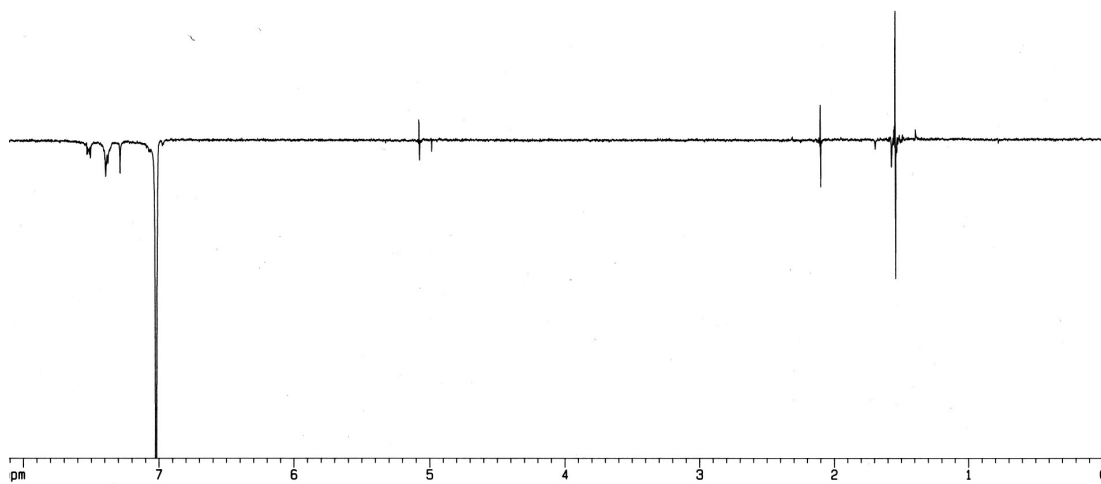
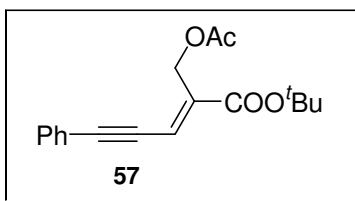


^1H , IR y ^{13}C del compuesto **56**:

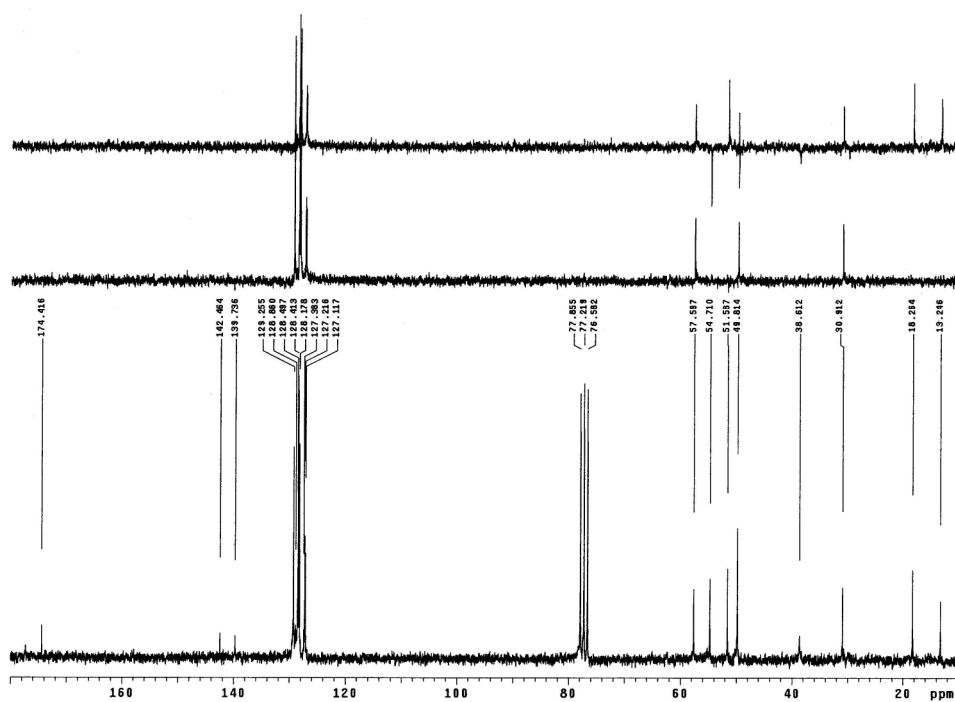
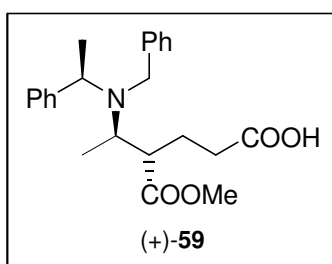
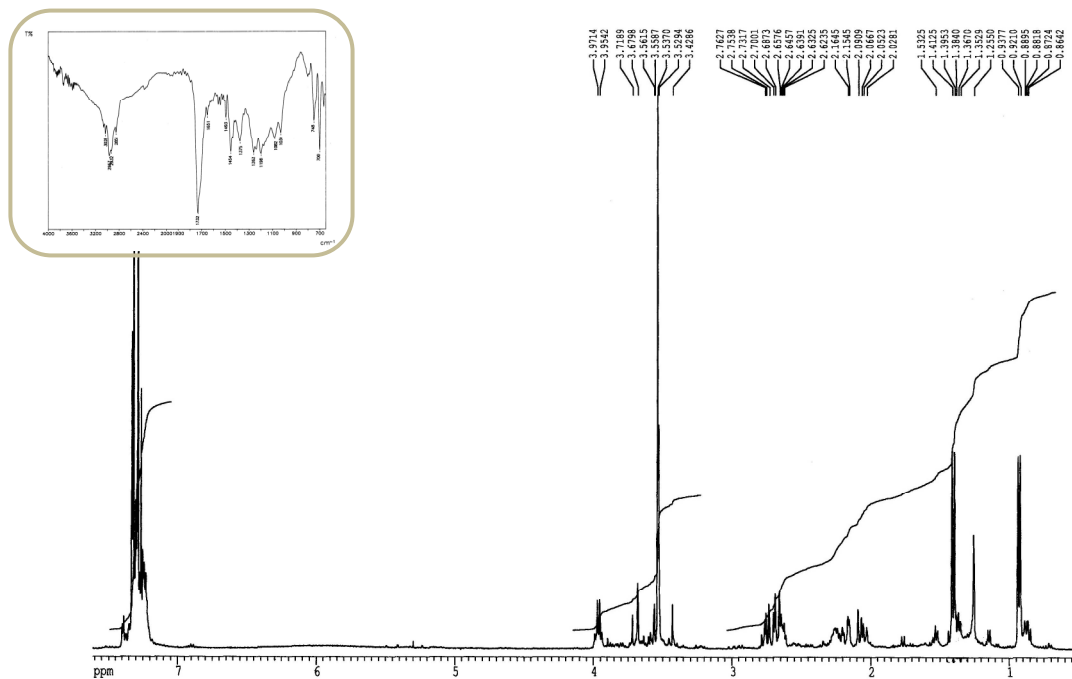


^1H , IR y ^{13}C del compuesto **57**:

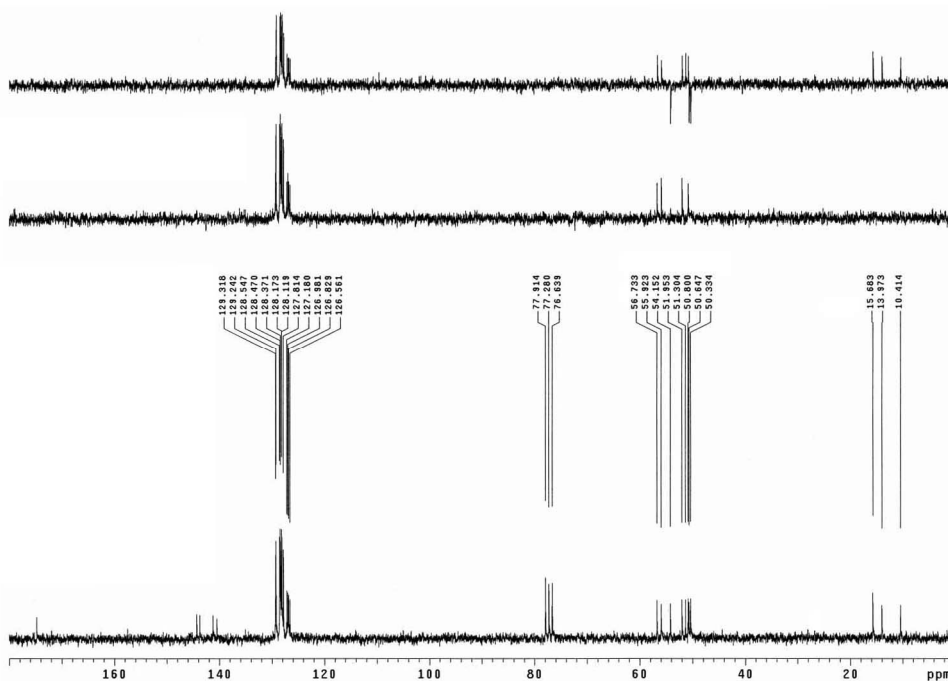
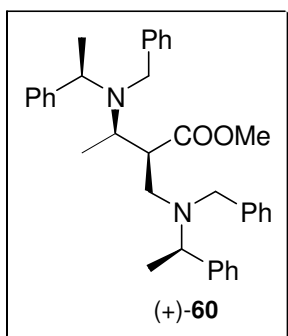
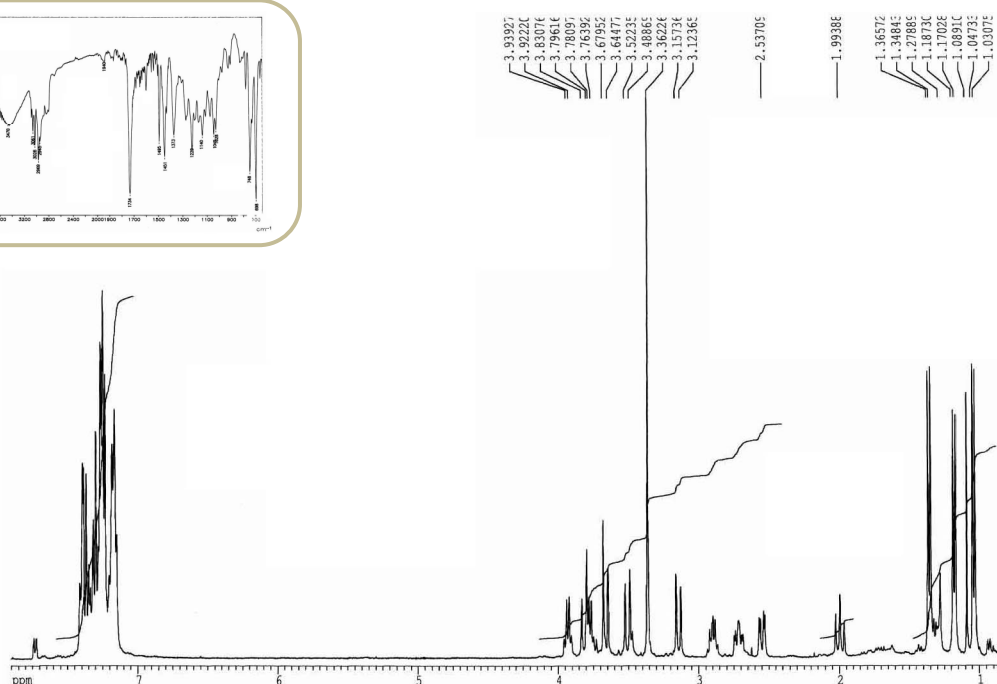
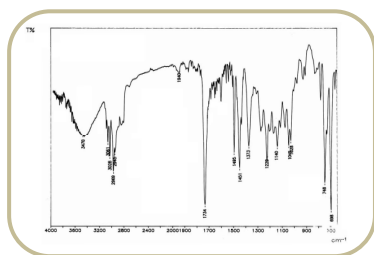


nOe del compuesto **57**:

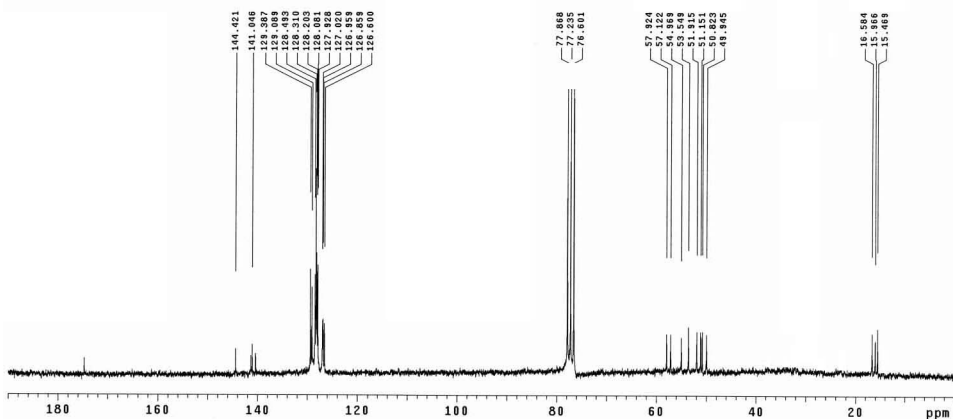
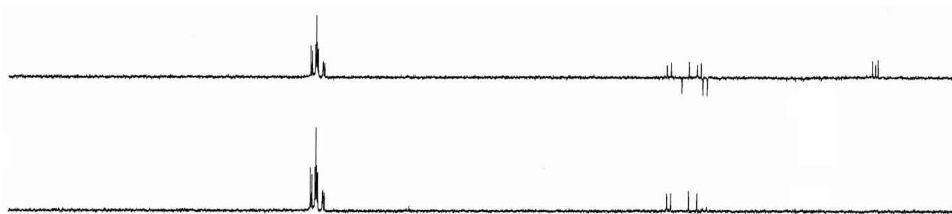
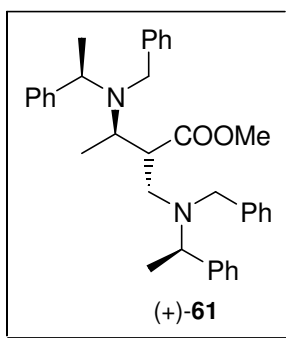
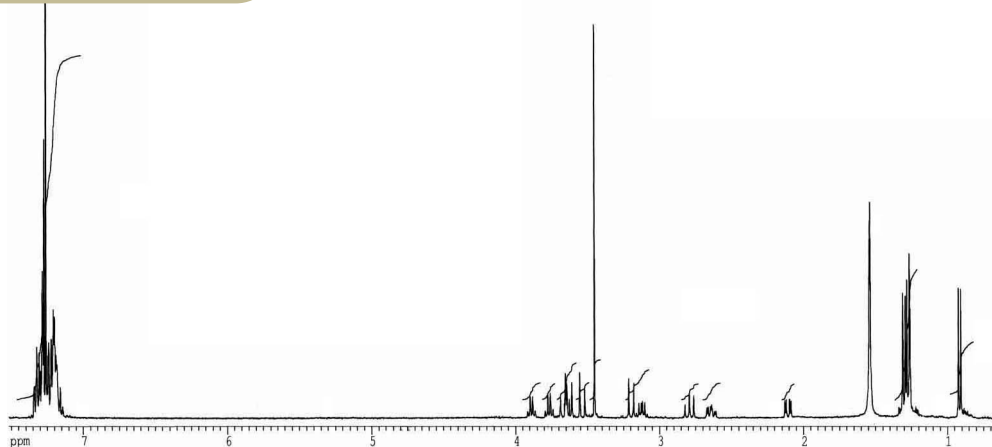
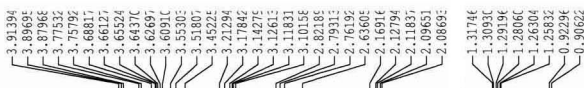
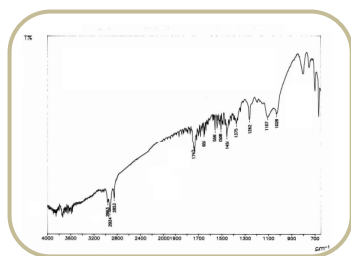
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-59:



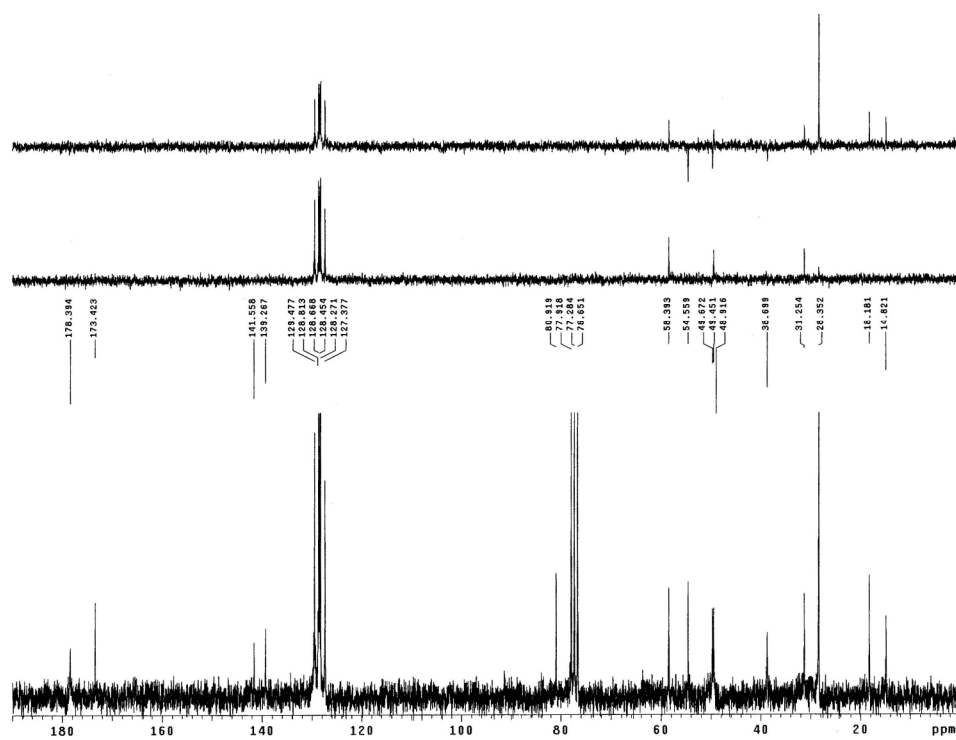
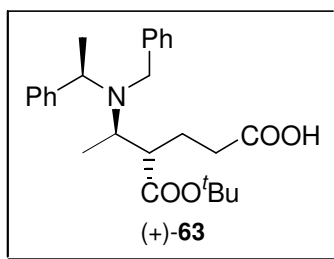
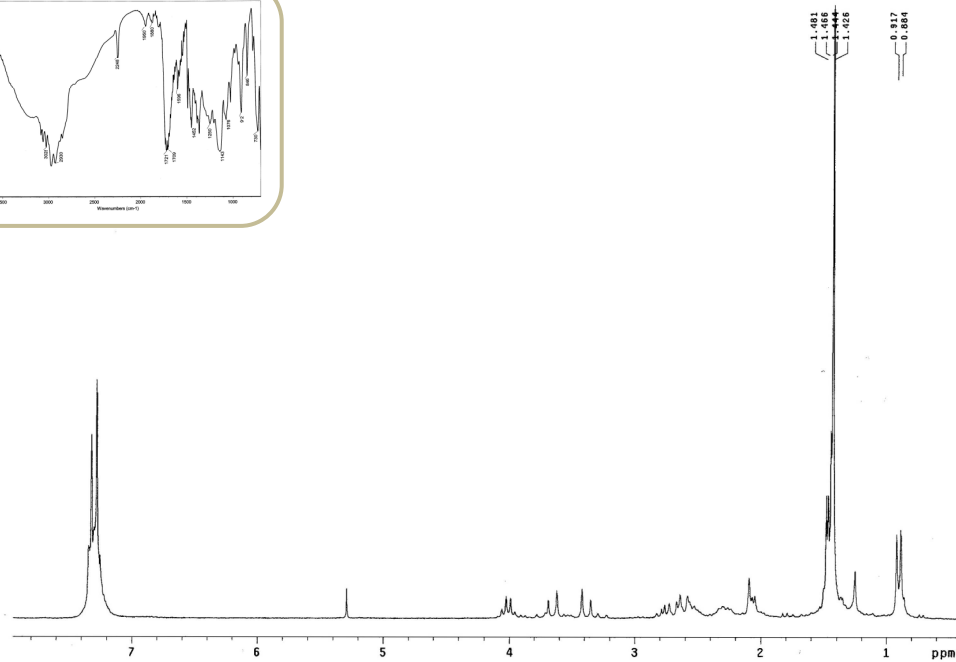
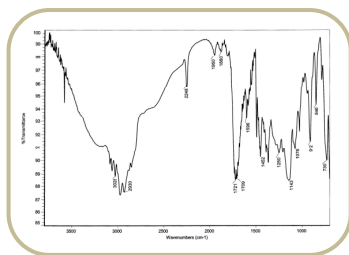
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-60:



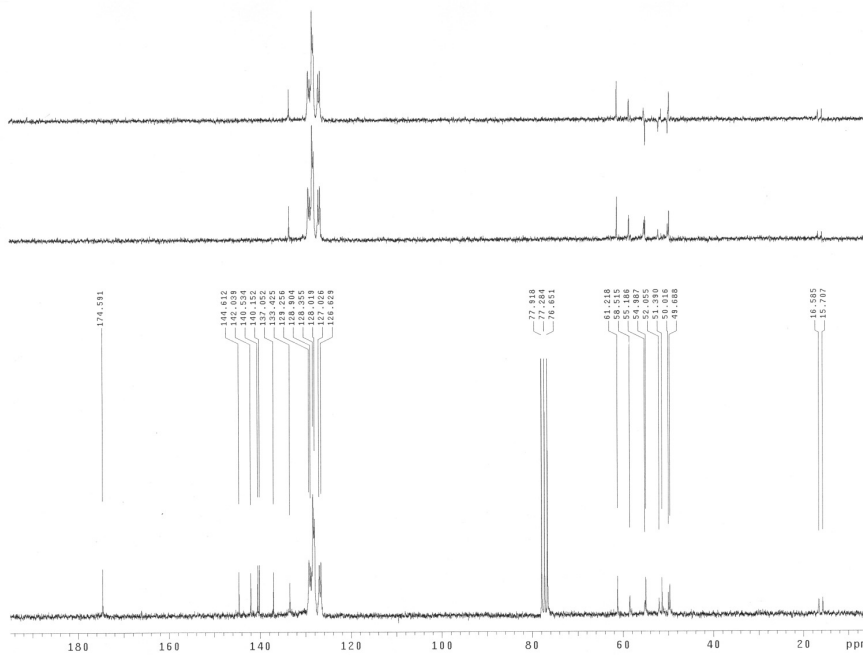
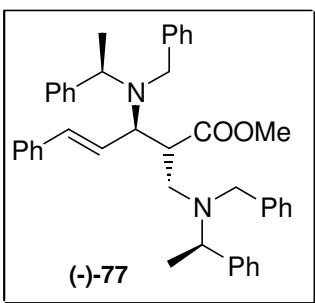
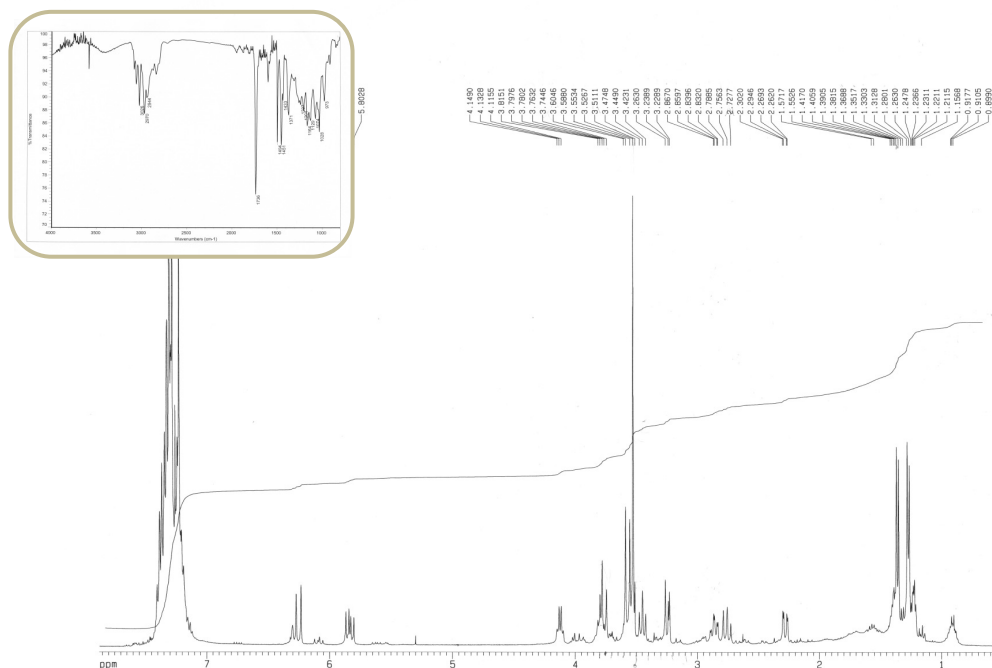
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-61:



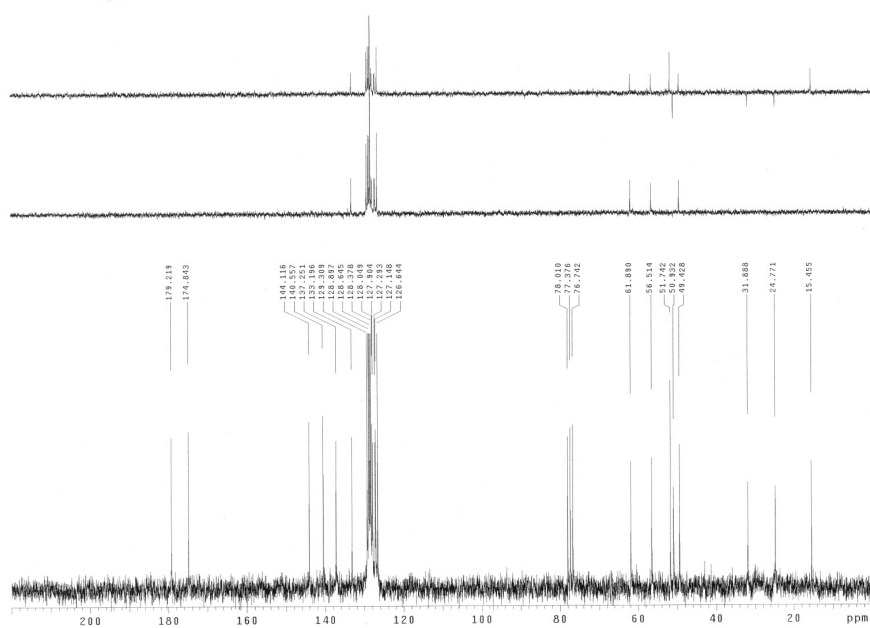
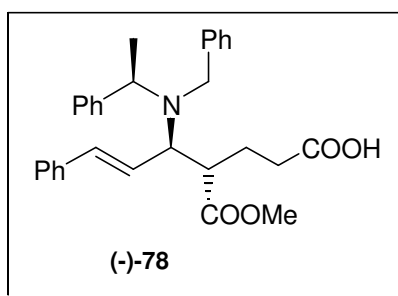
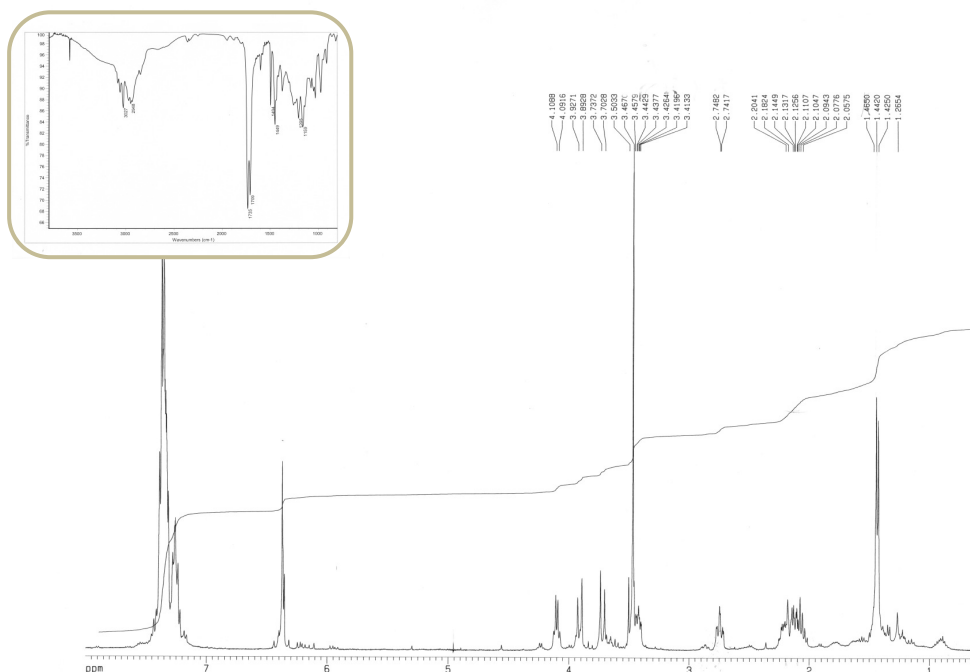
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-63:



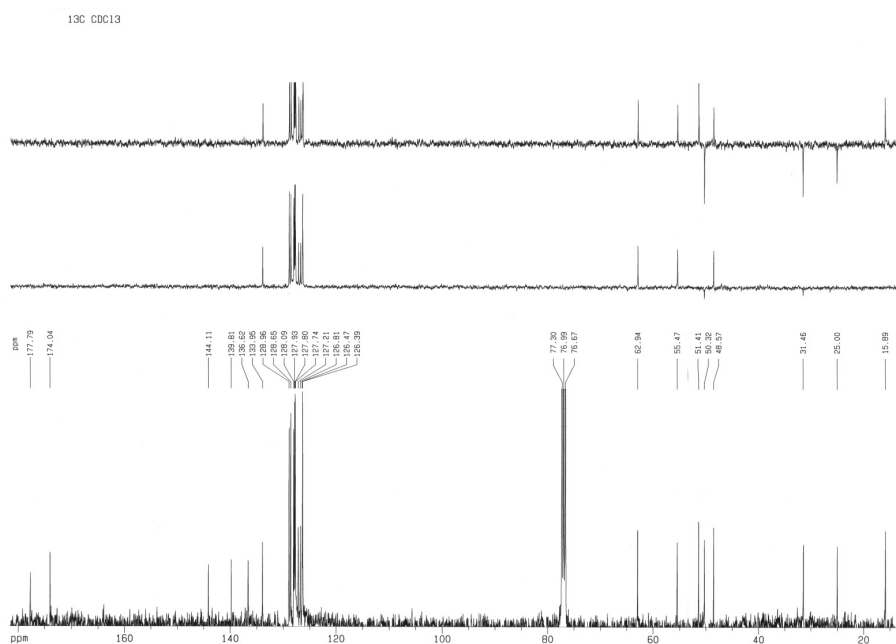
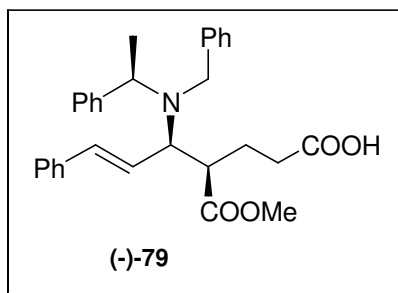
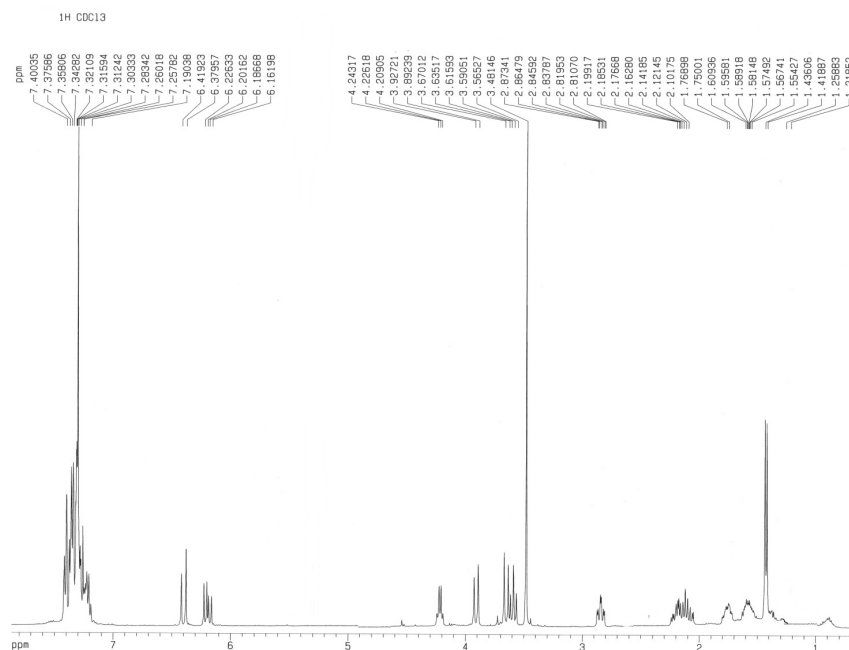
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (-)-77:



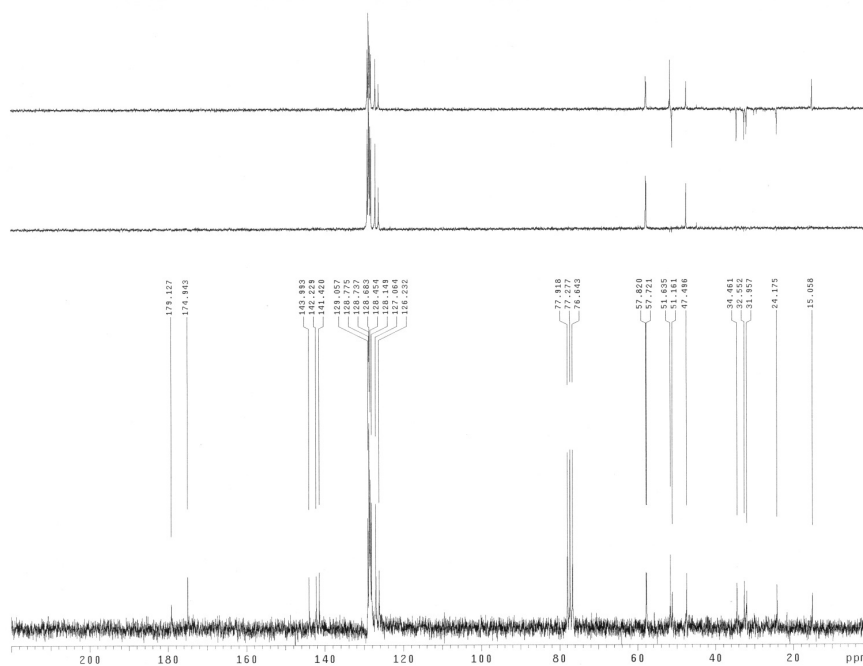
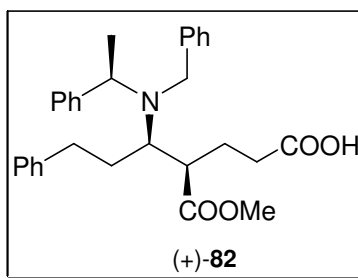
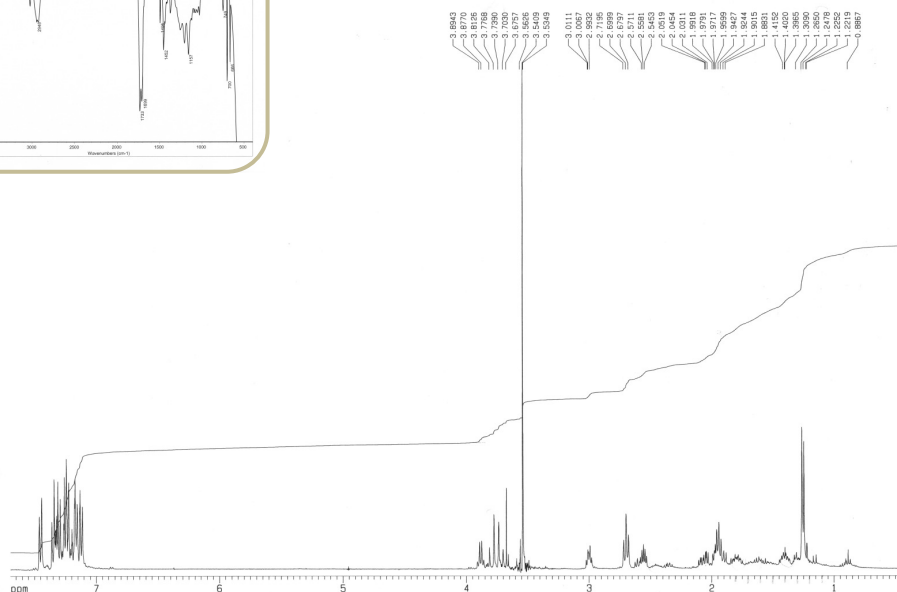
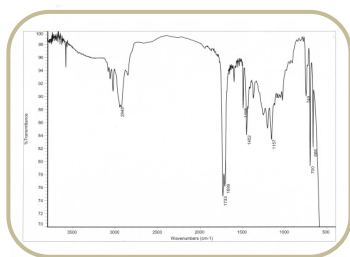
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (-)-78:



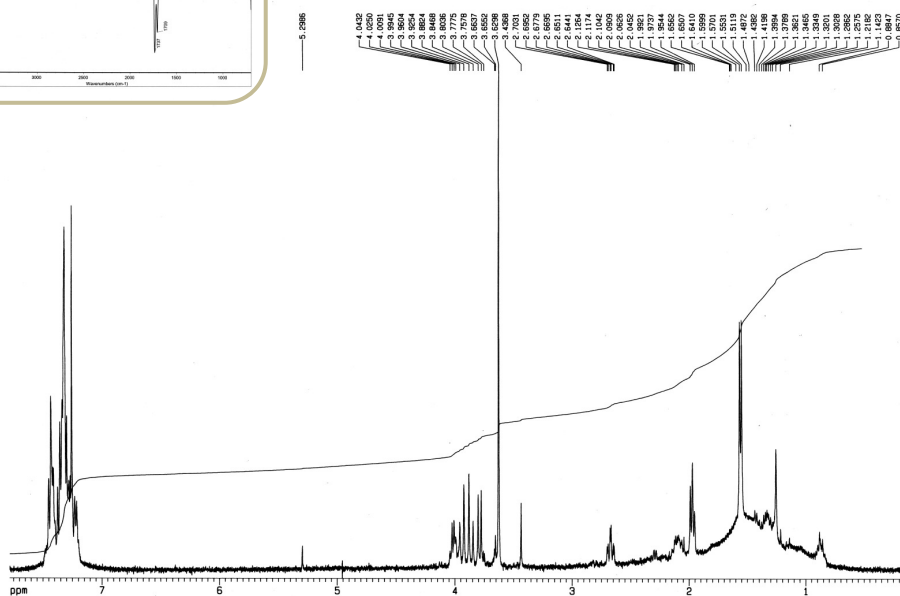
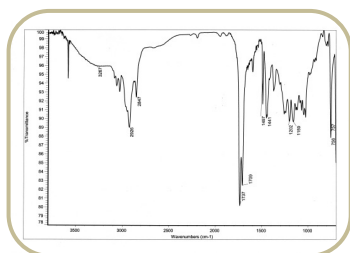
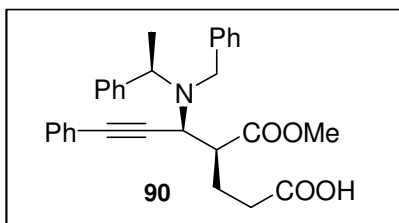
^1H y ^{13}C del compuesto (-)-79:



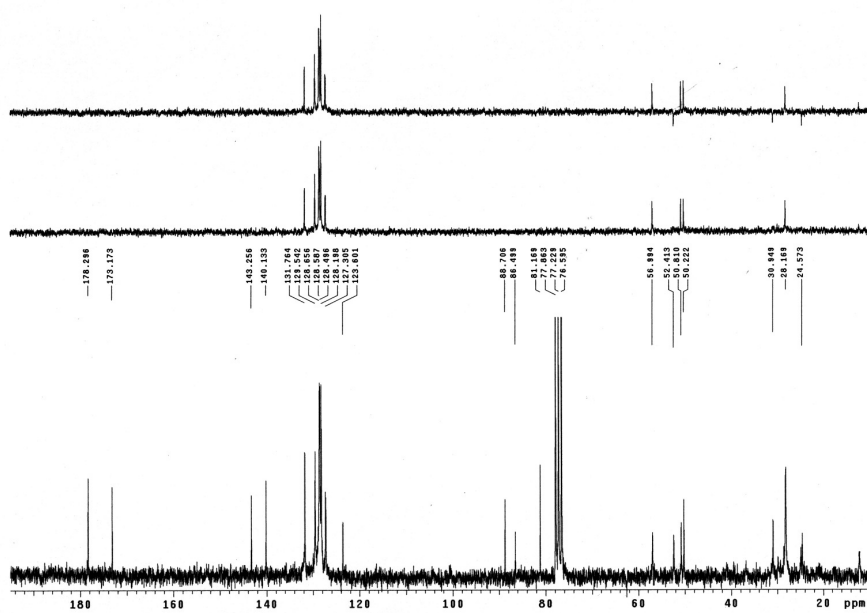
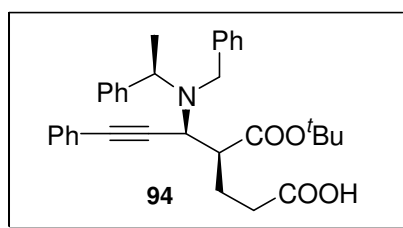
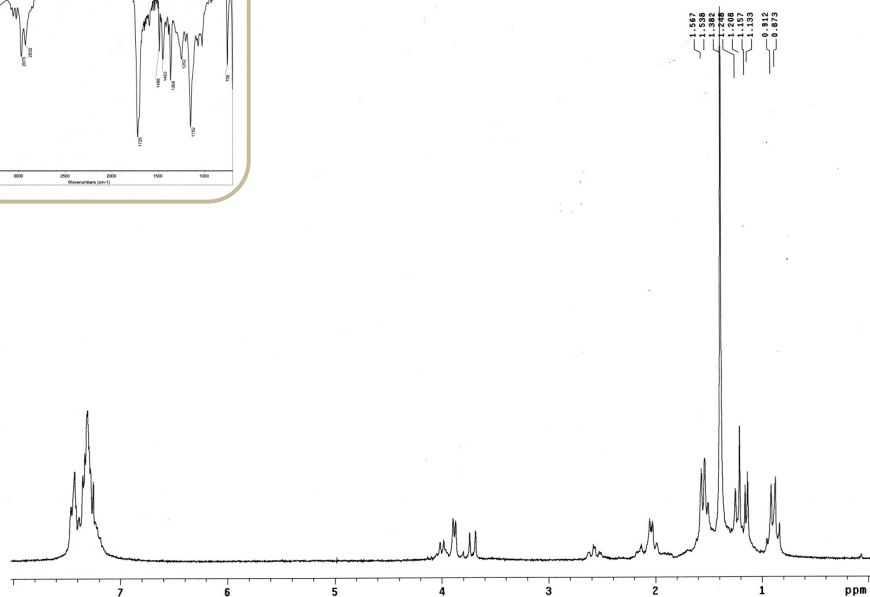
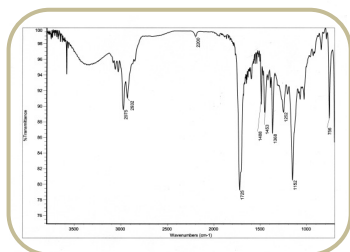
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-82:



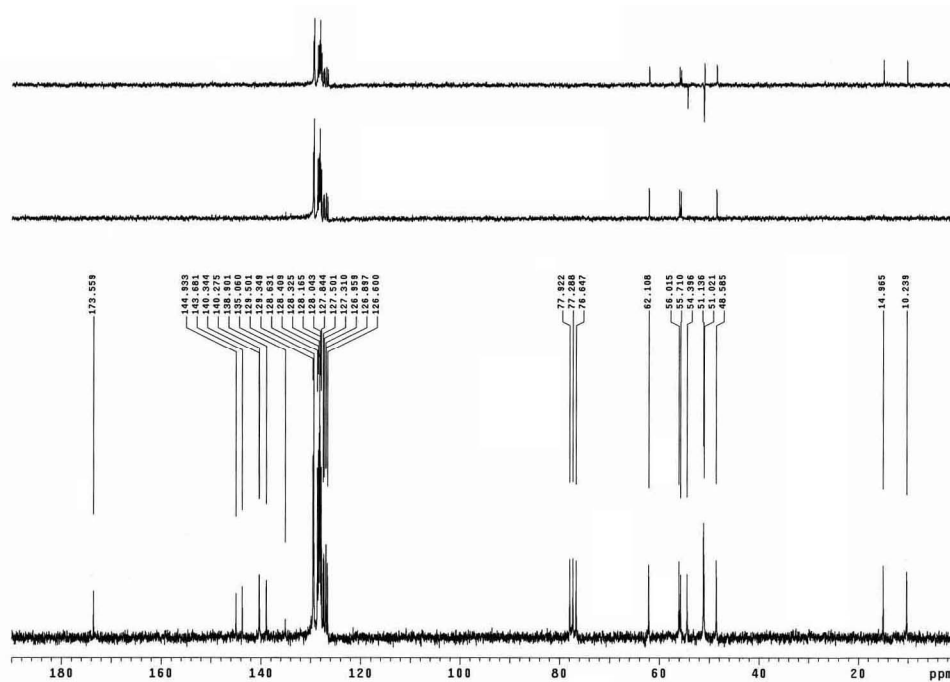
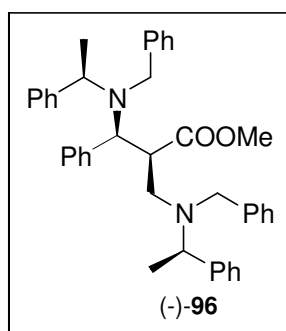
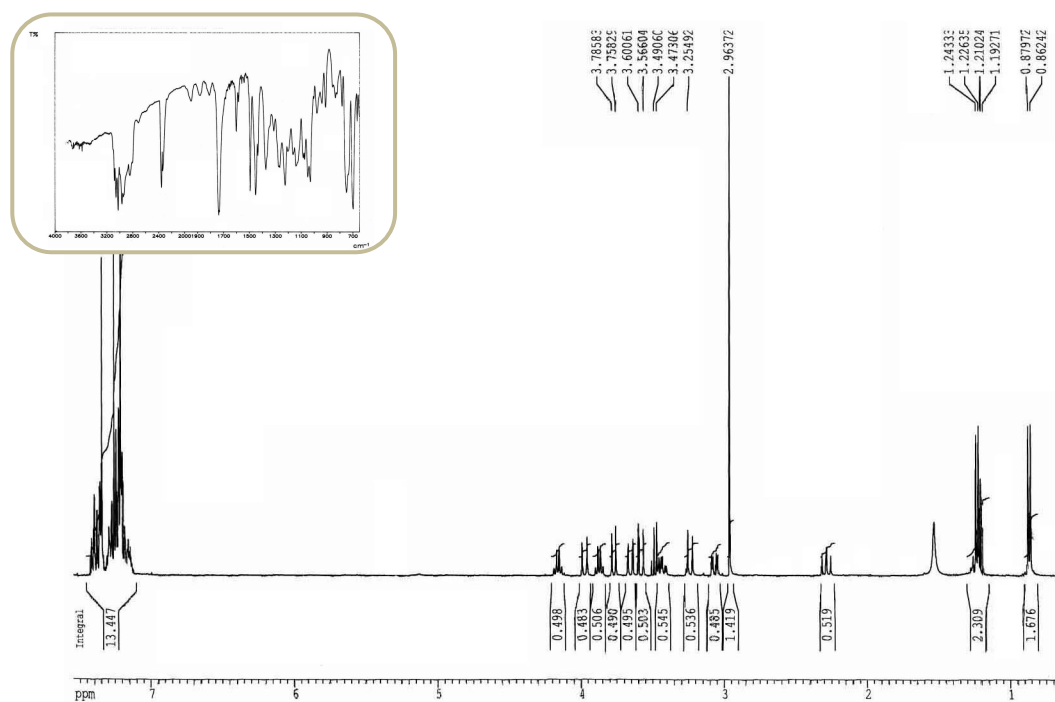
¹H e IR del compuesto **90**:



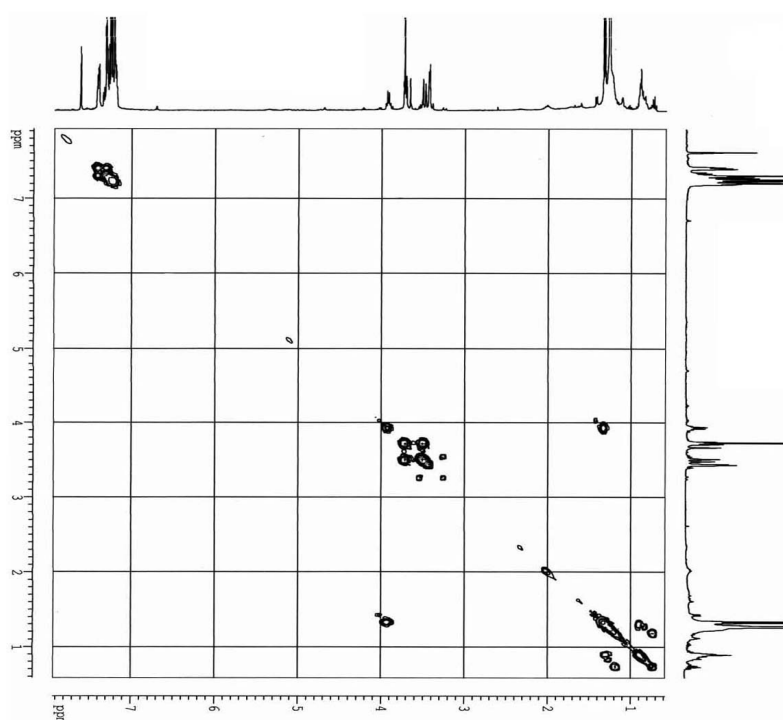
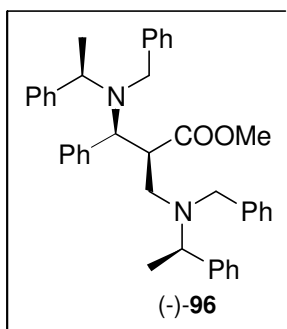
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **94**:



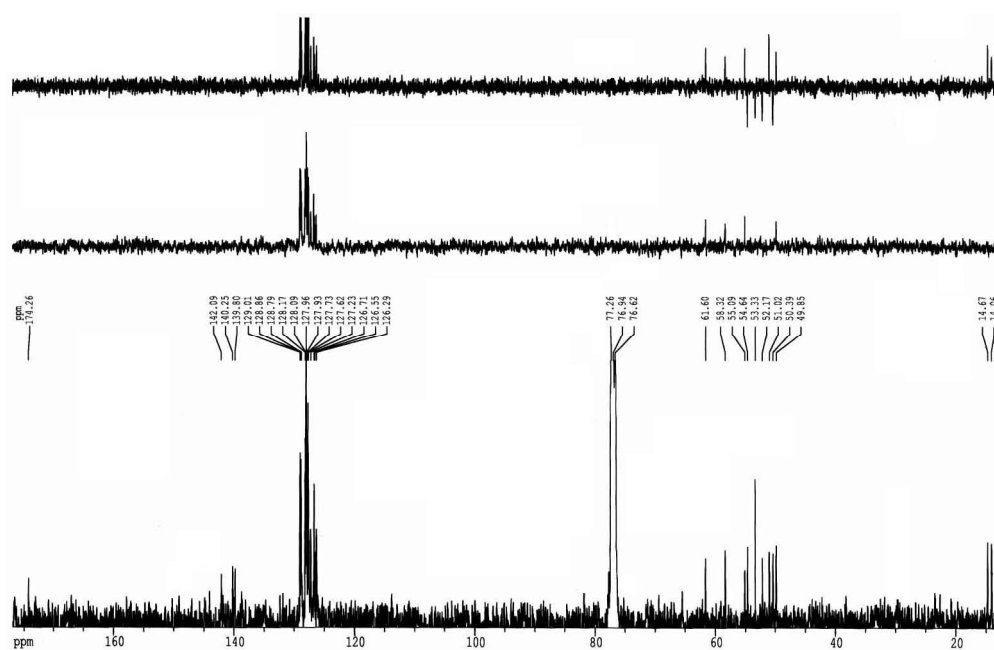
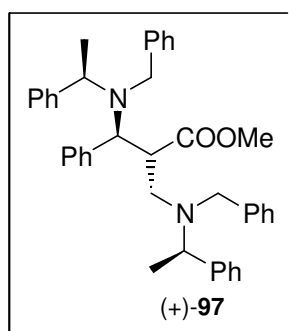
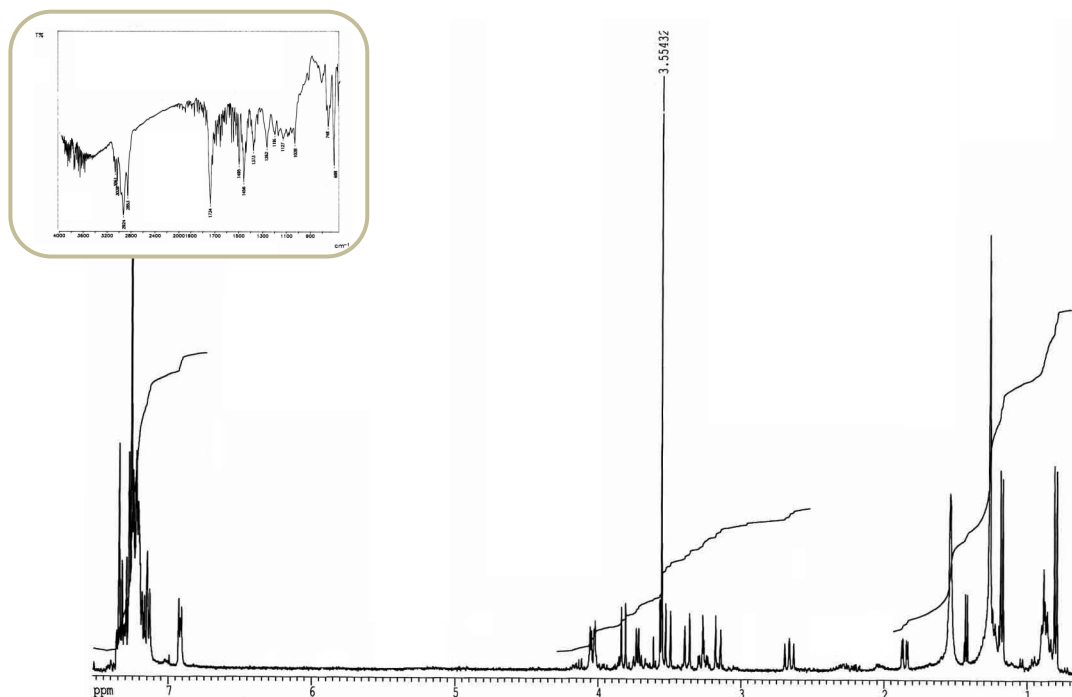
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (-)-**96**:



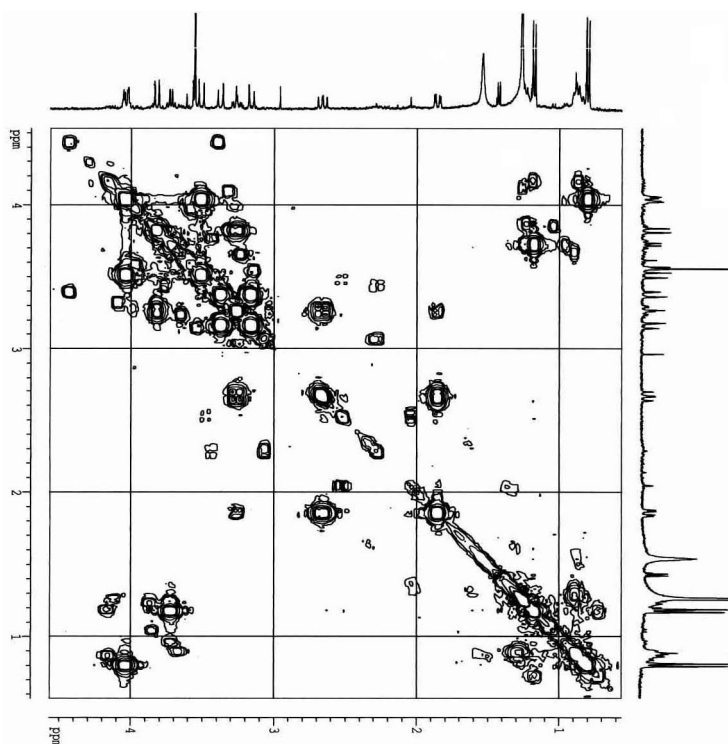
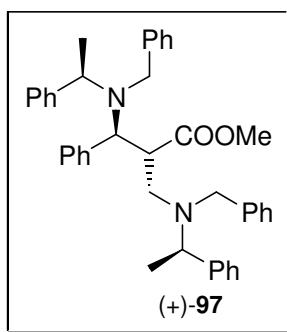
COSY del compuesto (-)-96:



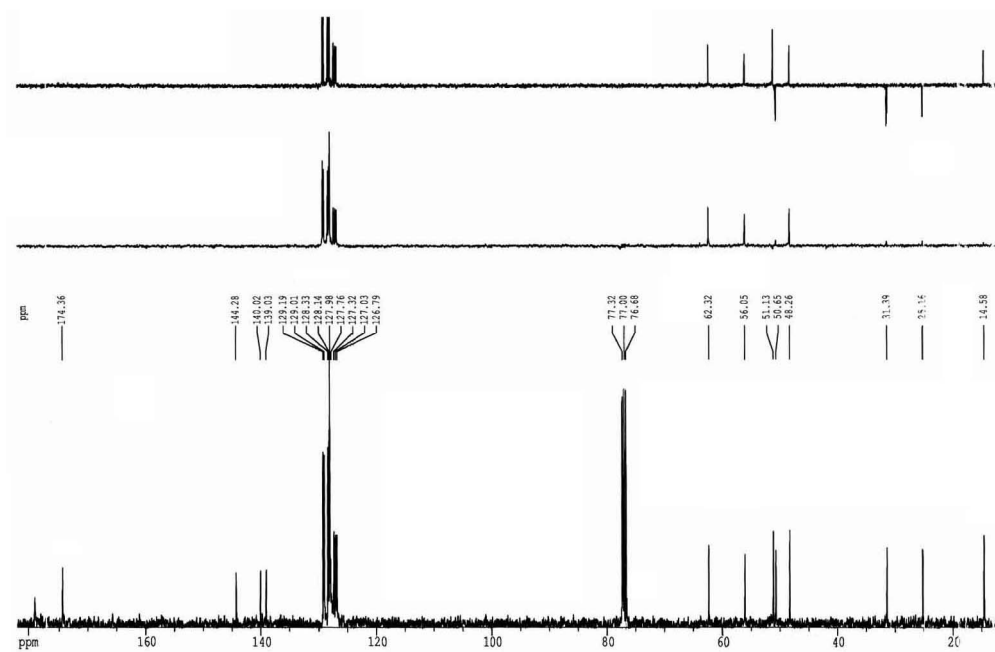
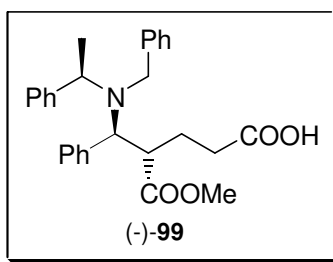
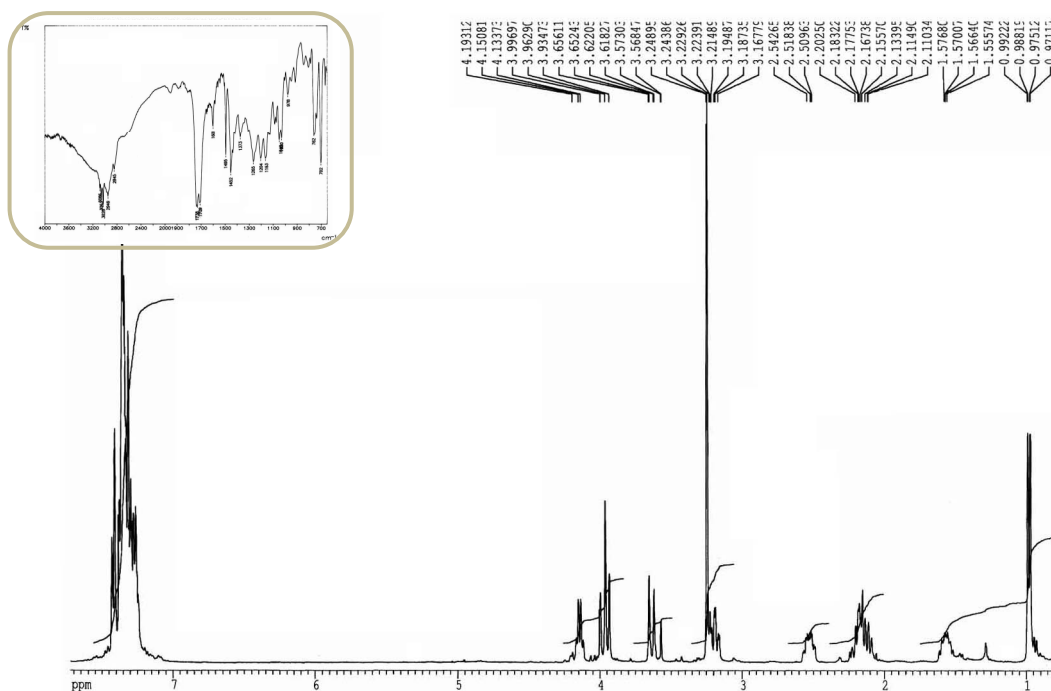
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-97:



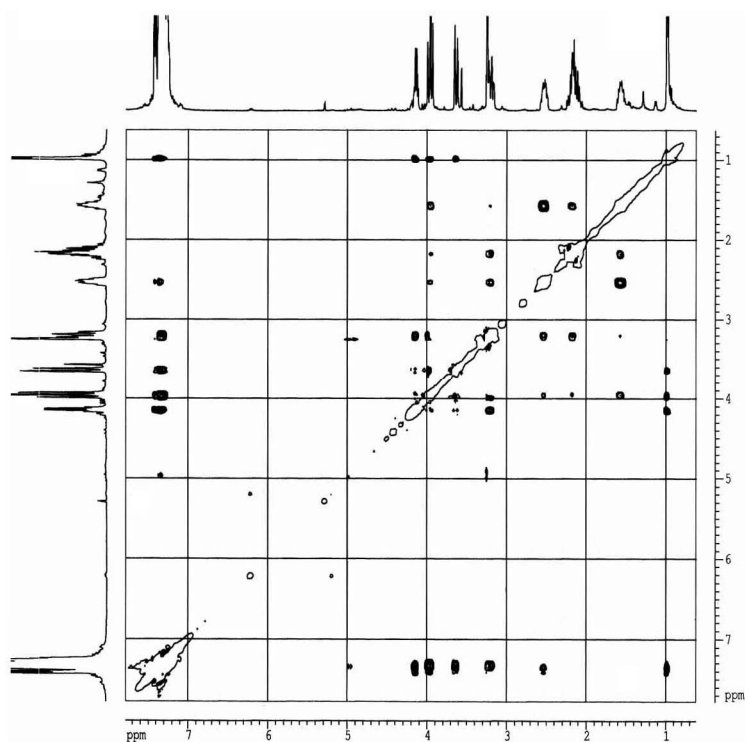
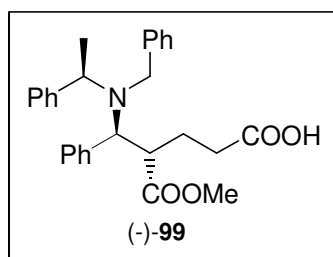
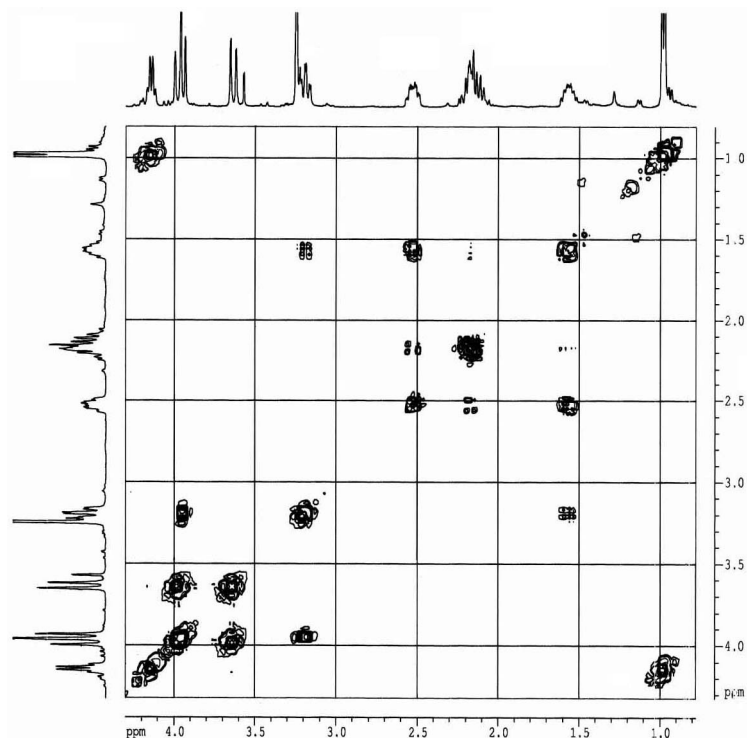
COSY del compuesto (+)-97:



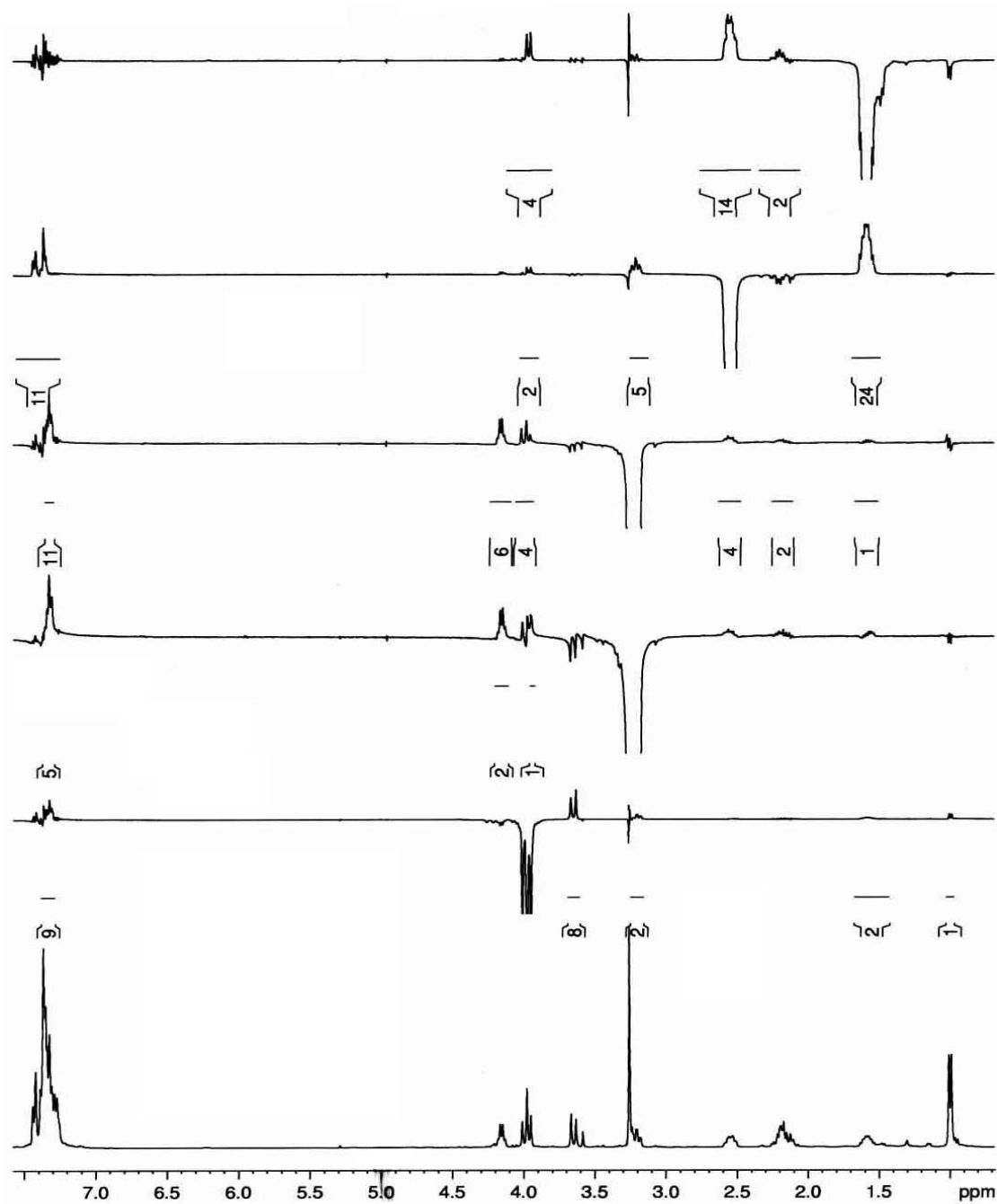
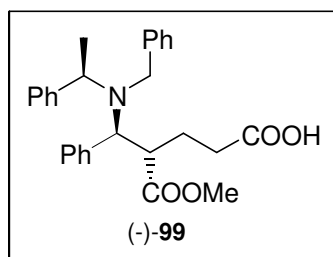
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (-)-**99**:



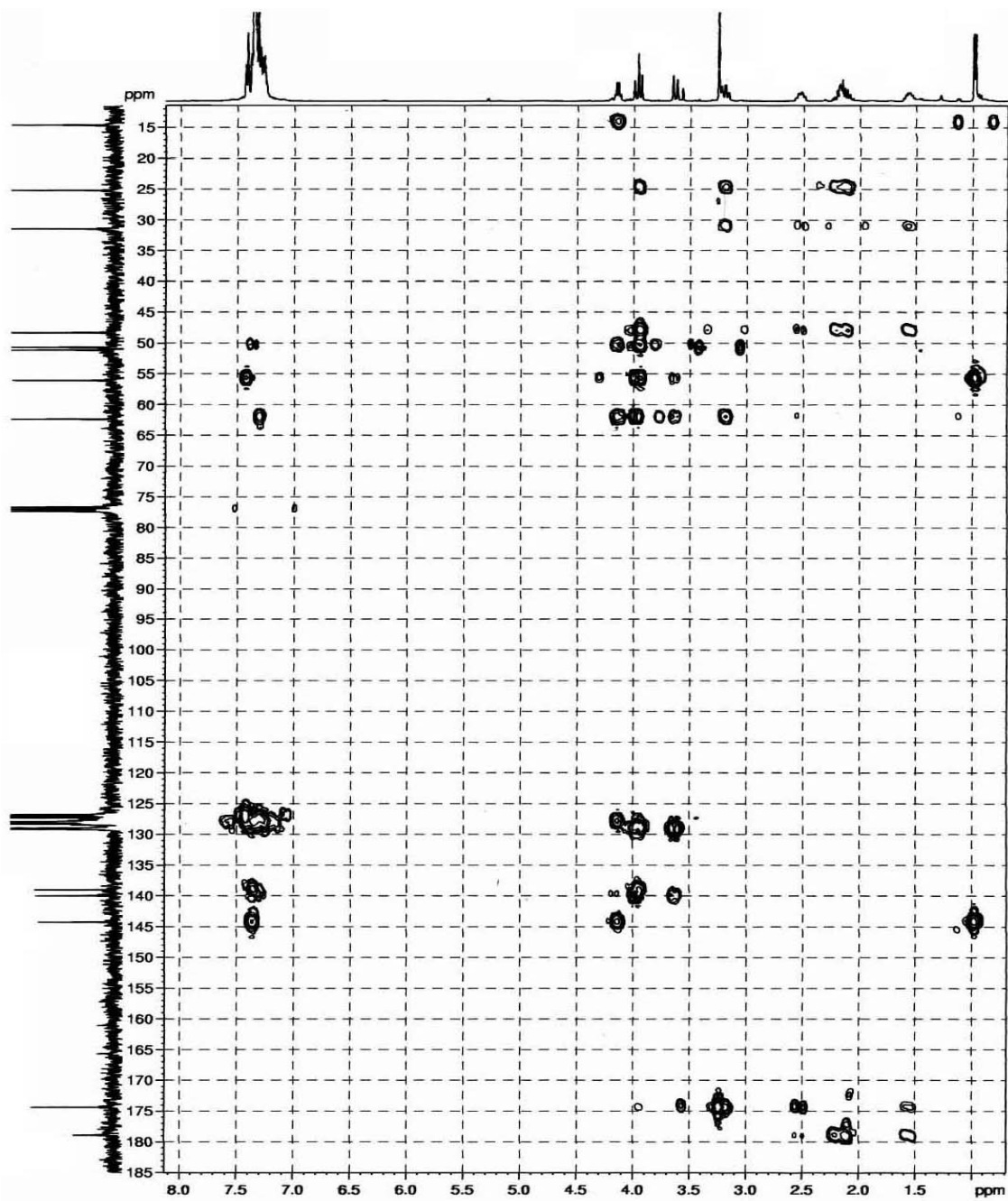
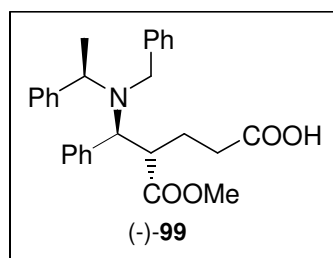
COSY y ROESY del compuesto (-)-99:



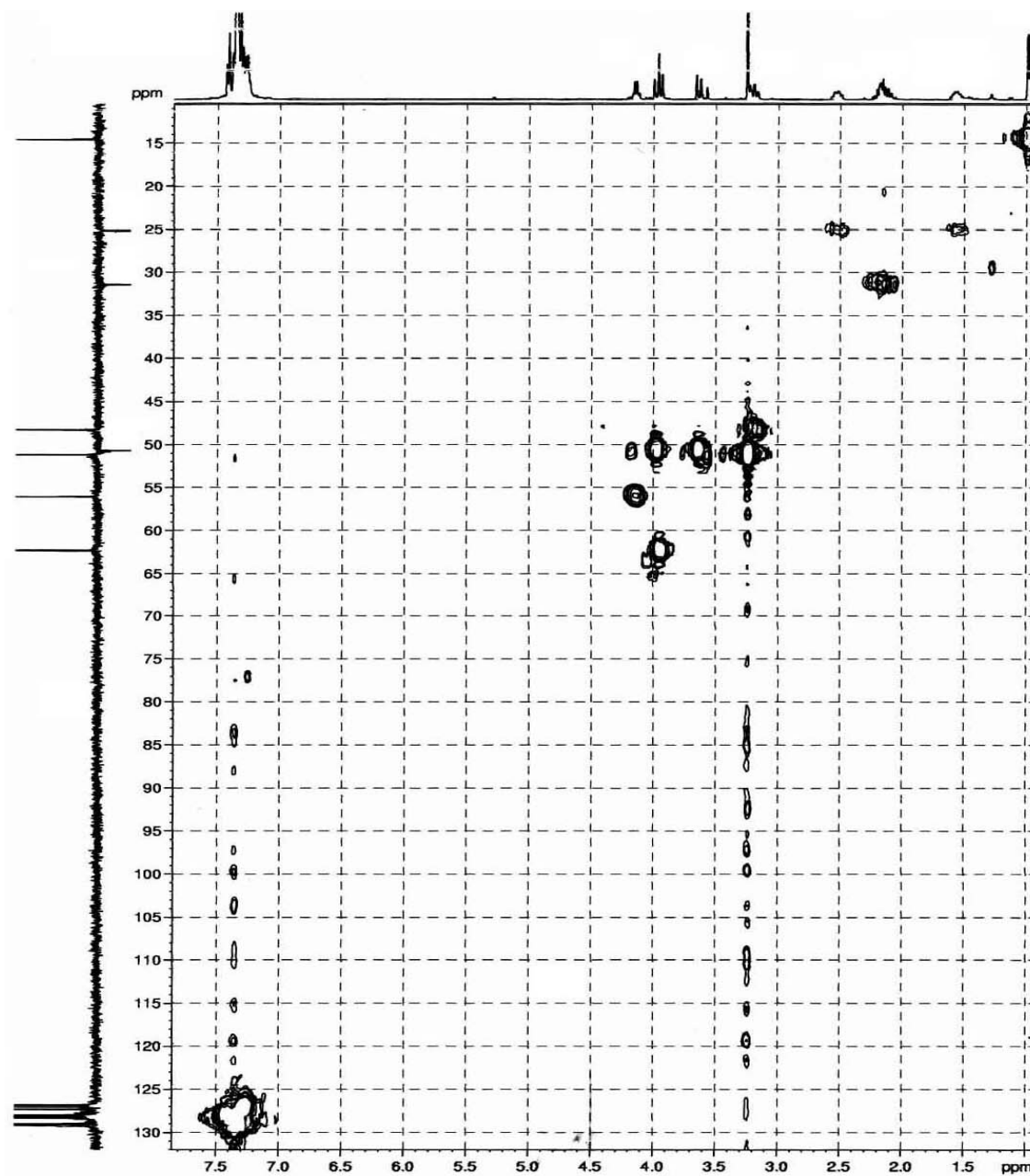
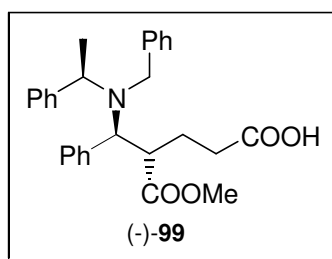
nOe del compuesto (-)-**99**:



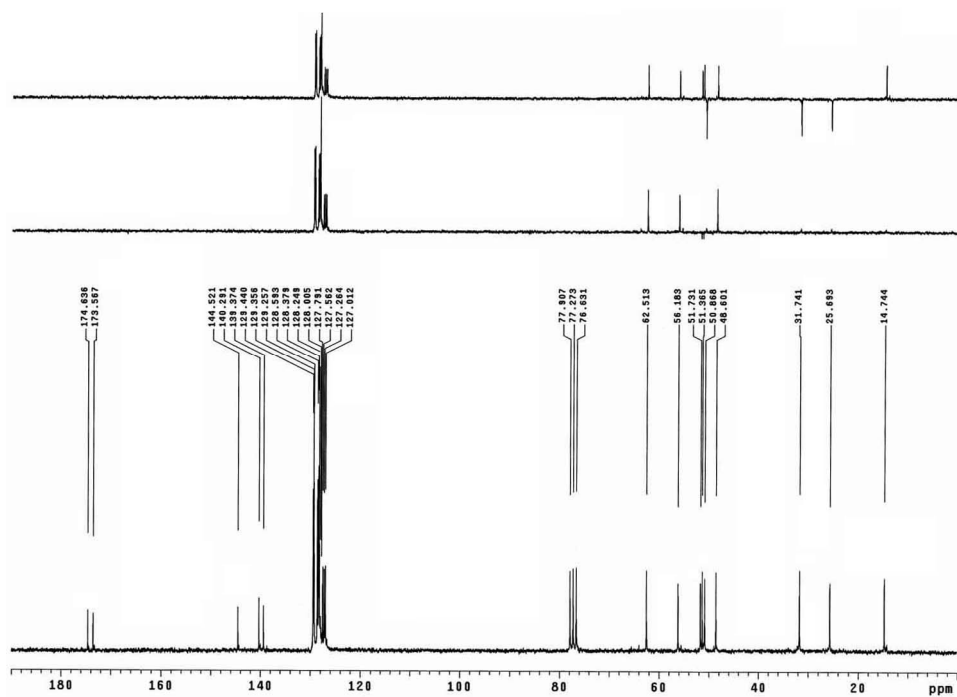
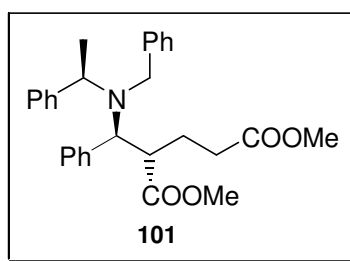
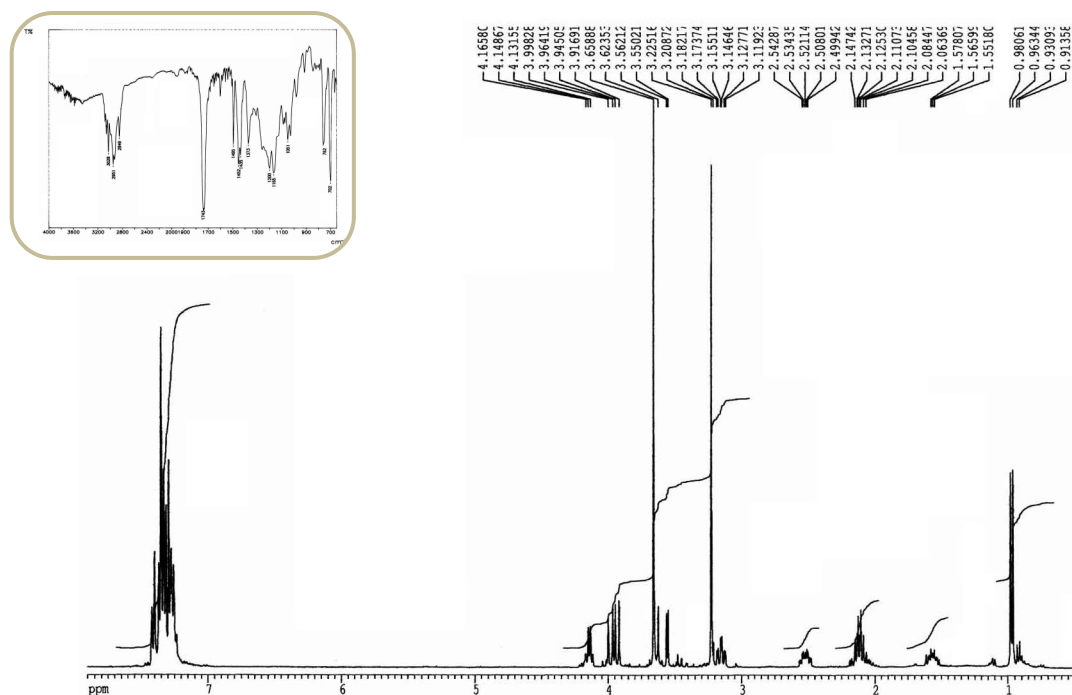
HMBC del compuesto (-)-99:



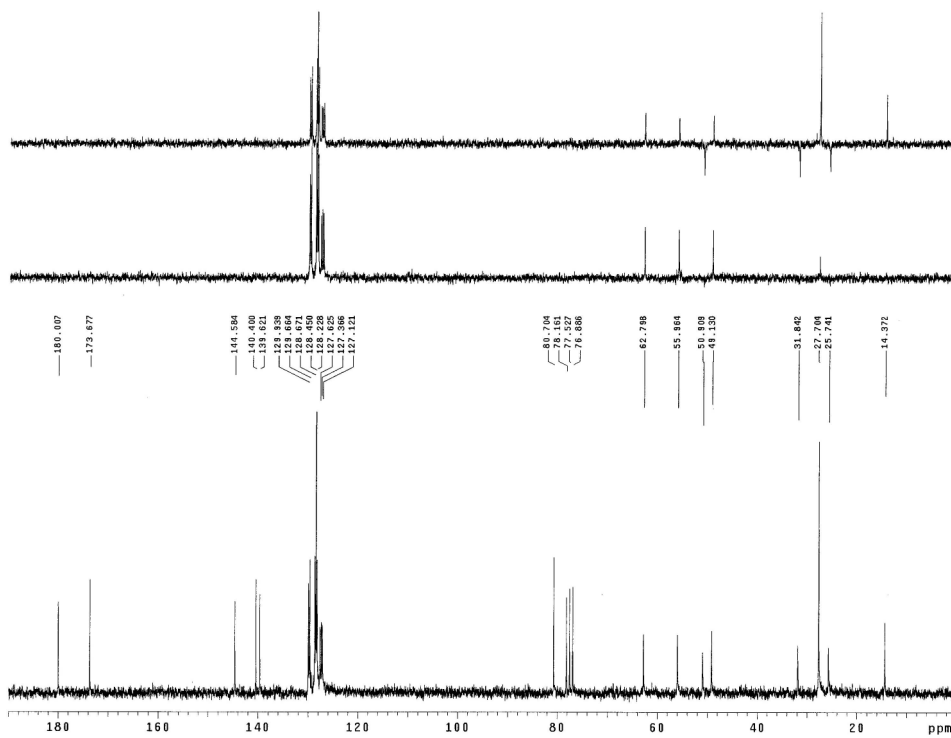
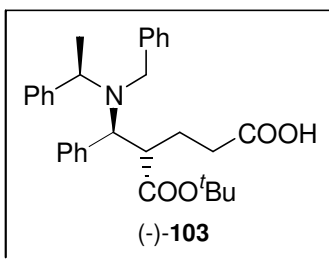
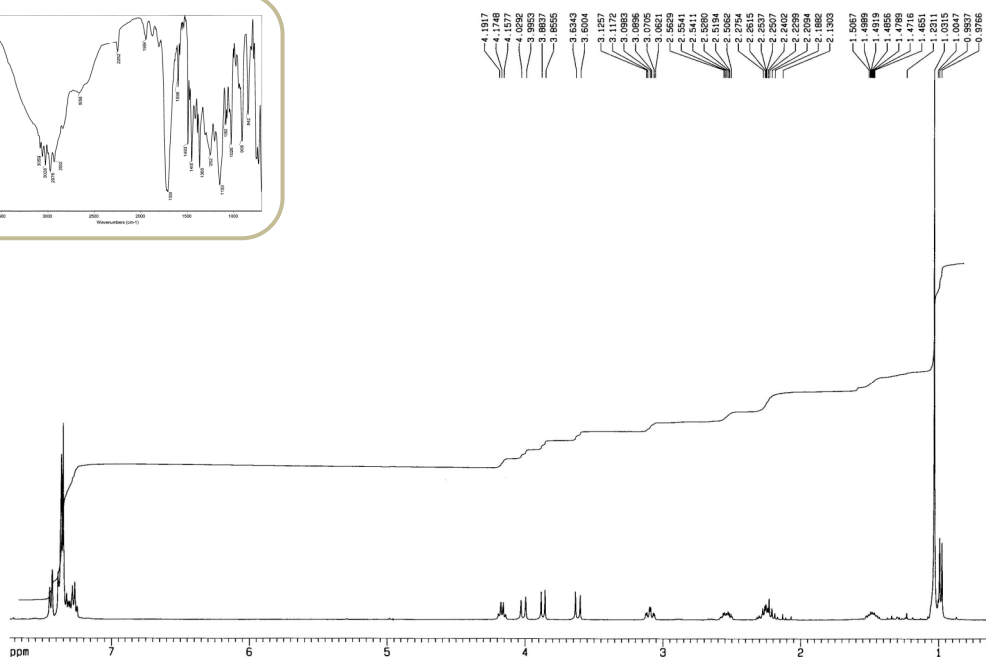
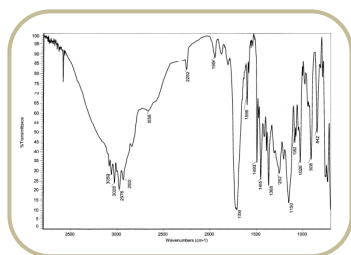
HMQC del compuesto (-)-99:



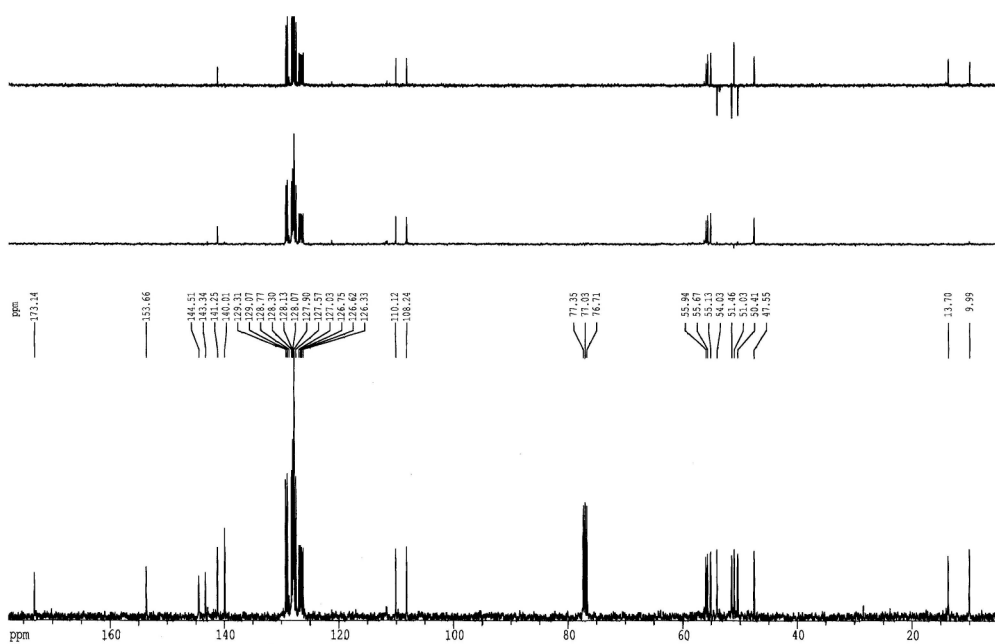
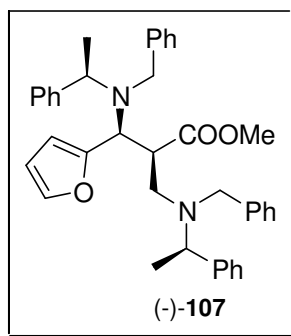
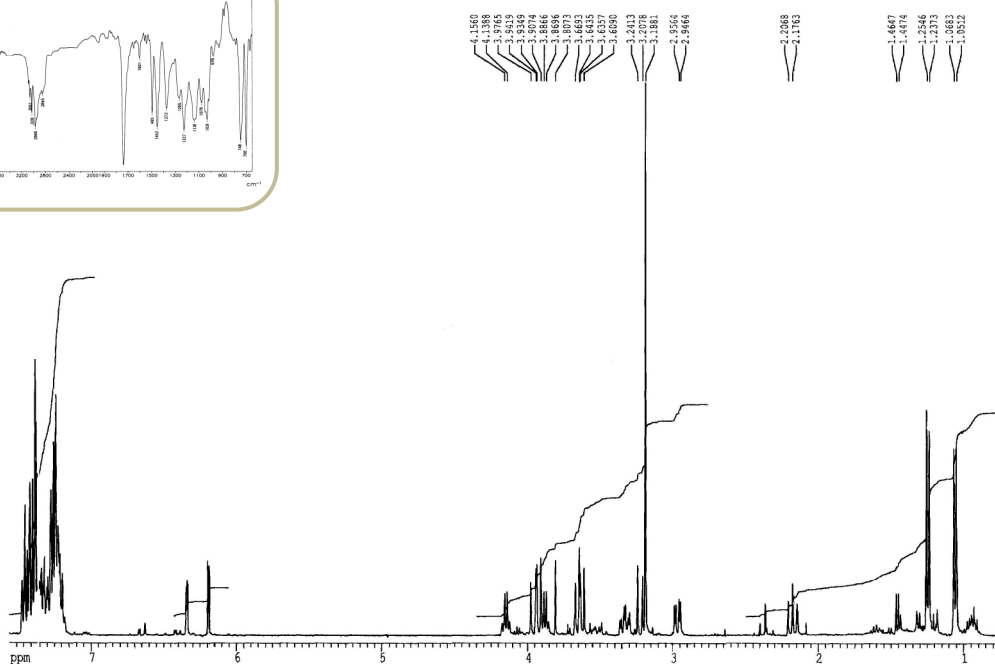
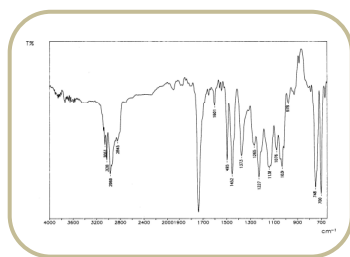
^1H , IR y ^{13}C del compuesto **101**:



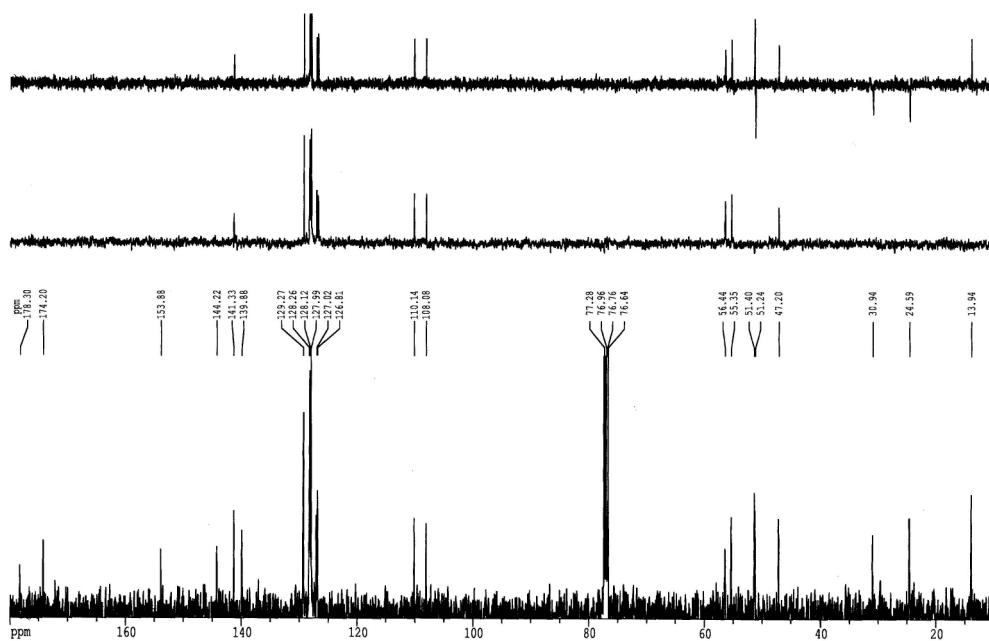
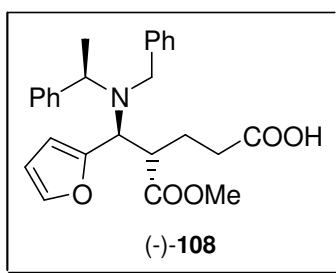
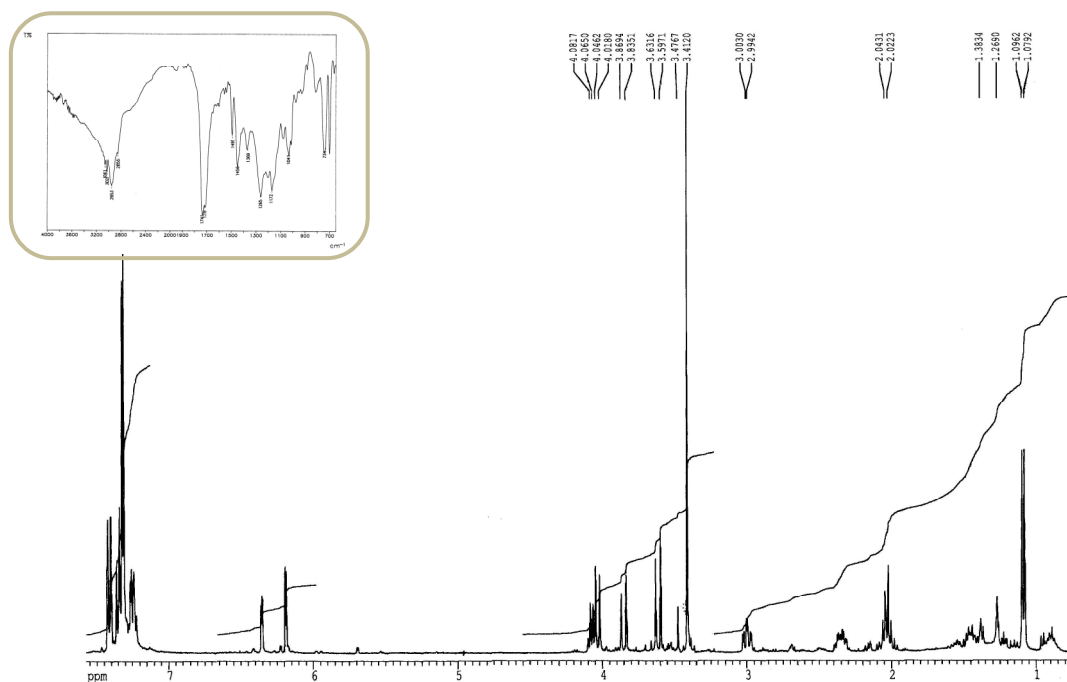
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (-)-103:



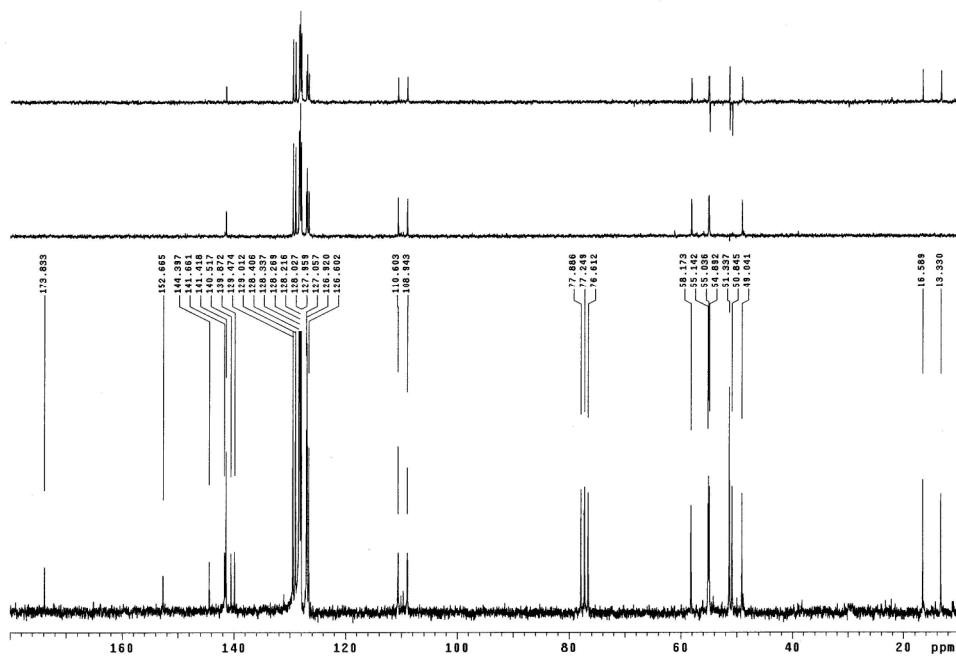
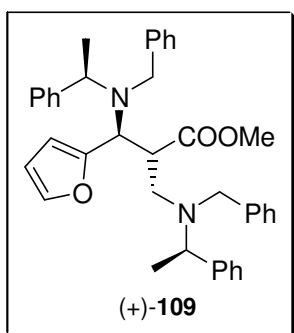
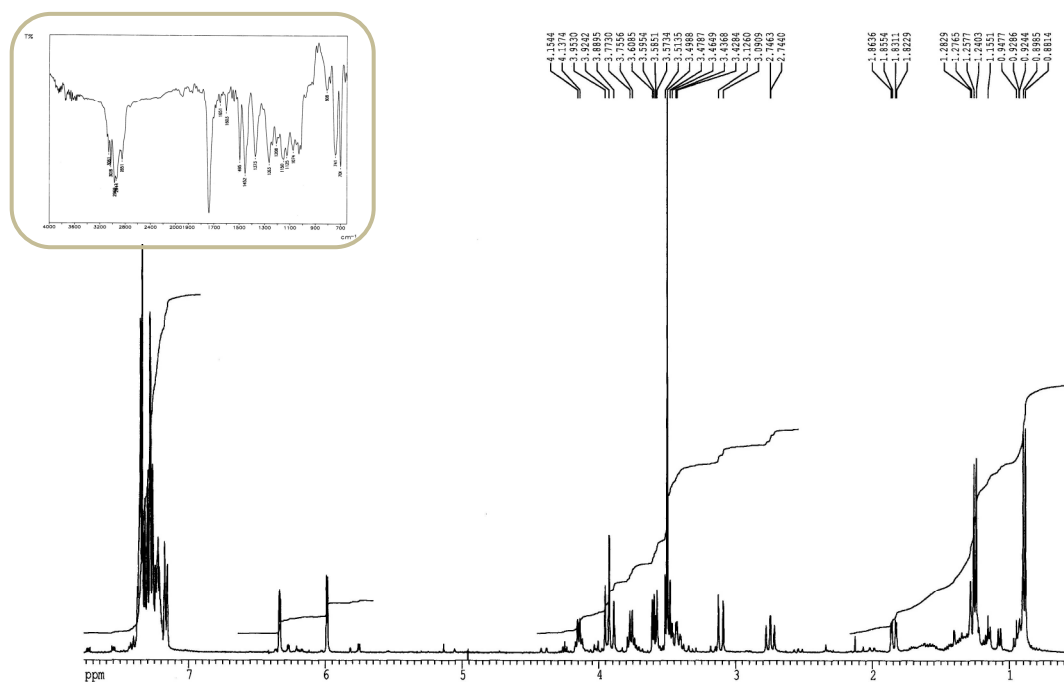
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (-)-107:



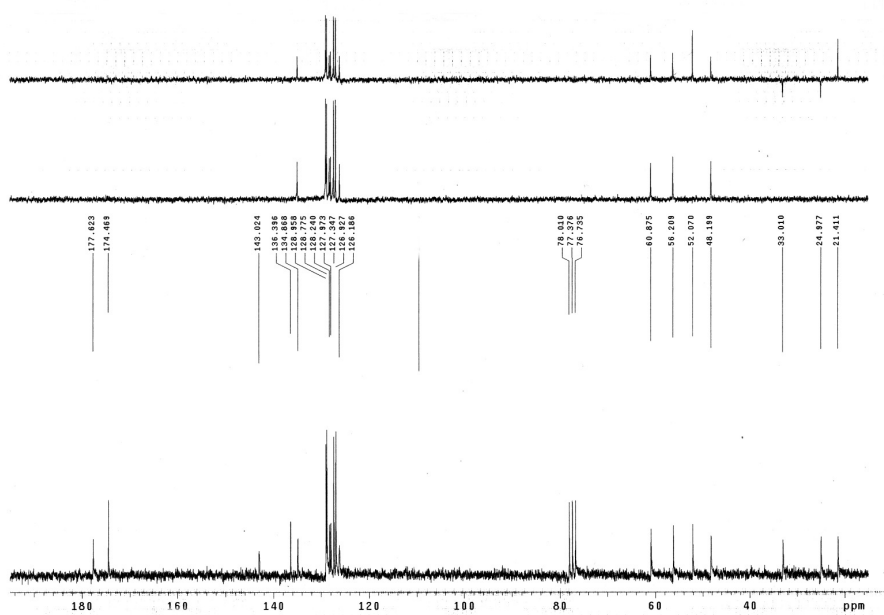
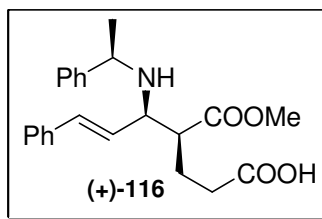
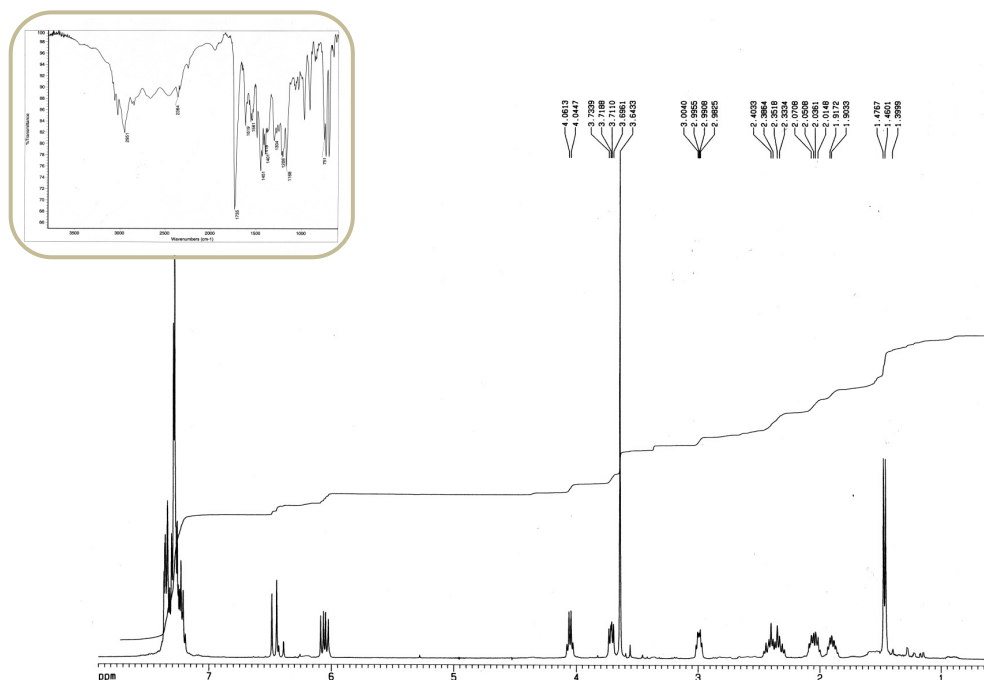
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (-)-108:



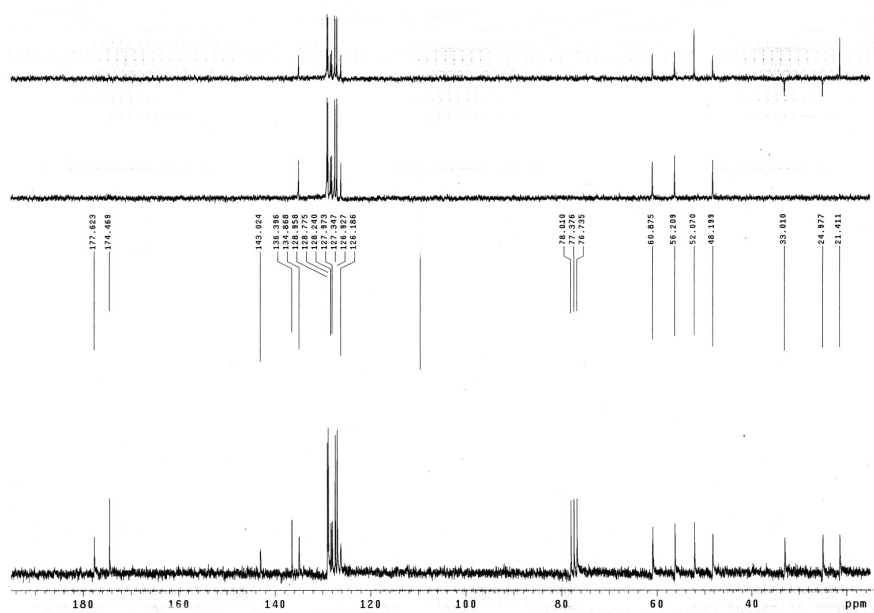
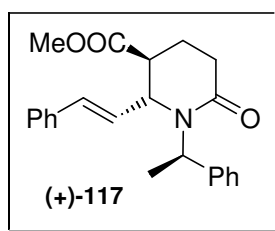
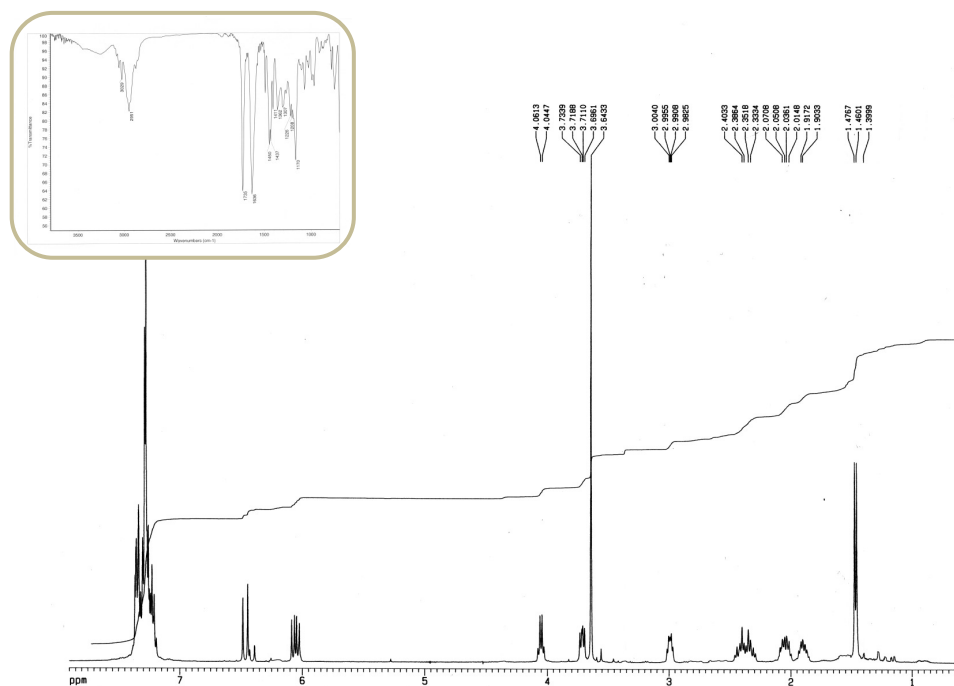
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-109:



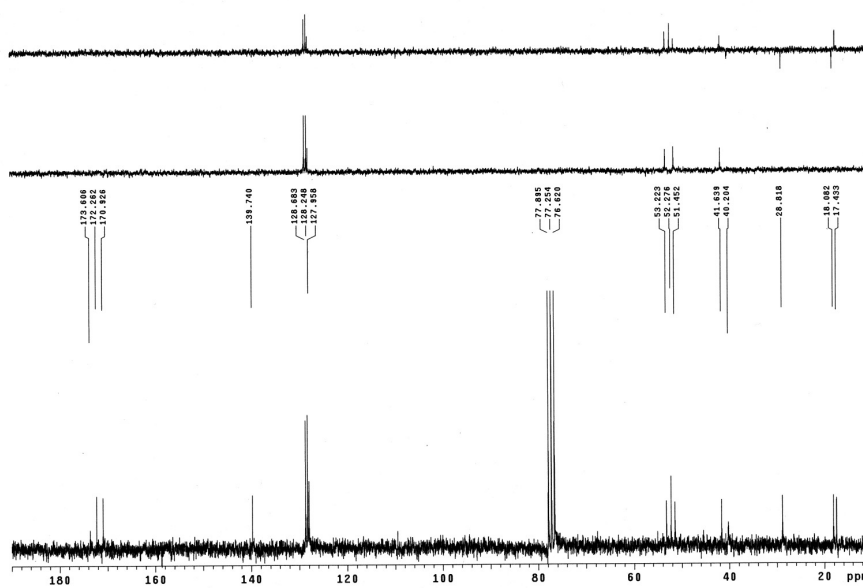
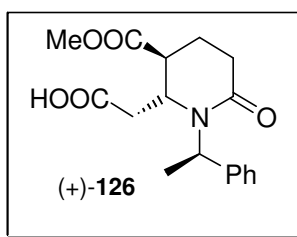
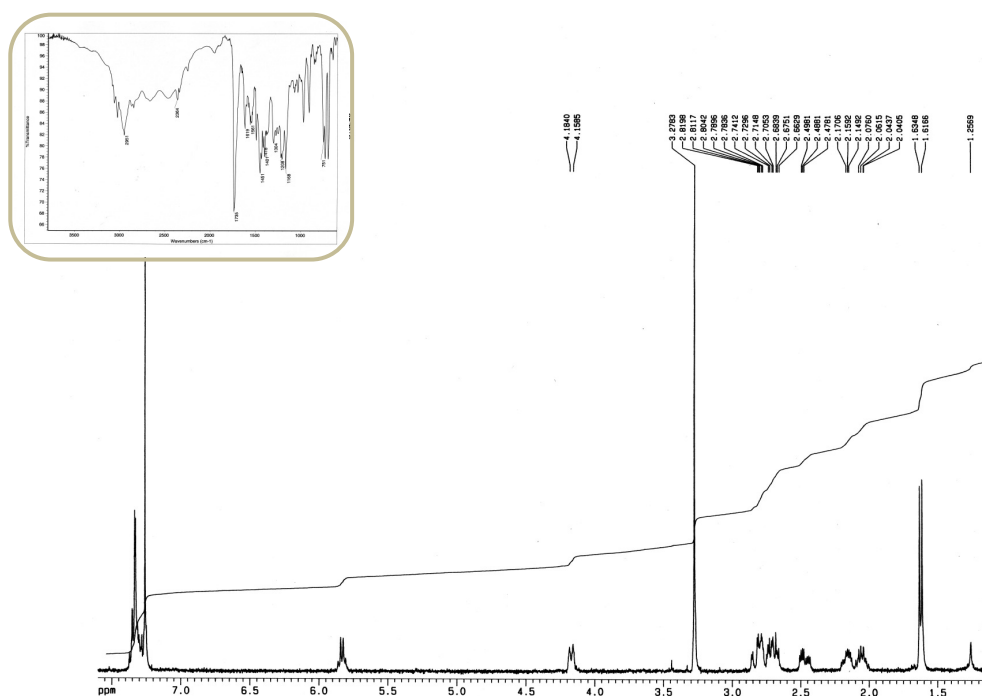
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-116:



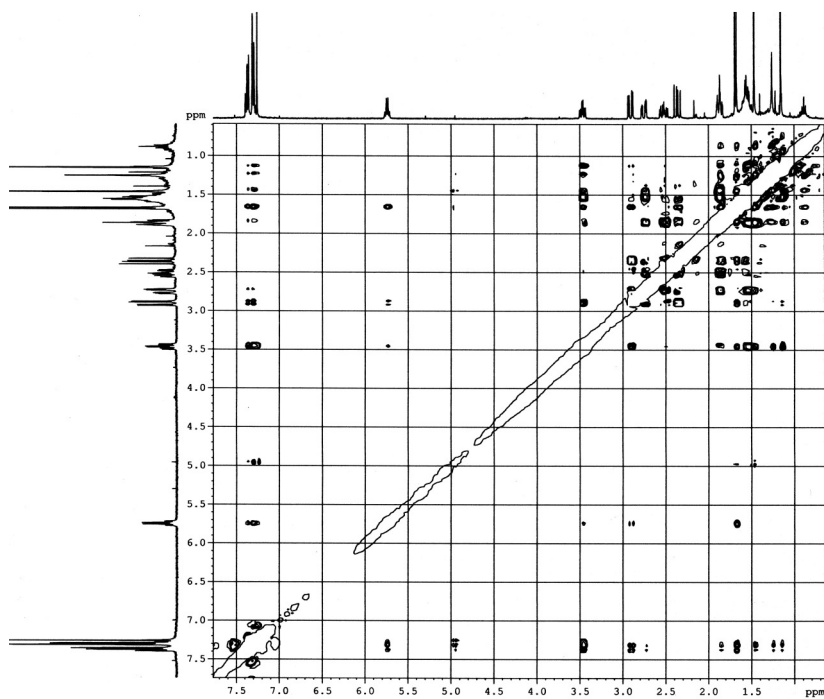
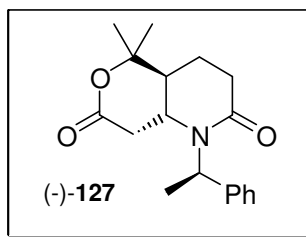
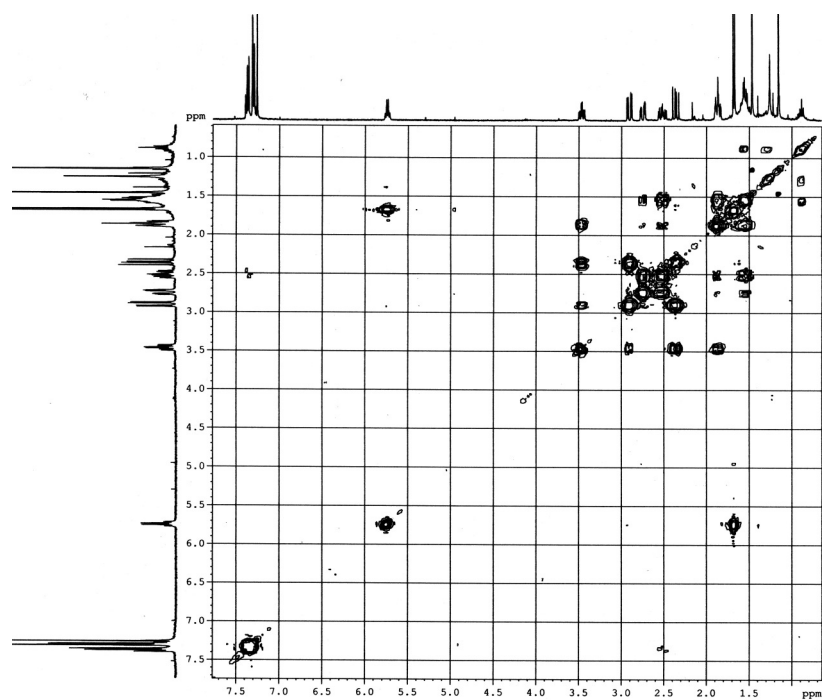
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-117:



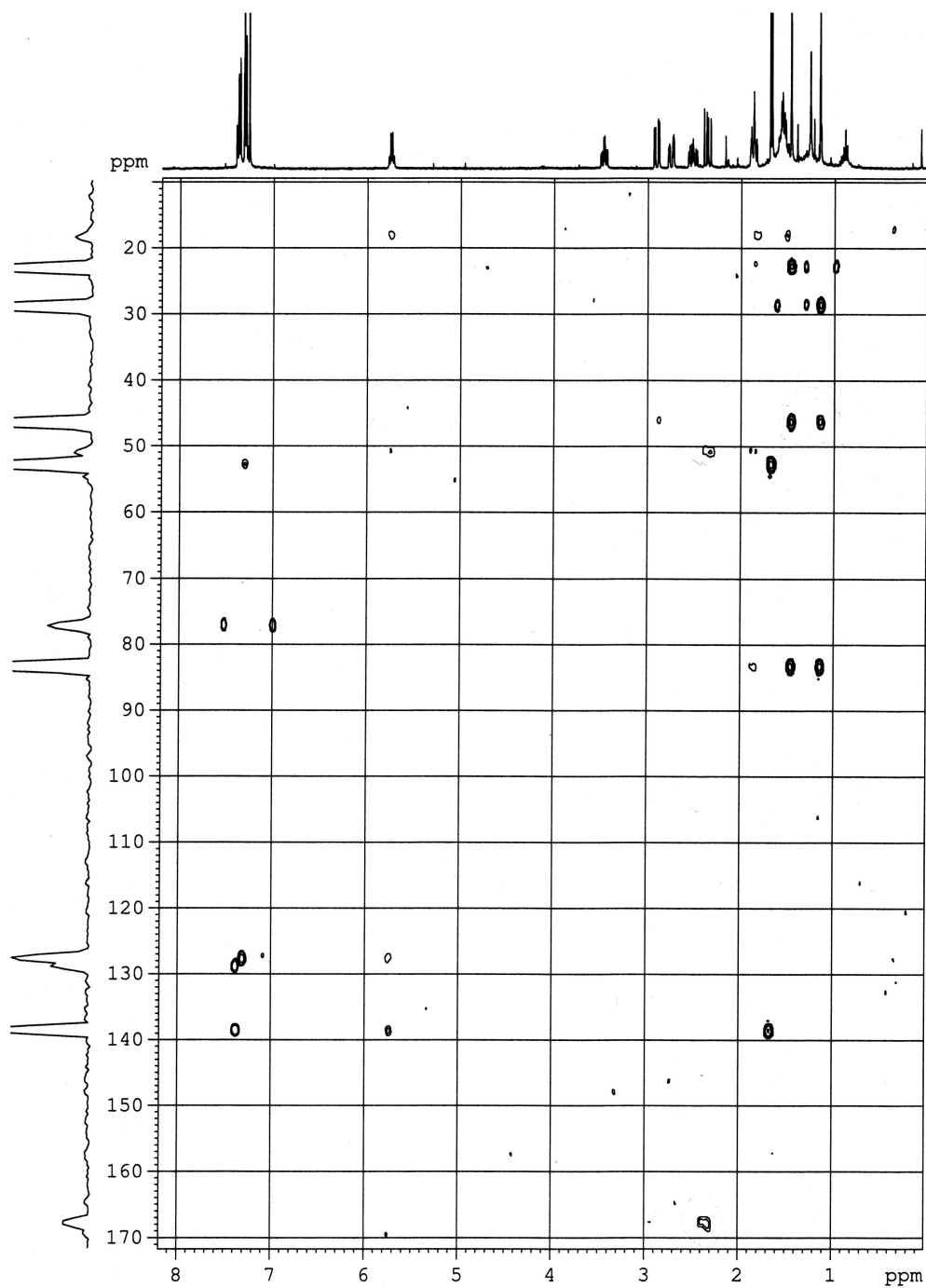
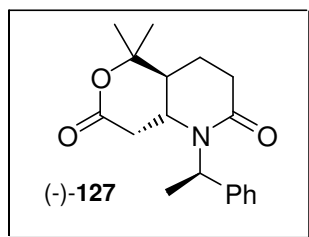
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-126:



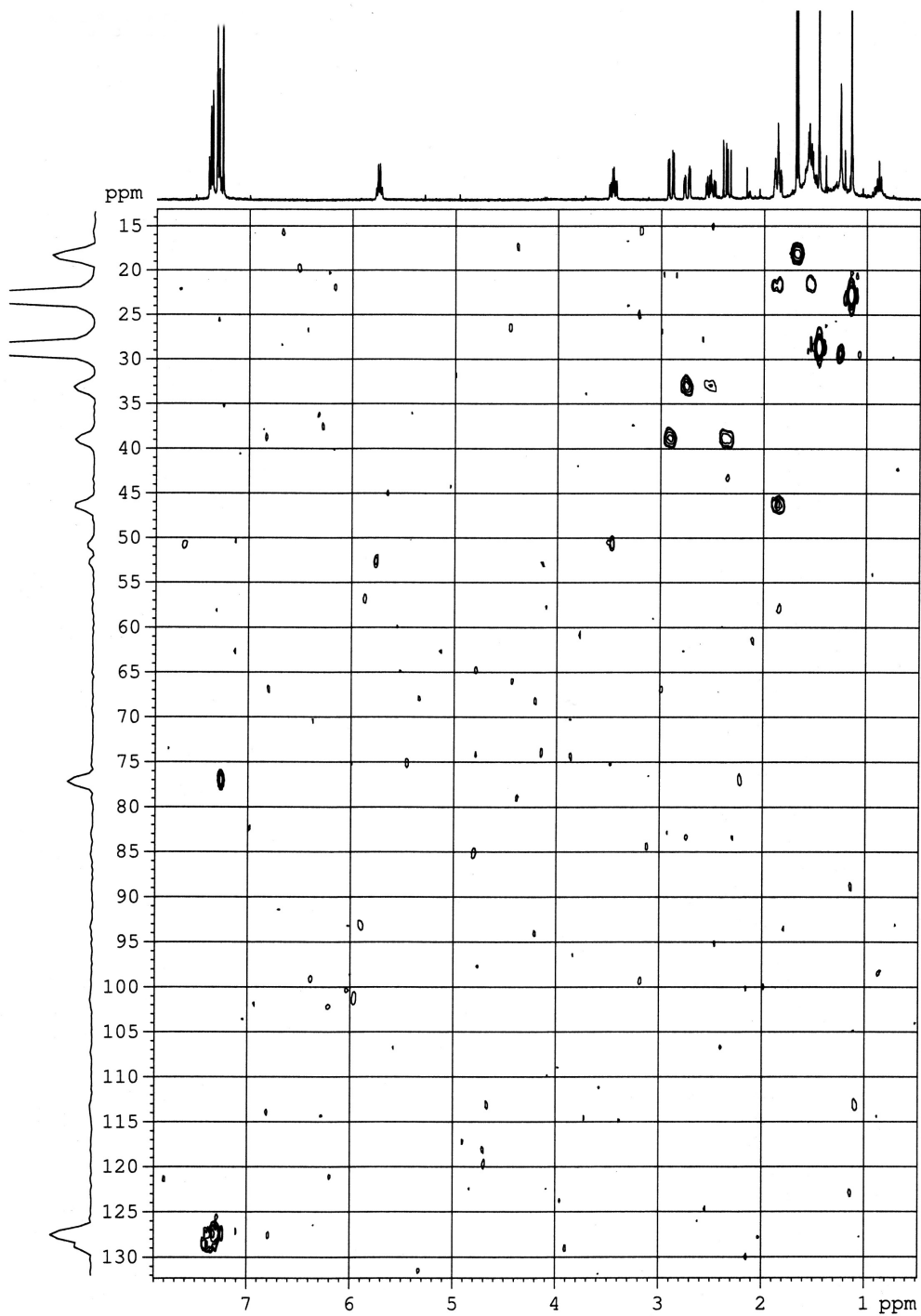
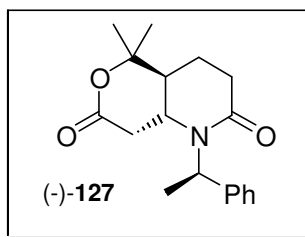
COSY y ROESY del compuesto (-)-127:



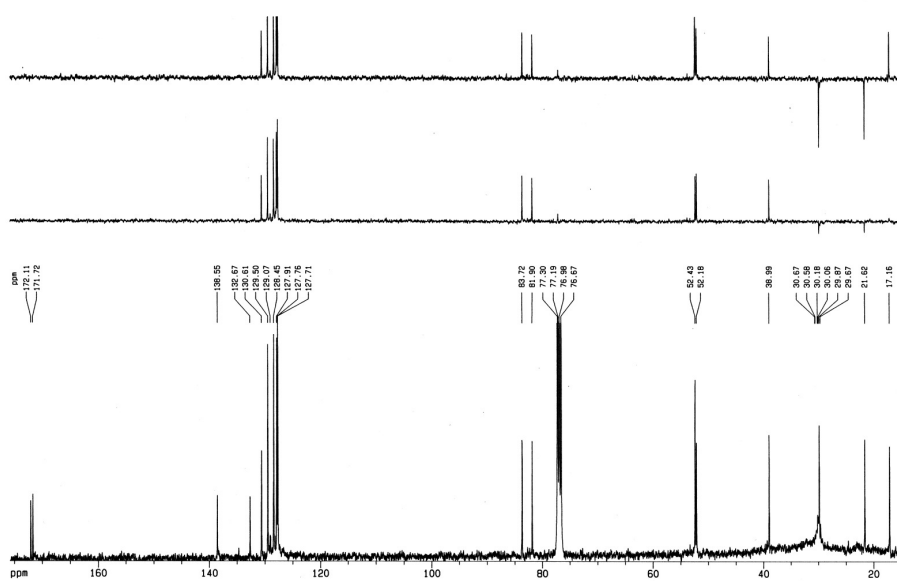
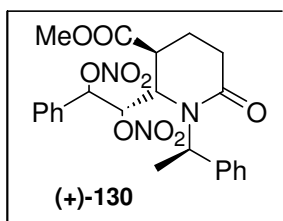
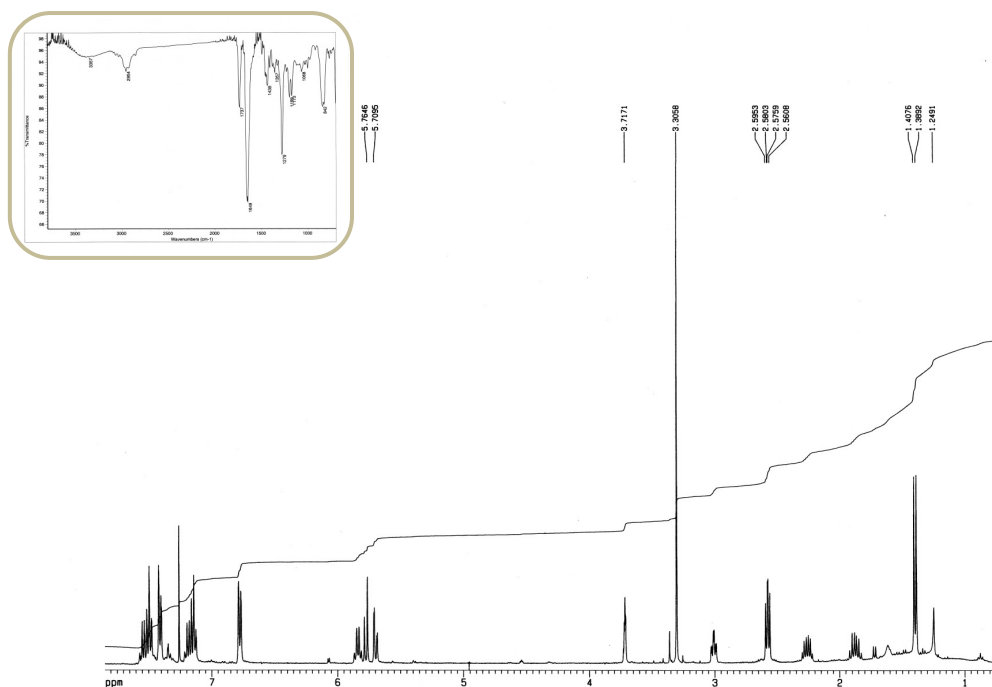
HMBC del compuesto (-)-127:



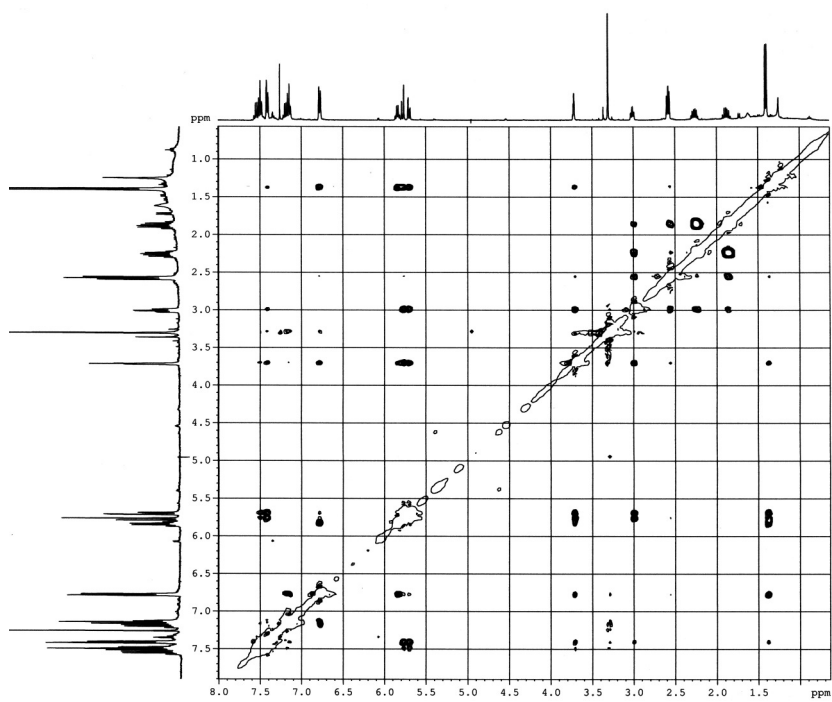
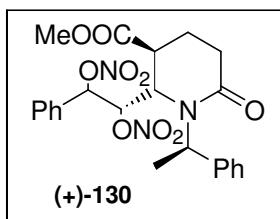
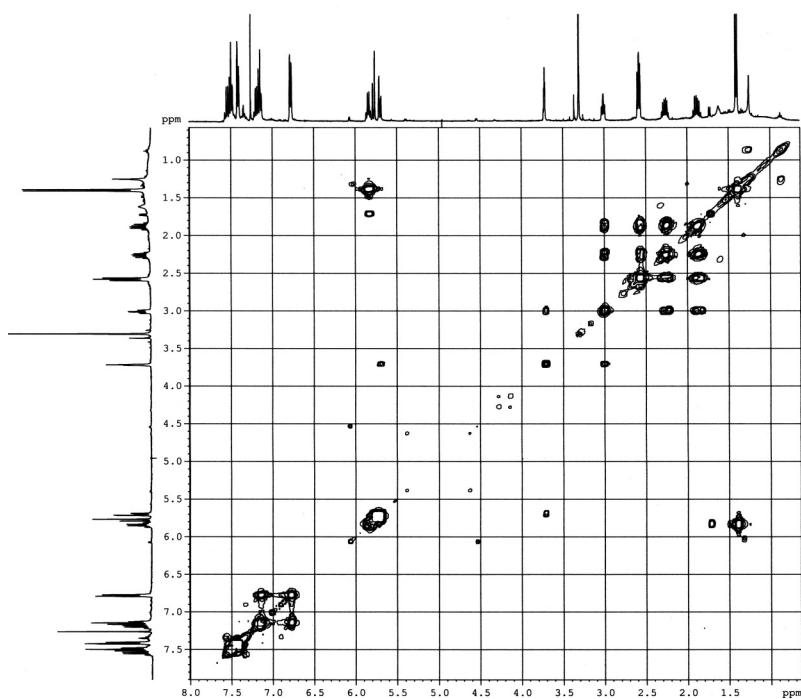
HMQC del compuesto (-)-127:



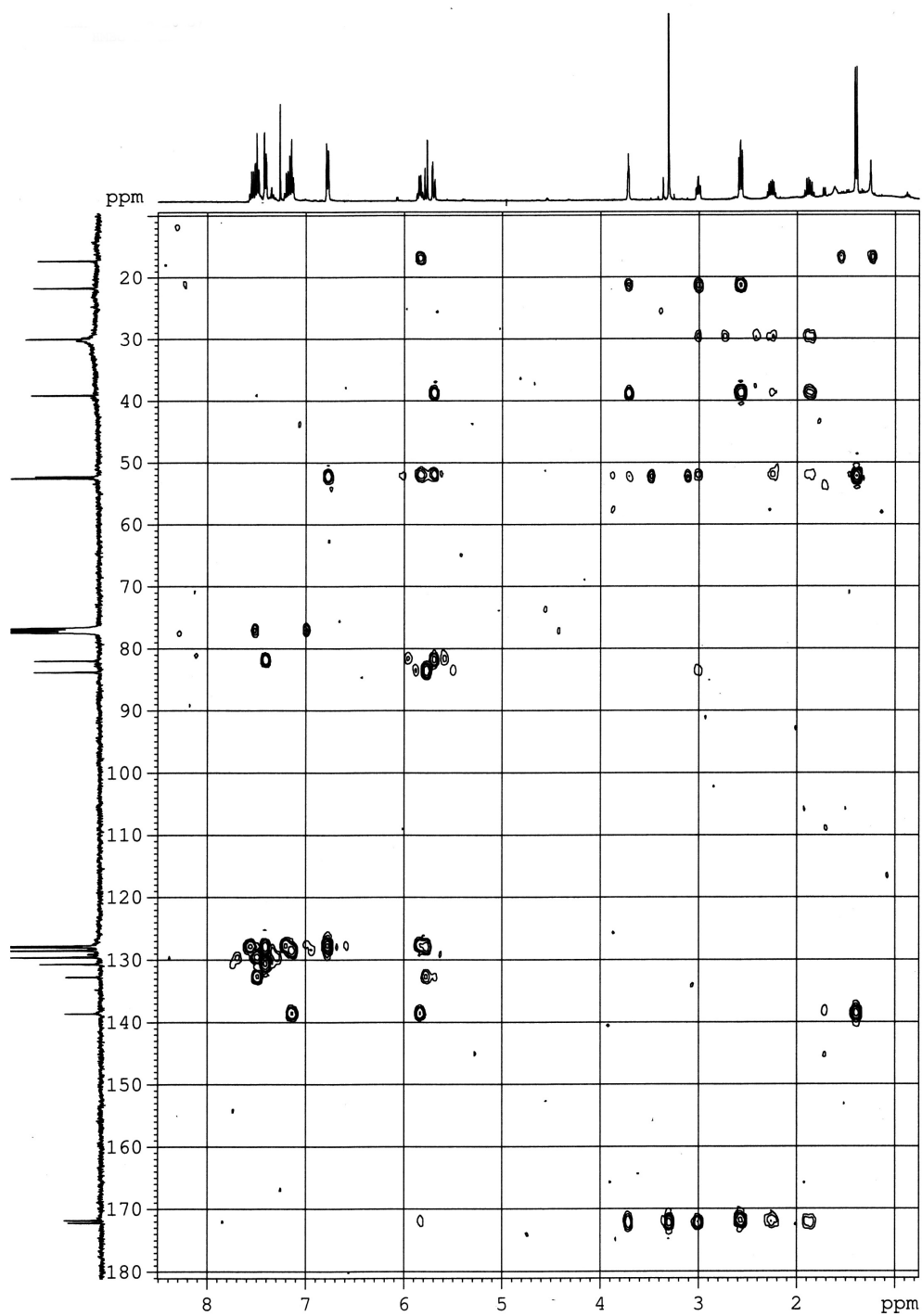
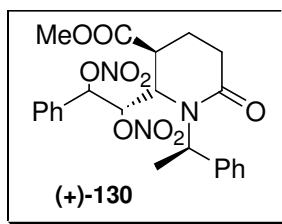
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-130:



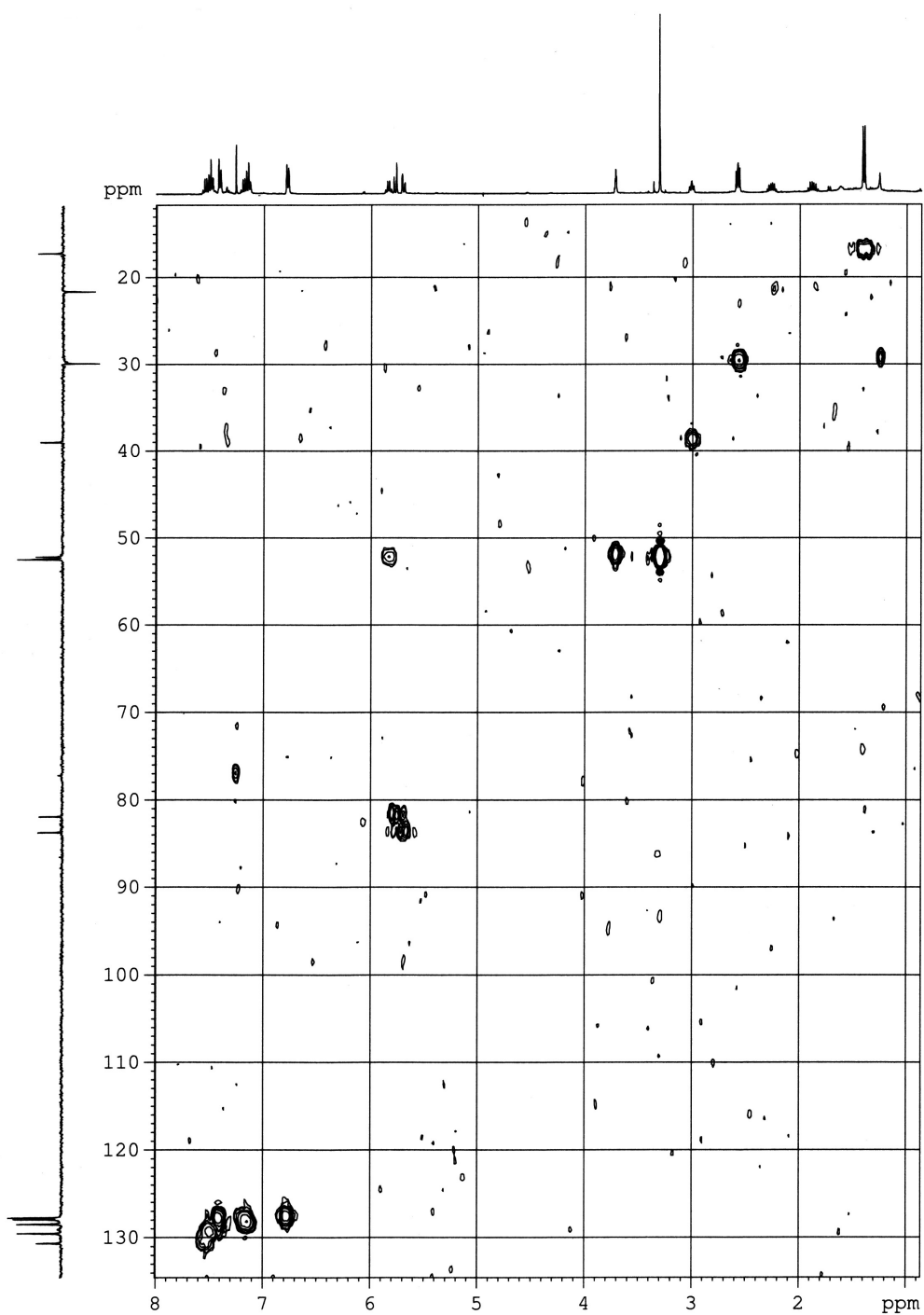
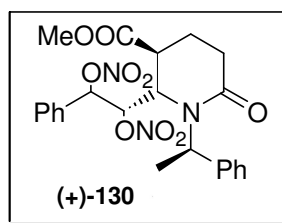
COSY y ROESY del compuesto (+)-130:



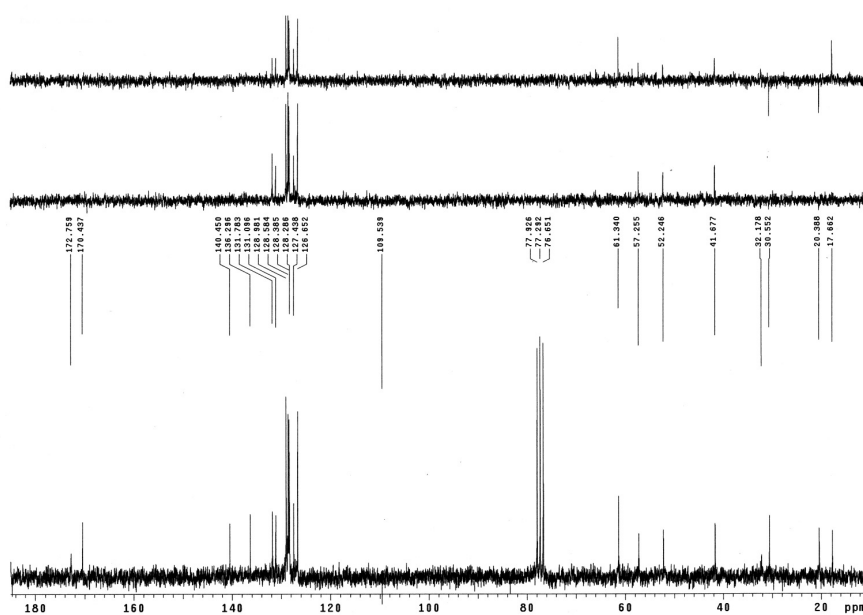
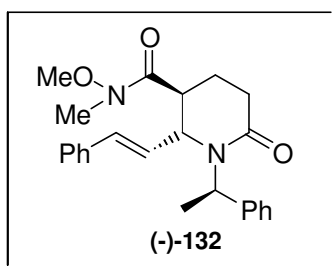
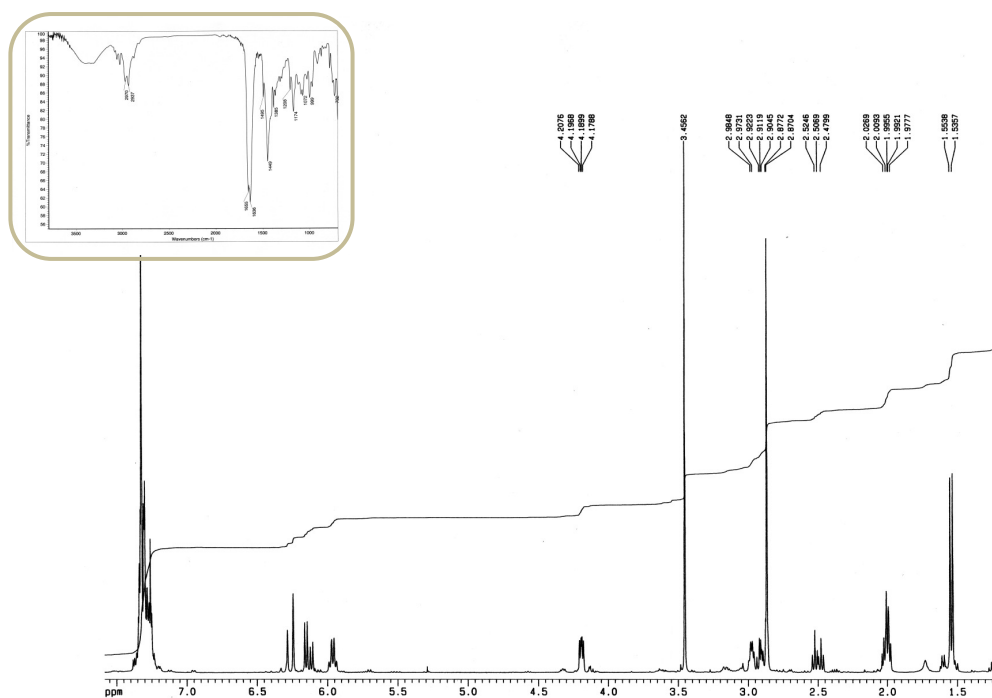
HMBC del compuesto (+)-130:



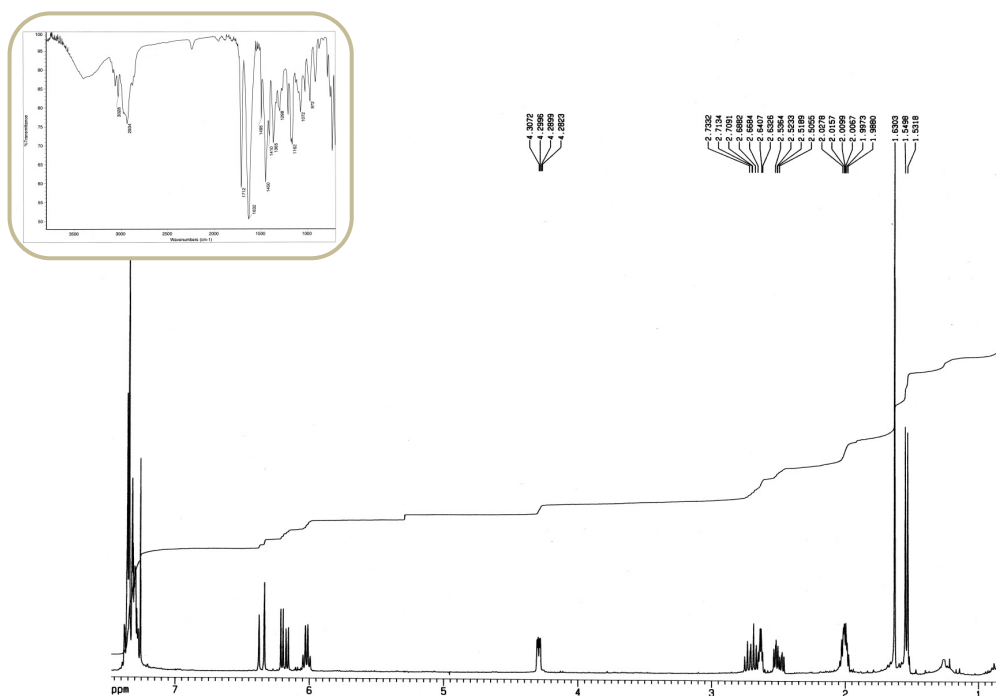
HMQC del compuesto (+)-130:



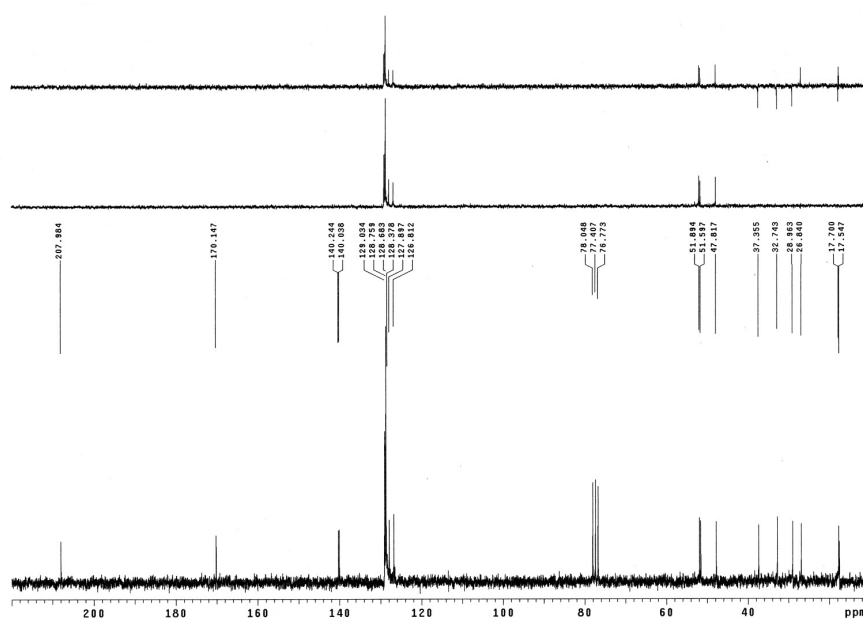
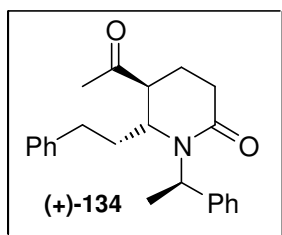
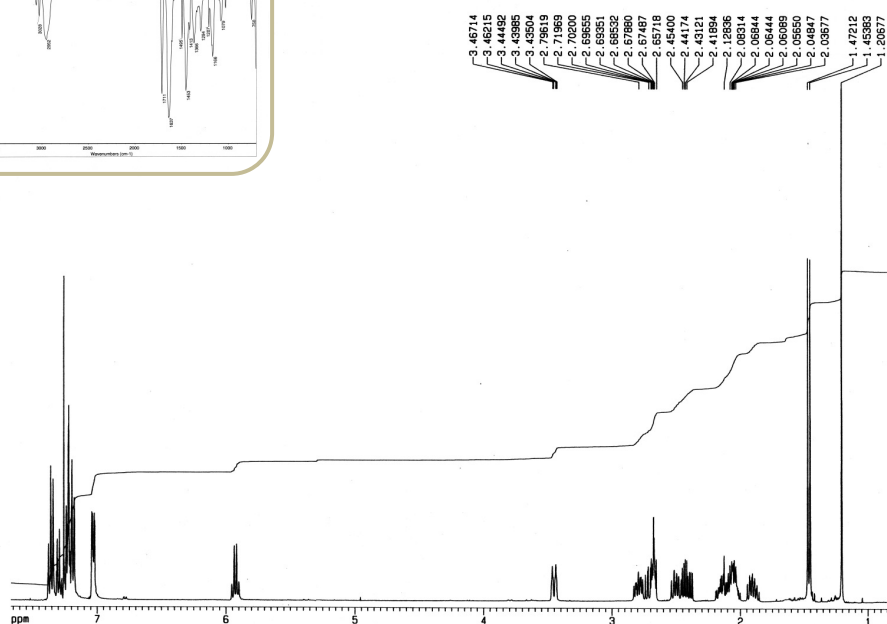
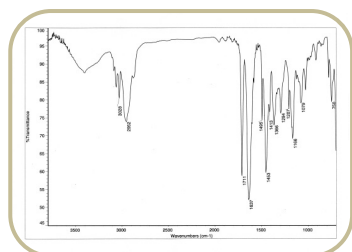
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (-)-132:



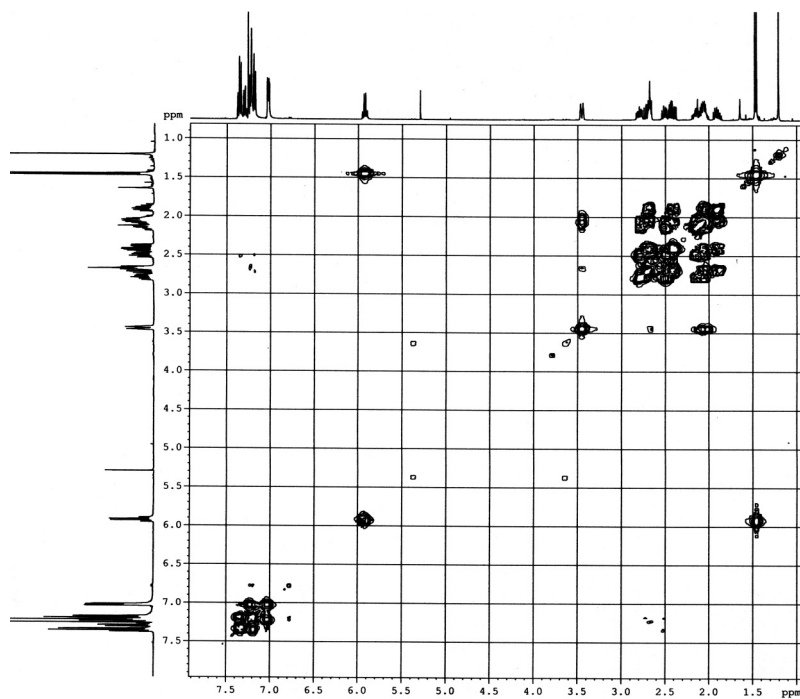
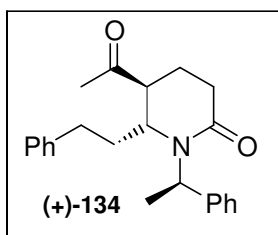
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-133:



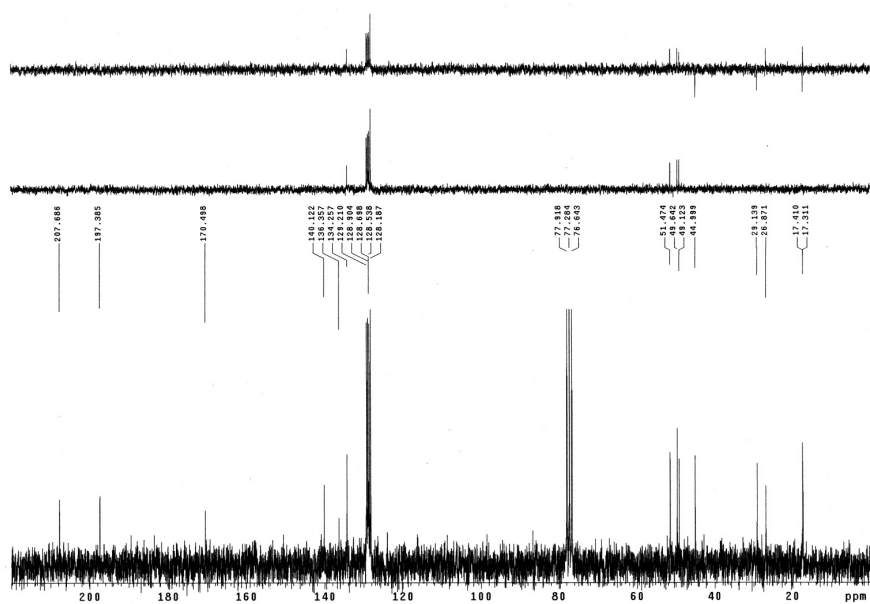
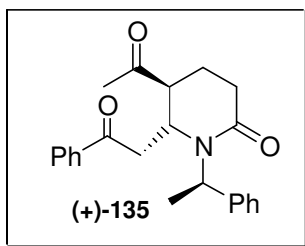
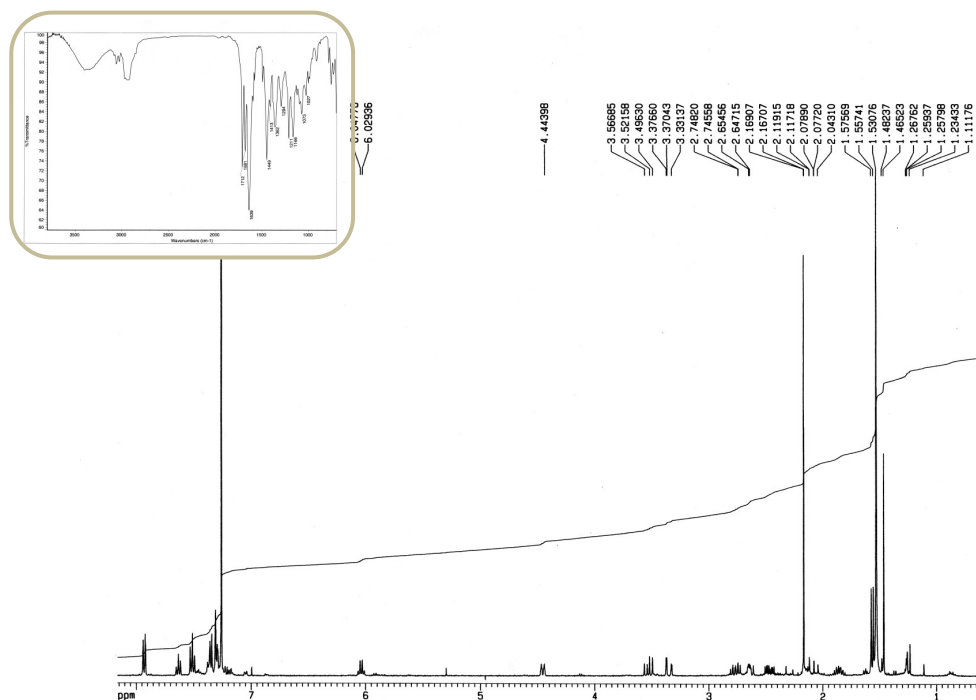
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-134:



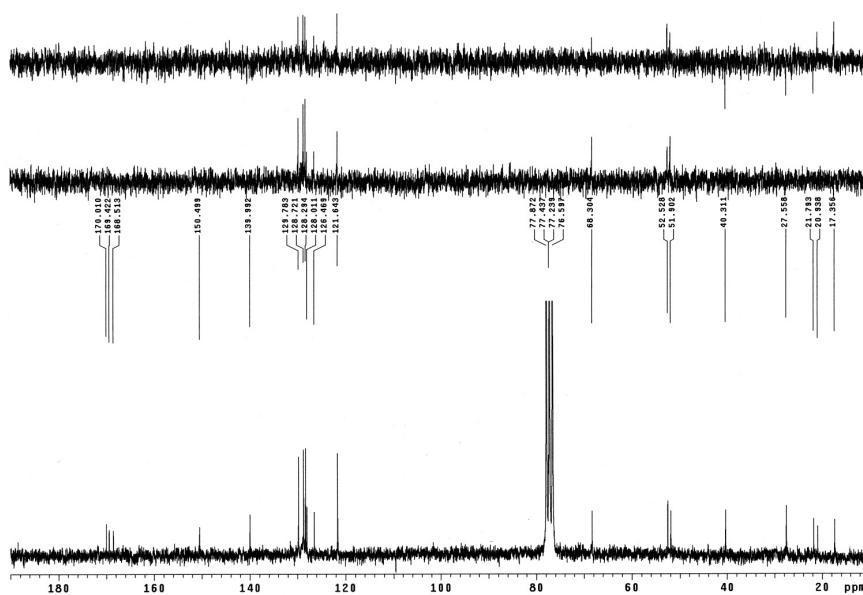
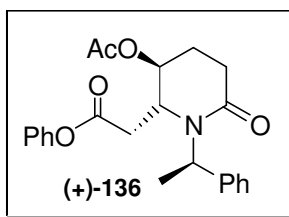
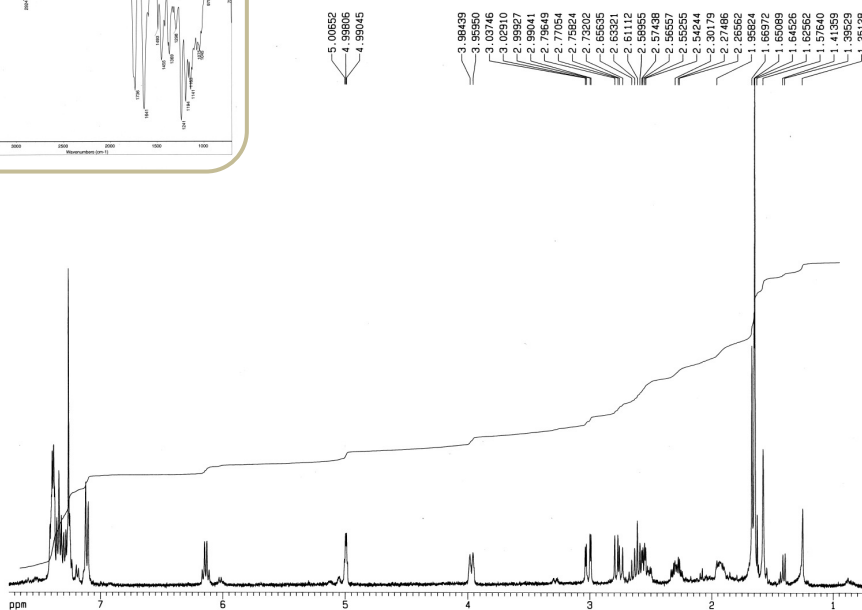
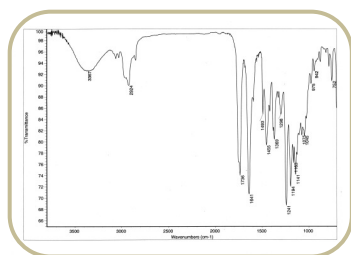
COSY del compuesto (+)-134:



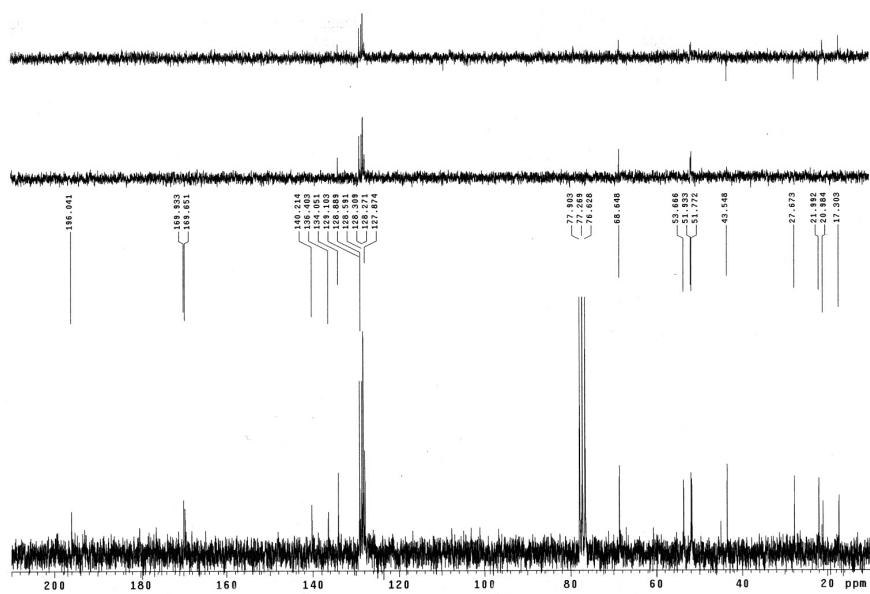
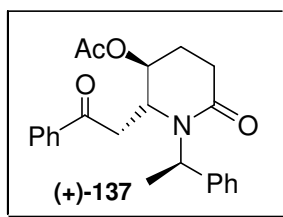
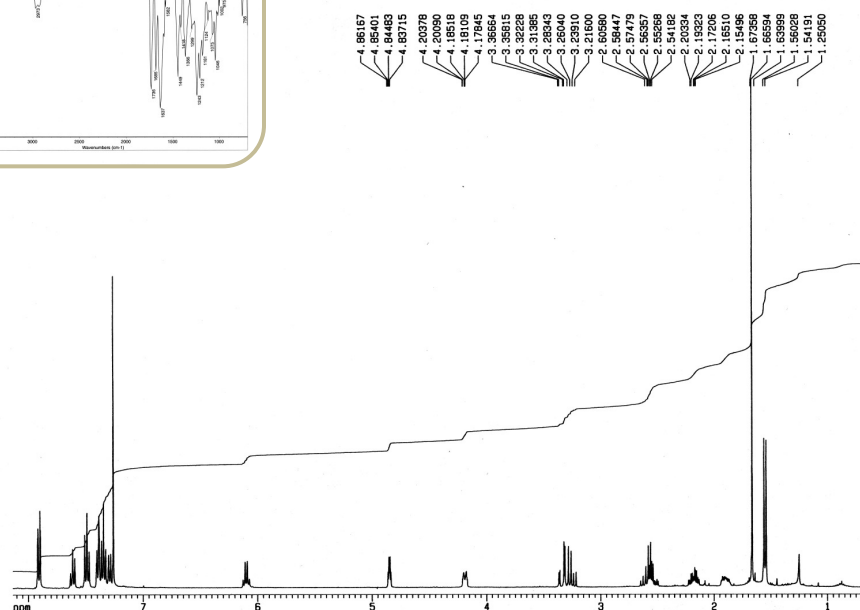
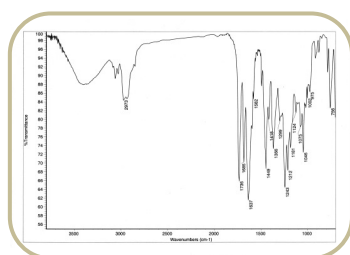
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-135:



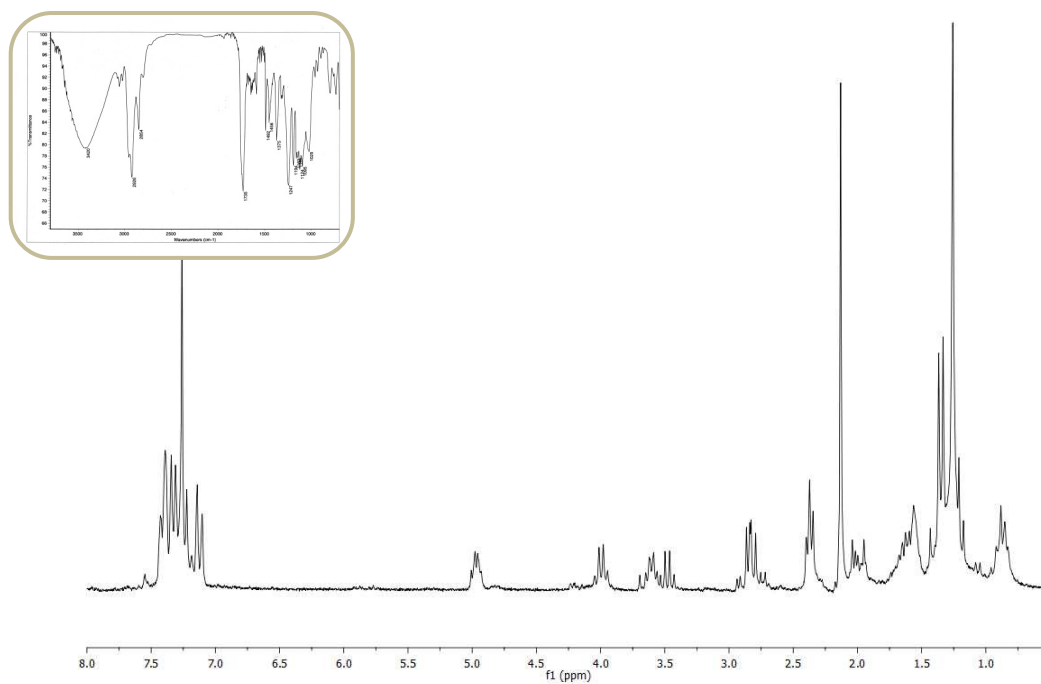
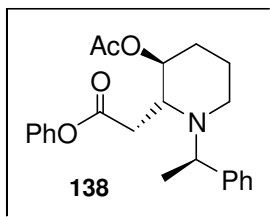
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-136:



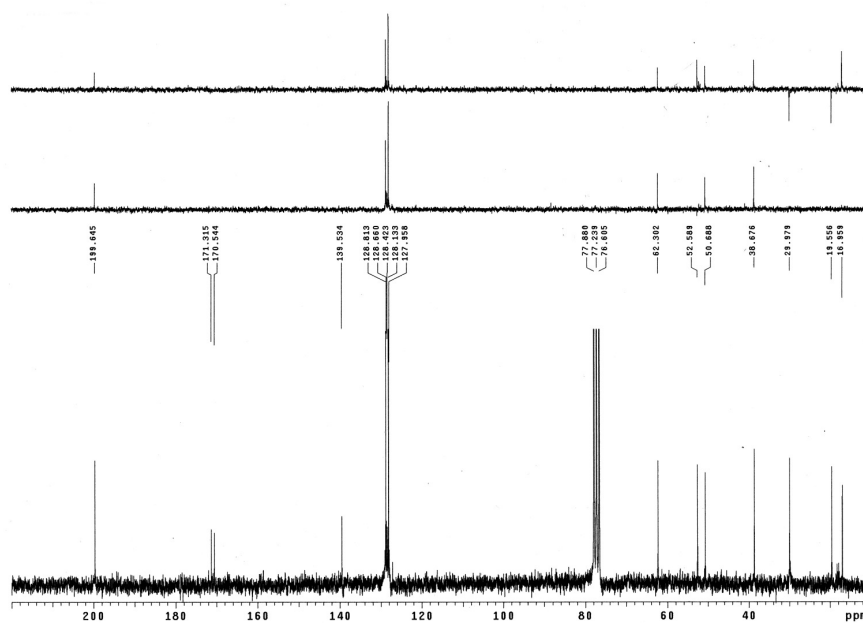
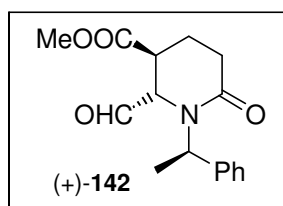
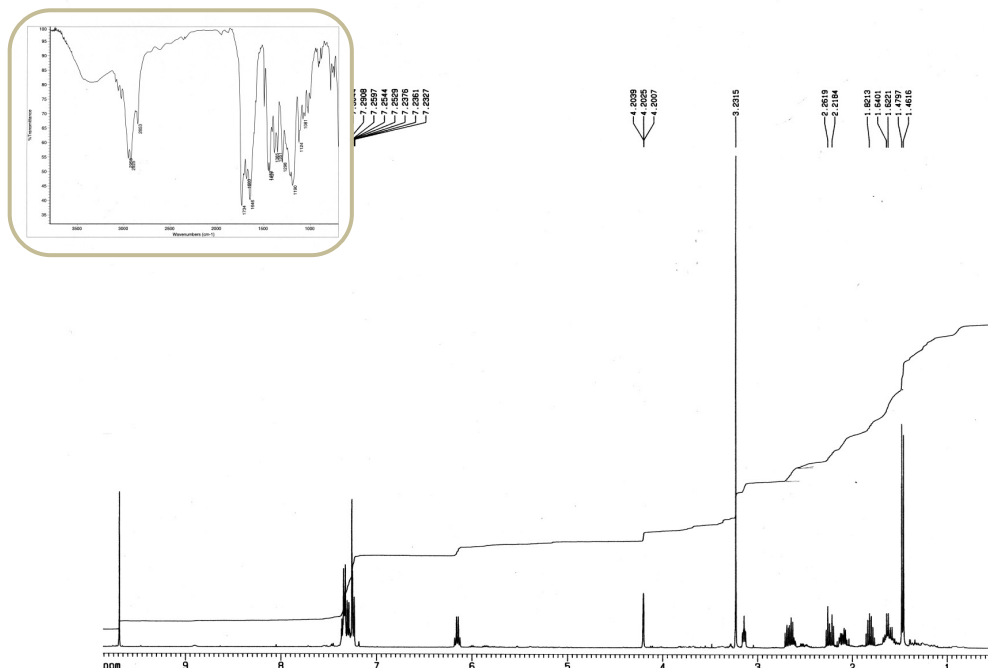
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-137:



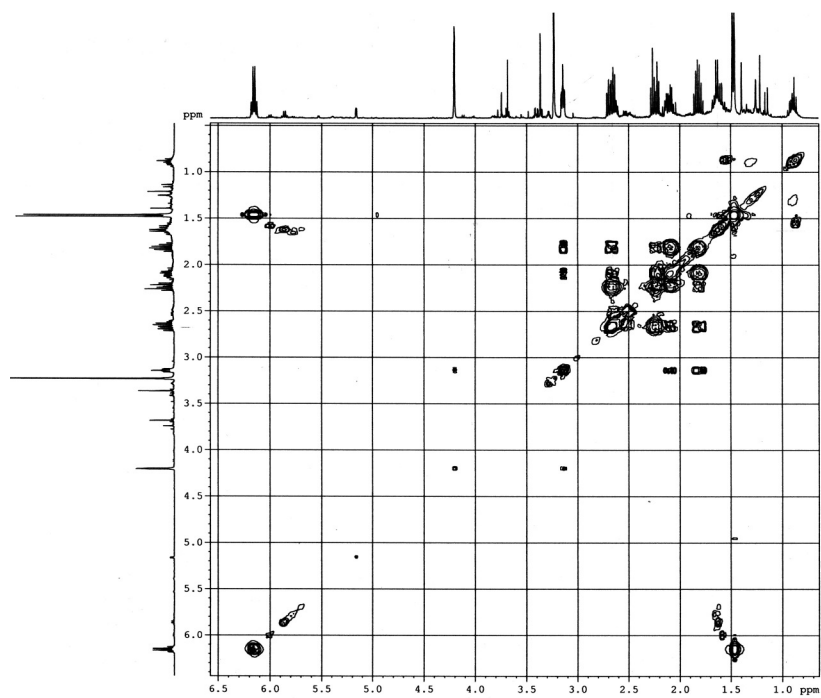
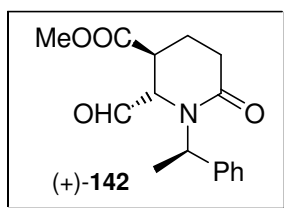
^1H e IR del compuesto **138**:



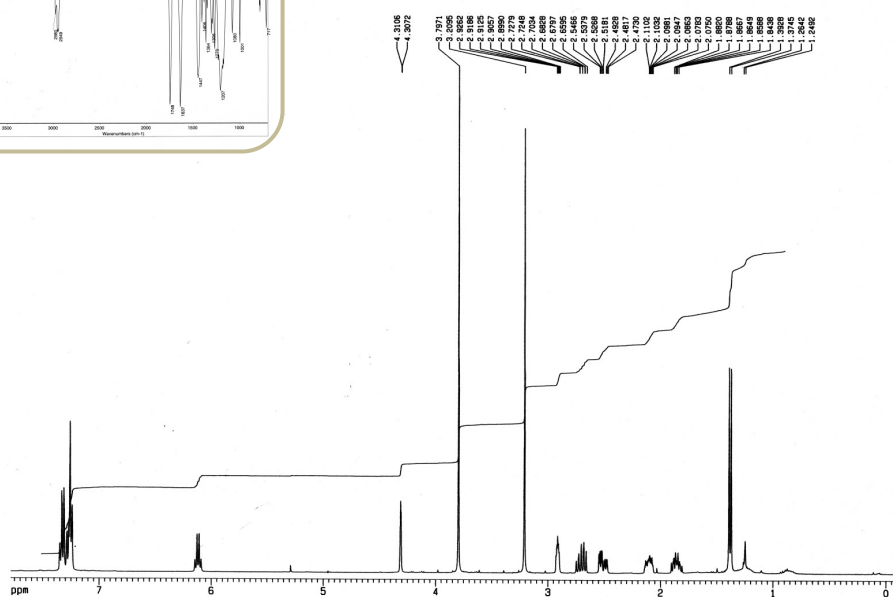
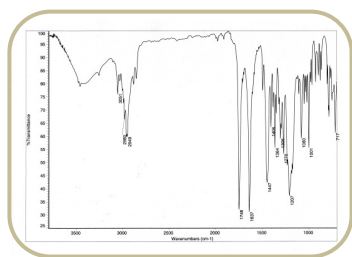
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-142:



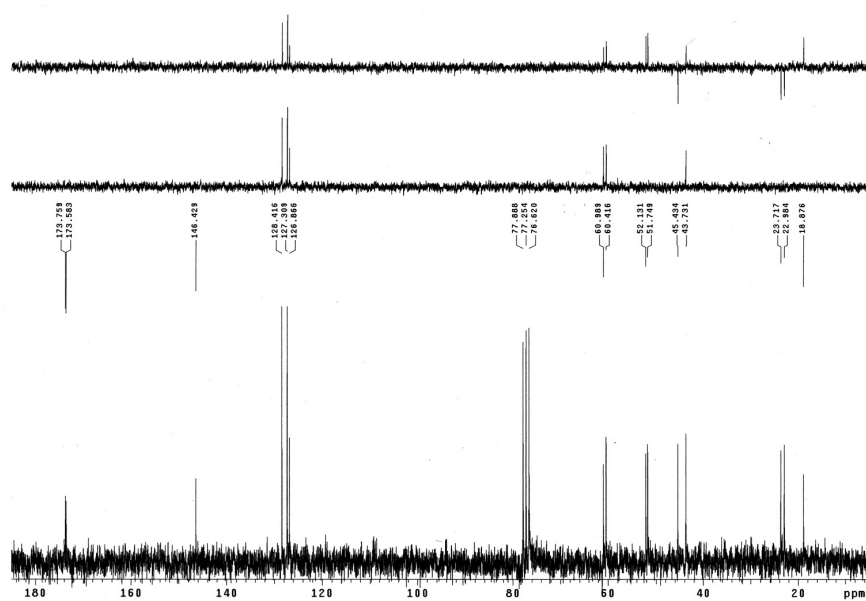
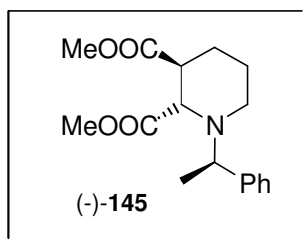
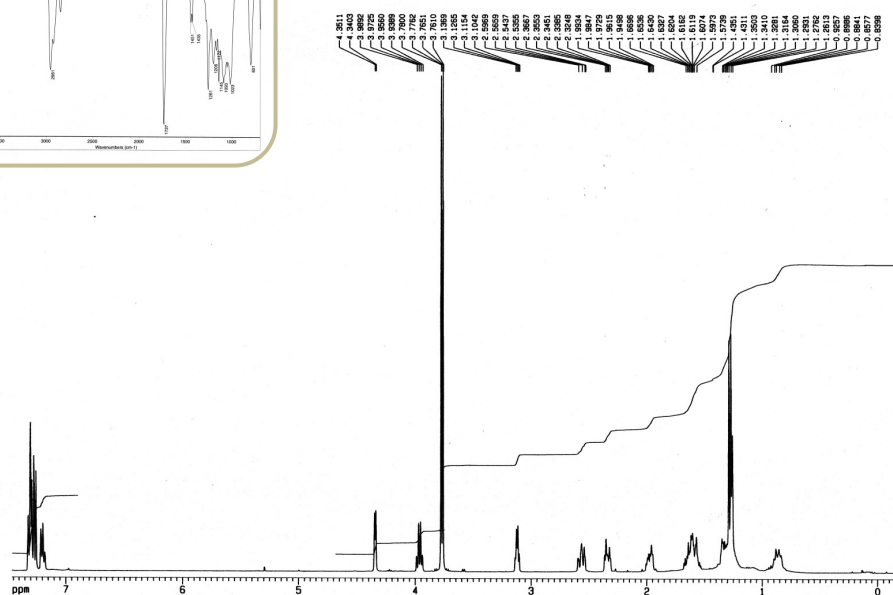
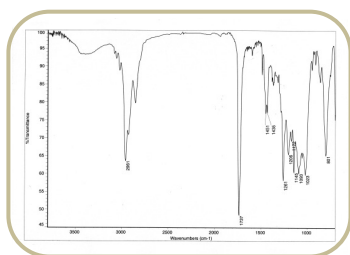
COSY del compuesto (+)-142:



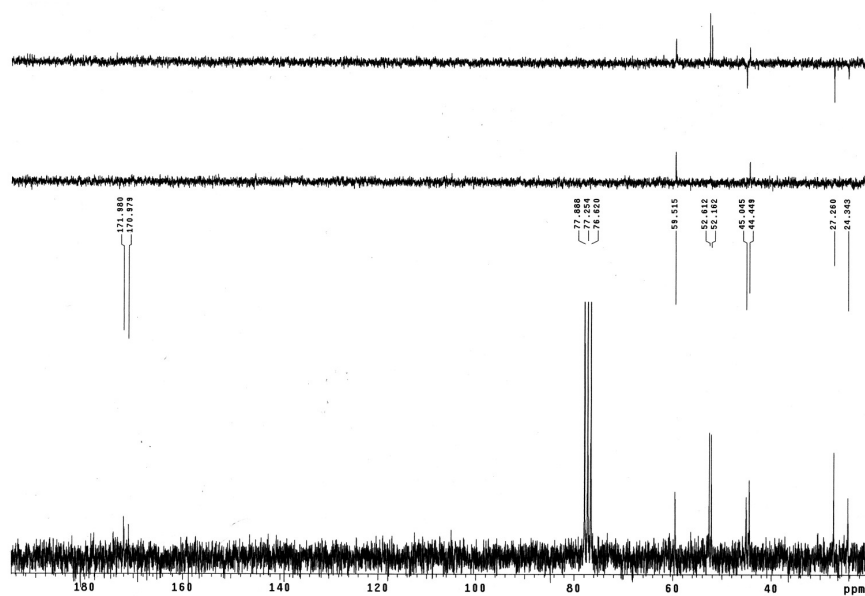
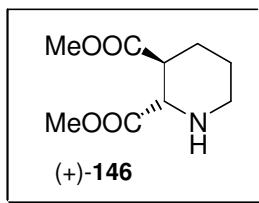
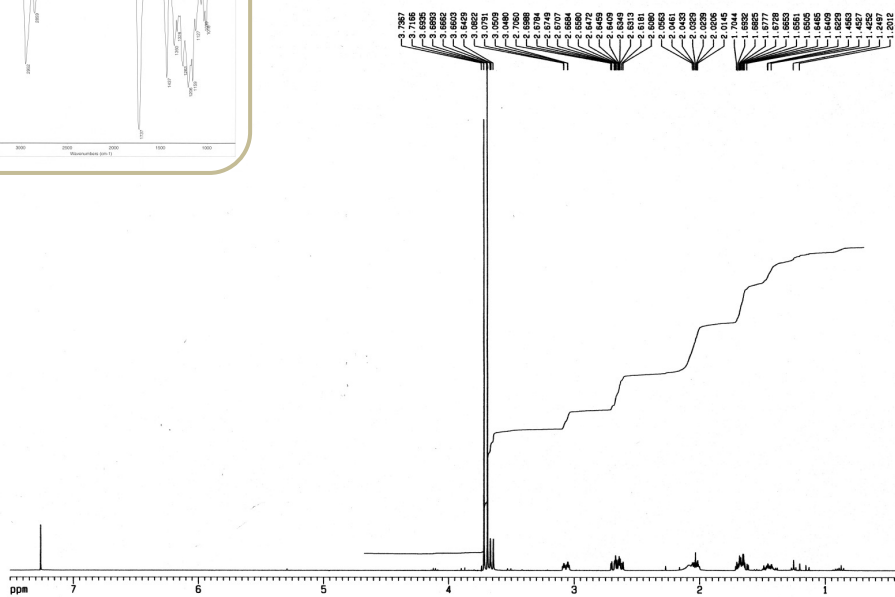
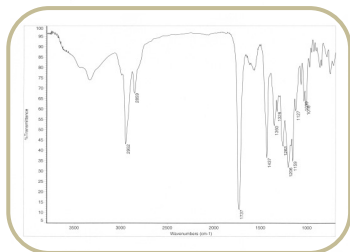
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-144:



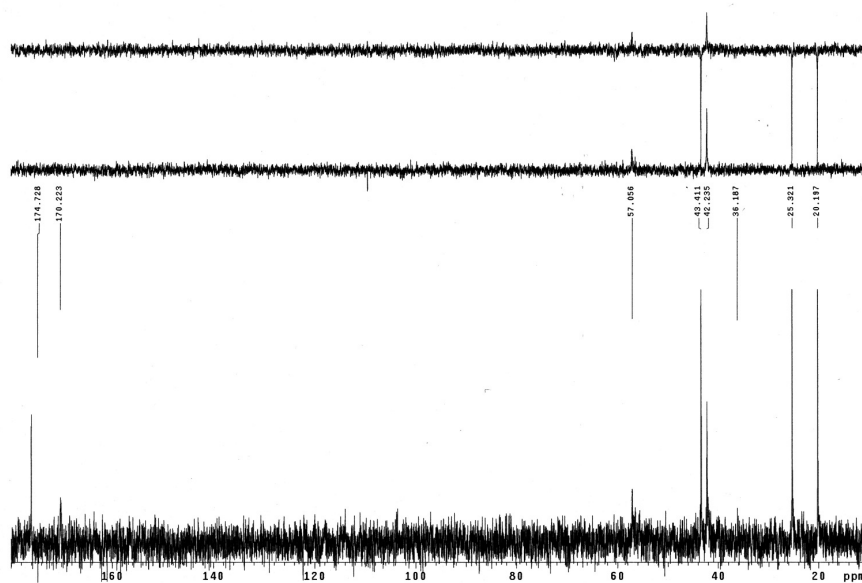
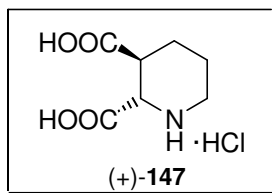
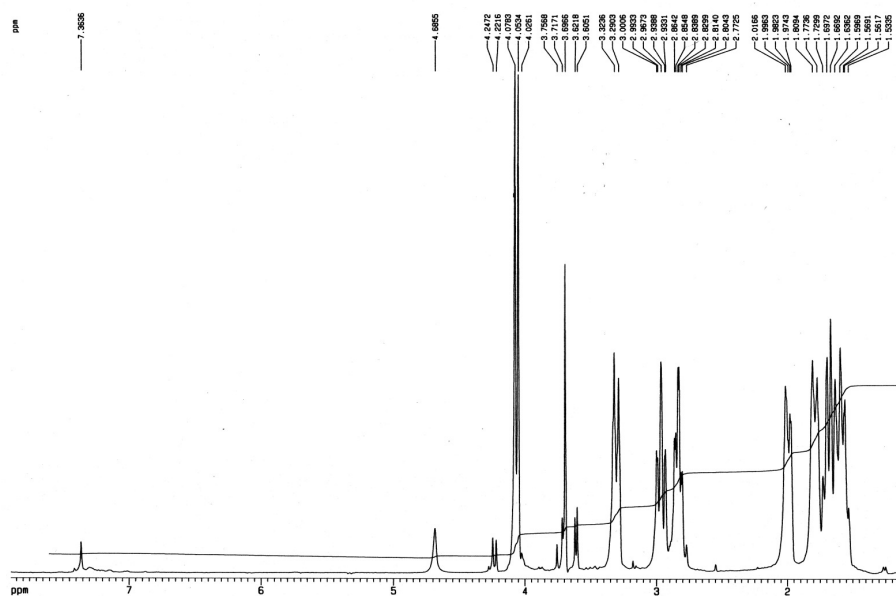
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (-)-145:



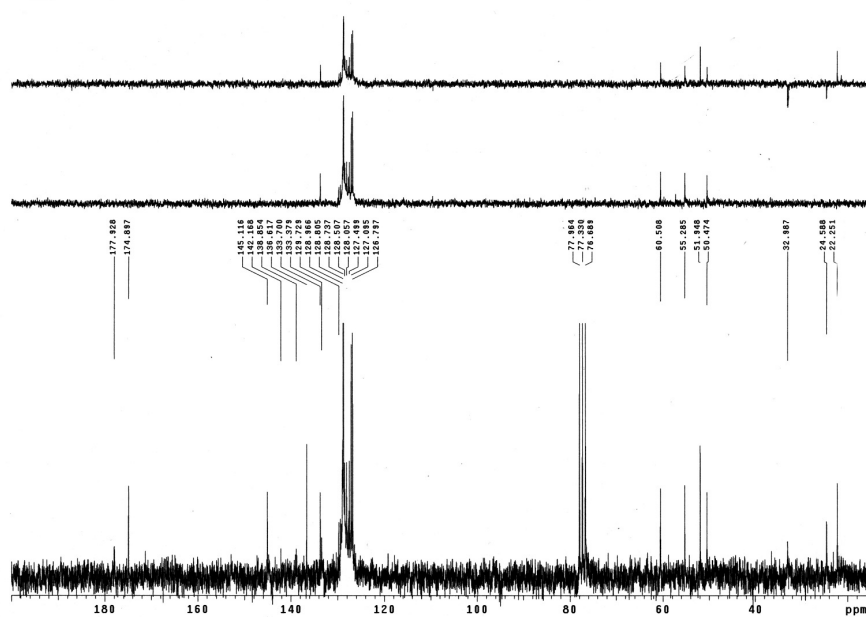
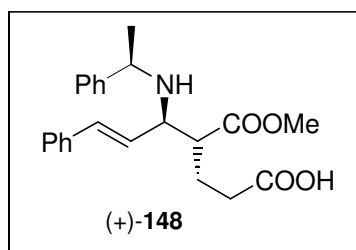
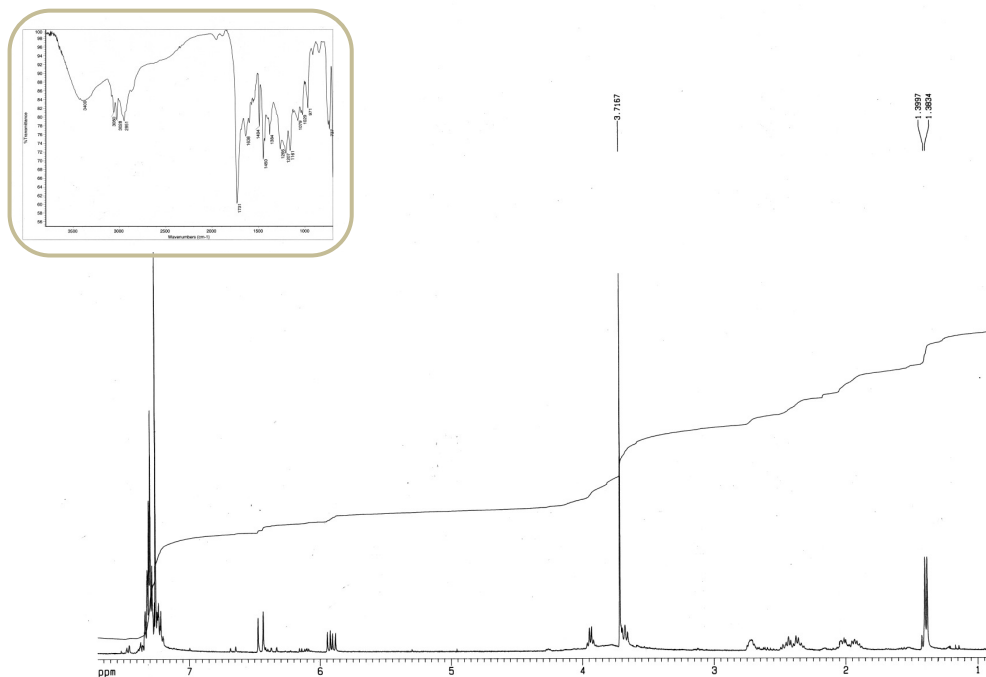
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-146:



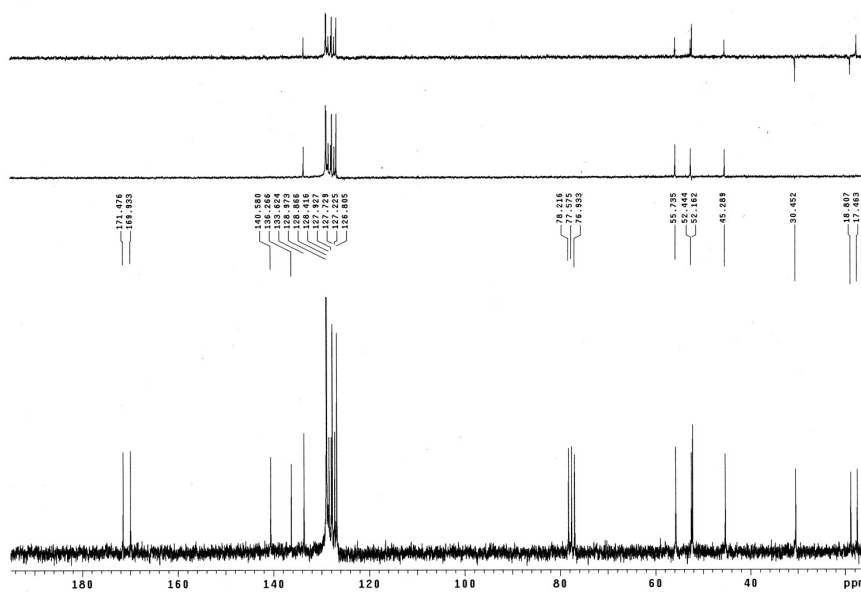
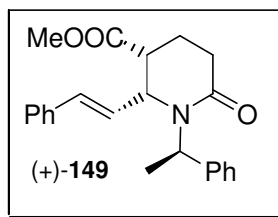
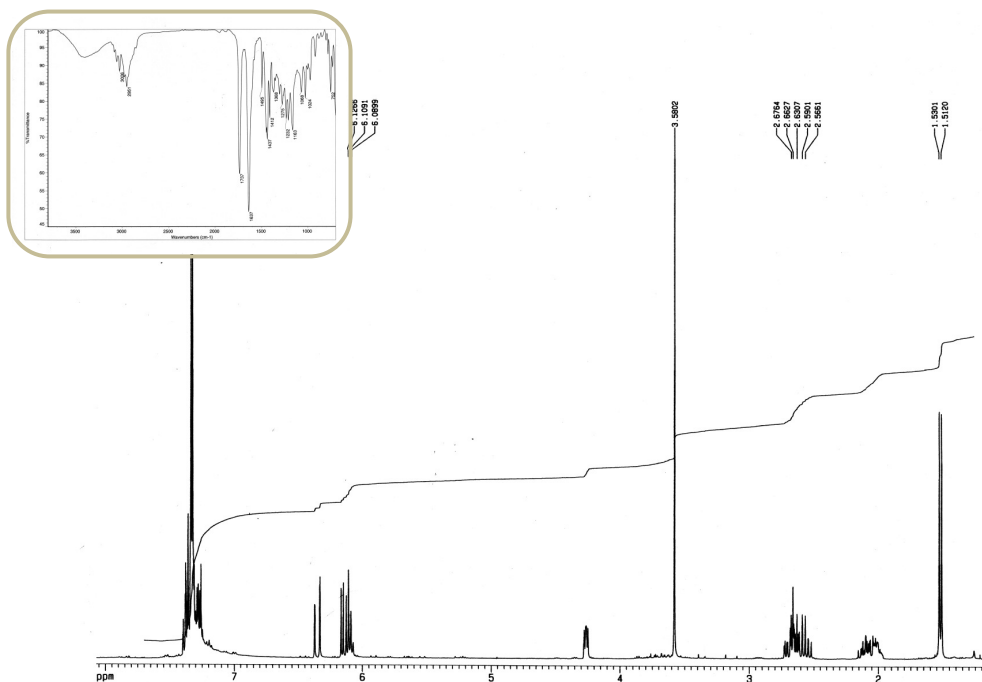
^1H y ^{13}C del compuesto (+)-147:



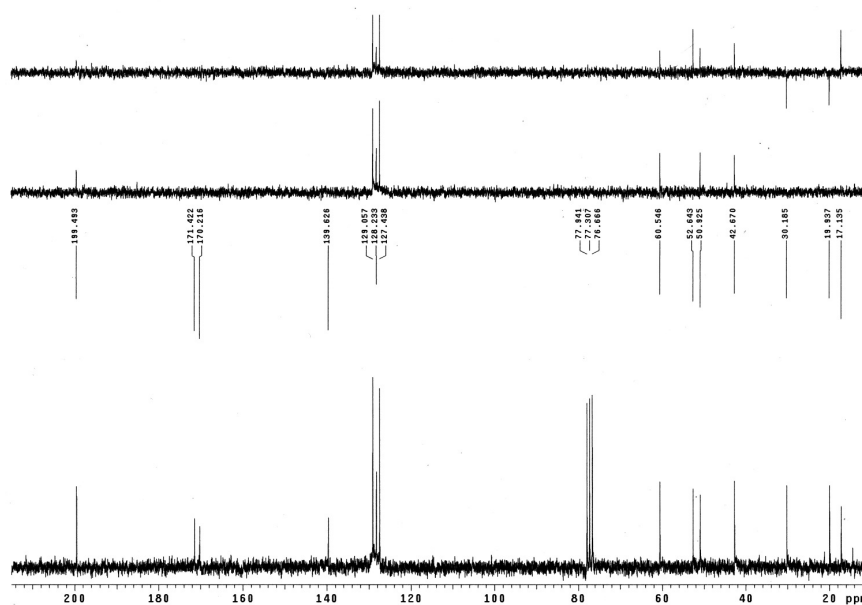
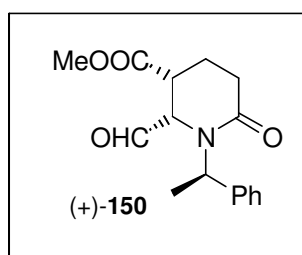
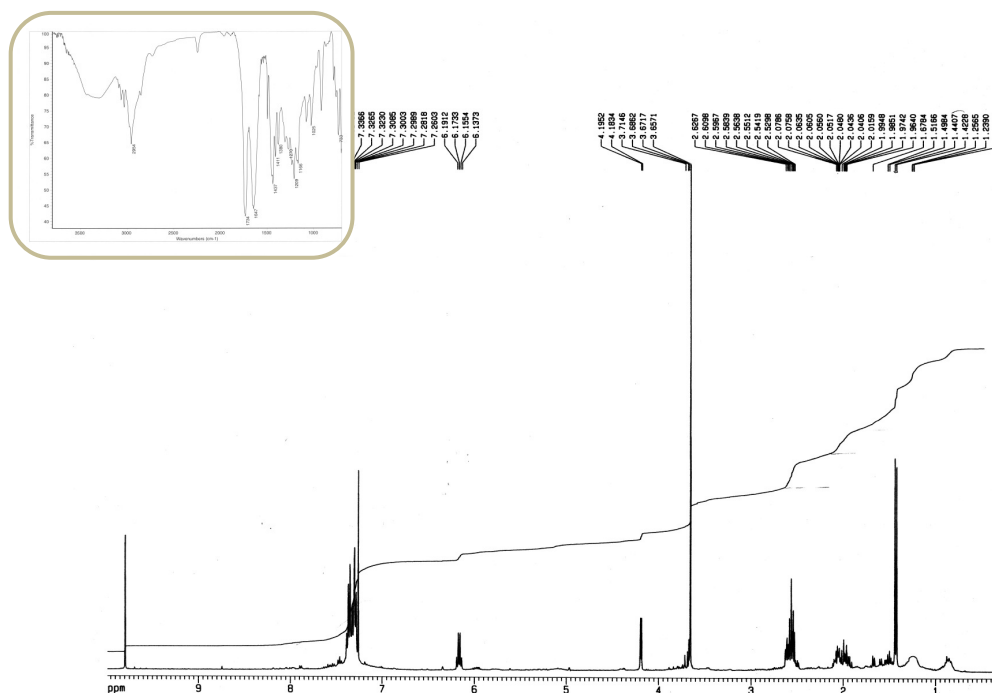
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-148:



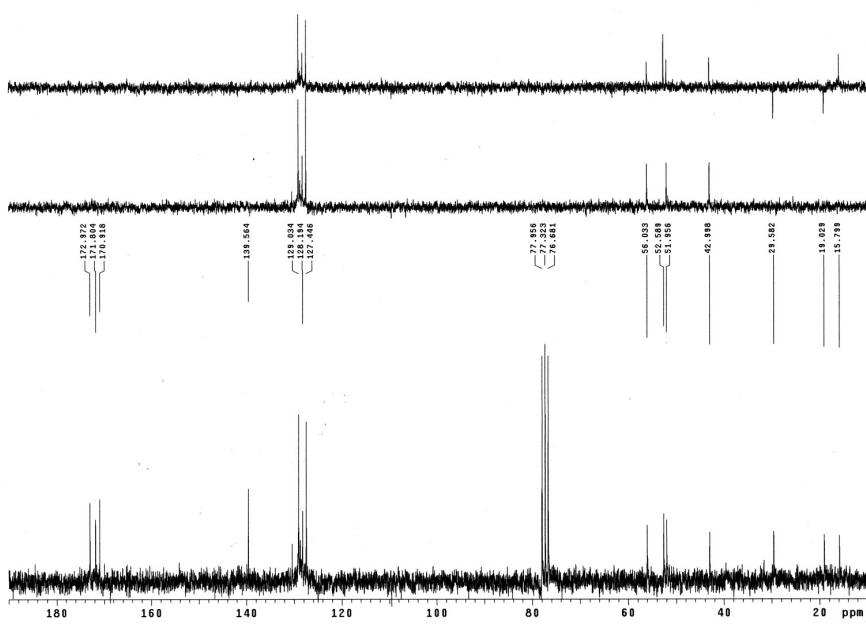
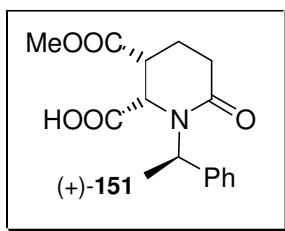
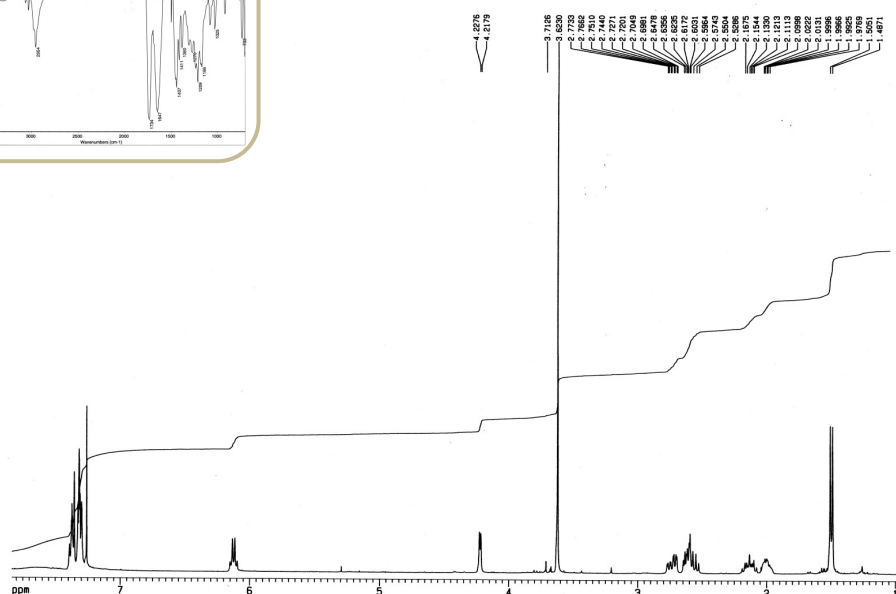
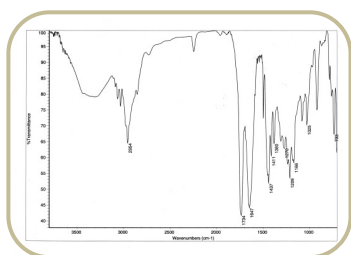
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-149:



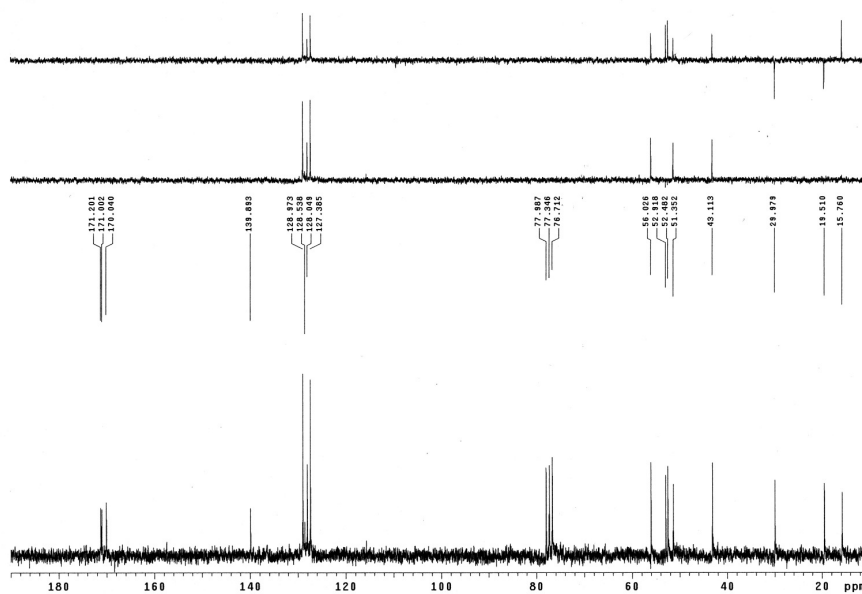
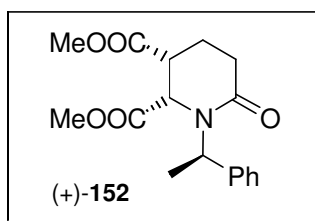
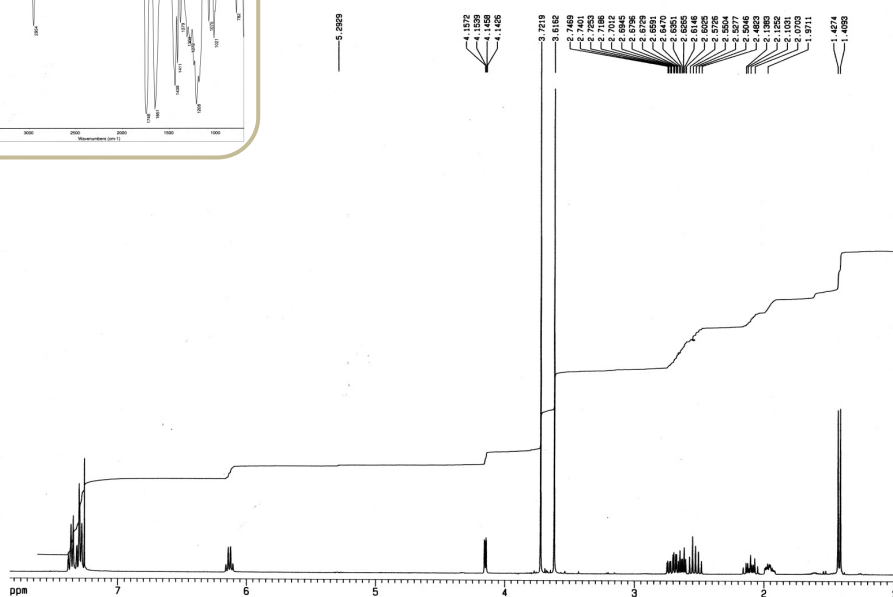
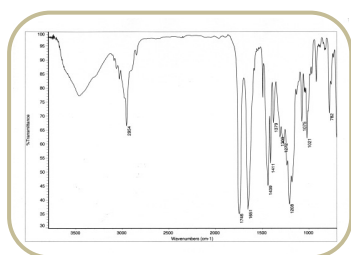
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-150:



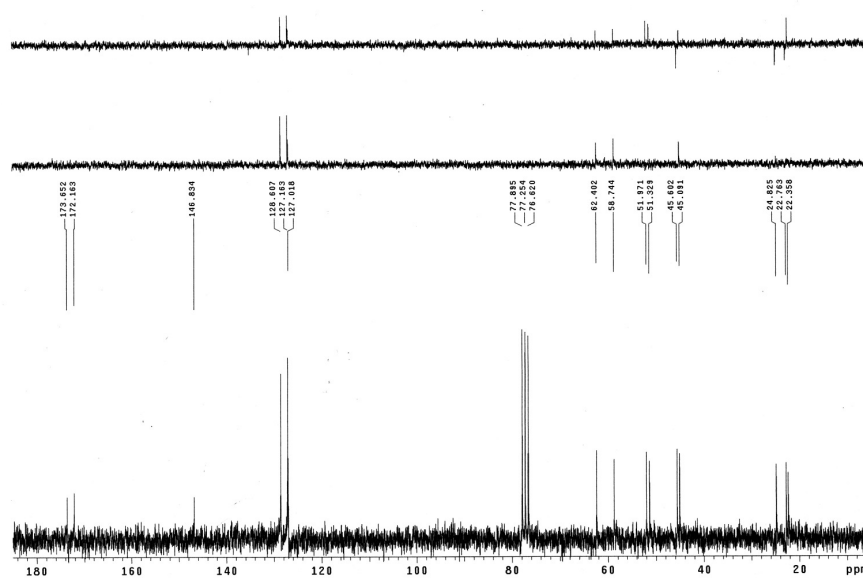
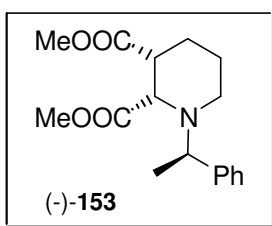
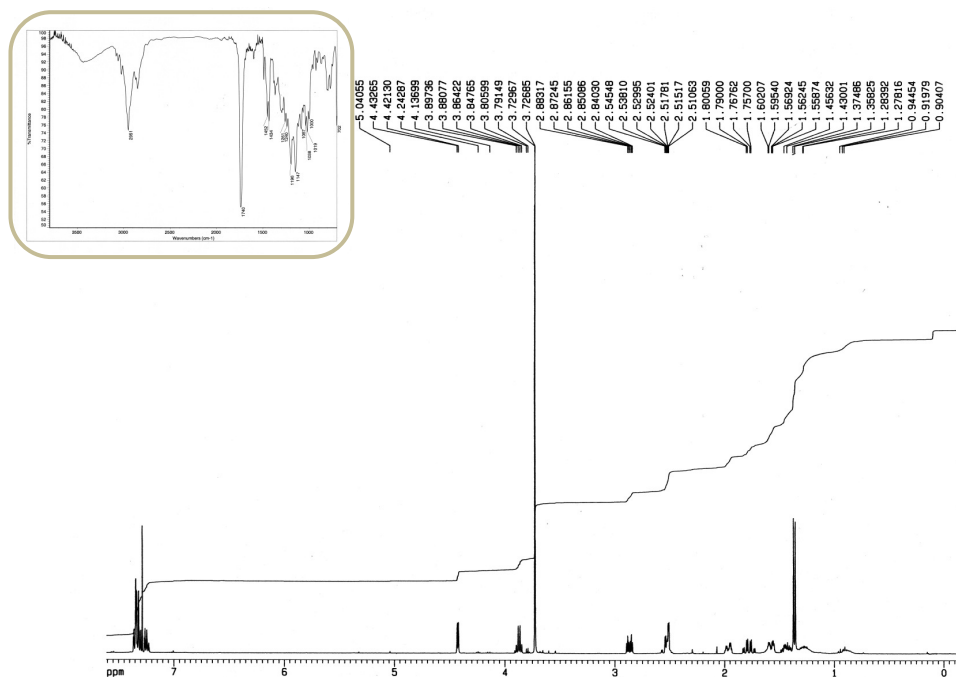
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-**151**:



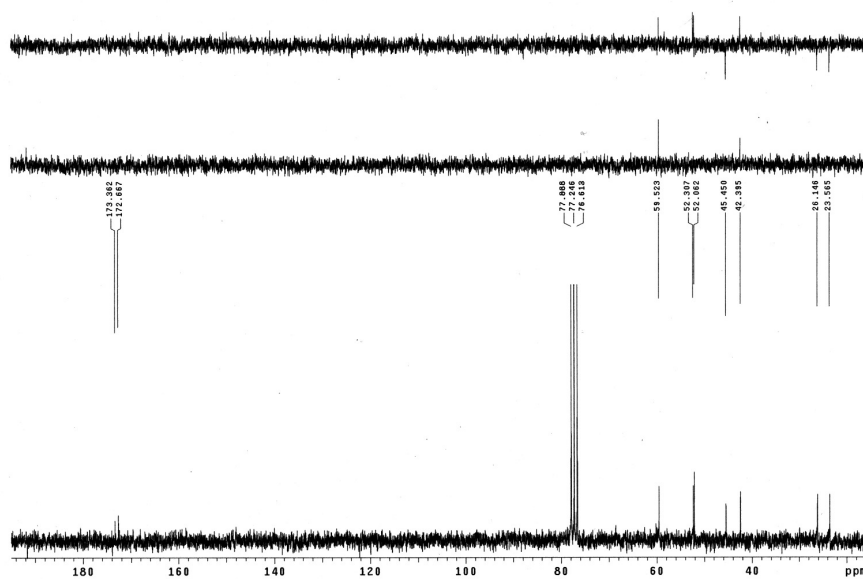
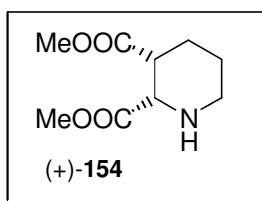
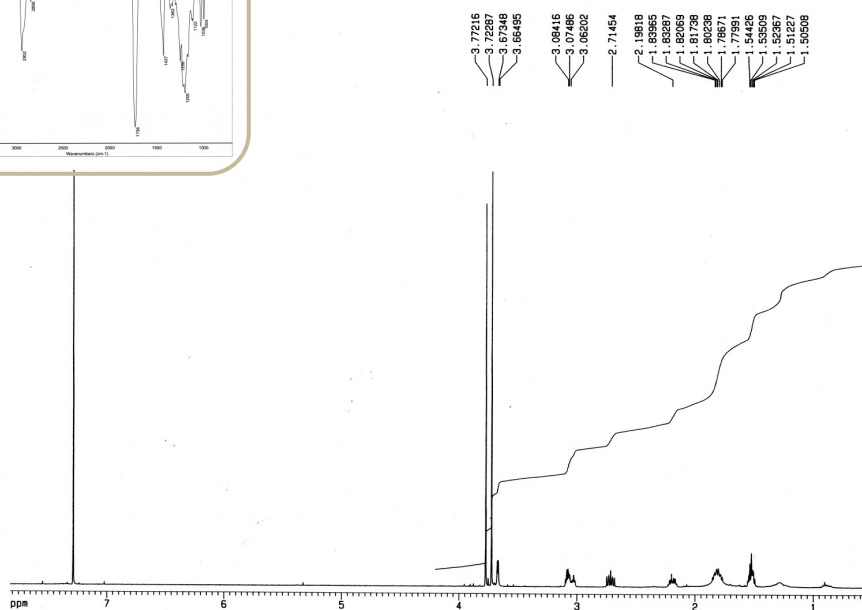
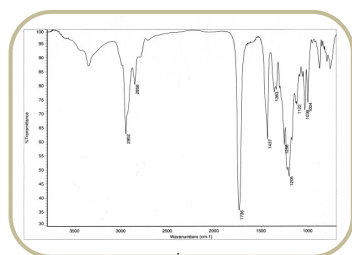
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-152:



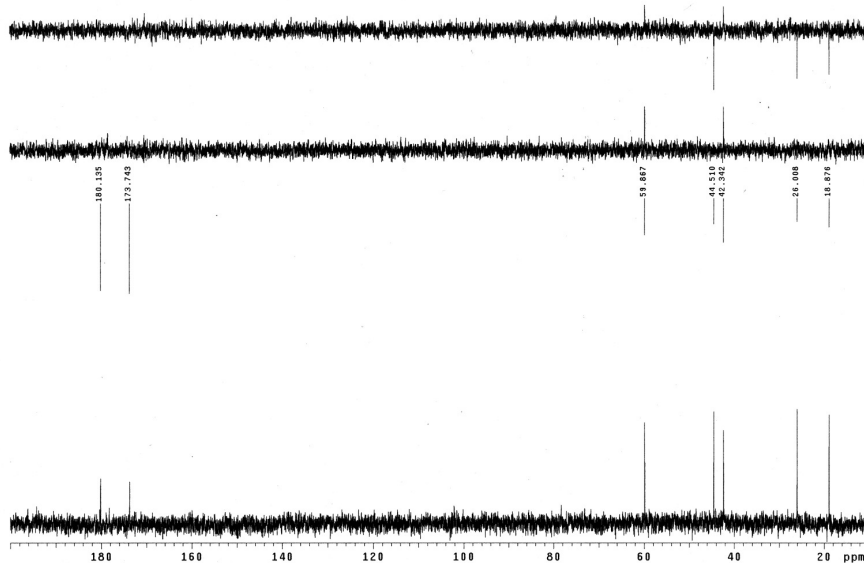
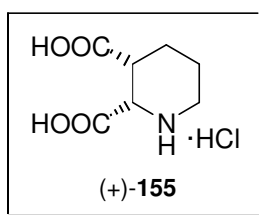
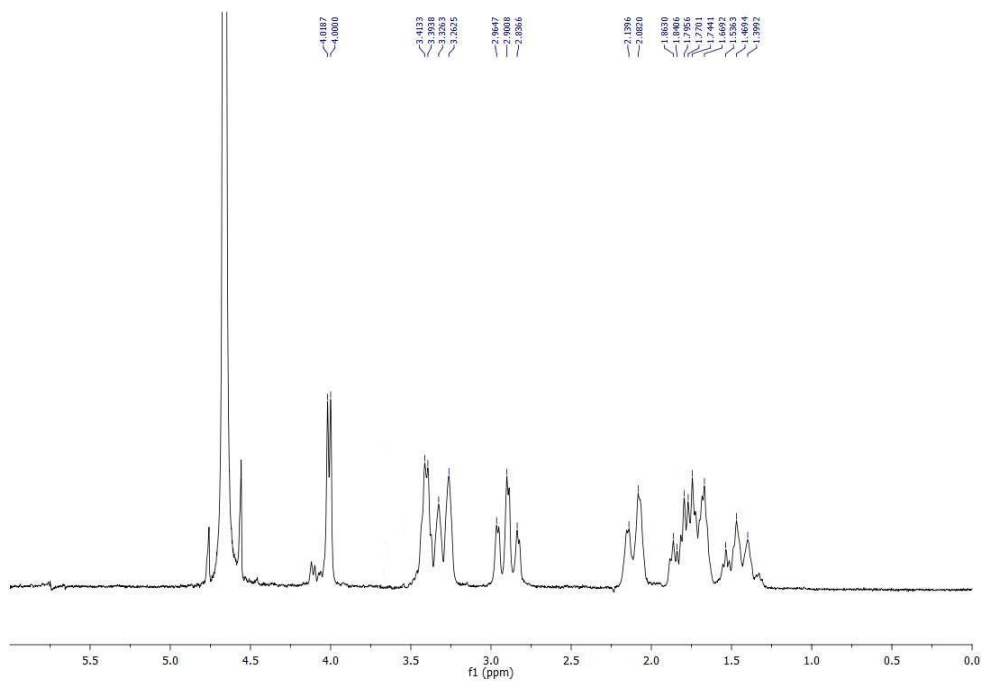
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (-)-153:



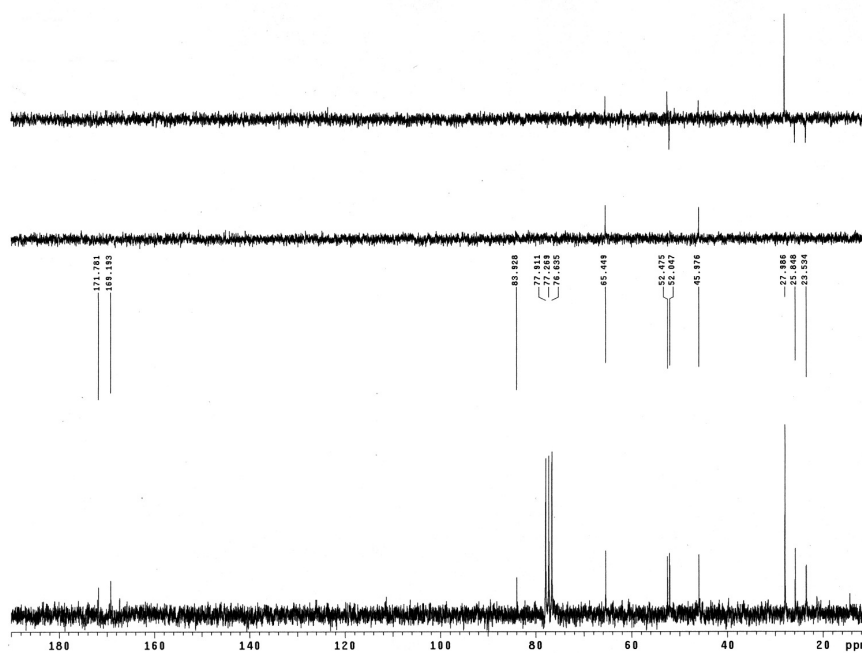
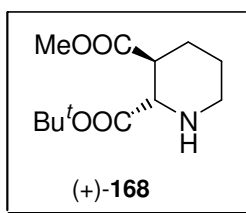
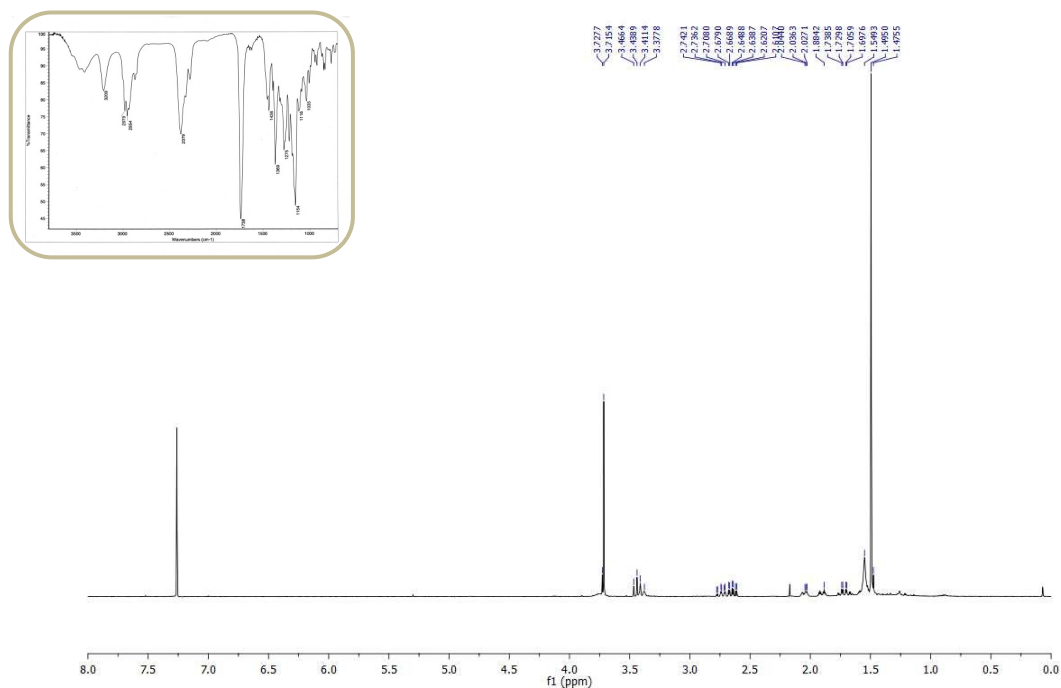
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-154:



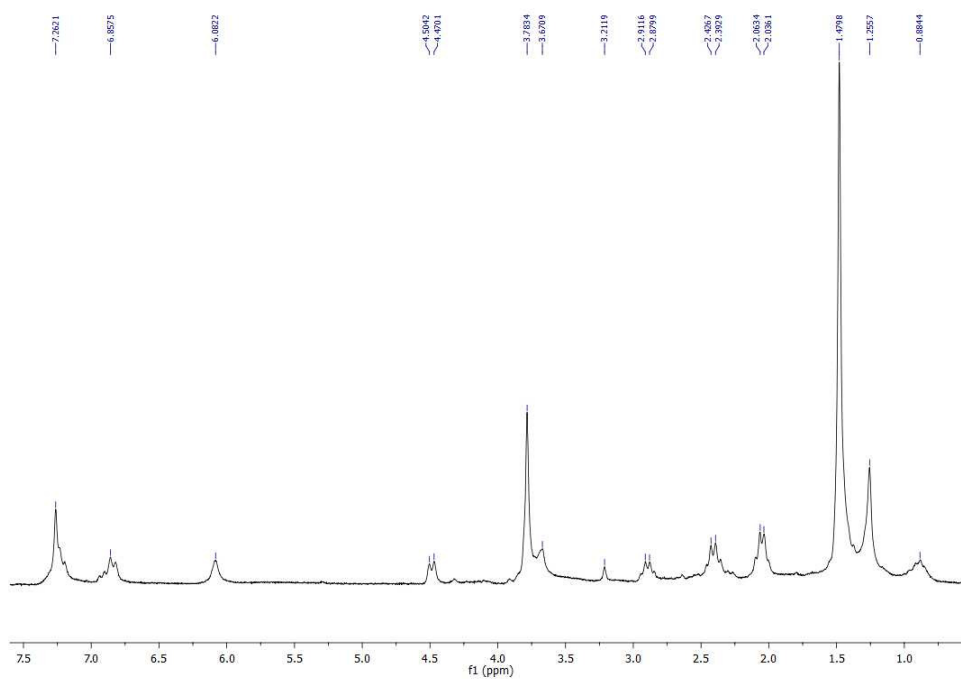
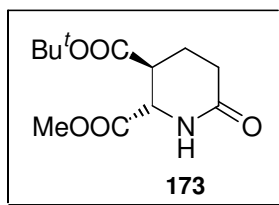
^1H y ^{13}C del compuesto (+)-**155**:



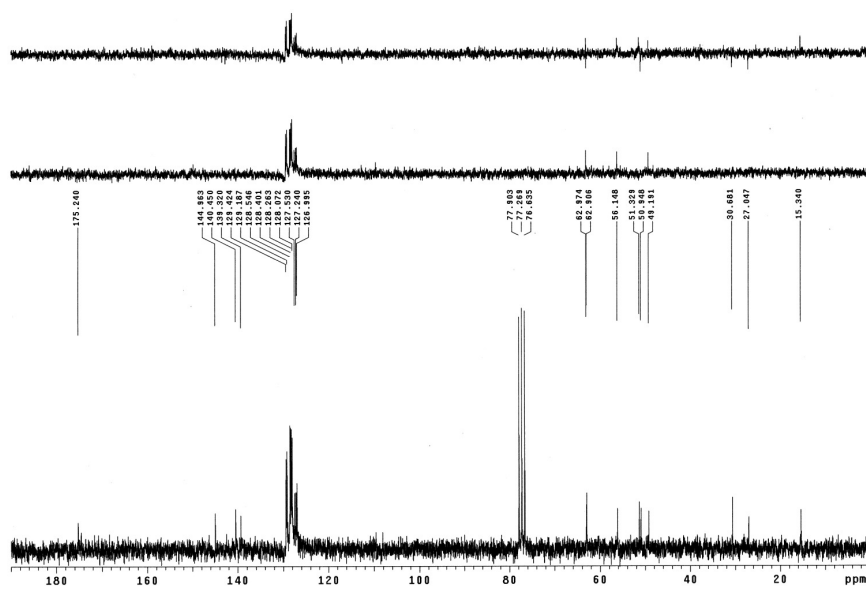
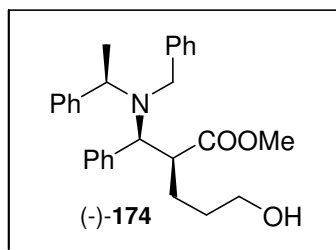
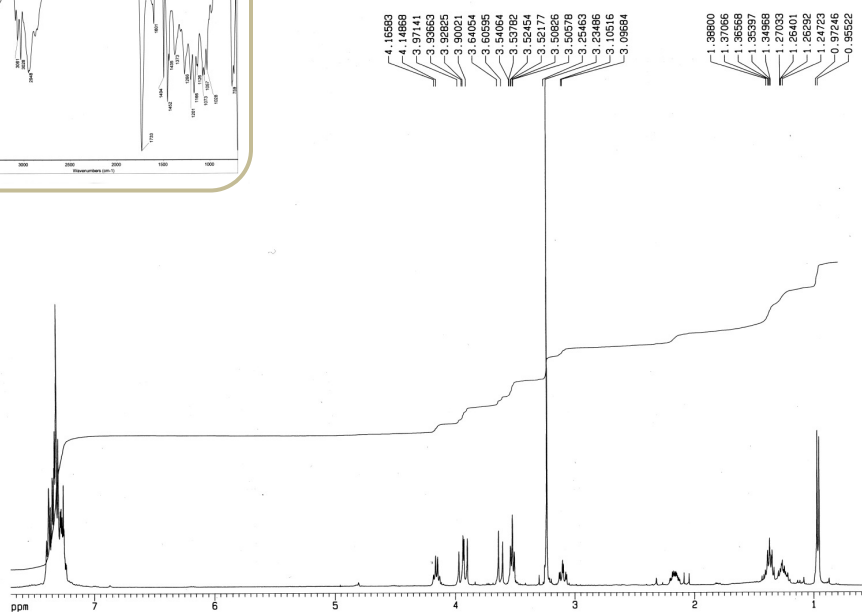
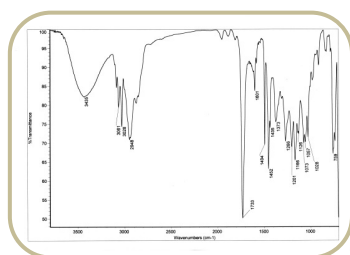
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-168:



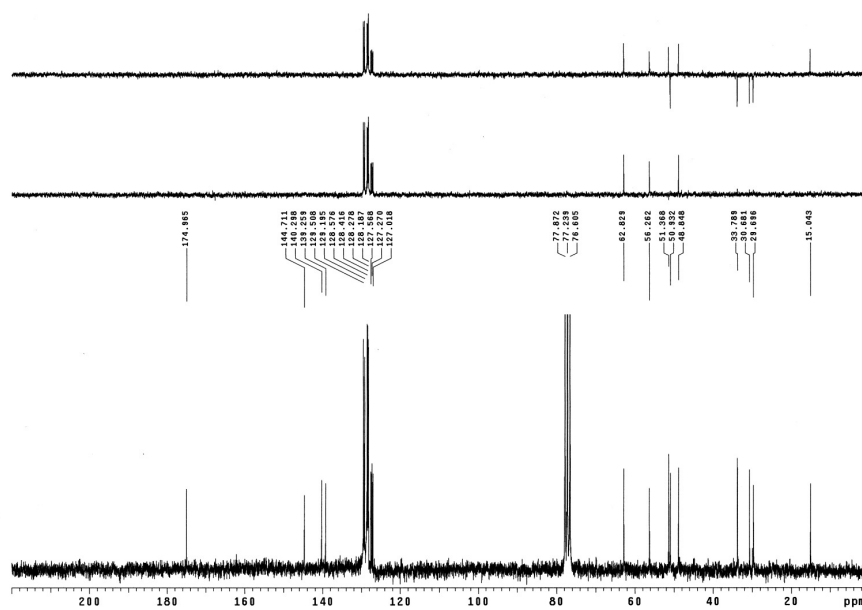
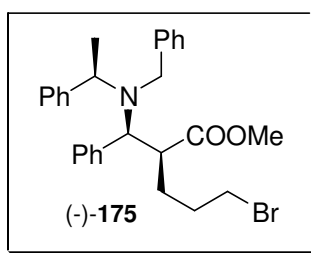
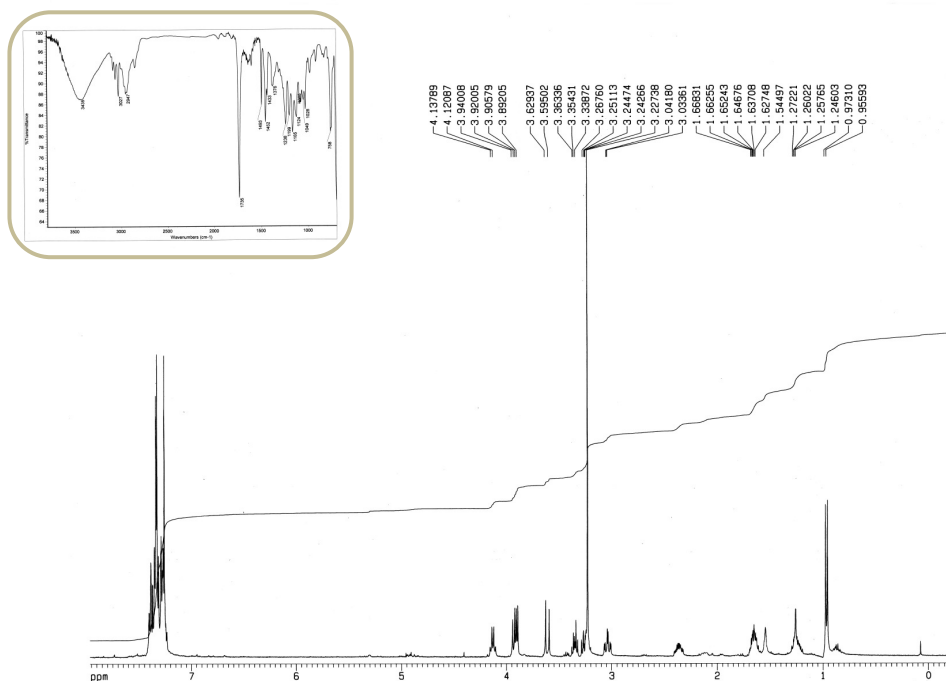
^1H del compuesto **173**:



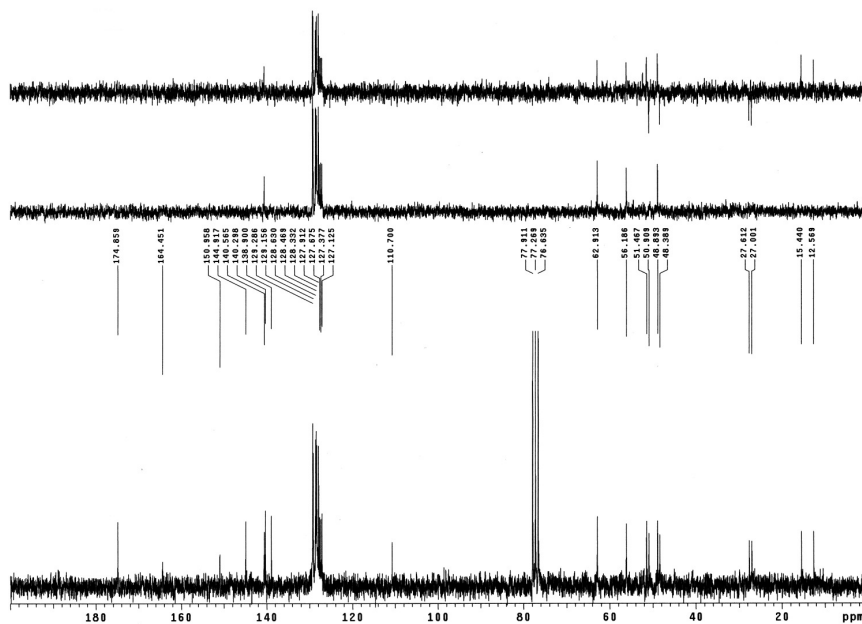
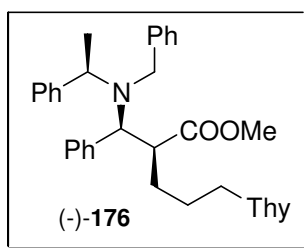
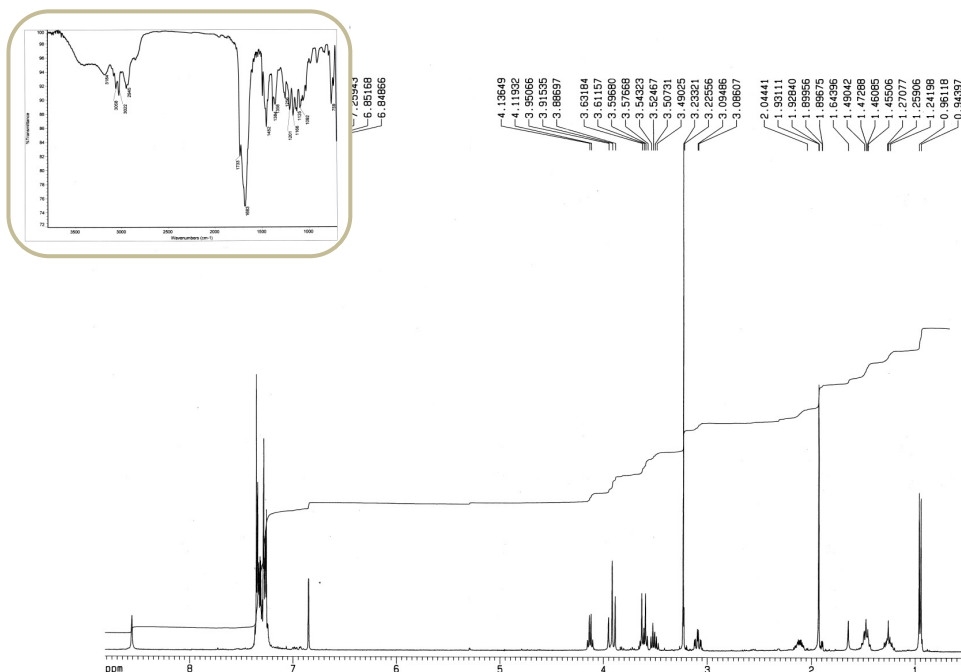
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (-)-174:



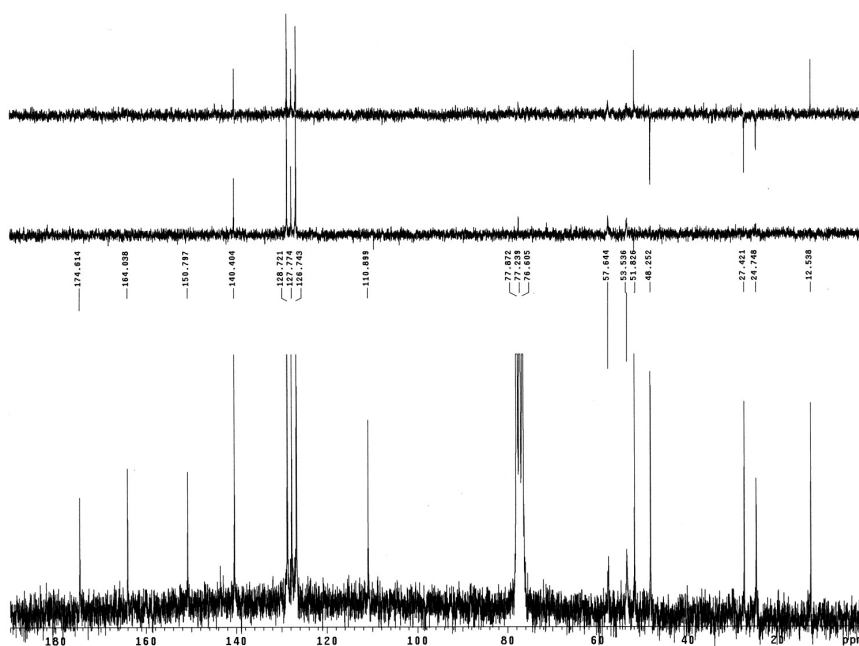
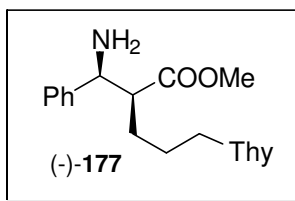
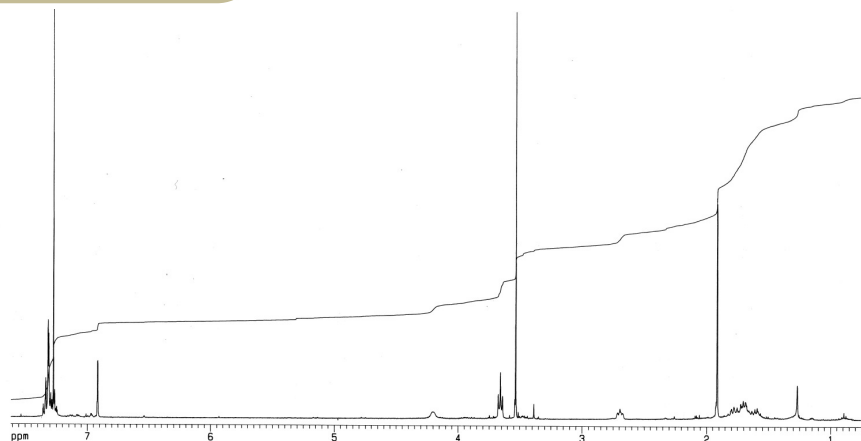
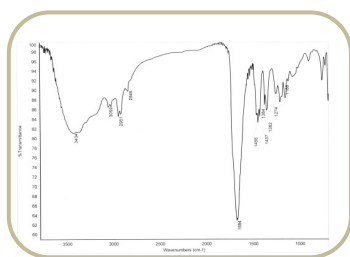
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (-)-175:



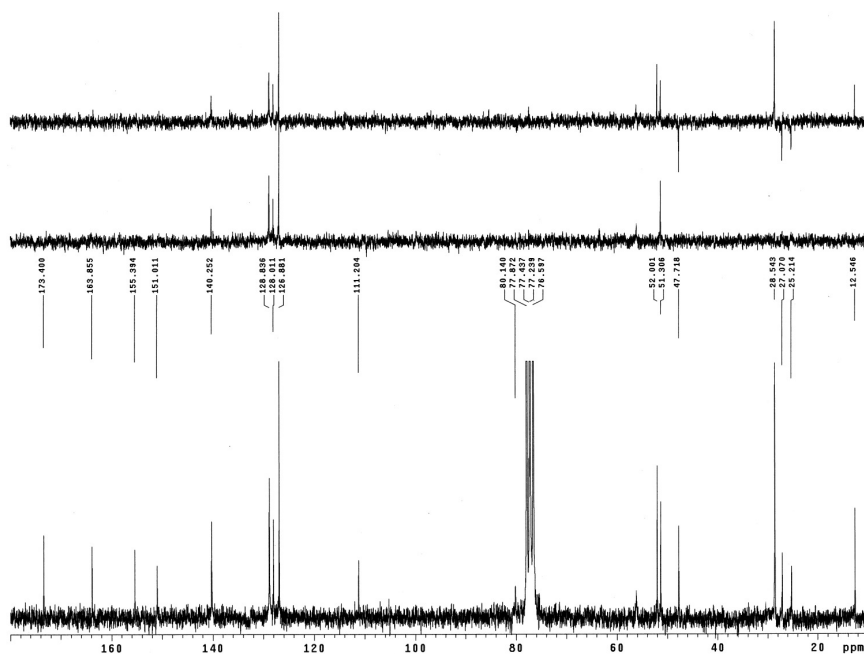
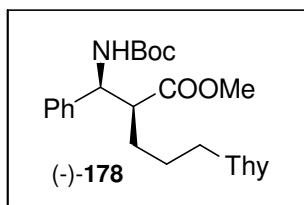
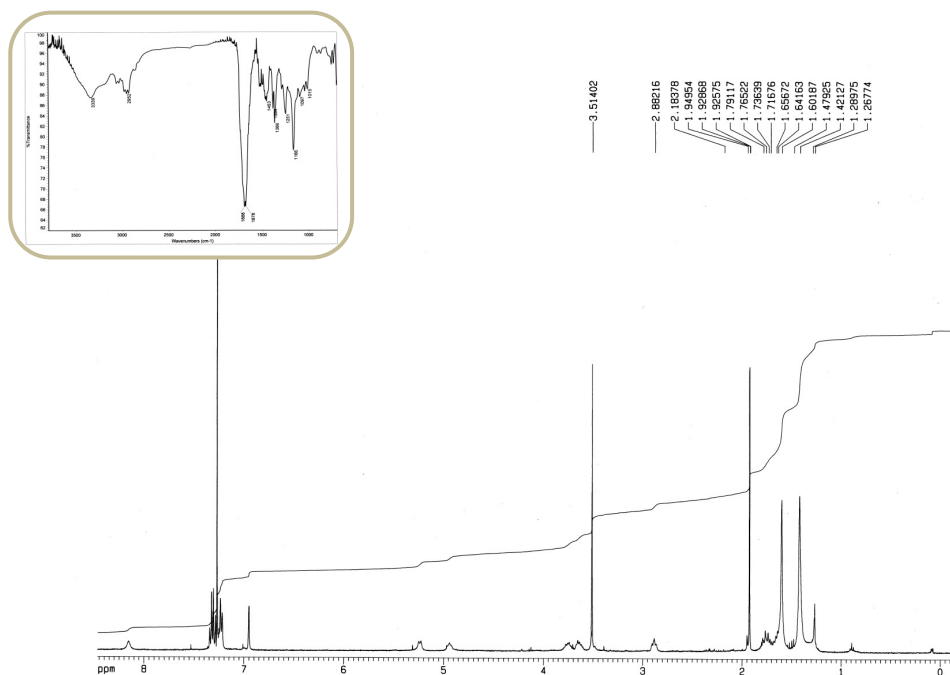
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (-)-176:



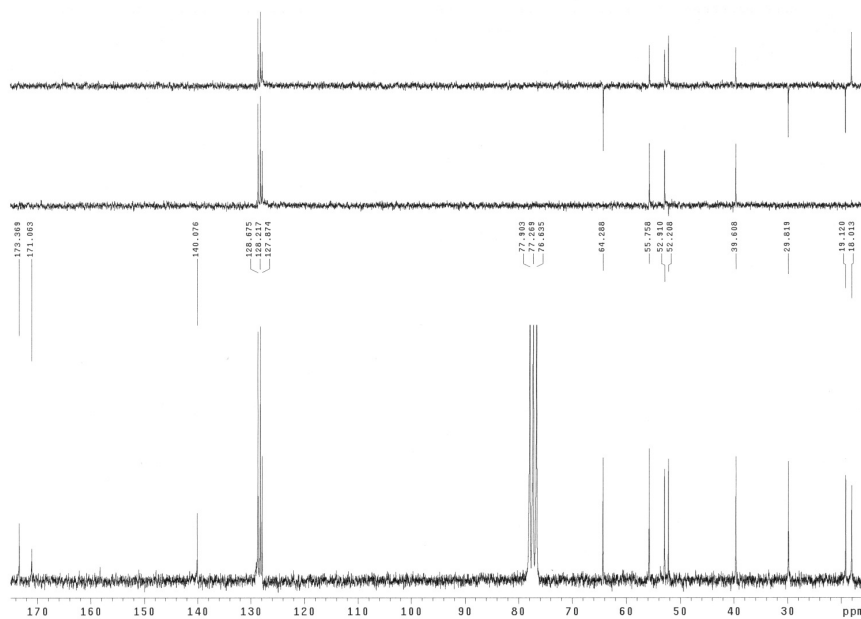
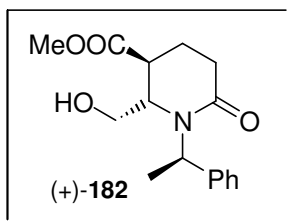
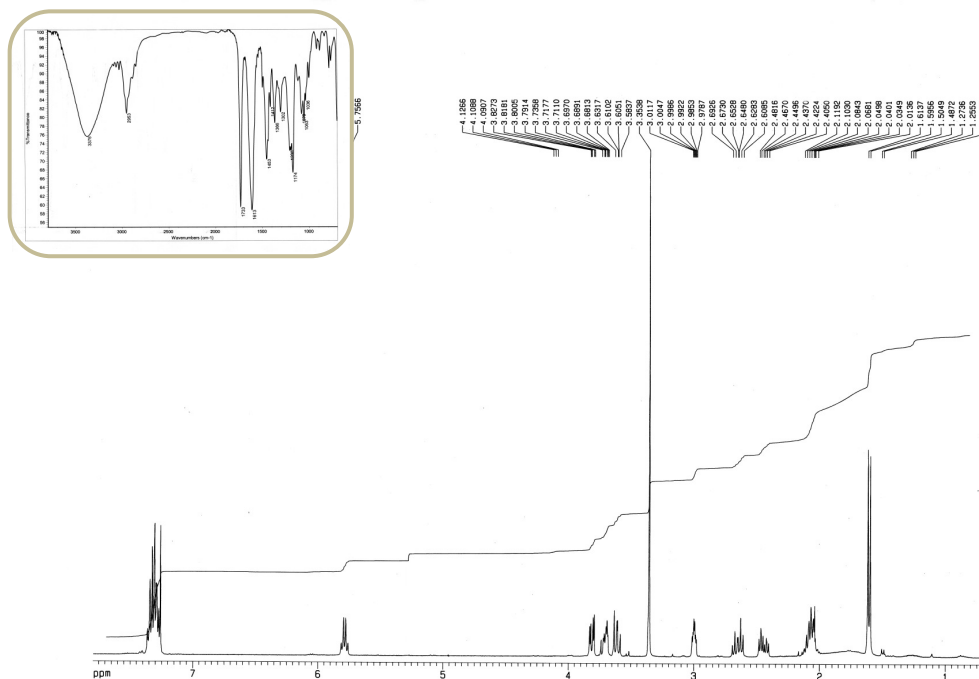
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (-)-177:



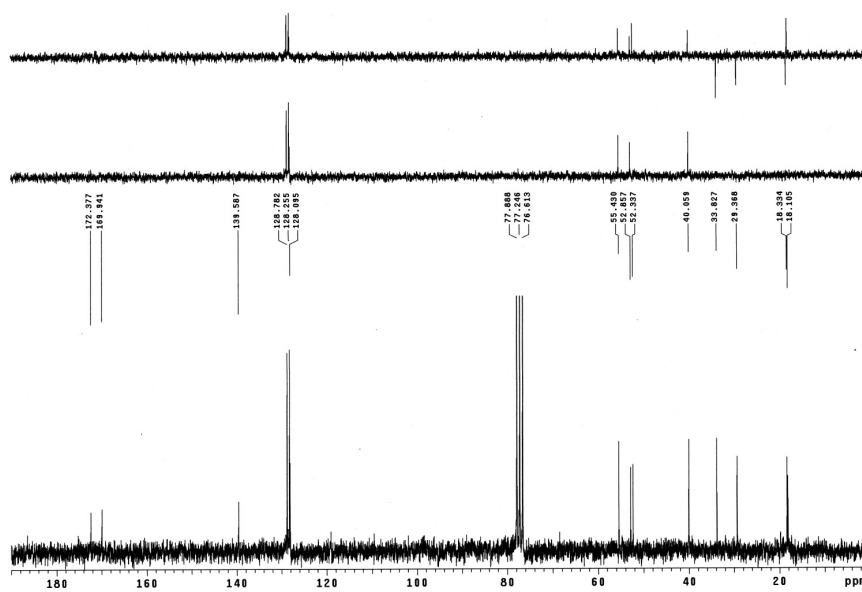
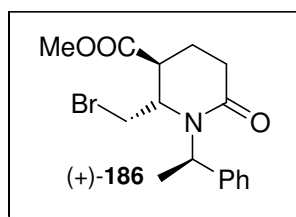
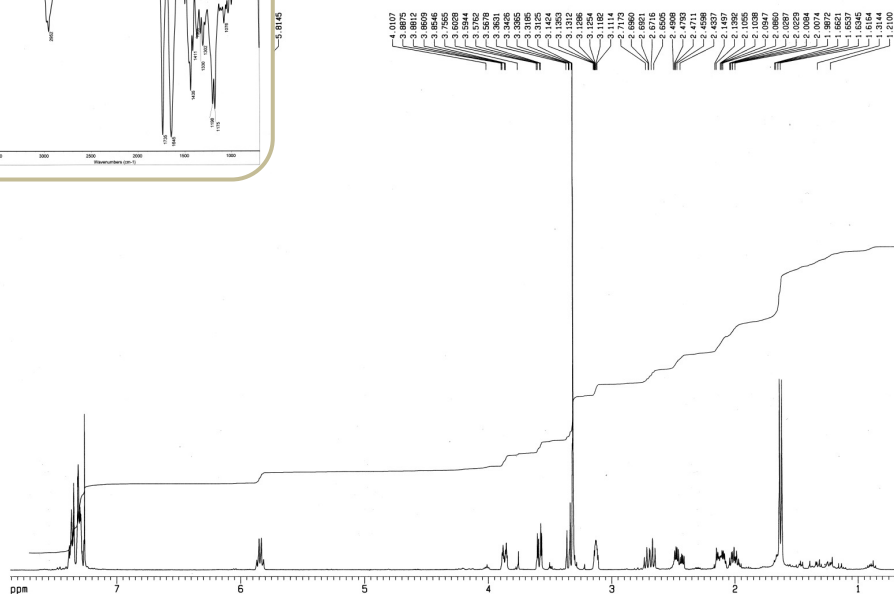
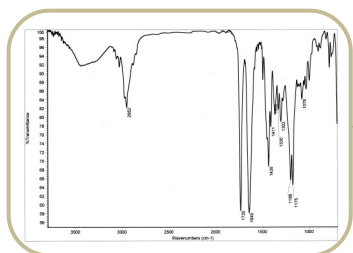
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (-)-178:



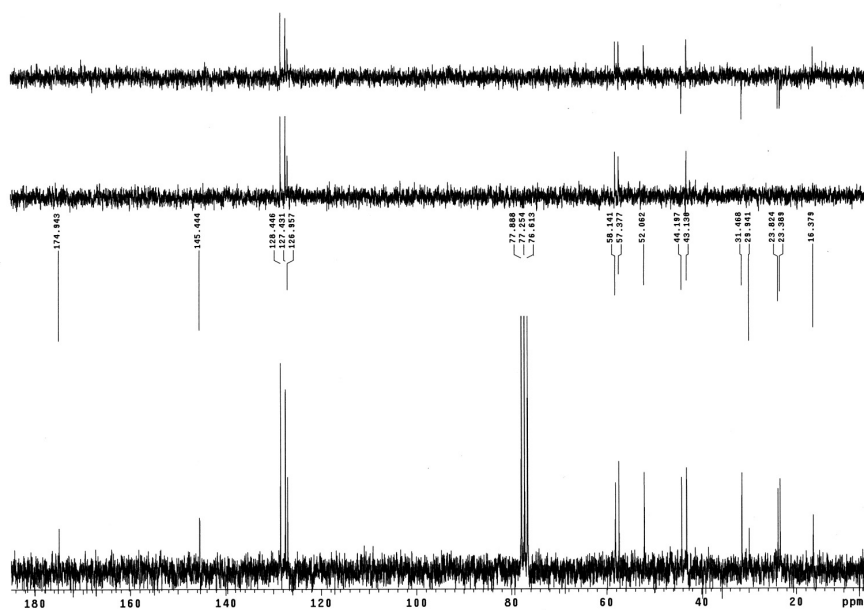
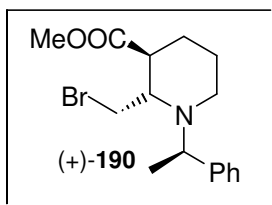
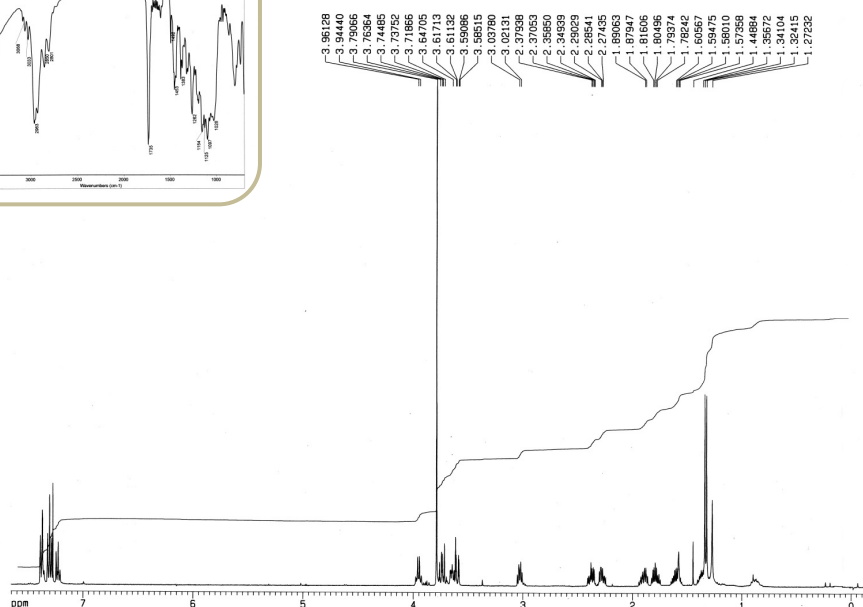
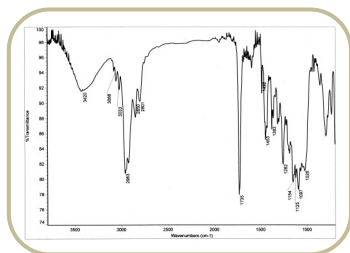
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-**182**:



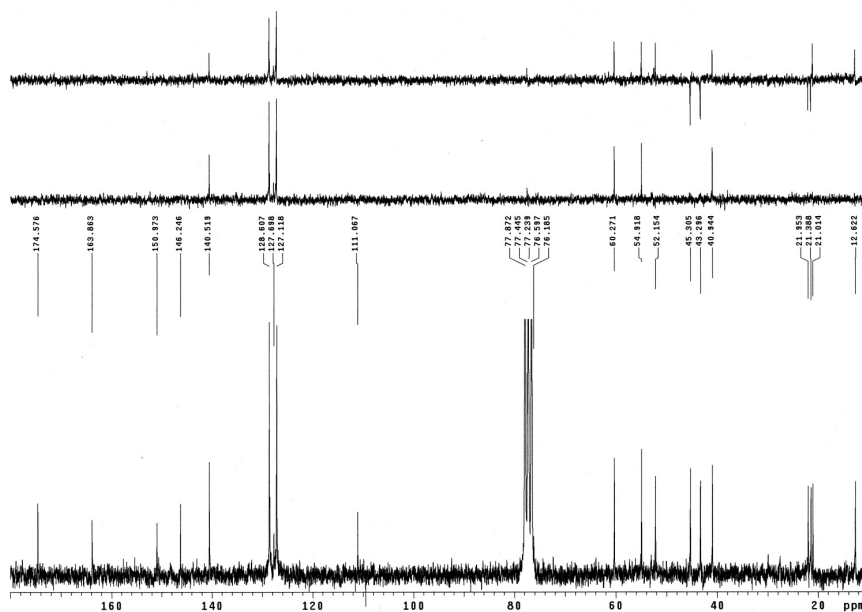
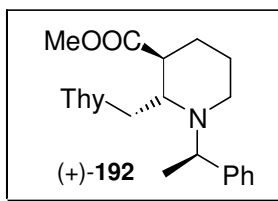
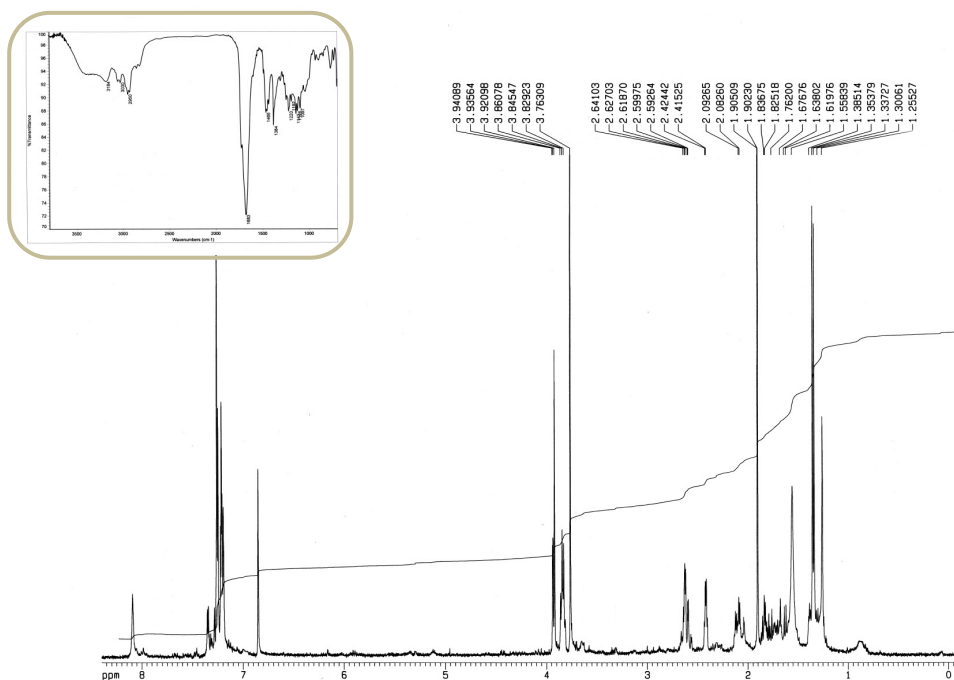
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-186:



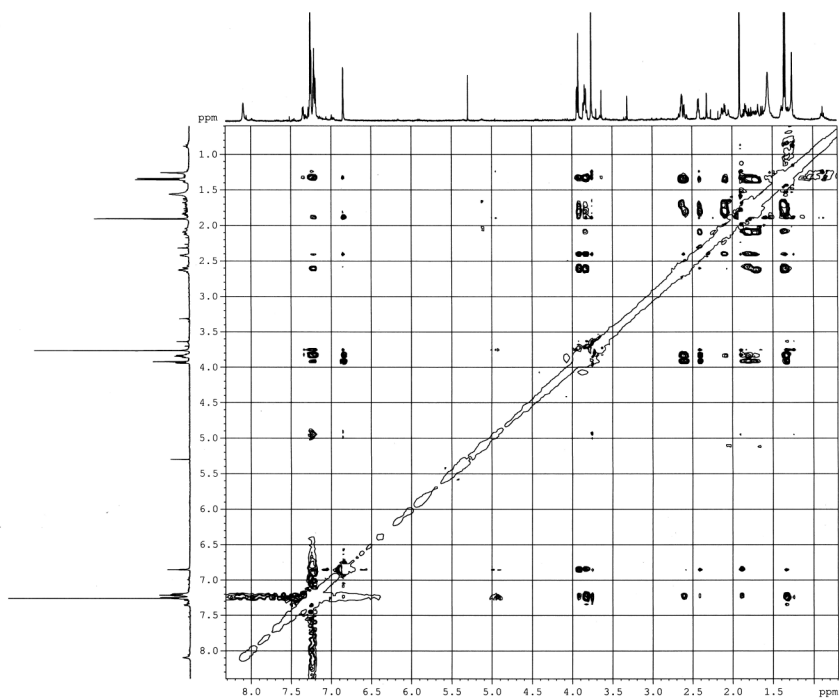
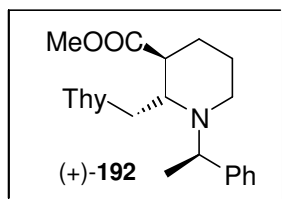
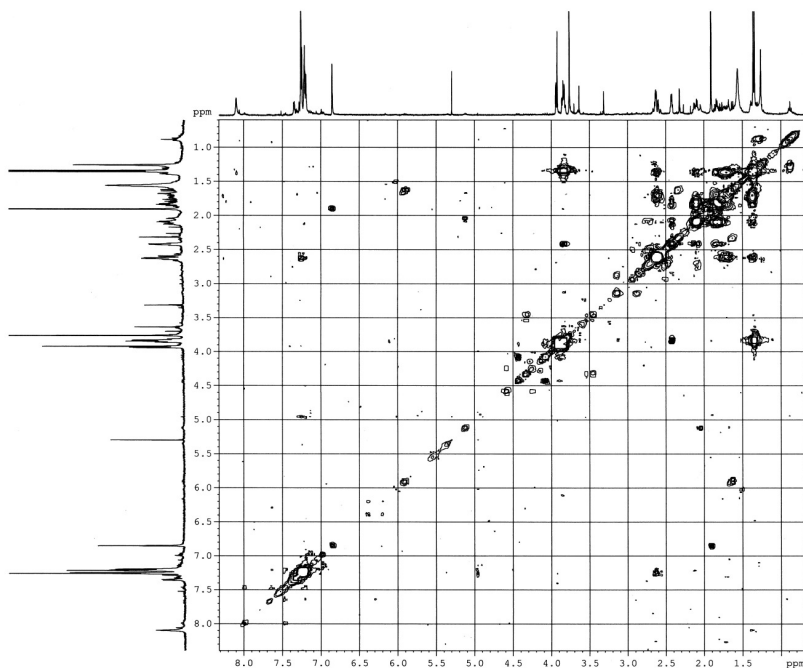
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-190:



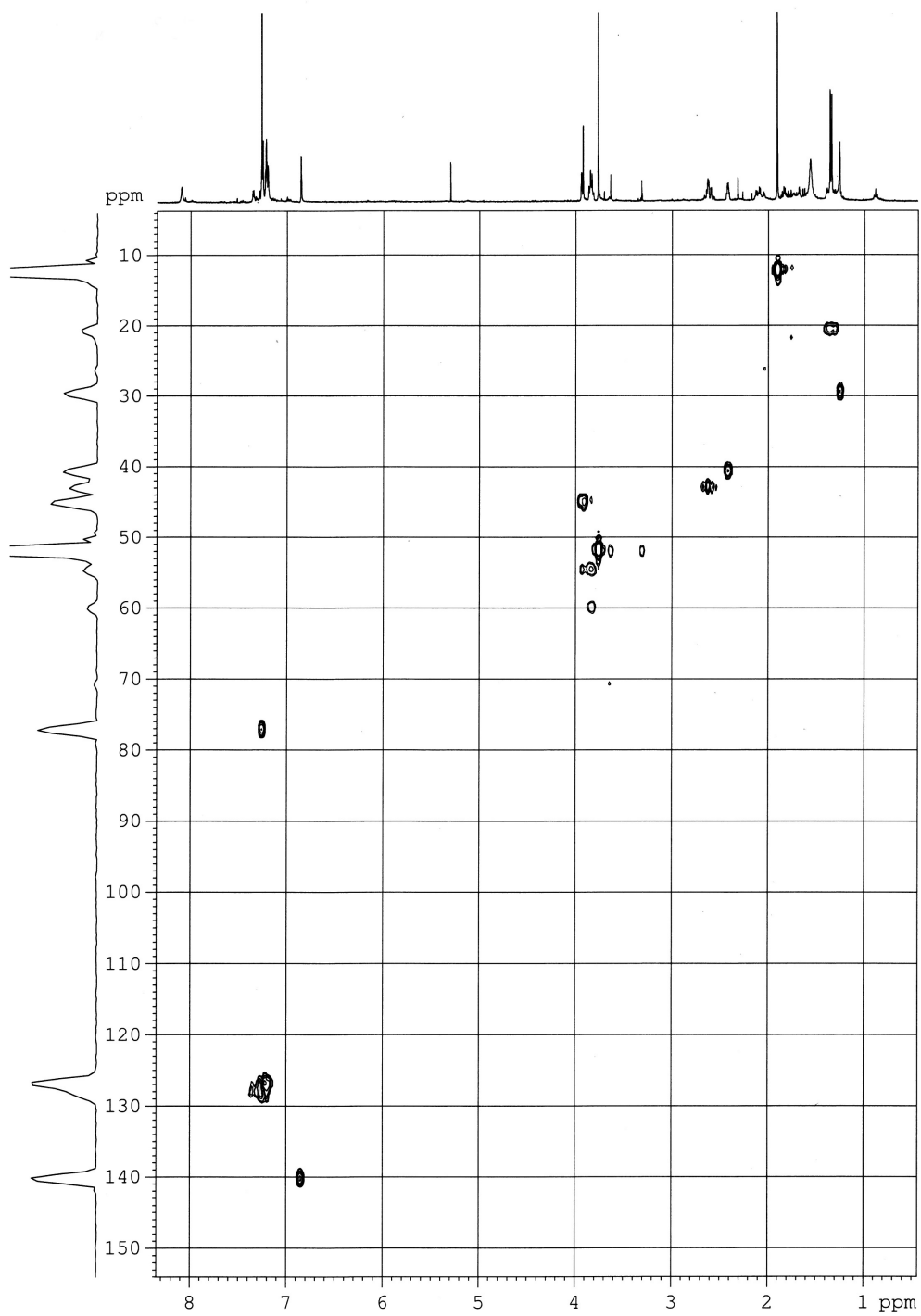
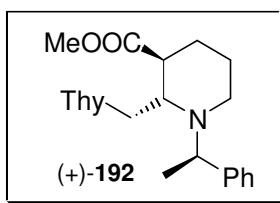
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-192:



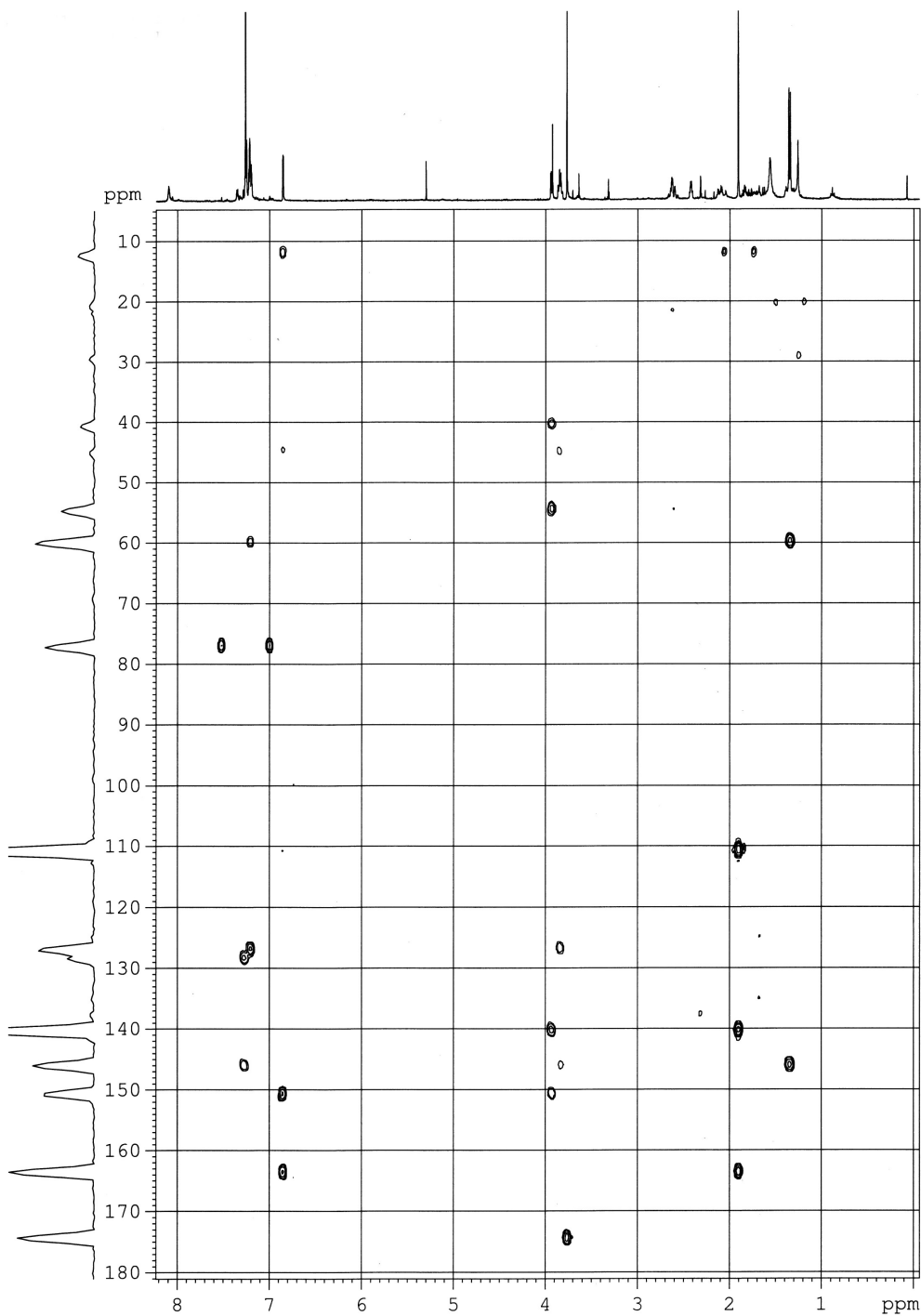
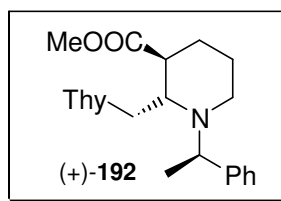
COSY y ROESY del compuesto (+)-192:



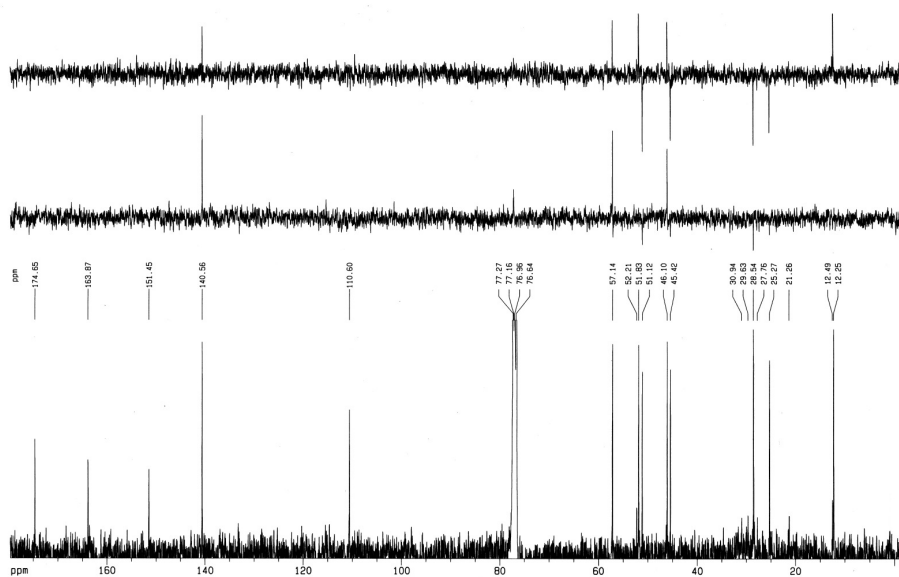
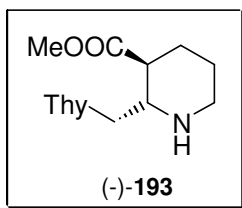
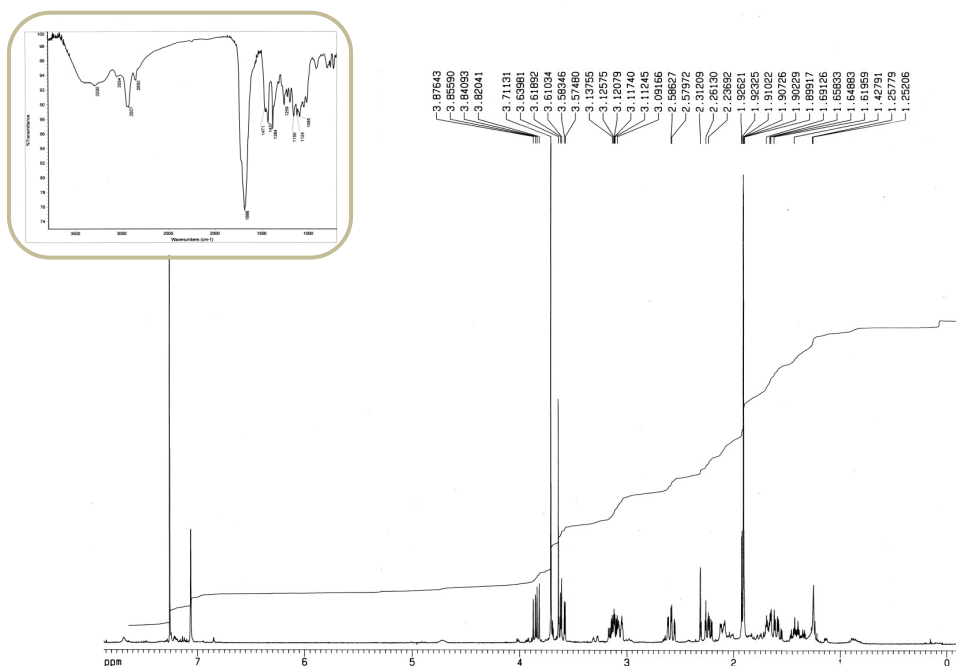
HMQC del compuesto (+)-192:



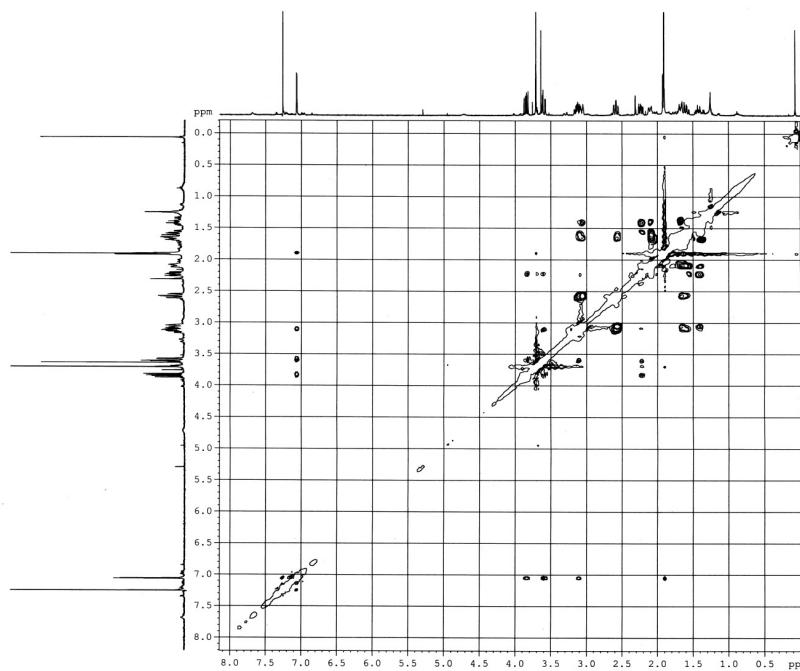
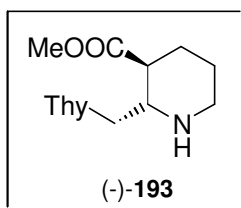
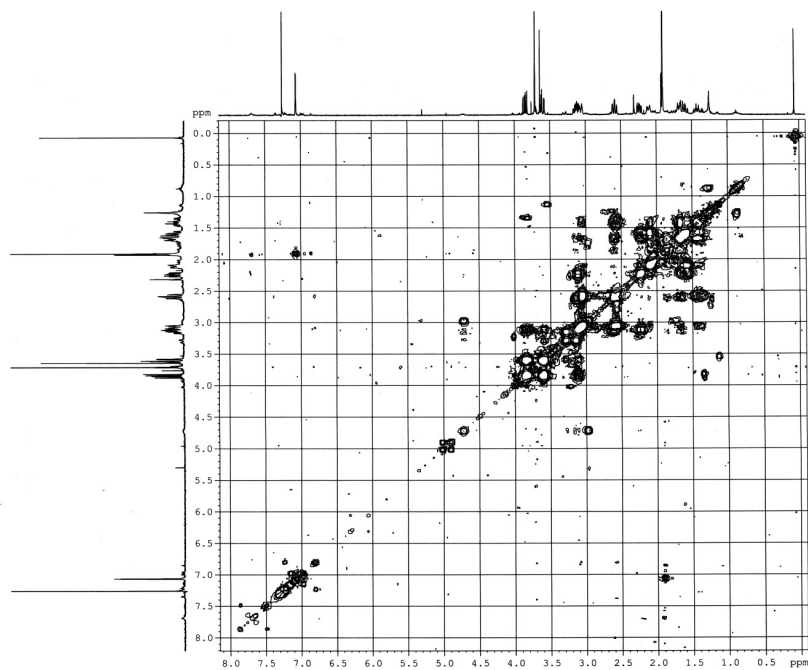
HMBC del compuesto (+)-192:



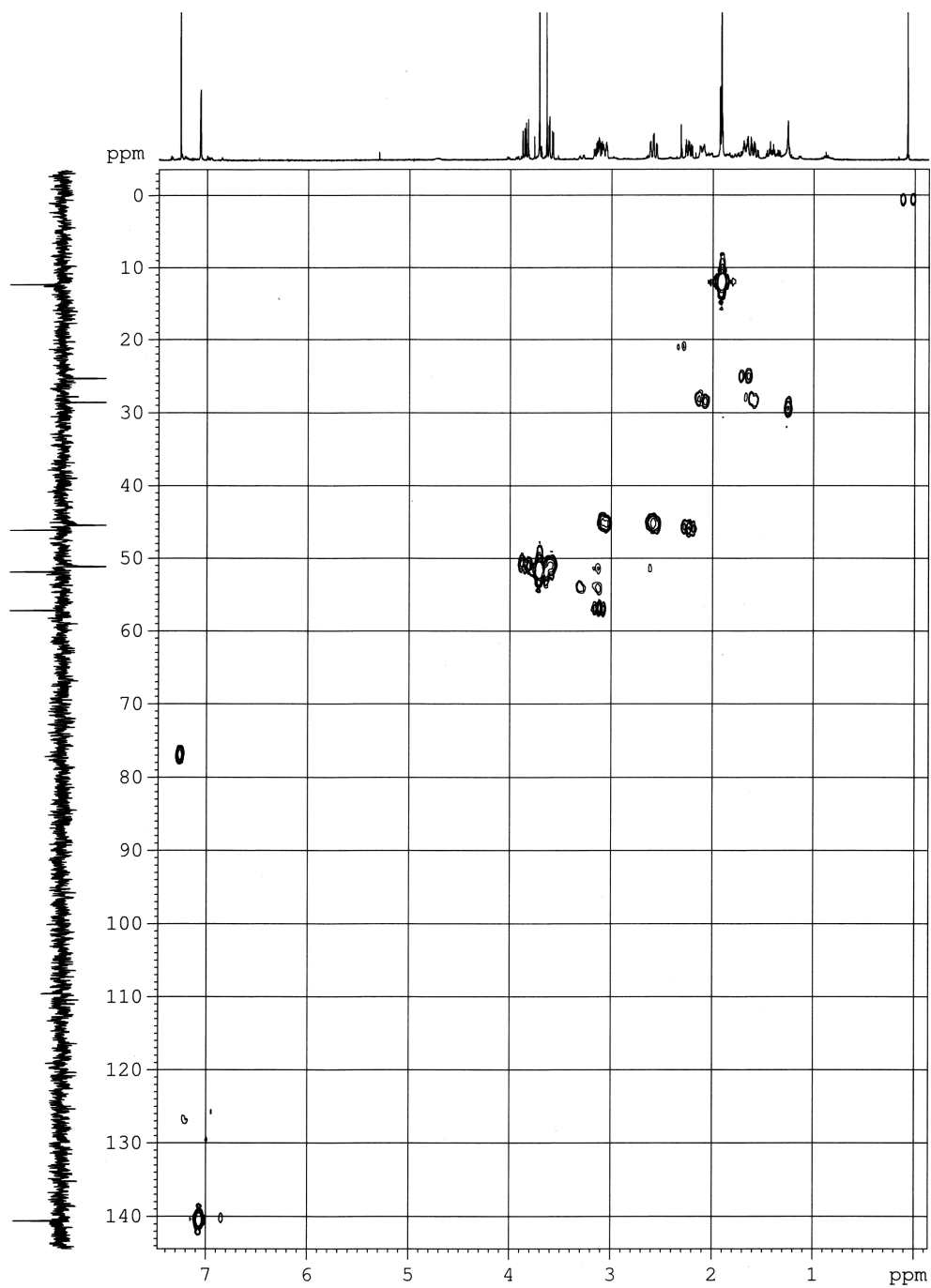
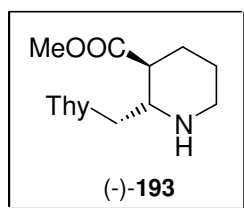
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (-)-193:



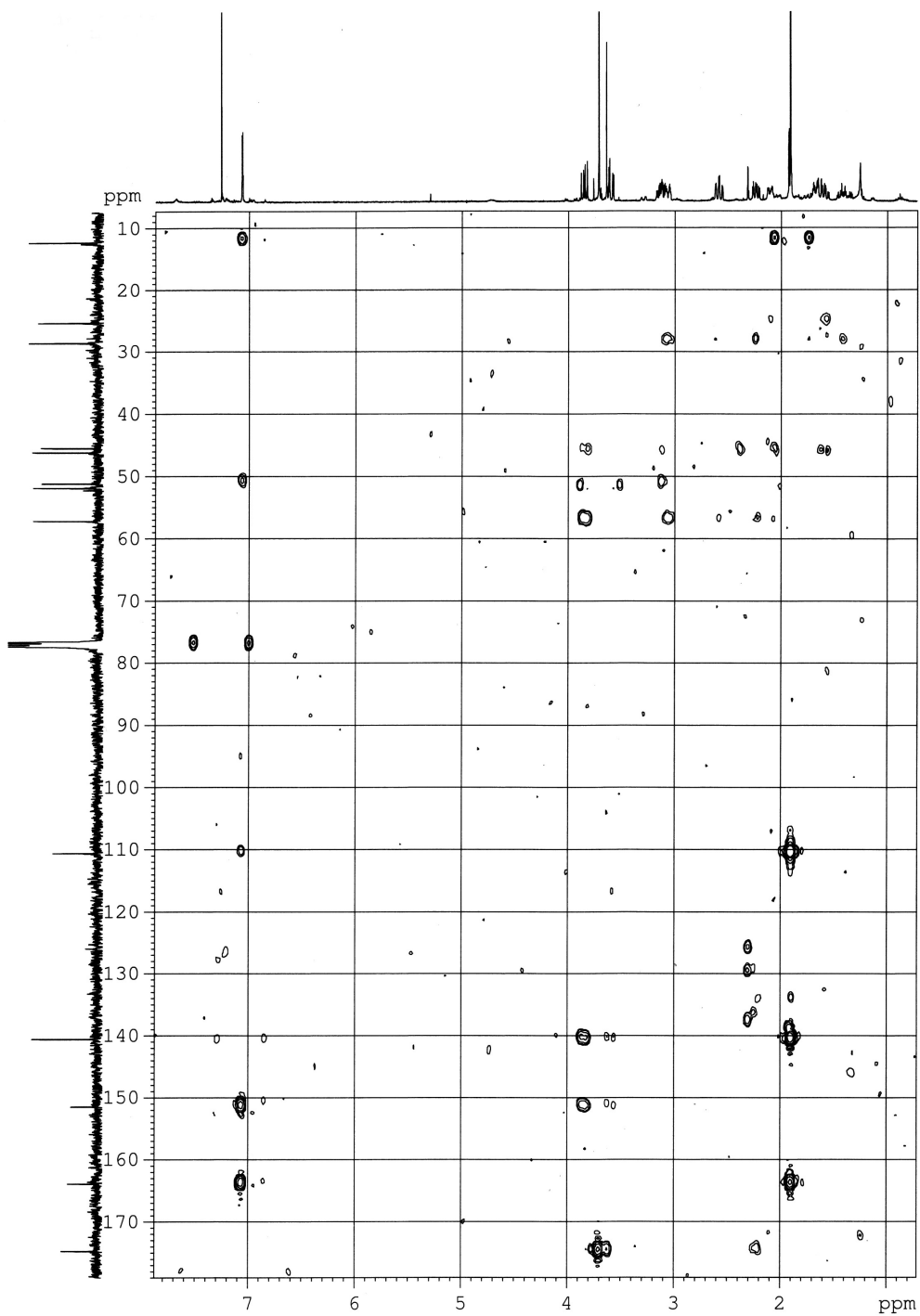
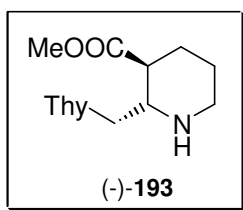
COSY y ROESY del compuesto (-)-193:



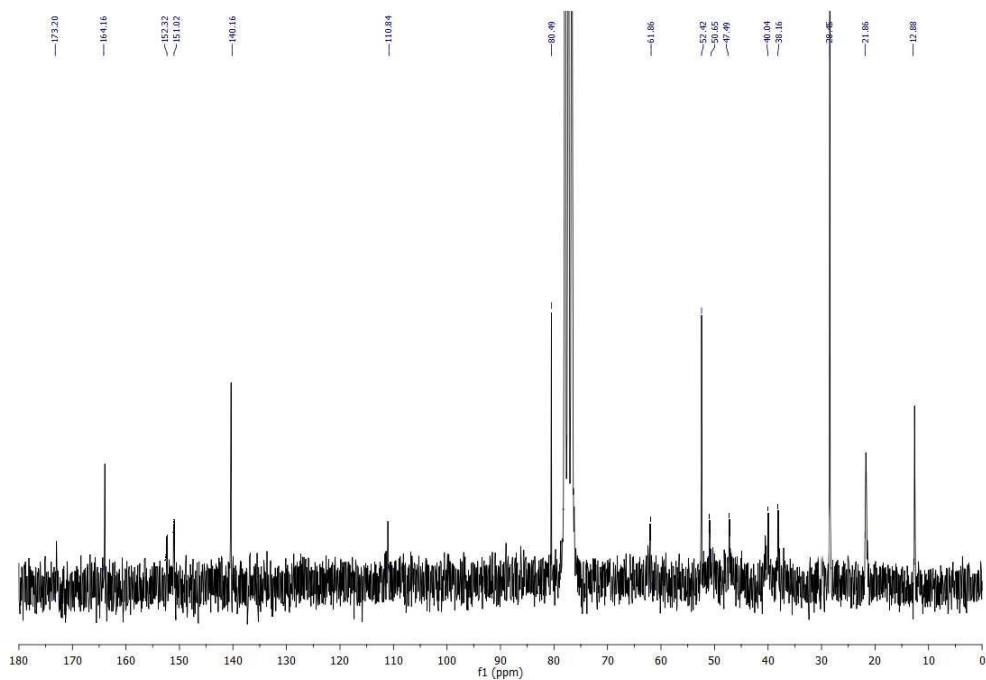
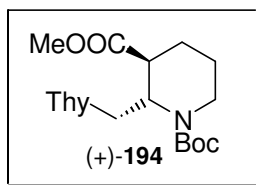
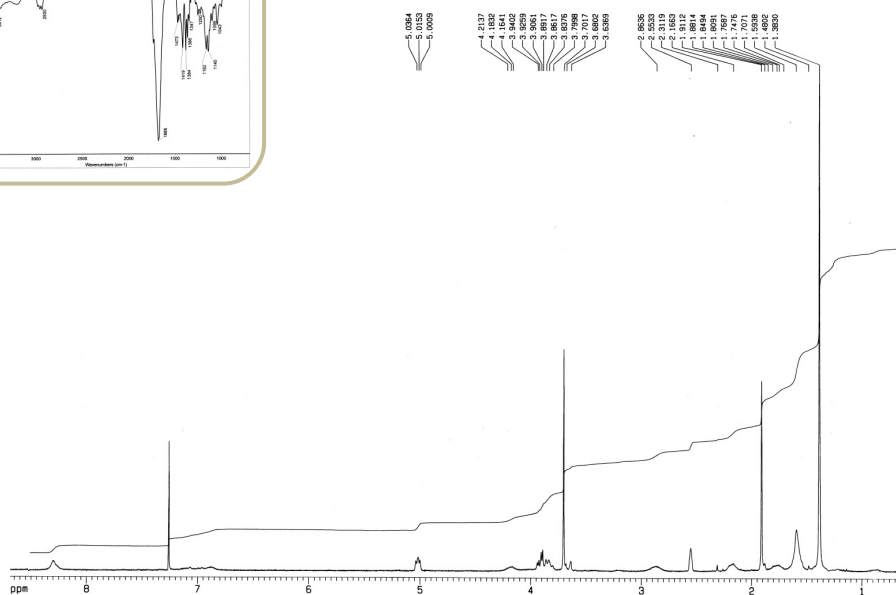
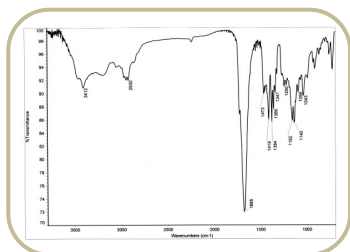
HMQC del compuesto (-)-193:



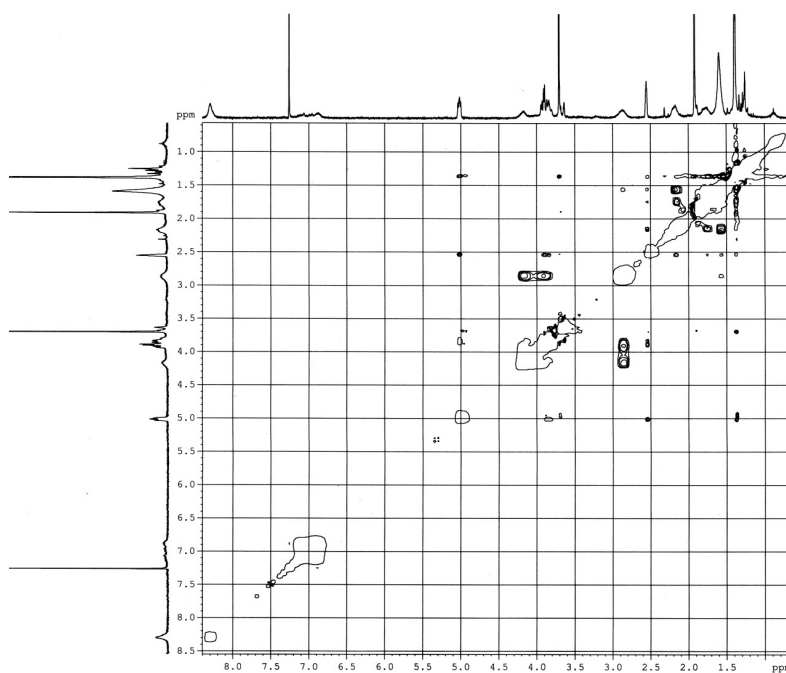
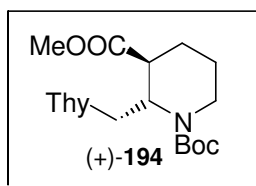
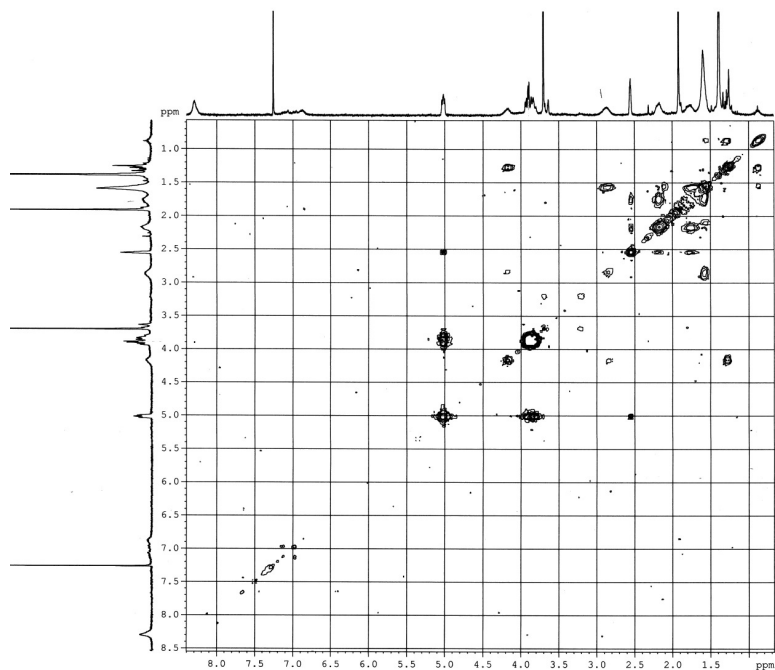
HMBC del compuesto (-)-193:



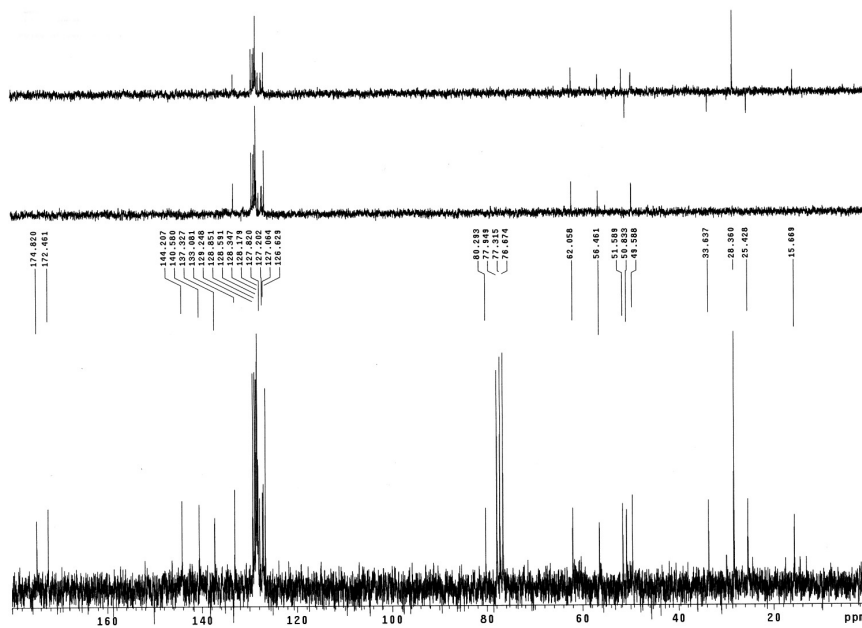
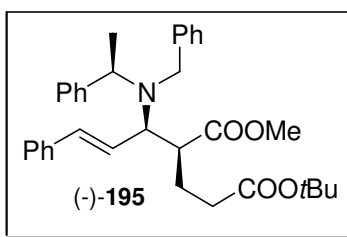
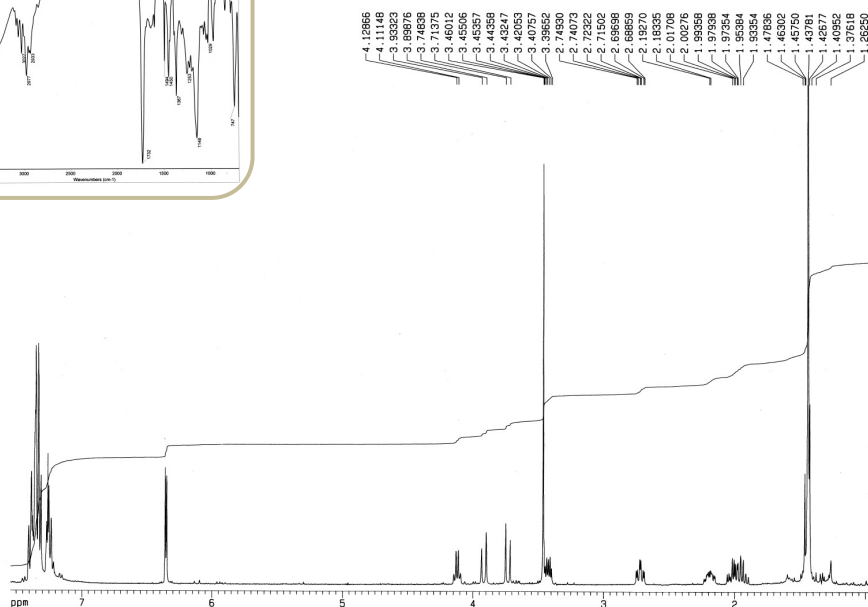
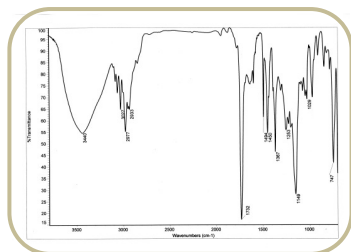
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-194:



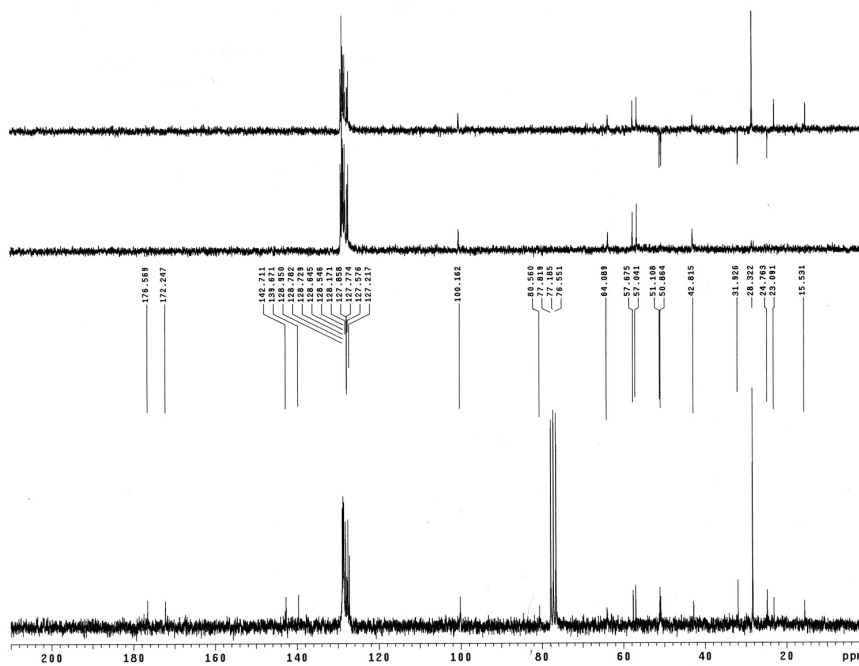
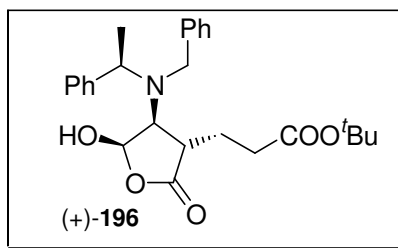
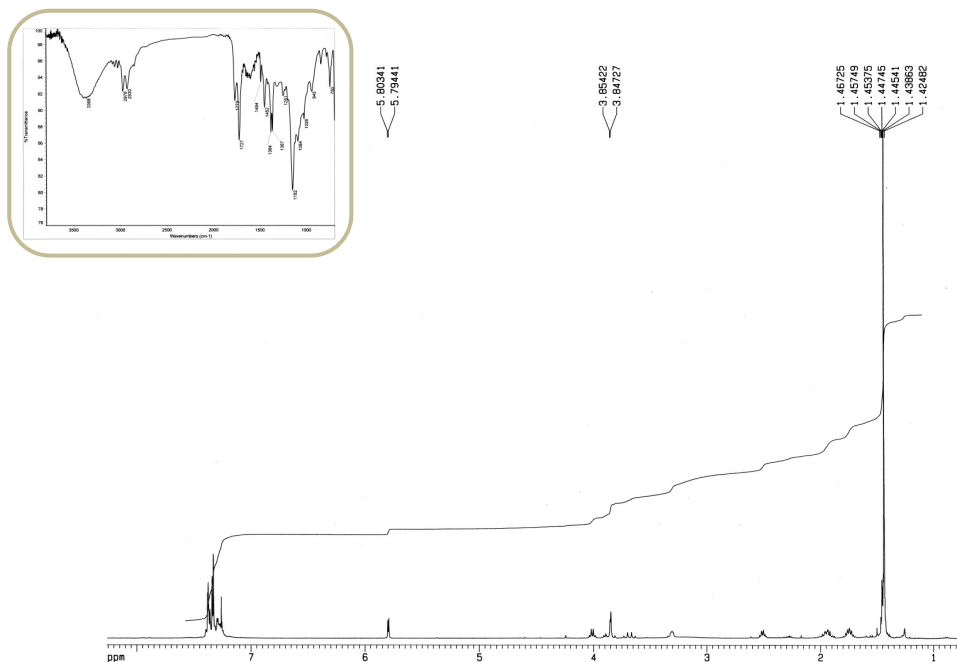
COSY y ROESY del compuesto (+)-194:



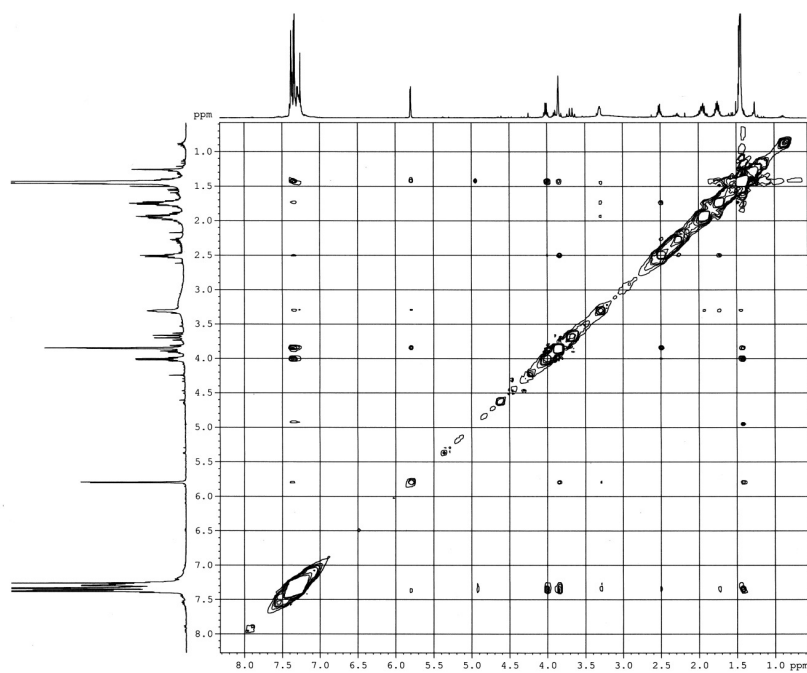
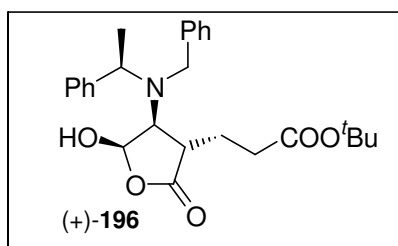
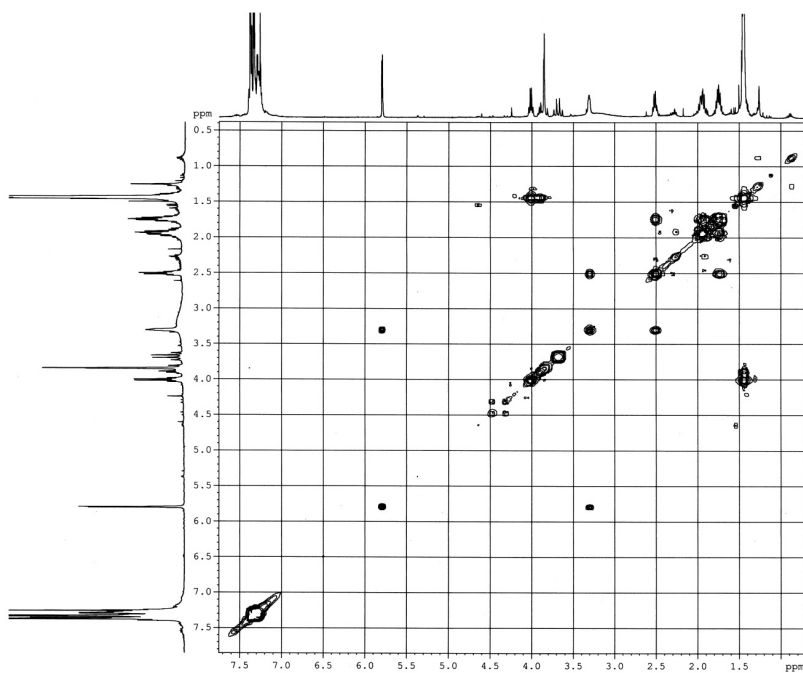
^1H , IR y ^{13}C del compuesto (-)-195:



^1H , IR y ^{13}C del compuesto (+)-196:



COSY y ROESY del compuesto (+)-196:



Conclusiones

1 Se ha estudiado la metodología de obtención de ésteres α,β -insaturados con una agrupación hidroxialquílica en posición α por reacción de Baylis-Hillman. Se analiza esta reacción con diferentes tipos de aldehídos: saturados, conjugados con función oxigenada en posición β , insaturados y aromáticos. Aunque en ocasiones los rendimientos son bajos, los reactivos son fácilmente asequibles. Además, se analiza la obtención de los derivados acetilados y su reordenamiento alílico para su aplicación en el estudio de la metodología de la reacción *dominó* descrita en nuestro grupo de trabajo.

2 Se ha realizado un estudio sobre las condiciones necesarias para la consecución de la reacción *dominó* (reordenamiento de Ireland-Claisen/adición asimétrica de Michael) por adición de amiduros de litio quirales a los diferentes aductos acetilados de Baylis-Hillman. Se observa que en la mayoría de los ejemplos analizados la adición sobre los aductos acetilados de Baylis-Hillman con el doble enlace trisustituido conduce al ácido generado en la reacción *dominó* con mayor rendimiento, que cuando se emplea el acetato con el doble enlace disustituido. Esto es debido a que en este caso se produce un reordenamiento de acetato alílico previo al reordenamiento de Ireland-Claisen y la adición asimétrica de Michael que es común en todos los casos.

3 El patrón simplista de determinación de la estereoquímica que ya había sido establecido en los aductos de diadición, atendiendo al desplazamiento y multiplicidad de las señales de algunos protones relevantes, nos ha permitido asignar la estereoquímica de los productos de diadición obtenidos y a partir de estos la de los ácidos (-)-**78** y (-)-**79** atendiendo a la gran similitud que presentan los derivados *sin* y *anti*.

4 Se ha realizado una propuesta mecanística para explicar la tan diferente reactividad de los aductos de Baylis-Hillman acetilados: **44** y el reordenado **53**, donde se observa que el último experimenta la reacción *dominó* comentada con un rendimiento excelente y con **44**, en cambio, se obtienen productos de mono y diadición. Se concluye que en **53**, la posición β se encuentra congestionada estéricamente y en lugar de ocurrir la adición de Michael, se produce la abstracción de un protón del acetato, y se genera un enolato que a través de un estado de transición de tricoordinación del litio, se reordena a otro enolato isómero con una orientación muy adecuada, para evolucionar de acuerdo a la faceta de reordenamiento de Ireland-Claisen, explicando el buen rendimiento de la reacción. Contrariamente en **44**, el metileno terminal conjugado con el éster, no muestra ningún impedimento, experimentando la reacción de adición de Michael y evitando por tanto, la formación previa del enolato requerido para el reordenamiento de Ireland-Claisen.

5 Se ha descrito la síntesis asimétrica de un interesante precursor de (+)-**febrifugina**, en una secuencia lineal de 8 pasos de reacción con un rendimiento global de 5.1% a partir del δ -aminoácido (-)-**78** resultante de la reacción *dominó* del aducto de Baylis-Hillman derivado del cinamaldehído. En vistas de aumentar el rendimiento se deben mejorar las reacciones de oxidación tanto bencílica (25%) como de Baeyer-Villiger (28%), pero es de destacar que se abre una nueva ruta de obtención de muy diversos compuestos con esqueleto piperidínico como la *D*-**mannonolactama**, la **swainsonina** y la **prosopinina**.

6 Se ha aplicado la metodología descrita a la síntesis asimétrica de los importantes análogos cíclicos del NMDA, *trans*-(2*S*,3*S*)- y *cis*-(2*S*,3*R*)-PDA, en una secuencia lineal de 8 pasos de reacción con un rendimiento global de 21% y 4% respectivamente, utilizando las aminas cíclicas (+)-**117** y (+)-**149** obtenidas a partir de los δ -aminoácidos procedentes de la reacción *dominó*.

Es de resaltar que utilizando la amina enantiómera, (*S*)-**1**, se pueden obtener los diastereoisómeros *trans*-(2*R*,3*R*)- y *cis*-(2*R*,3*S*)-PDA.

7 Se han sintetizado la piperidina (+)-**168** y la piperidona **173**, derivados del ácido 2,3-piperidindicarboxílico, con protección ortogonal que facilita la obtención de PDA y ácidos pipecólicos y nipecóticos, así como sus derivados. Estos compuestos, además, son precursores de otro tipo de análogos cíclicos de NMDA como el MDL 100,925.

8 Se ha obtenido con bajo rendimiento, la piperidina **171** con el grupo mesiloximetilo en posición 2, convenientemente funcionalizado para la síntesis de monómeros de APN derivados del ácido nipecótico.

9 Se ha sintetizado el monómero de APN lineal (-)-**178** con un rendimiento global del 18.5%, que abre una interesante metodología de síntesis de monómeros cíclicos a partir de los lineales. Este derivado incorpora una unidad de timina y es aplicable a la síntesis de APN.

10 Se ha desarrollado la síntesis de una unidad monomérica de APN nipecótico (+)-**194** que incorpora la unidad de timina en γ respecto del grupo éster en 8 pasos con un rendimiento global del 9.4%.

11 En todas las aproximaciones sintéticas realizadas, el grupo estirilo ha resultado la agrupación que mejor enmascara la función carboxílica, dada la dificultad para oxidar el grupo fenilo en los sustratos cíclicos nitrogenados.

12 Se ha iniciado el estudio para la mejora del rendimiento global y diversificación del diseño sintético en la obtención de monómeros de APN cíclicos realizando la sustitución de la base timina en un precursor lineal para posteriormente llevar a cabo la ciclación del compuesto.

13 Es la primera vez que se describe la síntesis de los monómeros para APN detallados en esta memoria, tanto lineales como cíclicos y se espera que en el desarrollo de un ensamblaje adecuado surjan importantes aplicaciones.

Datos Cristalográficos

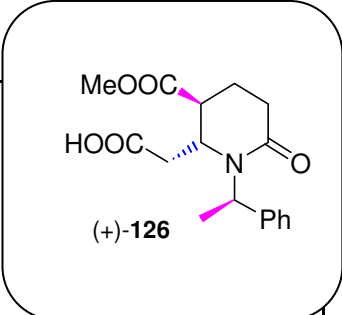
DIFRACCIÓN DE RAYOS X de (+)-126: Se seleccionó un cristal transparente del compuesto $C_{17}H_{21}N_1O_5$ con caras bien definidas y forma prismática que fue montado sobre un capilar de vidrio. Se exploró el espacio recíproco en tres orientaciones distintas recogiendo un total de 36 imágenes, de las cuales se obtuvieron 84 reflexiones que fueron ajustadas por mínimos cuadrados para determinar las dimensiones de la celda unidad. Posteriormente, se procedió a la toma de datos sobre una esfera completa del espacio recíproco, recogiendo 1638 imágenes con una anchura de barrido de $0,5^\circ$ y un tiempo de exposición de 10 s/imagen. Las imágenes fueron integradas con el programa SAINT²⁹⁹ usando un algoritmo de integración de imagen-estrecha. A las intensidades de las reflexiones medidas se aplicaron correcciones de absorción empíricas usando el programa SADABS³⁰⁰. La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó en el grupo espacial monoclinico P2(1) ($N^\circ = 4$), utilizando el programa SHELXTL³⁰¹. Las posiciones de los átomos de hidrógeno se fijaron geoméricamente. El refinamiento final converge para un valor de los factores de acuerdo $R1 = 0,0269$ y $\omega R2 = 0,0739$.

En la tabla siguiente se muestran los parámetros cristalográficos, así como algunas características de la toma de datos. Una proyección de la estructura del compuesto $C_{17}H_{21}N_1O_5$ se presenta en la figura 1.

²⁹⁹ SAINT. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, **2006**.

³⁰⁰ SADABS. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, **2006**.

³⁰¹ "G. M. Sheldrick. SHELXTL Version 6.10 Reference Manual. Bruker-AXS, 5465 E. Cheryl Parkway, Madison, Wisconsin, USA, **1999**.

Fórmula empírica	$C_{17}H_{21}N_1O_5$	 <p>alpha = 90° beta = 101.2550(10)° gamma = 90°</p>
Peso molecular	319.35	
Temperatura	293 (2) K	
Longitud de onda	1.5418 Å	
Sistema cristalográfico	Monoclínico	
Grupo espacial	P2(1)	
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 11.9305 (3) Å b = 9.0032 (2) Å c = 15.6323 (3) Å	
Volumen	1646.81(6) Å ³	
Z, Densidad calculada	4, 1.288 mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.786 mm ⁻¹	
F (000)	680	
Tamaño de cristal	0.15 x 0.10 x 0.08 mm	
Límites de θ	2.88 a 54.64°	
Límites de los índices	-9 ≤ h ≤ 10, -9 ≤ k ≤ 9, -16 ≤ l ≤ 12	
Reflexiones recogidas / observadas	4025 / 2607 [R(int) = 0.0163]	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F ²	
Datos / restricciones / parámetros	2607 / 1 / 422	
Índice R final [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0269, ωR ₂ = 0.0739	
Índice R (todos los datos)	R ₁ = 0.0277, ωR ₂ = 0.0749	

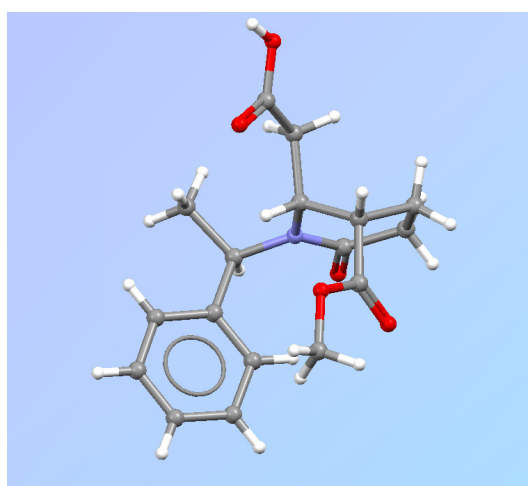
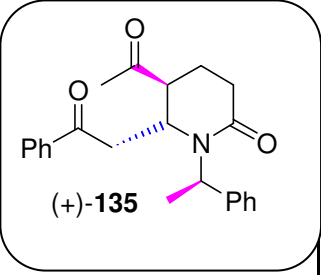


Figura 1. Estructura de rayos X de monocristal de (+)-126.

DIFRACCIÓN DE RAYOS X de (+)-135: Las constantes de celdilla del compuesto $C_{23}H_{25}N_1O_3$ se obtuvieron a partir de un ajuste por mínimos cuadrados de 102 reflexiones obtenidas de 36 imágenes. La estructura se resolvió por métodos directos y se refinó en el grupo espacial monoclinico P2(1) ($N^{\circ} = 4$). Los átomos H9, H13 y H16 se obtuvieron mediante síntesis de Fourier. Los restantes átomos de hidrógeno se posicionaron mediante cálculos geométricos apropiados, incluyéndolos en las últimas fases de refinamiento estructural. Los factores de difusión y corrección de dispersión anómala para los átomos de carbono, nitrógeno y oxígeno se tomaron de las Tablas Internacionales de Cristalografía³⁰². El valor de los índices finales de acuerdo es $R1 = 0,0286$ y $\omega R2 = 0,0682$. Los programas SAINT, SADABS y SHELXTL, se utilizaron para realizar los cálculos cristalográficos.

Detalles de la toma de datos, así como los parámetros cristalográficos se recogen en la tabla siguiente. En la figura 2 se ha representado la estructura del compuesto $C_{23}H_{25}N_1O_3$.

³⁰² “International Tables for Crystallography” Vol. C. Kluwer Academia Publishers, Dordrecht, New York, 1995.

Fórmula empírica	$C_{23}H_{25}N_1O_3$	 <p>(+)-135</p> <p>alpha = 90° beta = 107.3770 (10)° gamma = 90°</p>
Peso molecular	363.44	
Temperatura	273(2) K	
Longitud de onda	1.54178 Å	
Sistema cristalográfico	Monoclínico	
Grupo espacial	P2(1)	
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 8.9349 (2) Å b = 8.2612 (2) Å c = 14.1318 (3) Å	
Volumen	995.50(4) Å ³	
Z, Densidad calculada	2, 1.212 mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.637 mm ⁻¹	
F (000)	388	
Tamaño de cristal	0.20 x 0.15 x 0.10 mm	
Límites de θ	3.28 a 48.21 °	
Límites de los índices	-8 ≤ h ≤ 7, -7 ≤ k ≤ 7, -11 ≤ l ≤ 13	
Reflexiones recogidas / observadas	2204 / 1295 [R(int) = 0.0132]	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F ²	
Datos / restricciones / parámetros	1295 / 1 / 258	
Índice R final [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0286, ωR ₂ = 0.0682	
Índice R (todos los datos)	R ₁ = 0.0309, ωR ₂ = 0.0703	

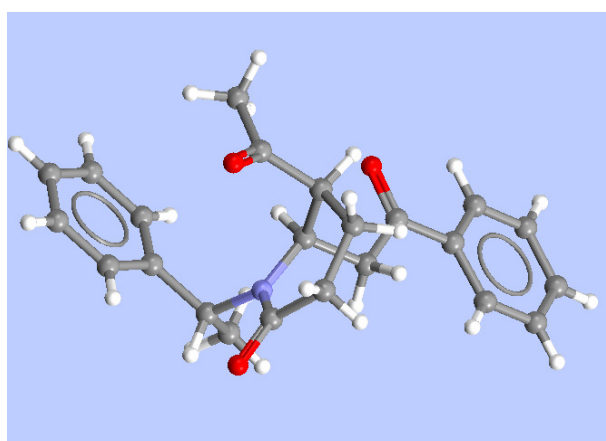
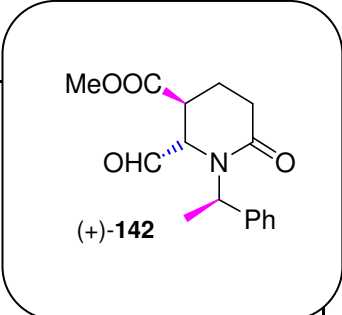


Figura 2. Estructura de rayos X de monocristal de (+)-135.

DIFRACCIÓN DE RAYOS X de (+)-142: La celda unidad del compuesto $C_{16}H_{19}N_1O_4$ se determinó mediante un ajuste por mínimos cuadrados de 102 reflexiones obtenidas de 36 imágenes. Se recogieron 1913 reflexiones, que dieron lugar a 1295 reflexiones únicas ($R_{int} = 0.0114$), de las cuales 1287 fueron consideradas como observadas y corregidas por factores de Lorentz y Polarización. La estructura se resolvió en el grupo espacial monoclinico P2(1) ($N^{\circ} = 4$). La estabilidad del cristal y su orientación se controlaron registrando periódicamente reflexiones de referencia durante el proceso de medida. En ningún caso, se detectaron variaciones importantes de estos controles de intensidad y de orientación. El refinamiento final empleando parámetros térmicos anisotrópicos para todos los átomos distintos de hidrógeno condujo a los factores de acuerdo $R_1 = 0,0303$, $\omega R_2 = 0,0744$. Los programas SAINT, SADABS y SHELXTL, se utilizaron para realizar los cálculos cristalográficos.

En la tabla siguiente se muestran los parámetros cristalográficos, así como algunas características de la toma de datos. Una proyección de la estructura del compuesto $C_{16}H_{19}N_1O_4$ se presenta en la figura 3.

Fórmula empírica	$C_{16}H_{19}N_1O_4$	
Peso molecular	289.35	
Temperatura	293 (2) K	$\alpha = 90^\circ$ $\beta = 100.768 (2)^\circ$ $\gamma = 90^\circ$
Longitud de onda	1.54178 Å	
Sistema cristalográfico	Monoclínico	
Grupo espacial	P2(1)	
Dimensiones de la celdilla unidad	$a = 6.5263 (3) \text{ \AA}$ $b = 14.9350 (5) \text{ \AA}$ $c = 7.7970 (2) \text{ \AA}$	
Volumen	$746.59 (6) \text{ \AA}^3$	
Z, Densidad calculada	2, 1.287 mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.761 mm^{-1}	
F (000)	308	
Tamaño de cristal	0.20 x 0.14 x 0.10 mm	
Límites de θ	5.93 a 59.82 °	
Límites de los índices	$-6 \leq h \leq 5, -16 \leq k \leq 13, -6 \leq l \leq 8$	
Reflexiones recogidas / observadas	1913 / 1287 [R(int) = 0.0114]	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F ²	
Datos / restricciones / parámetros	1287 / 1 / 196	
Índice R final [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0303, \omega R_2 = 0.0744$	
Índice R (todos los datos)	$R_1 = 0.0315, \omega R_2 = 0.0756$	

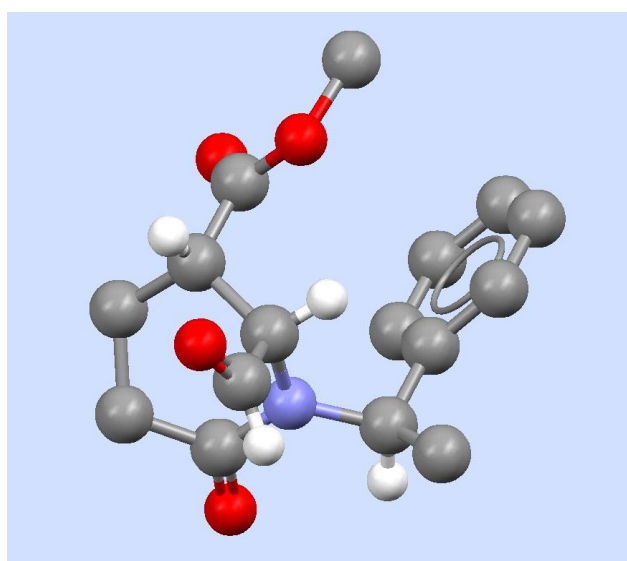


Figura 3. Estructura de rayos X de monocristal de (+)-142.

DIFRACCIÓN DE RAYOS X de (+)-156: Para la determinación estructural del compuesto $C_{13}H_{15}N_1O_3$ se seleccionó un monocristal de dimensiones 0.12 x 0.24 x 0.32 mm. Las dimensiones de la celdilla unidad se establecieron por el ajuste de mínimos cuadrados de 25 reflexiones bien centradas en el rango angular $8^\circ < \theta < 20^\circ$. 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 1832 reflexiones. Una vez realizadas las correcciones de Lorentz y polarización quedaron 1612 reflexiones observadas [$I > 2\sigma(I)$] para la resolución y refinamiento de la estructura. Los factores de difusión y corrección de dispersión anómala para los átomos de N, C y O se tomaron de la Tablas Internacionales de Cristalografía.

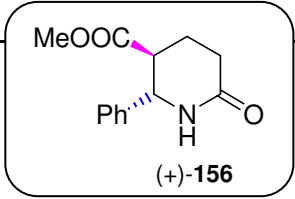
El estudio de las extinciones sistemáticas permitió deducir que la molécula cristaliza en el grupo espacial monoclinico P1 ($N^\circ = 1$). Refinamientos por mínimos cuadrados con matriz completa empleando parámetros térmicos anisotrópicos para los átomos de carbono, oxígeno y nitrógeno condujeron a los factores de acuerdo $R_1 = 0.0441$, $\omega R_2 = 0.1213$. Las posiciones de los átomos de hidrógeno se obtuvieron por síntesis de Fourier diferencia y otras se fijaron geoméricamente.

Todos los cálculos se llevaron a cabo utilizando los programas: CRYSTMOS³⁰³ para la toma de datos, XRAY80³⁰⁴ para la reducción de datos y SHELXTL para resolver y obtener una representación tridimensional del compuesto.

En la tabla siguiente se muestran los parámetros cristalográficos, así como algunas características de la toma de datos. Una proyección de la estructura del compuesto $C_{13}H_{15}N_1O_3$ se presenta en la figura 4.

³⁰³ M. Martínez-Ripoll, F. H. Cano, "CRYSTMOS: An interactive Program for Operating Rich. Seifert Single-Crystal Four Circle Diffractometer". Institute of Physical Chemistry Rocasolano, CSIC, Serrano 119, Madrid, 1996.

³⁰⁴ J. M. Stewart, F. A. Kundell, J. C. Baldwin, "The X-RAY80 System". Computer Science Center, University of Maryland. College Park, Maryland, USA, 1990.

Fórmula empírica	$C_{13}H_{15}N_1O_3$	 <p>(+)-156</p>
Peso molecular	233.26	
Temperatura	293 (2) K	
Longitud de onda	1.5418 Å	
Sistema cristalográfico	Triclínico	
Grupo espacial	P1	
Dimensiones de la celdilla unidad	$a = 5.7310 (11) \text{ \AA}$ $b = 9.956 (2) \text{ \AA}$ $c = 11.765 (2) \text{ \AA}$	$\alpha = 106.35 (3)^\circ$ $\beta = 96.43 (3)^\circ$ $\gamma = 100.74 (3)^\circ$
Volumen	$623.1 (2) \text{ \AA}^3$	
Z, Densidad calculada	2, 1.243 mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.089 mm ⁻¹	
F (000)	248	
Tamaño de cristal	0.12 x 0.24 x 0.32 mm	
Límites de θ	4.75 a 59.85 °	
Límites de los índices	$0 \leq h \leq 6, -11 \leq k \leq 10, -12 \leq l \leq 12$	
Reflexiones recogidas / observadas	1832 / 1612	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F ²	
Datos / restricciones / parámetros	1612 / 3 / 369	
Índice R final [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0441, \omega R_2 = 0.1213$	
Índice R (todos los datos)	$R_1 = 0.0483, \omega R_2 = 0.1256$	
Parámetros de estructura absoluta	0.29 (190)	
Coefficiente de extinción	0.0957 (164)	

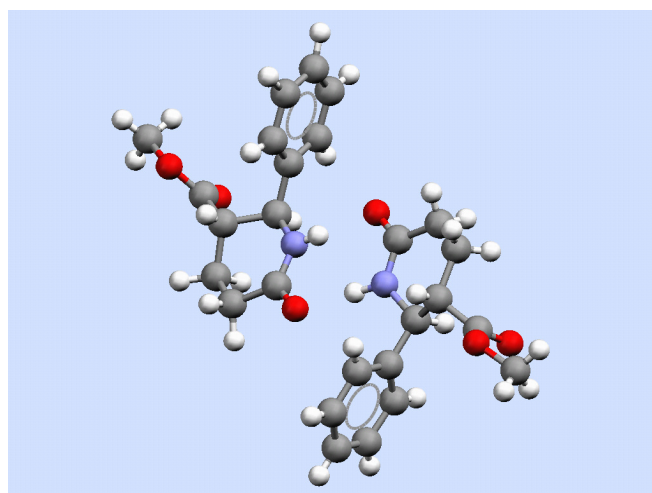
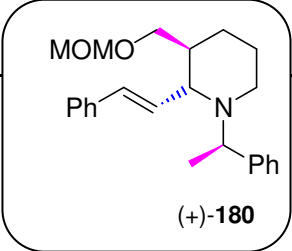


Figura 4. Estructura de rayos X de monocristal de (+)-156.

DIFRACCIÓN DE RAYOS X de (+)-180: Para la determinación por difracción de rayos X del compuesto $C_{24}H_{31}N_1O_2$ se seleccionó un monocristal de dimensiones 0,20 x 0,15 x 0,10 mm. Los parámetros de red se determinaron mediante un ajuste por mínimos cuadrados de 78 reflexiones obtenidas de 36 imágenes. Se recogieron 12223 reflexiones, que originaron 3503 reflexiones únicas ($R_{int} = 0.0270$), de las cuales 3393 fueron consideradas como observadas y corregidas por factores de Lorentz y Polarización. El refinamiento final empleando parámetros térmicos anisotrópicos para todos los átomos distintos de hidrógeno condujo a los factores de acuerdo $R_1=0,0293$, $\omega R_2=0,0790$. Las posiciones de los átomos de hidrógeno H4, H5, H6, H7 y H14 se obtuvieron mediante síntesis de Fourier y las restantes se calcularon teóricamente.

Detalles de la toma de datos, así como los parámetros cristalográficos se recogen en la tabla siguiente. En la figura 5 se ha representado la estructura del compuesto $C_{24}H_{31}N_1O_2$.

Fórmula empírica	C ₂₄ H ₃₁ N ₁ O ₂	
Peso molecular	365.50	
Temperatura	273(2) K	
Longitud de onda	1.54178 Å	
Sistema cristalográfico	Ortorómbico	
Grupo espacial	P2(1)2(1)2(1)	
Dimensiones de la celdilla unidad	a = 7.84930 (10) Å b = 10.9474 (2) Å c = 25.3306 (4) Å	alpha = 90° beta = 90° gamma = 90°
Volumen	2176.64 (6) Å ³	
Z, Densidad calculada	4, 1.115 mg/m ³	
Coefficiente de absorción	0.544 mm ⁻¹	
F (000)	792	
Tamaño de cristal	0.20 x 0.15 x 0.10 mm	
Límites de θ	3.49 a 65.99°	
Límites de los índices	-8<=h<=9, -12<=k<=12, -29<=l<=29	
Reflexiones recogidas / observadas	12223 / 3503 [R(int) = 0.0270]	
Método de refinamiento	Mínimos cuadrados con matriz completa en F ²	
Datos / restricciones / parámetros	3503 / 0 / 267	
Índice R final [I>2sigma(I)]	R ₁ = 0.0293, ωR ₂ = 0.0790	
Índice R (todos los datos)	R ₁ = 0.0303, ωR ₂ = 0.0800	

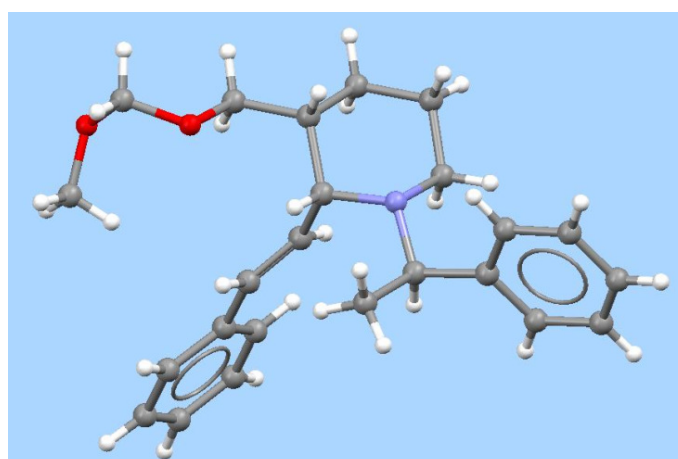
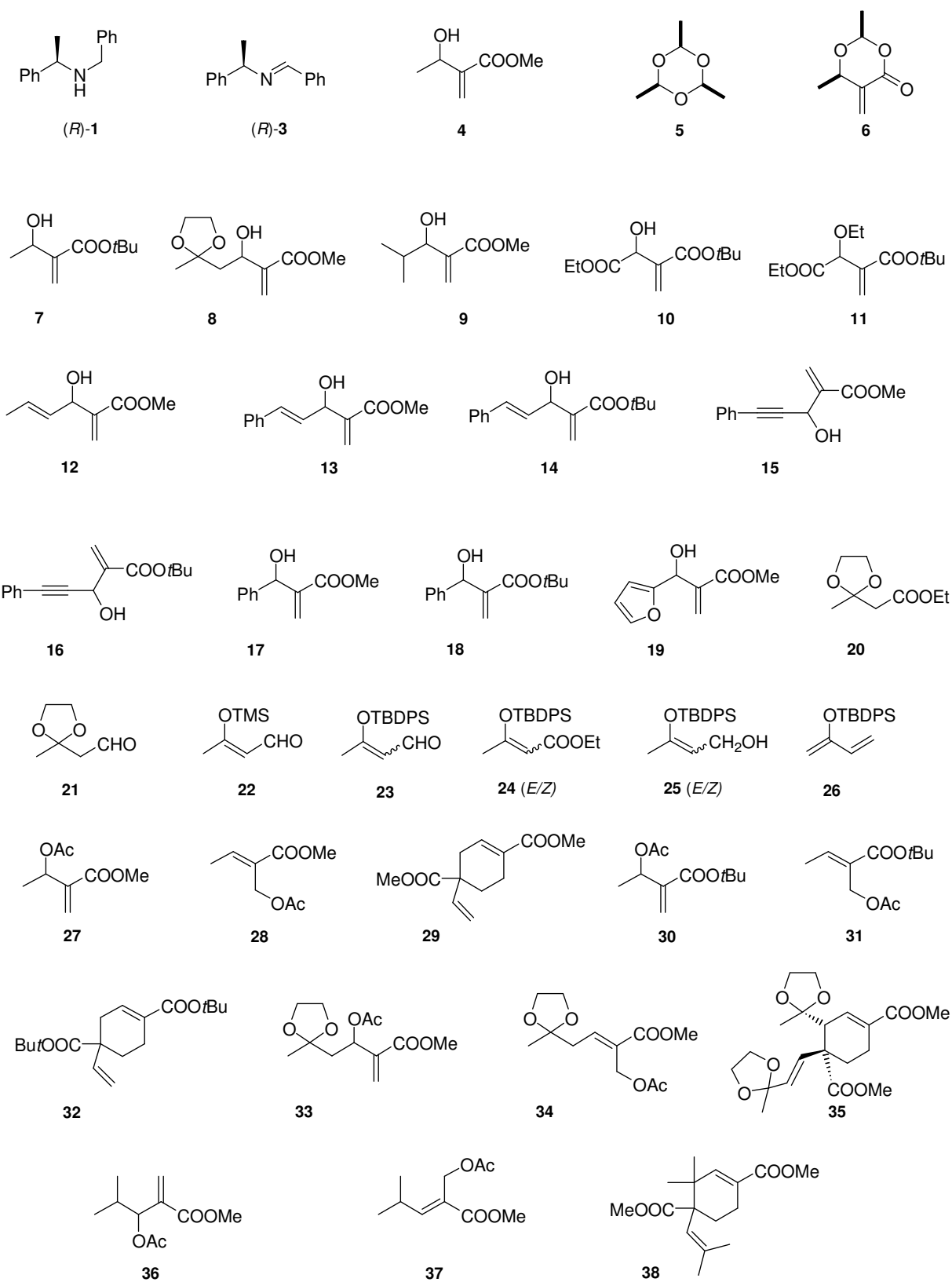
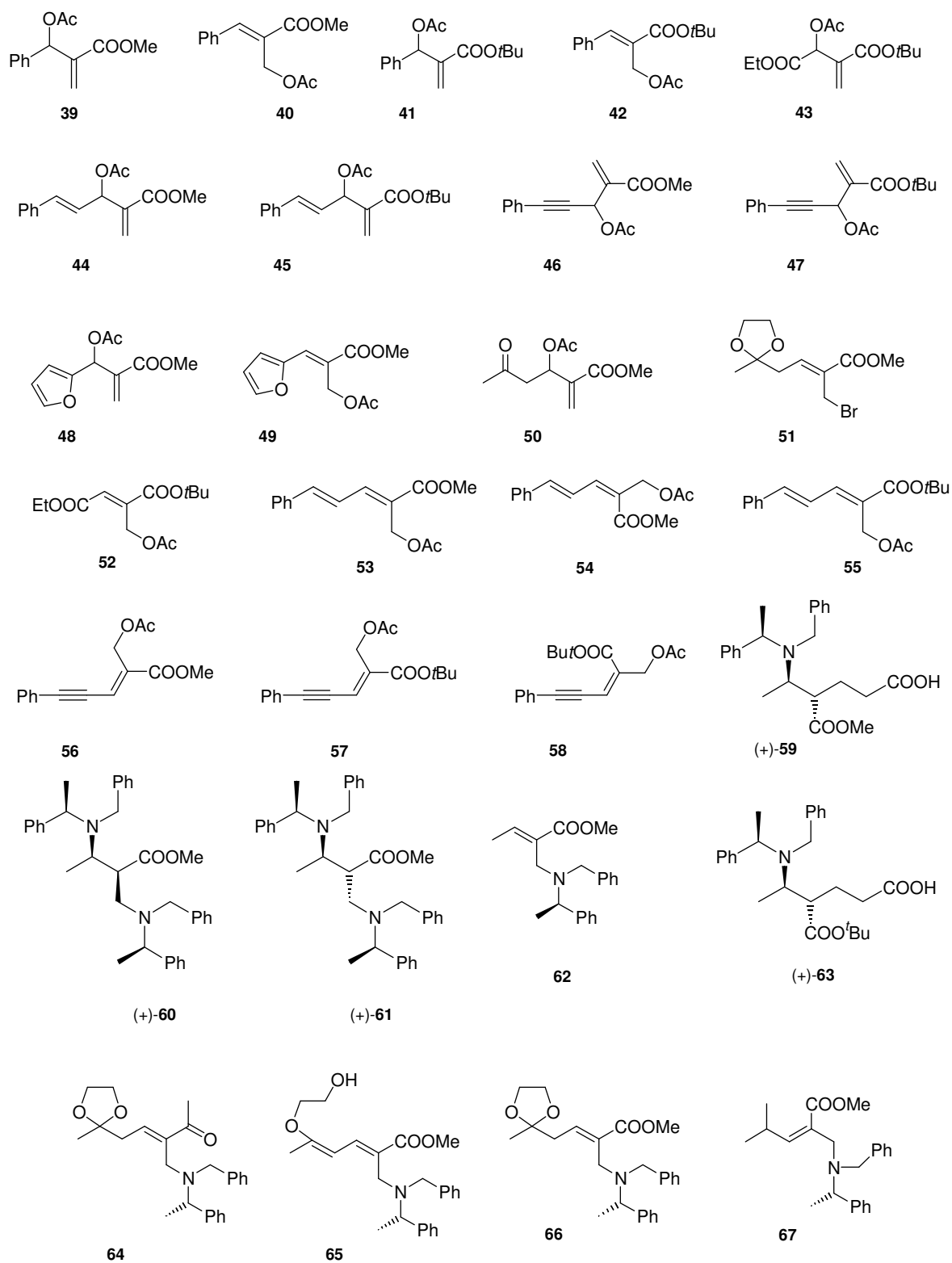
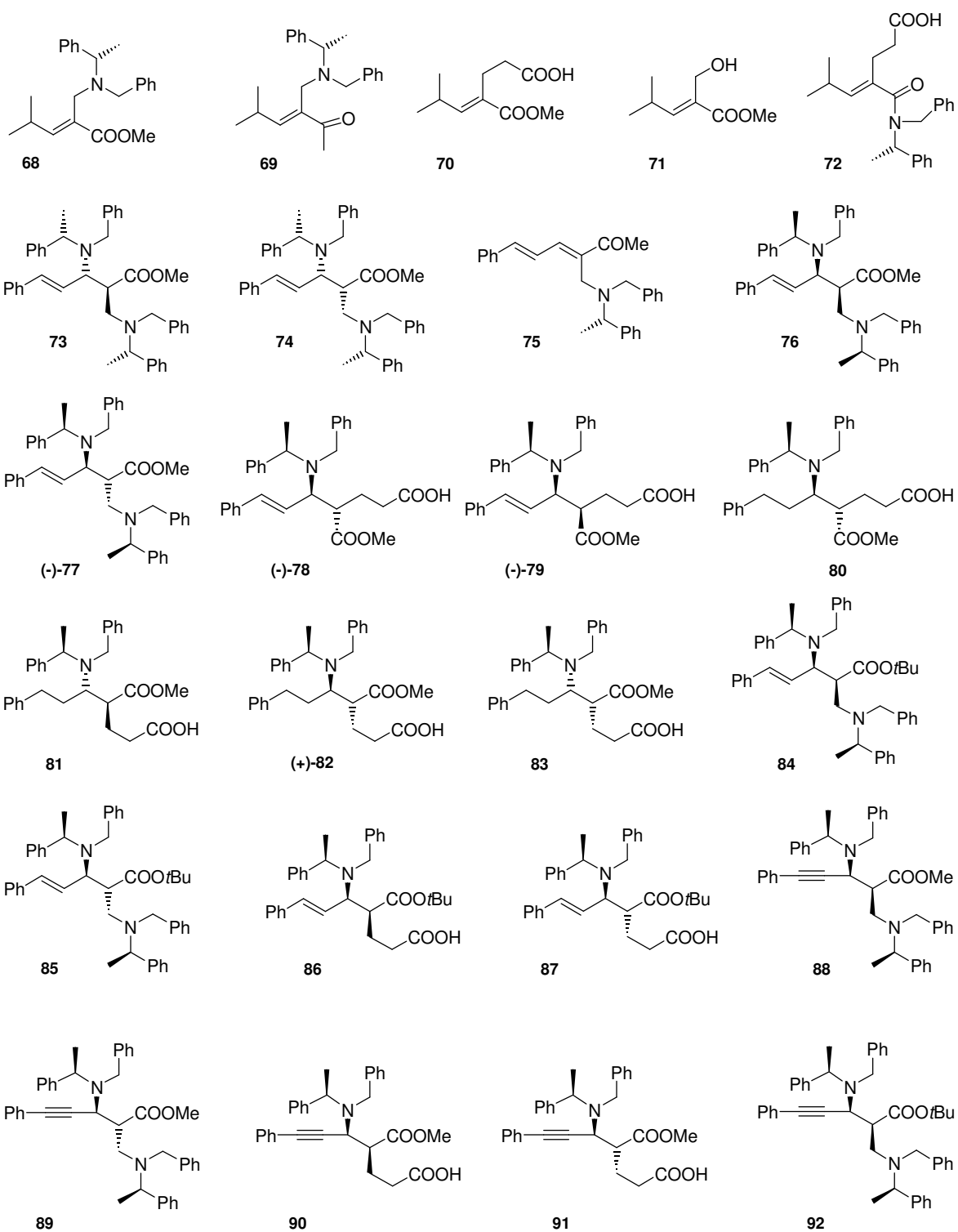


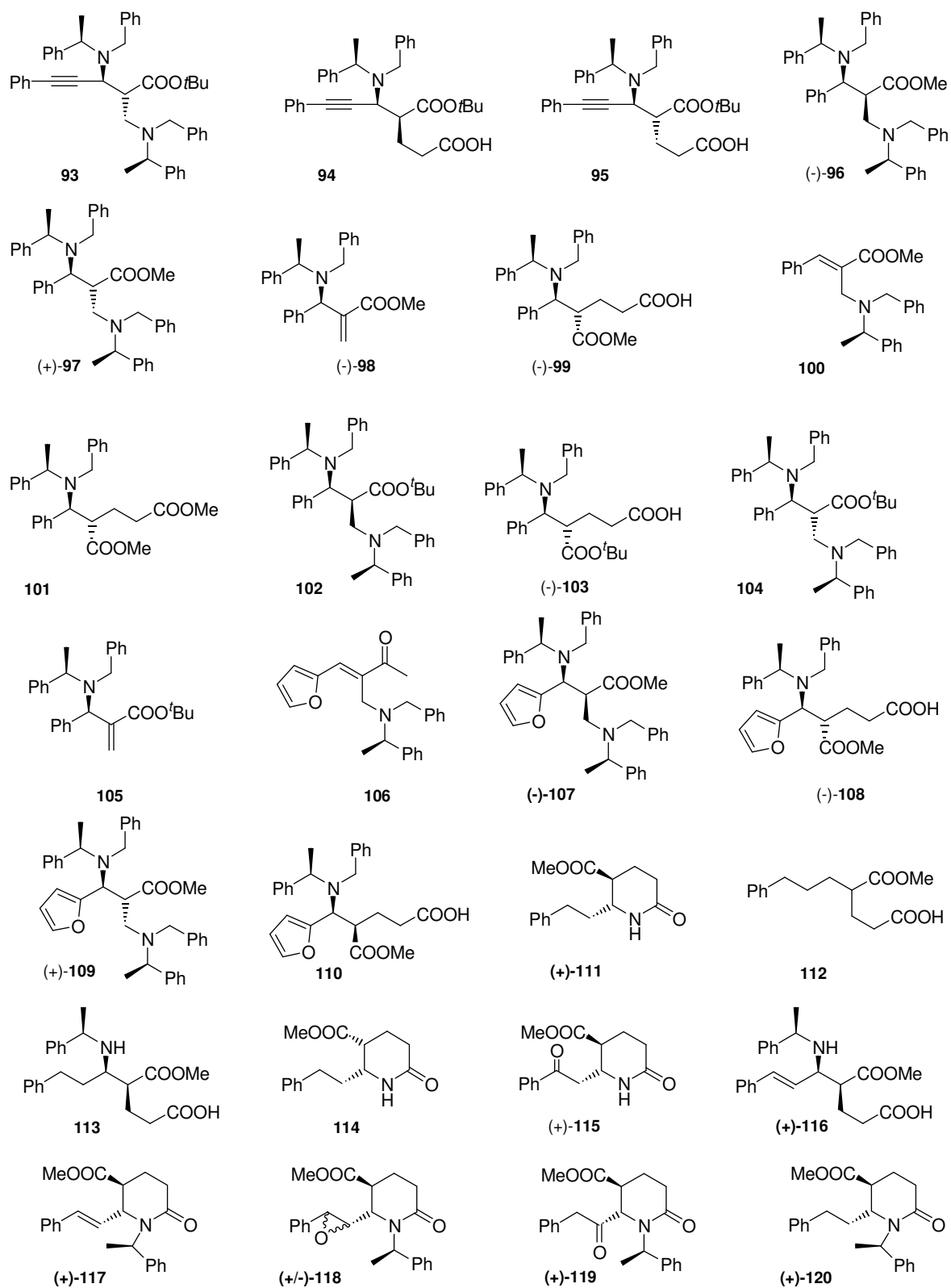
Figura 5. Estructura de rayos X de monocristal de (+)-180.

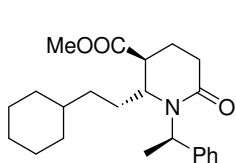
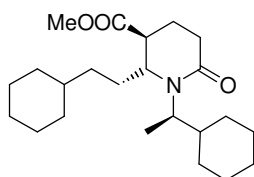
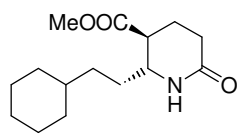
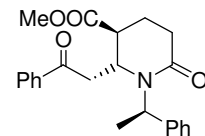
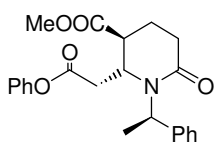
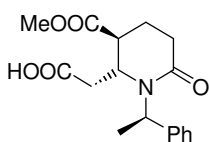
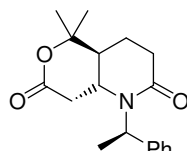
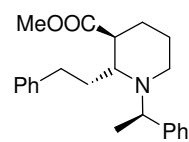
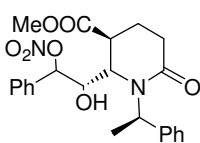
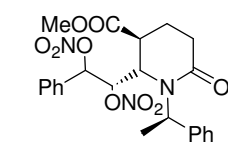
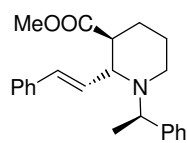
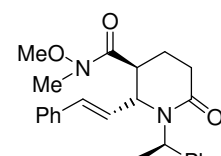
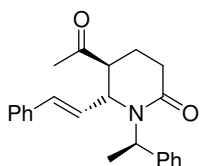
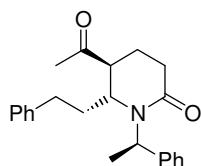
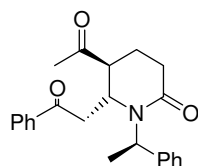
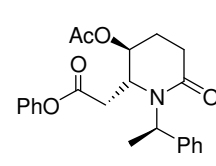
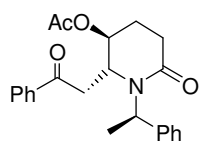
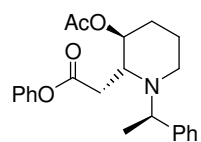
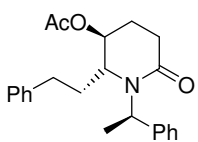
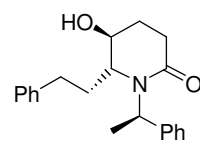
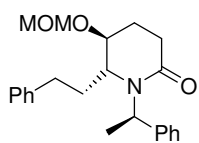
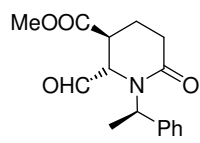
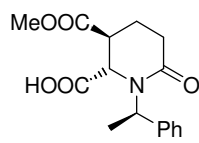
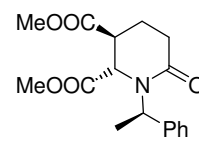
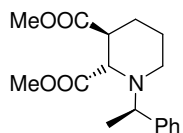
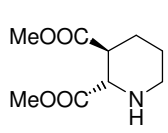
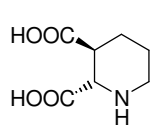
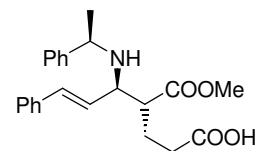
Anexo

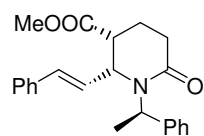




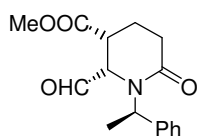




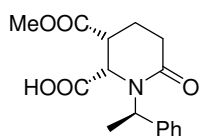
**(+)-121****(-)-122****(+)-123****(+)-124****(+)-125****(+)-126****(-)-127****(+)-128****(+)-129****(+)-130****(+)-131****(-)-132****(+)-133****(+)-134****(+)-135****(+)-136****(+)-137****138****(+)-139****(+)-140****141****(+)-142****(+)-143****(+)-144****(-)-145****(+)-146****(+)-147****(+)-148**



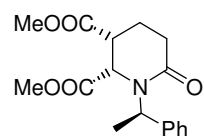
(+)-149



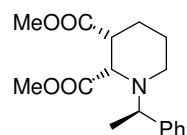
(+)-150



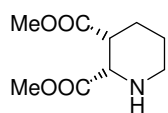
(+)-151



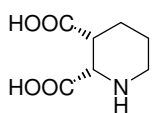
(+)-152



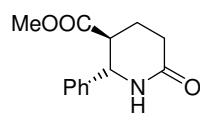
(-)-153



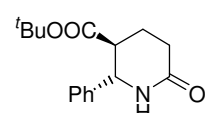
(+)-154



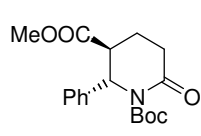
(+)-155



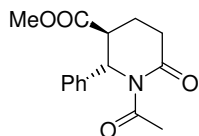
(+)-156



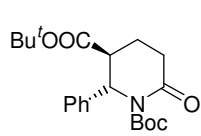
(+)-157



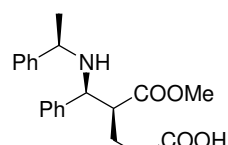
(+)-158



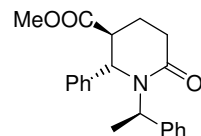
(+)-159



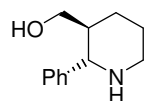
(+)-160



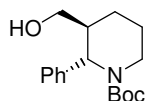
(+)-161



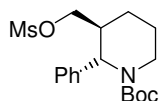
(+)-162



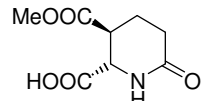
(-)-163



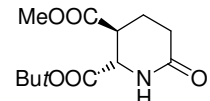
(-)-164



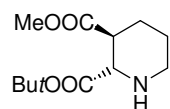
(-)-165



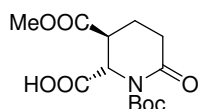
(+)-166



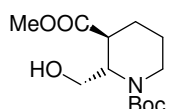
(+)-167



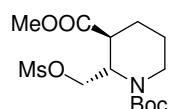
(+)-168



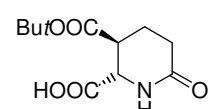
(+)-169



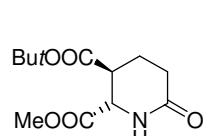
(+)-170



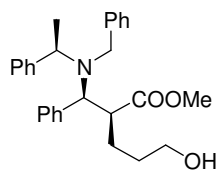
171



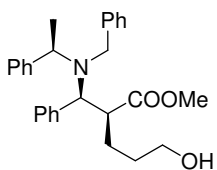
172



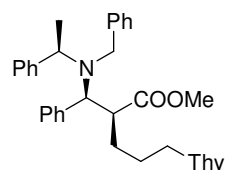
173



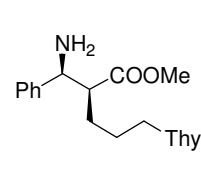
(-)-174



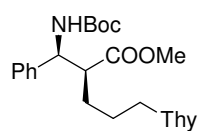
(-)-175



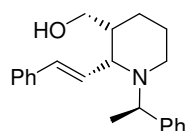
(-)-176



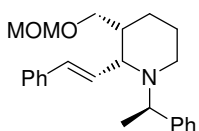
(-)-177



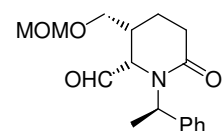
(-)-178



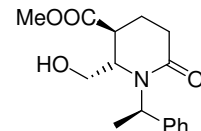
(+)-179



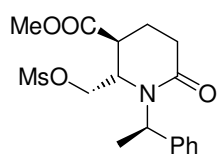
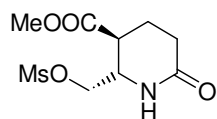
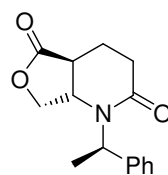
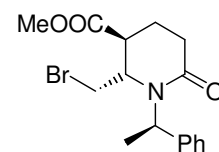
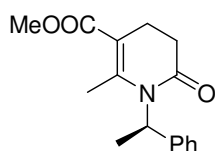
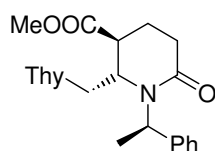
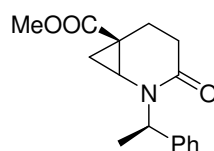
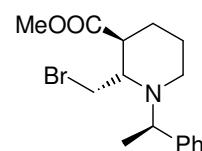
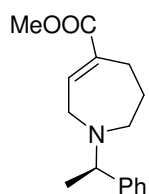
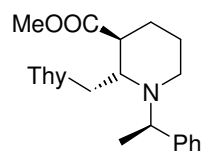
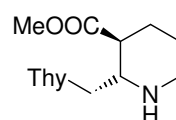
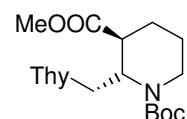
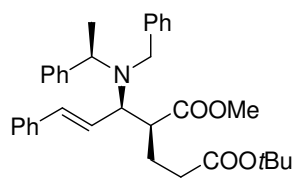
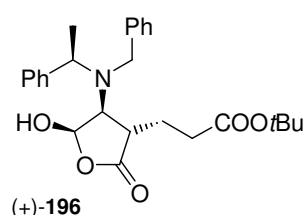
(+)-180



(+)-181



(+)-182

**(+)-183****(+)-184****185****(+)-186****(+)-187****188****189****(+)-190****(+)-191****(+)-192****(-)-193****(+)-194****(-)-195****(+)-196**