

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



VNiVERSIDAD D SALAMANCA

METODOLOGÍA DE ADICIÓN DE AMIDUROS DE LITIO
QUIRALES, REACCIONES DOMINÓ Y MODELIZACIÓN
MOLECULAR: DISEÑO Y SÍNTESIS DE DIFERENTES
ESTRUCTURAS BIOACTIVAS

ALEJANDRO MANCHADO CASCÓN

OCTUBRE 2021

**METODOLOGÍA DE ADICIÓN DE AMIDUROS DE LITIO
QUIRALES, REACCIONES DOMINÓ Y MODELIZACIÓN
MOLECULAR: DISEÑO Y SÍNTESIS DE DIFERENTES
ESTRUCTURAS BIOACTIVAS**

Trabajo presentado para optar al
Título de Doctor por:

Alejandro Manchado Cascón

Visado en:

Salamanca, octubre 2021

Narciso Martín Garrido
Catedrático de Química Orgánica

Este trabajo ha sido realizado en el departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Salamanca, bajo la dirección del Doctor D. Narciso Martín Garrido, al que quiero expresar mi más sincera gratitud, por aceptar dirigirme el Trabajo de Fin de Grado en el año 2015 y el Trabajo de Fin de Máster en el año 2016 y darme la oportunidad de continuar mi formación durante los cinco años que ha durado esta tesis doctoral. Han sido siete años en los que me he convertido en el químico que ahora soy, muchas gracias.

También me gustaría agradecer a los Doctores D. Isidro Sánchez Marcos, Dña. M^a José Sexmero Cuadrado, Dña. Rosalina Fernández Moro y D. David Díez Martín por acompañarme estos años en el departamento.

Me gustaría agradecer también a la Doctora Dña. Anna Lithgow, del servicio de RMN, a D. César Raposo, del servicio de Espectrometría de Masas, a la Doctora Dña. Francisca Sanz, del servicio de Difracción de RayosX, a Javier Vicente, secretario del departamento de Química Orgánica y a María José Pérez técnico de laboratorio.

A mis padres, Rosa M^a Cascón Sanz y José Luis Manchado Hernández. Sin vosotros nada de esto hubiera podido pasar. Me animasteis desde el primer momento a estudiar lo que me gustaba y nunca me pusisteis ninguna pega en lo referente a mi formación. Siempre supisteis qué era lo importante para mí y me disteis la oportunidad de lograrlo. Habéis sido un apoyo y, sobre todo, unos referentes; estoy aquí por vosotros, como químico y como persona. Nunca podré agradeceréoslo lo suficiente. MUCHAS GRACIAS.

A mi hermano Pablo y a toda mi familia, siempre habéis estado ahí, en las buenas y en las malas. Siempre me habéis apoyado y habéis querido ser partícipes de mis logros. A mi tía Chus, mentora. Contigo empezó todo, es un orgullo ser tu compañero. Gracias de corazón.

A mis compañeros de trabajo, que más que compañeros son amigos. Alejandro, Nacho, Alberto, Rocío, Nieves. Gracias por todos los momentos juntos tanto dentro como fuera del laboratorio, eso es lo que se lleva uno para casa. Os deseo lo mejor tanto en lo profesional como en lo personal. Gracias a la futura Doctora Dña. Nieves García Ledesma, has sido un apoyo de los que te sientes afortunado de encontrar.

A los que no están, pero estuvieron, Aitor, Javier y Mateo. Gracias al Doctor D. Mateo Martín Salgado por todo lo que me ha enseñado en mis dos primeros años en el laboratorio. Al Doctor D. Carlos T. Nieto, por el legado siempre presente que ha dejado en el laboratorio.

Gracias a todos mis amigos, por estar siempre a mi lado y así hacérmelo saber. Dani, Java, Ángel, Josu, Iván, Fon, Anaya, Sánchez. Gracias por parecer que nunca nos hemos ido. Gracias por todos los años que hemos pasado juntos.

A mi grupo de La Rad. Es una suerte teneros a todos vosotros. Es un privilegio teneros a todos vosotros. Poco a poco hemos formado una familia de la que estoy orgulloso de pertenecer, me siento afortunado de teneros a todos junto a mí. Cada verano, más unidos, cada año, más juntos. Ultras de La Dos. La Rad culta y limpia. Gracias.

A mis compañeros y amigos de la carrera, y a todos los que habéis compartido esta etapa conmigo, os deseo lo mejor. Habéis sido un gran apoyo, durante, y después del grado. A ti, Mónica, por apoyarme en todos y cada uno de los pasos y de los tropiezos, por acompañarme durante tanto tiempo. Muchas gracias a todos.

“Para ser bueno en algo en esta vida, primero hay que ser buena persona”

José Luis Manchado Hernández

ÍNDICE

• ABREVIATURAS	5
• CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	11
1.1 Estructuras bioactivas, ligandos.....	13
1.2 Complejo proteína-ligando.....	15
1.3 β -aminoácidos.....	18
1.4 Morfina y endomorfinas.....	20
1.5 Fenetilaminas.....	24
1.6 Piperidinas sustituidas.....	25
1.7 Iridoides y nepetalactonas.....	26
1.8 Bibliografía.....	29
• CAPÍTULO 2: METODOLOGÍA	37
2.1 Adición de amiduros de litio quirales.....	39
2.2 Reacciones dominó.....	51
2.3 Reacción de descarboxilación de Barton.....	55
2.4 Modelización molecular.....	59
2.5 Bibliografía.....	78
• CAPÍTULO 3: TÉCNICAS INSTRUMENTALES	85
3.1 Técnicas cromatográficas.....	87
3.2 Atmósfera de hidrógeno.....	88
3.3 Atmósfera de argón.....	88
3.4 Purificación de disolventes.....	89
3.5 Resonancia magnética nuclear.....	89
3.6 Espectroscopía infrarroja.....	91
3.7 Espectroscopía de masas.....	92
3.8 Poder rotatorio.....	92
3.9 Puntos de fusión.....	93
• CAPÍTULO 4: OBJETIVOS	95
• CAPÍTULO 5: PUBLICACIÓN 1	99
• CAPÍTULO 6: PUBLICACIÓN 2	127
• CAPÍTULO 7: PUBLICACIÓN 3	163
• CAPÍTULO 8: PUBLICACIÓN 4	173
• CAPÍTULO 9: CONCLUSIONES	215
• CAPÍTULO 10: GUÍA DE ESTRUCTURAS	223

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

1,4-PhRR: 1,4-Phenyl Radical Rearrangement.

¹³C NMR: Nuclear Magnetic Resonance of ¹³C.

¹³C RMN: Resonancia Magnética Nuclear de ¹³C.

¹H NMR: Nuclear Magnetic Resonance of ¹H.

¹H RMN: Resonancia Magnética Nuclear de ¹H.

Ac: Acetilo.

AcOEt: Acetato de Etilo.

ADMET: Absorción, Distribución, Metabolización, Eliminación, Toxicidad.

[α]_D²⁶: Rotación específica medida a 26 °C y con la línea D del sodio.

AMPc: Adenosín Monofosfato Cíclico.

APCI: Atmospheric Pressure Chemical Ionization.

Ar: Arilo.

Ax: Axial.

Bn: Bencilo

Boc: *tert*-butiloxicarbonilo.

BtOH: Hidróxido de benzotriazol.

Bu: Butilo.

ⁿBu: *n*-Butilo

^tBu: *terc*-Butilo.

c: Cuartete.

CAN: Nitrato Cérico Amónico.

CC: Cromatografía en Columna.

CCF: Cromatografía de Capa Fina.

CD₃OD: Metanol deuterado.

CDCl₃: Cloroformo deuterado.

CI: Chemical Ionization.

CNS: Central Nervous System.

CoA: Coenzima A.

COSY: Correlation Spectroscopy.

CSA: Camphorsulfonic Acid.

CSO: (Camphorsulfonyl)oxaciridine.

d: Doblete.

δ : Desplazamiento químico.

D₂O: Agua deuterada.

DABCO: 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano.

DBU: 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno.

DCM: Dicloro metano.

dc: doble cuartete.

dd: Doble doblete.

ddd: Doble doble doblete.

ddt: doble doble triplete.

DEPT: Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer.

ABREVIATURAS

DFT: Density Functional Theory.

ΔG : Energía libre de unión.

DIBAL: Hidruro de diisobutilaluminio.

DMF: Dimetil formamida.

dmPhOH: 4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl.

Dmt: Dimetil tirosina.

dq: Doble quartet.

dt: Doble triplete.

E: Electrónimo.

e.d.: Exceso diastereoisomérico.

e.e.: Exceso enantiomérico.

[E]_{aq}: Concentración de enzima en medio acuoso.

EI: Impacto Electrónico.

[ES]_{aq}: Concentración del complejo enzima-sustrato en medio acuoso.

ESI: Electrospray Ionization.

Et: Etilo.

EtAcO: Ethyl acetate.

eV: Electronvoltios.

FF: Force Fields.

Fmoc: Fluorenilmetiloxycarbonilo.

FT: Transformada de Fourier.

Fur: Furilo.

GIRK: Canales de corrientes de potasio rectificadores de entrada activados por proteínas G.

Glu: Glucosa.

Grubbs I: Catalizador de Grubbs de primera generación.

h: Constante de Planck.

hex: Hexano.

HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Connectivity.

HRMS: High Resolution Mass Spectroscopy.

HSQC: Heteronuclear Single-Quantum Correlation.

IC₅₀: Concentración Eficaz 50.

Ind: Indol.

IR: Espectroscopía Infrarroja.

J: Constante de acoplamiento.

K_a: Constante de asociación.

K_b: Constante de enlace.

K_i: Constante de inhibición.

LDA: Diisopropilamido de litio.

m: Multiplete.

m: Posición *meta*.

Map: Ácido α -metiliden- β -amino propanoico.

mCPBA: Ácido *meta*-cloro perbenzoico.

ABREVIATURAS

Me: Metilo.

MsCl: Cloruro de mesilo.

NMO: *N*-metil morfolina.

n.O.e: Nuclear Overhausen Effect.

ν : Frecuencia.

o : Posición *orto*.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OSu: *O*-Succinimida.

p : Posición *para*.

PDA: Piperidin dicarboxylic acids.

Ph: Fenilo.

PhOH: 4-hydroxyphenyl.

Pir: piridilo.

PKA: Proteinquinasa dependiente de AMPc.

PMP: *para*-methoxyphenyl.

ppm: Partes por millón.

Pr: Propilo.

***i*Pr:** *iso*-Propilo.

Pro: Prolina.

p TsOH: Ácido *para*-toluen sulfónico.

py: Pyridine.

q: quartet.

R: Constate de los gases ideales.

ROESY: Rotating frame Overhause Effect Spectroscopy

s: Singlete.

[S]_{aq}: Concentración de sustrato en medio acuoso.

SAR: Relación Estructura-Actividad.

SBDD: Diseño de Fármacos Basado en la Estructura.

σ : Coeficiente de selectividad del complejo proteína-ligando.

t: Triplete.

TFA: Ácido trifluoroacético.

THF: Tetrahidrofurano.

TIPS: *Tris*propil sililo.

TLC: Thin Layer Chromatography.

TMS: trimetil sililo.

TPAP: Perrutenato de tetrapropil amonio.

Trp: Triptófano.

TS: Transition State.

UV: UltraVioleta.

Vpr: Viral Protein P.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1 Estructuras bioactivas, ligandos

Lo primero que hay que aclarar es a qué nos referimos cuando hablamos de estructura bioactiva. Aquí hay que hacer una diferenciación, la definición socialmente más aceptada, la que proponen el Instituto Nacional del Cáncer o la OMS, entre otros, es la siguiente: *Tipo de sustancia química que se encuentra en pequeñas cantidades en las plantas y ciertos alimentos. Los compuestos bioactivos cumplen funciones en el cuerpo que pueden promover la buena salud.*¹

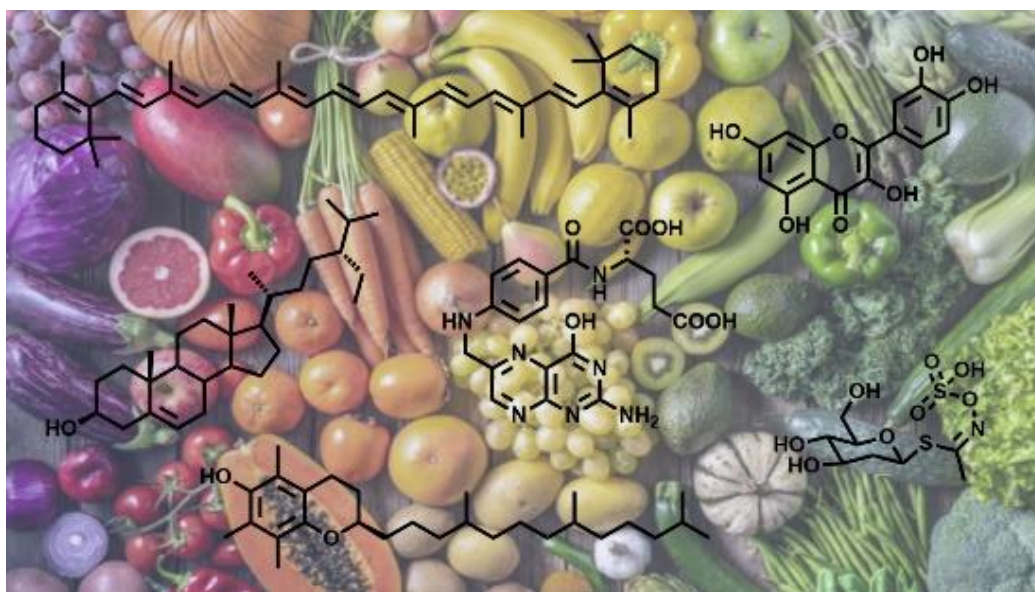


Figura 1.1: Diferentes estructuras bioactivas.

Sin embargo, cuando nos referimos a compuesto o estructura bioactiva en bioquímica, nos estamos refiriendo a ligandos, estructuras capaces de anclarse a determinados receptores en el organismo y así desencadenar una respuesta fisiológica. De hecho, en el libro “Principles of Biochemistry” de A.L. Lehninger y R. Mintel, se define de la siguiente manera: *cualquier tipo de molécula que es capaz de unirse de forma reversible a una proteína o enzima.*²

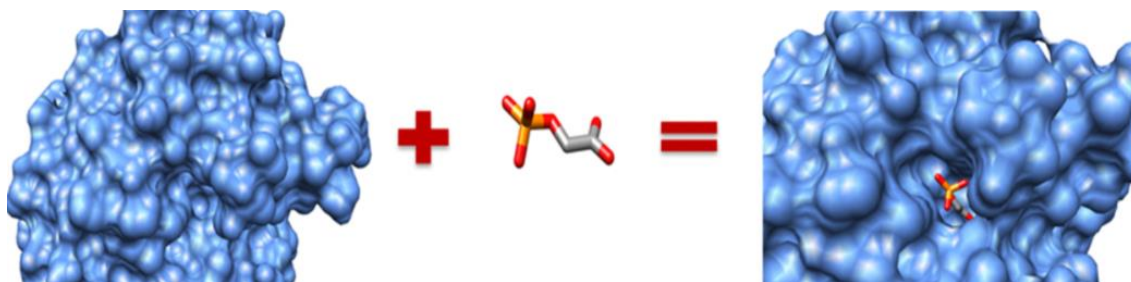


Figura 1.2: Representación del complejo entre un ligando y una proteína.

Estas estructuras base pueden ser encontradas en la naturaleza, principalmente como productos naturales procedentes de plantas. A continuación, se muestran parte de las familias de compuestos más importantes en la industria farmacéutica por su actividad en el organismo:

- **Alcaloides, derivados nitrogenados.**

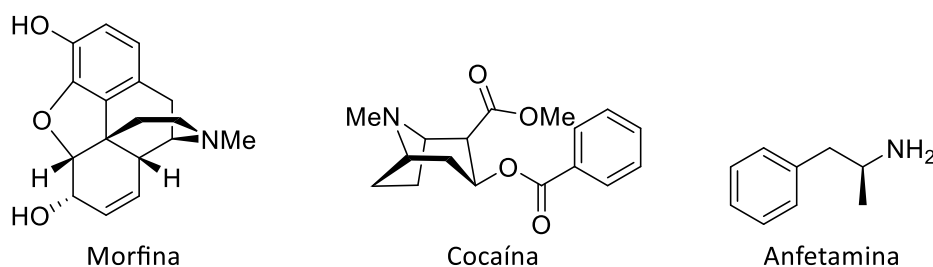


Figura 1.3: Estructuras de la morfina, cocaína y anfetamina, compuestos representativos de la familia de los alcaloides.

Los alcaloides son una familia de compuestos procedentes de los procesos metabólicos de los aminoácidos. Esta amplia gama de metabolitos secundarios actúa sobre el sistema nervioso central y son la base de la gran mayoría de drogas sintéticas.³⁻⁶ En este trabajo se hará hincapié tanto en los derivados de morfina como en los derivados de fenetilaminas, a la cual pertenecen compuestos como la anfetamina o la adrenalina.

- **Glucósidos y flavonoides.**

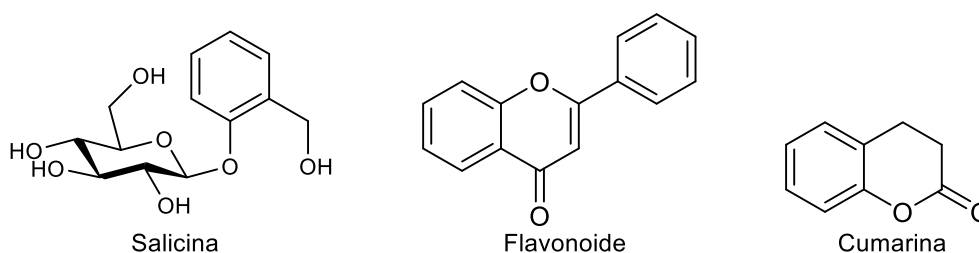


Figura 1.4: Estructuras de la salicina, un flavonoide y la cumarina, compuestos representativos de la familia de los glucósidos y flavonoides.

Mientras que la gran mayoría de glucósidos los obtenemos de la dieta, la biosíntesis de flavonoides se realiza a través de la ruta del ácido pirúvico.^{3,4} La gran diversidad de estructuras hace que para este tipo de compuestos se hayan encontrado multitud de aplicaciones en el campo de la medicina, desde glucósidos cardíacos, capaces de aumentar el ritmo cardíaco del individuo, hasta derivados de cumarina para tratamientos contra el cáncer, la hipertensión o como antiinflamatorios.⁷

- **Derivados de monoterpenos, iridoides y nepetalactonas.**

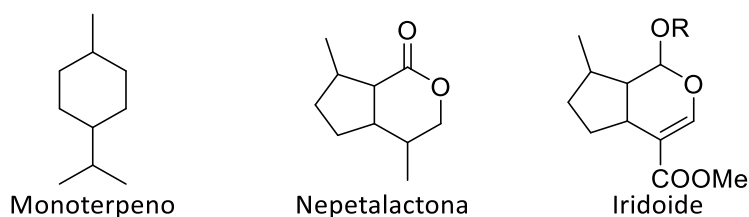


Figura 1.5: Estructuras de los monoterpenos, nepetalactonas e iridoides.

Los monoterpenos se sintetizan a partir de la ruta del isopentenil-pirofosfato.^{3,4} Son la estructura base de infinidad de compuestos, entre los que se encuentran iridoides y nepetalactonas, familias que han sido estudiadas en el presente trabajo. Por su parte, los iridoides tienen propiedades hematoprotectoras y han sido estudiados por ser agentes inhibidores de *N*-óxidos. Por otro lado, las nepetalactonas se conocen por poseer un gran rango de actividades, como la antiinflamatoria o la antialérgica.⁸⁻¹⁰

- **Esteroides, precursores de esteroides.**

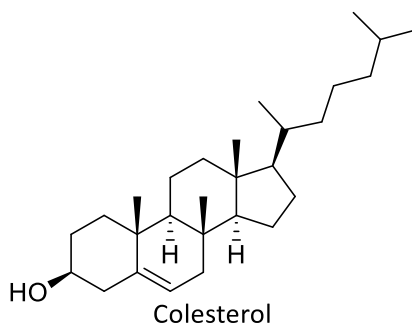


Figura 1.6: Estructura del colesterol.

Los esteroides son los precursores de esteroides, ácidos biliares y hormonas esteroideas.^{3,4} En este grupo, los esteroides son los más comunes, y el colesterol, el más representativo. Los esteroides se emplean en una gran variedad de tratamientos médicos, desde problemas hormonales hasta tratamientos contra cáncer o sida.¹¹⁻¹³

1.2 Complejo proteína-ligando

Como se ha mencionado anteriormente, un ligando es un compuesto capaz de anclarse a una proteína, generando una respuesta fisiológica. Así, es importante conocer cómo funciona esta unión y para ello hay que conocer cómo funcionan las proteínas.

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

Las proteínas son macromoléculas constituidas por aminoácidos, estos unidos a través de un enlace peptídico. Estas macromoléculas poseen estructuras tridimensionales, las cuales son las responsables de la interacción con los ligandos. Al lugar donde se une el ligando se le denomina centro de unión, o centro activo de la proteína. La unión con el ligando produce un cambio en su estructura tridimensional, lo que desencadena la reacción fisiológica. Esta unión debe ser reversible, es decir, el ligando ha de ser capaz de anclarse y desanclarse del centro activo de la proteína, dado que de otro modo la proteína quedaría bloqueada y no podría volver a realizar su función biológica.^{2,14-16}

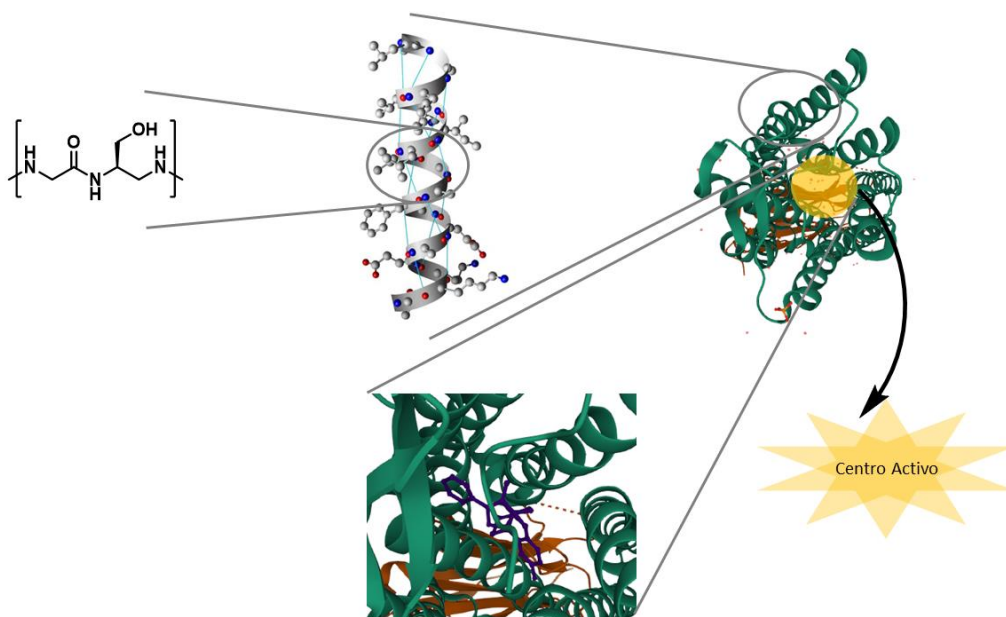


Figura 1.7: Representación de los diferentes niveles estructurales de una proteína y de su centro activo.

Como todo el proceso transcurre en medio fisiológico, es decir acuoso, se establece el equilibrio entonces de formación del complejo enzima-sustrato, o proteína-ligando:¹⁷

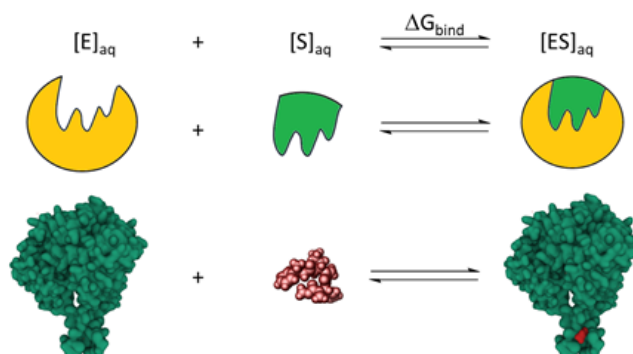


Figura 1.8: Representación del equilibrio de formación del complejo ligando-proteína.

Donde se define la energía libre de unión, que tiene que ver con la afinidad de la unión, como:

$$\Delta G_{\text{bind}} = -RT \ln K_A$$

Ecuación 1.1

Donde la constante de inhibición se define como:

$$K_A = K_i^{-1} = \frac{[\text{ES}]_{\text{aq}}}{[\text{E}]_{\text{aq}}[\text{S}]_{\text{aq}}}$$

Ecuación 1.2

Para que la unión ocurra, es necesario que en el ligando se encuentren unas unidades estructurales básicas capaces de interactuar con el centro activo, los farmacóforos. En base a estos farmacóforos, se establece una estrategia de síntesis que es altamente utilizada en la industria farmacéutica: una vez que se conoce una proteína y su centro de unión, se establecen cuáles son los farmacóforos necesarios para que un ligando interactúe con la misma y a partir de ellos se diseñan multitud de diferentes compuestos que, posteriormente, son ensayados *in silico* con el fin de determinar la calidad de unión y así poder empezar la etapa de síntesis y continuar los estudios con ellos.¹⁸ Esta estrategia de síntesis ha sido utilizada en el presente trabajo, tanto en la sección de modelización molecular como en la síntesis de diversos derivados de morfina y fencamfamina y tripéptidos.

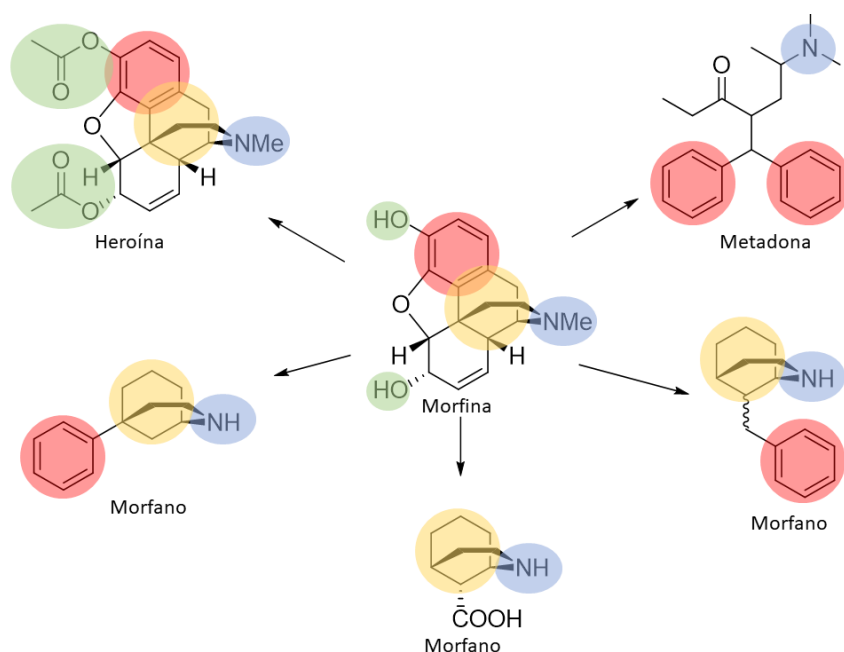


Figura 1.9: Representación de los farmacóforos de la morfina en diferentes compuestos bioactivos.

1.3 β -aminoácidos

Los aminoácidos son las moléculas base que se combinan para formar las proteínas, los cuales les confieren la estructura y, por lo tanto, las propiedades que la proteína tiene en el organismo. Además de esto, se conocen distintos aminoácidos que desempeñan funciones más allá de la de formar proteínas, como intervenir en la transmisión nerviosa o mediar en la síntesis de importantes moléculas como porfirinas o de la urea. Para la formación de macroestructuras los aminoácidos se unen mediante enlaces peptídicos, uniéndose el extremo amino con el extremo ácido. Todos los aminoácidos que forman las proteínas en el organismo, aminoácidos esenciales, son α -aminoácidos, la función amino está posicionada en el carbono α respecto al carbonilo, confiriendo a las proteínas las propiedades que se les conocen.²

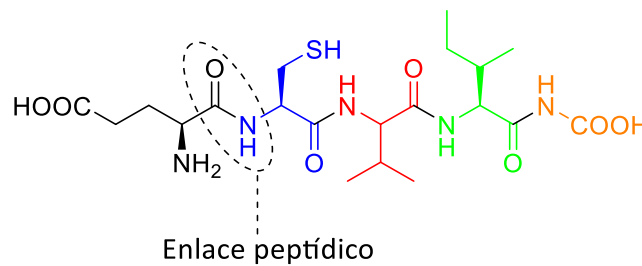


Figura 1.10: Enlaces peptídicos en la unión de aminoácidos de una proteína.

Cabe mencionar que la disposición de los aminoácidos en la cadena no solo confiere las propiedades a la proteína, sino que también determinadas secuencias de aminoácidos son muy importantes para el reconocimiento celular o para la identificación de procesos celulares. Por ejemplo, el descubrimiento de la secuencia RGD, unión que hace referencia a la combinación de los aminoácidos arginina-glicina-aspártico, ha tenido una gran relevancia en las últimas décadas, ya que gracias a ello se han podido comprender muchos mecanismos de transmisión bidireccional de señales entre células y la matriz extracelular, pues es el motivo de reconocimiento principal entre proteínas de la matriz extracelular.¹⁹

No obstante, los β -aminoácidos tienen también unas propiedades muy interesantes y han sido objeto de estudio de la bioquímica en los últimos años, al generar proteínas con estructuras terciarias similares a las de sus análogos y al poseer bioactividades que pueden ir desde antibacterianos hasta inhibidores de la absorción de colesterol.²⁰⁻²²

El β -aminoácido más simple de todos es la β -alanina, que, a pesar de no ser proteogénico, interviene en la síntesis de moléculas tan importantes como la vitamina B₃.²³ Por su parte, se sabe que las proteínas formadas por β -aminoácidos también son capaces de plegarse de la misma manera que lo hacen sus análogas de α -aminoácidos, a través de hélices y pliegues. Hay que destacar que los ángulos diedros y las estructuras de estas hélices y pliegues son diferentes debido a la diferente disposición de los enlaces peptídicos, confiriendo nuevas e interesantes propiedades.

En cuanto a la formación de hélices, las β -péptidos pueden adoptar diferentes estructuras secundarias dependiendo del ángulo con que las hélices estén formadas.

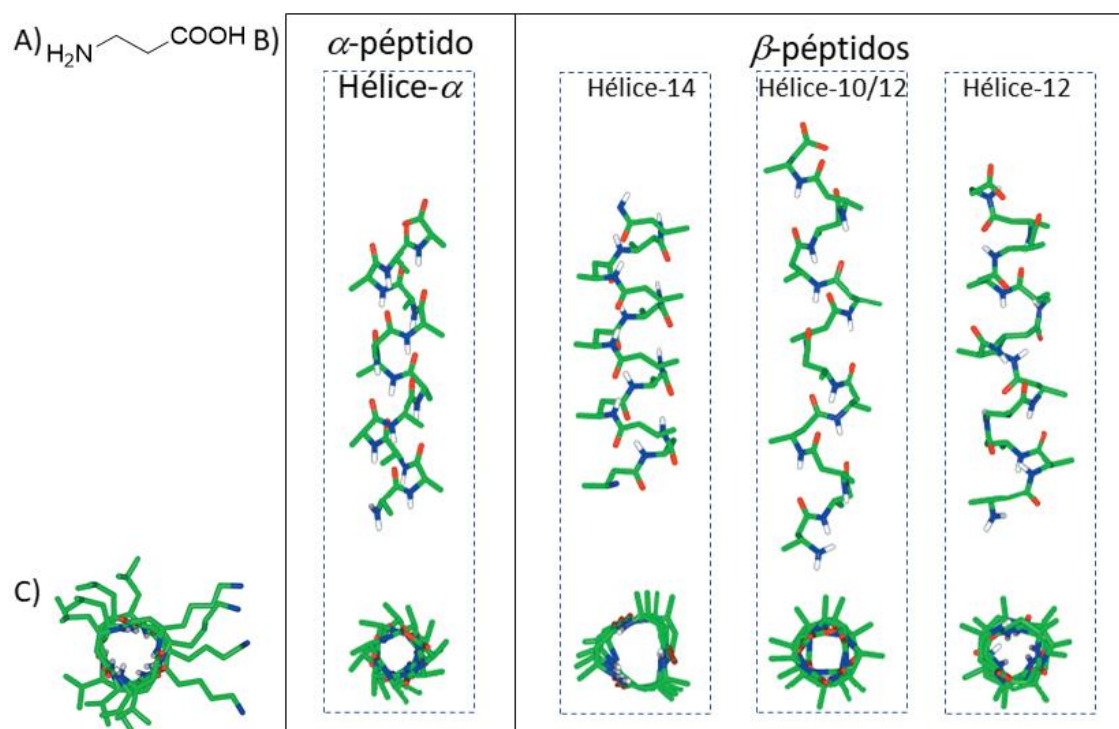


Figura 1.11: A) β -alanina. B) Diferenciación de las estructuras en hélice de proteínas formadas por α - o β -aminoácidos. C) Estructura anfipática de una proteína formada por β -aminoácidos y plegada en forma de hélice.

En cuanto a su actividad biológica, se ha encontrado que β -péptidos con estructura de hélice-14 anfipática presentan la misma actividad frente a la absorción en el intestino delgado de grasas y colesterol, siendo inhibidores de este proceso. Por otra parte, se conocen gran variedad de α -péptidos antibacterianos que tienen su diana de acción en las membranas celulares, rompiéndolas y provocando la apoptosis de estas. Del mismo modo, β -péptidos con estructura de hélice-14 y de hélice-12 han mostrado poseer la misma actividad, con IC_{50} del rango de la de sus análogos con α -aminoácidos, en cuanto a las propiedades antibacterianas y antimicrobianas.²²

Cabe destacar el trabajo realizado por Gellman y colaboradores en el estudio de foldámeros formados por β -péptidos,²⁴ el más reciente basado en el plegamiento péptidos formados por terfenil-aminoácidos y por pirrolidinas, cuya disposición tridimensional les hace buenos catalizadores bifuncionales para reacciones aldólicas, entre otras muchas propiedades.²⁵ Estos foldámeros son oligómeros que tienden a ensamblarse en una determinada conformación cuando se encuentran en disolución, confiriéndole unas propiedades muy interesantes.

Por otro lado, otras estructuras secundarias son posibles, como los pliegues- β , giros- β o polipéptidos cíclicos, pero se ha visto que las hélices son las preferidas con mucha diferencia.

En este trabajo se ha realizado la síntesis de numerosos β -aminoácidos a través de la adición de diferentes amiduros de litio a ésteres α,β -insaturados que han sido utilizados a través de diferentes transformaciones para la síntesis de una gran variedad de compuestos con actividad biológica, como se verá más adelante.

1.4 Morfina y endomorfina

La morfina es el principal fármaco utilizado en los tratamientos contra el dolor crónico. Según la OMS, a nivel mundial, entre el 25% y el 29% de la población sufre dolor crónico, con lo que ya ha sido considerado como una enfermedad en sí misma.^{26,27} Las principales estrategias para el tratamiento de este consisten en suministrar al paciente fármacos opioides, compuestos que actúan sobre el sistema nervioso central, pero que tiene efectos secundarios muy a tener en cuenta, entre los que se encuentran la farmacodependencia y la depresión respiratoria.²⁸⁻³⁰

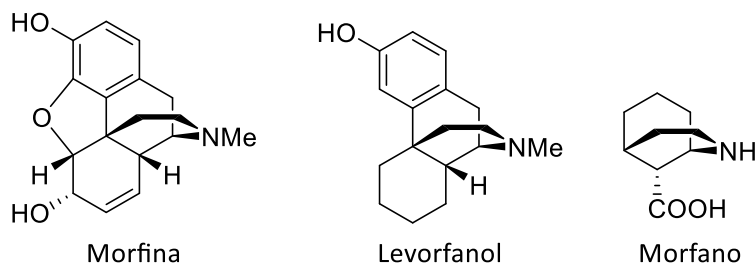


Figura 1.12: Diferentes estructuras morfánicas bioactivas.

Una de las principales vías endógenas que lidian con la sobreestimulación neuronal que provoca el dolor es la activación de los receptores opioides μ , κ y δ . La unión de un ligando con estos receptores provoca la inhibición en la activación de la adenilciclasa, con la consecuente reducción de adenosín monofosfato cíclico (AMPC) y de la actividad de la proteinquinasa dependiente de AMPC (PKA), que interviene directamente en la regulación los canales iónicos de las célula: provoca el cierre de los canales de Ca^{2+} en las neuronas presinápticas y la apertura de canales de K^+ (GIRK) de las neuronas postsinápticas, lo que provoca la reducción de la liberación del neurotransmisor y una hiperpolarización de la membrana, que conlleva la reducción de la activación mencionada anteriormente. La consecuencia directa de estos procesos es la disminución de la sensación de dolor.^{28,31-35}

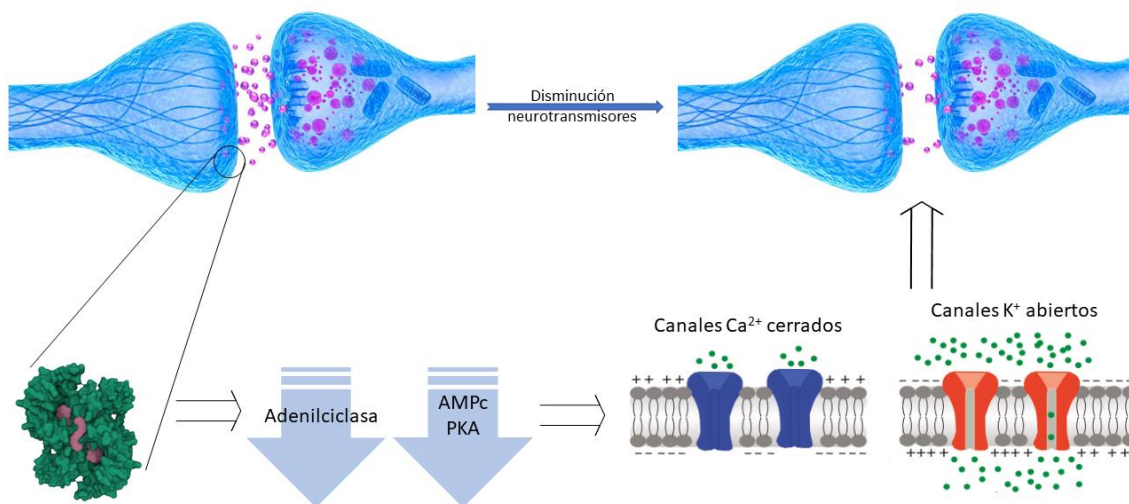


Figura 1.13: Representación del mecanismo de acción endógena contra la sobreestimulación neuronal que provoca el dolor.

De esta manera, conociendo el centro de unión del ligando con el receptor, se pueden diseñar diferentes estrategias de síntesis de nuevos fármacos. En relación con lo expuesto anteriormente a cerca de la estrategia que se basa en diseñar ligandos con los mismos farmacóforos que el fármaco de referencia, la morfina en este caso, con el objetivo de que se anclen de la misma forma al receptor diana y así desencadenar los mismos efectos farmacológicos, el grupo de investigación ha realizado grandes avances en el diseño y la síntesis de diferentes esqueletos morfánicos, derivados simplificados de morfina.

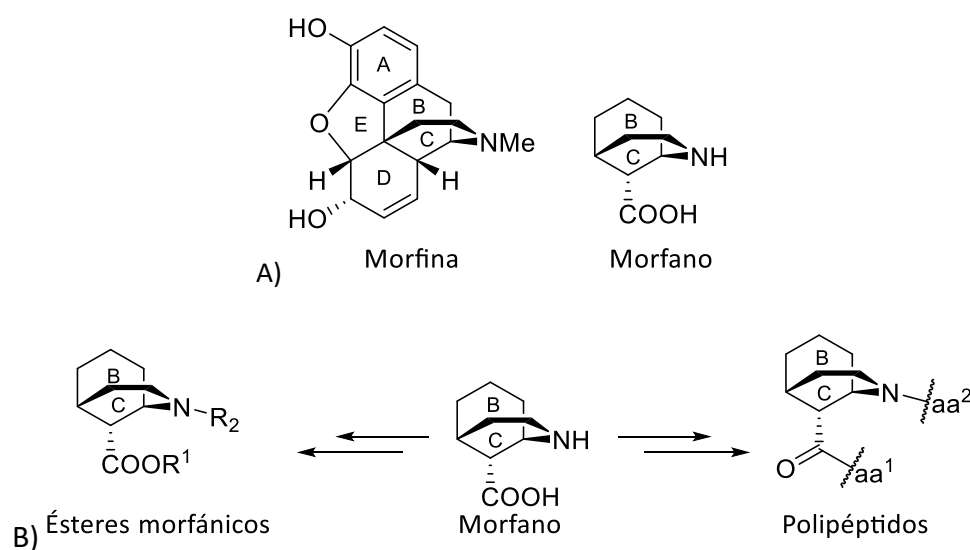
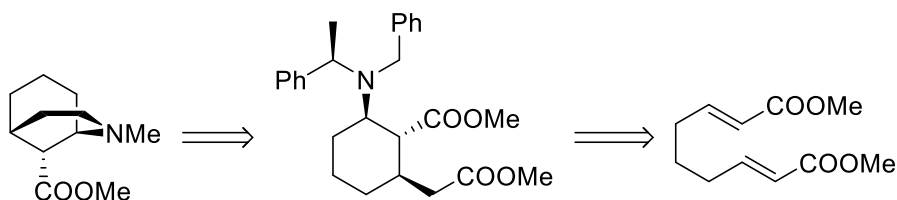


Figura 1.14: A) Características estructurales en común entre la morfina y los esqueletos morfánicos. B) Estructuras morfánicas objetivo en el diseño de nuevos fármacos opioides.

En concreto, el Dr. Carlos T. Nieto,³⁶ realizó el diseño de cuarenta diferentes estructuras morfánicas, además de la síntesis de gran parte de ellas, siguiendo una metodología de adición de amiduros de litio³⁷⁻⁵² y reacciones dominó^{38,45,49-51,53} que también ha sido utilizada para el desarrollo del presente estudio.



Esquema 1.1: Retrosíntesis del esqueleto morfánico.

De esta manera se evaluaron diferentes estructuras como ligandos para el receptor μ -opioide, al que se une la morfina, encontrando muy interesantes resultados en los siguientes compuestos:⁵⁴

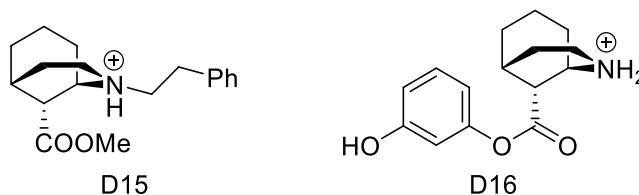


Figura 1.15: Compuestos D15 y D16, ambos bioactivos en los ensayos *in silico*.

Esta misma estrategia se seguirá para el estudio de diferentes moléculas: tripéptidos, derivados de fencamfamina y derivados morfina.

Por otro lado, en el estudio de fármacos opioides, se encontraron una serie de péptidos que desencadenaban efectos farmacológicos similares a la morfina en el cerebro de bovinos. Diferentes al resto de sustancias endógenas opioides, estas moléculas, basadas en la unión de cuatro aminoácidos, se denominaron endomorfinas y se unen preferentemente al receptor μ -opioide. En este sentido, Wang y colaboradores⁵⁵ dieron con unas estructuras basadas en dichas endomorfinas con actividad biológica similar a la morfina. La estructura en cuestión es la endomorfinina [Dmt¹, (R)- β Pro², Trp³, (2-furyl)Map⁴] y, además, variando los sustituyentes de esta última endomorfinina, se determinó que la sustitución del fragmento furilo por uno fenilo incrementaba la actividad biológica del péptido, encontrando así otro tetrapéptido con mejor farmacología, la endomorfinina [Dmt¹, (R)- β Pro², Trp³, (2-Ph)Map⁴]

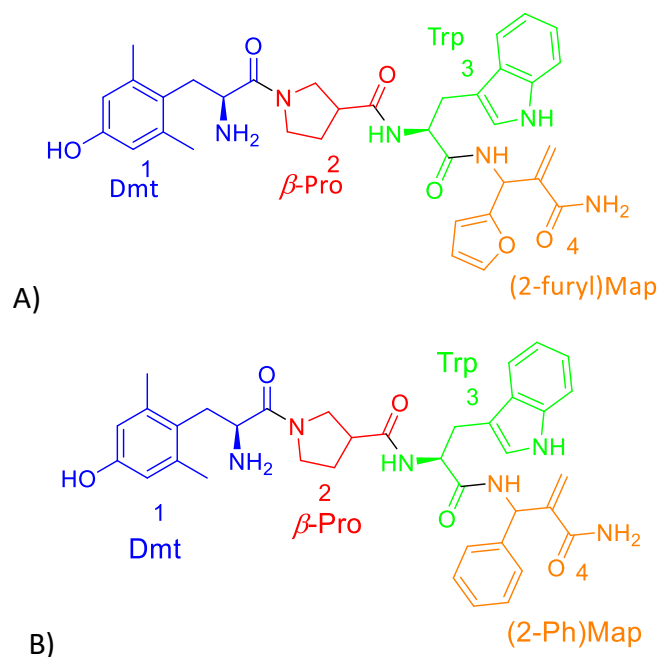


Figura 1.16: A) Endomorfina bioactiva 1. B) Endomorfina bioactiva 2.

De este trabajo se deriva el estudio realizado de modelización molecular de compuestos basados en la unión de tres aminoácidos, tripéptidos que incluyen en su estructura los farmacóforos necesarios para anclarse al receptor μ -opiode.

1.5 Fenetilaminas

Las fenetilaminas pertenecen a la familia de los alcaloides. Es una amplia familia conocida por su gran bioactividad por ser, en su mayoría, moléculas pequeñas capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. De esta manera actúan sobre el sistema nervioso central y se utilizan, sobre todo, para tratar desórdenes mentales y problemas neurológicos.^{56,57}

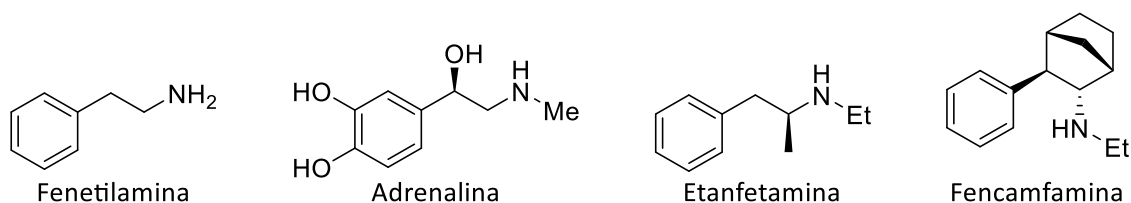
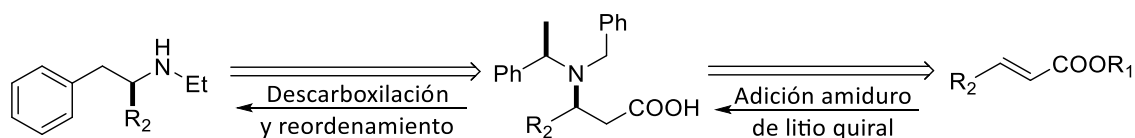


Figura 1.17: Estructuras representativas de la familia de las fenetilaminas.

Se ha desarrollado una metodología muy novedosa para la síntesis de este tipo de compuestos, que se basa en la descarboxilación radicalaria de Barton, seguida de un reordenamiento 1,4-fenílico. Dicha metodología se detallará más adelante.



Esquema 1.2: Retrosíntesis de los esqueletos de fenetilaminas.

1.6 Piperidinas sustituidas.

El anillo de piperidina aparece en infinidad de compuestos bioactivos, tanto naturales como sintetizados por el ser humano, debido a la alta gama de propiedades que pueden tener. Algunas de estas propiedades son las siguientes: inhibidores de glucosa, anticáncer, antifúngicos o antibacterianos.⁵⁸⁻⁶² De hecho, dentro de esta familia, se pueden encontrar en compuestos como la cocaína o la ecgonina, entre otros.^{63,64}

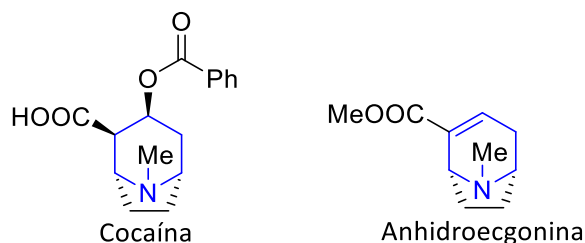


Figura 1.18: Estructura de la cocaína y de la anhidroecgonina, compuestos representativos de la familia de las piperidinas sustituidas.

Dada la amplia gama de diferentes estructuras que se pueden obtener por transformaciones químicas, los diferentes compuestos derivados de las piperidinas son infinitos. En concreto, las piperidinas 2,6 diarilsustituidas, en las que se centra este trabajo, tienen unas propiedades biológicas muy interesantes, entre las que se encuentran la analgesia, la antiinflamatoria o la estimulante del sistema nervioso central.⁶⁵⁻⁶⁹

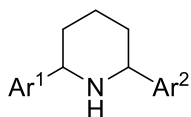
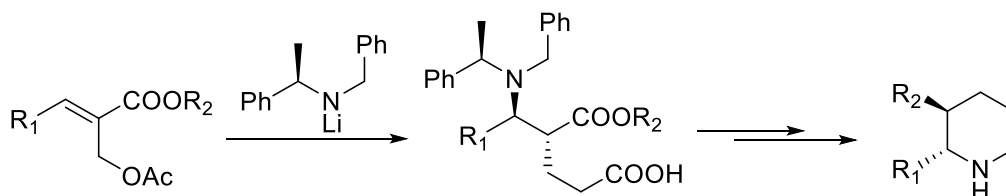


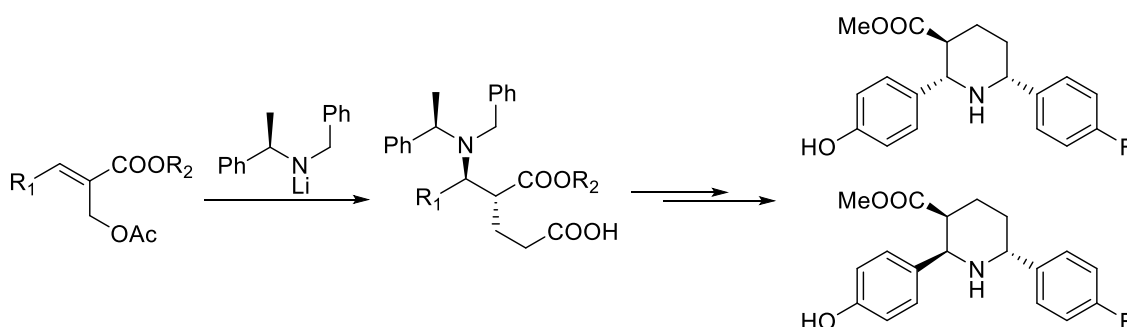
Figura 1.19: Esqueleto de piperidina diaril sustituida.

El grupo de investigación desarrolló una metodología para síntesis de estos interesantes compuestos.^{35,42,46} Esta, parte de aductos reordenados de Baylis-Hillman, a los cuales se adiciona un amiduro de litio quiral y, por consiguientes transformaciones químicas, se obtienen piperidinas disustituidas,⁶⁷⁻⁷¹ como se describe más adelante en la sección de metodología.



Esquema 1.3: Síntesis de piperidinas 2,3-disustituidas.

De esta manera se han podido incorporar diferentes sustituyentes, llegando a estructuras complejas que, además incluyen flúor en ellas, dado que se ha demostrado que la incorporación de residuos de flúor en este tipo de moléculas les confiere, entre otras cosas, restricción conformacional, pKa interesantes y una permeabilidad adecuada pudiendo atravesar a la barrera hematoencefálica.⁷⁵⁻⁷⁸



Esquema 1.4: Síntesis de las piperidinas 2,3,6-trisustituidas.

1.7 Iridoides y nepetalactonas.

Los iridoides aparecen en muy diversas formas, pueden aparecer unidos a moléculas de azúcar, glucoiridoides, pueden aparecer libres o con estructuras abiertas, secoiridoides.⁸⁻¹⁰

Como iridoides libres, son precursores de gran variedad de alcaloides, además de poseer importantes bioactividades como la hematoprotectora o inhibidora de *N*-óxidos. Como secoiridoides pueden actuar como antiinflamatorios o antioxidantes. Por último, como glucoiridoides, al ser estructuras que se encuentran a medio camino entre

los terpenos y los alcaloides, estudios recientes han demostrado que este tipo de compuestos son inhibidores de la proliferación celular, abriendo un interesante camino en el campo del tratamiento contra el cáncer.⁷⁹⁻⁸⁸

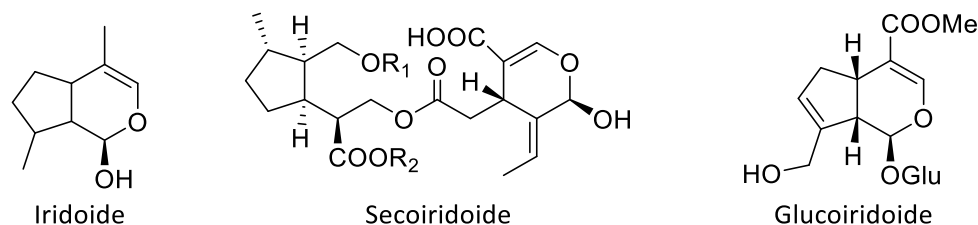


Figura 1.20: Estructuras de diferentes esqueletos de iridoide.

Por otro lado, diversos extractos de plantas de la familia *Nepeta* han demostrado tener propiedades antiinflamatorias o analgésicas y se ha concluido que esto es debido a la gran cantidad de derivados de nepetalactona que estos extractos poseen.^{83,89-95}

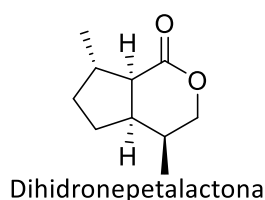
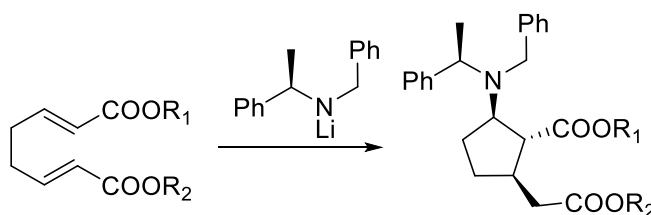


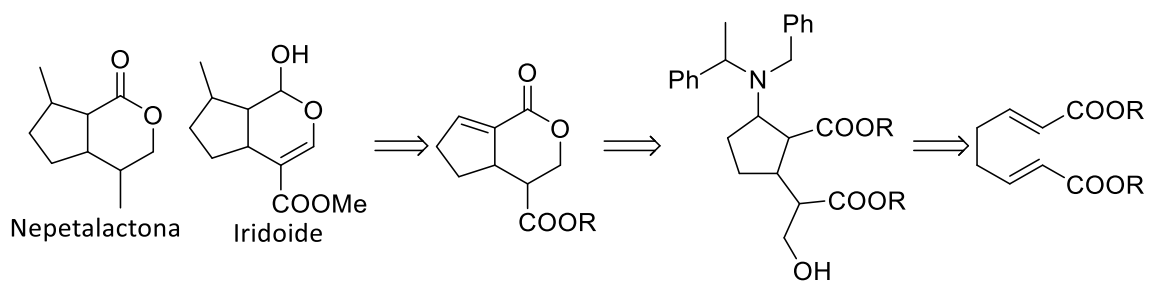
Figura 1.21: Estructura de una nepetalactona.

La metodología seguida para la síntesis de estos interesantes compuesto fue desarrollada por el grupo de investigación y consiste en la utilización de 2,6 dienodios a los que se les adiciona el amiduro de litio quiral para, tras una reacción dominó, obtener ciclopentanos trisustituídos.³⁷



Esquema 1.5: Síntesis de ésteres ciclopentánicos.

De esta manera se han conseguido diferentes esqueletos que han podido ser transformados en derivados de nepetalactonas e iridoide.



Esquema 1.6: Retrosíntesis de nepetalactonas e iridoide.

1.8 Bibliografía

- (1) Instituto Nacional del Cáncer. Estructura bioactiva <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/compuesto-bioactivo> (accessed Jul 14, **2021**).
- (2) Mintel, R.; Lehninger, A. L. *Principles of Biochemistry*; **1983**; Vol. 33. <https://doi.org/10.2307/1309148>.
- (3) Guaadaoui, A.; Benaicha, S.; Elmajdoub, N.; Bellaoui, M.; Hamal, A. What Is a Bioactive Compound? A Combined Definition for a Preliminary Consensus. *Int. J. Food Sci. Nutr.* **2014**, *3* (3), 17–179. <https://doi.org/10.11648/j.ijnfs.20140303.16>
- (4) Dewick, P.M Perroy, R.; Careas, S. *Medicinal Natural Products Medicinal*; **2015**; Vol. 1.
- (5) Debnath, B.; Singh, W. S.; Das, M.; Goswami, S.; Singh, M. K.; Maiti, D.; Manna, K. Role of Plant Alkaloids on Human Health: A Review of Biological Activities. *Mater. Today Chem.* **2018**, *9*, 56–72. <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2018.05.001>.
- (6) Infections, A.; Casciaro, B.; Mangiardi, L.; Cappiello, F.; Romeo, I.; Rosa, M.; Iazzetti, A.; Calcaterra, A.; Goggiamani, A.; Ghirga, F.; et al. Naturally-Occurring Alkaloids of Plant Origin as Potential Antimicrobials Against. **2018**.
- (7) Walter Majak; Benn, M. H. Glycosides. In *Foodborne Disease Handbook*; **2019**; pp 299–350.
- (8) Dinda, B.; Debnath, S.; Harigaya, Y. Naturally Occurring Iridoids. A Review, Part 1. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55* (2), 159–222. <https://doi.org/10.1248/cpb.55.159>.
- (9) Dinda, B.; Debnath, S.; Harigaya, Y. Naturally Occurring Secoiridoids and Bioactivity of Naturally Occurring Iridoids and Secoiridoids. A Review, Part 2. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55* (5), 689–728. <https://doi.org/10.1248/cpb.55.689>.
- (10) Dinda, B.; Roy Chowdhury, D.; Mohanta, B. C. Naturally Occurring Iridoids, Secoiridoids and Their Bioactivity. An Updated Review, Part 3. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57* (8), 765–796. <https://doi.org/10.1248/cpb.57.765>.
- (11) Tan, J.; Tay, J.; Hedrick, J.; Yang, Y. Y. Synthetic Macromolecules as Therapeutics That Overcome Resistance in Cancer and Microbial Infection. *Biomaterials* **2020**, *252* (April), 120078. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120078>.
- (12) Cersosimo, M. G.; Benarroch, E. E. Estrogen Actions in the Nervous System. *Neurology* **2015**, *85* (3), 263–273. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001776>.
- (13) Pakdel, F. Molecular Pathways of Estrogen Receptor Action. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19* (9). <https://doi.org/10.3390/ijms19092591>.
- (14) Du, X.; Li, Y.; Xia, Y. L.; Ai, S. M.; Liang, J.; Sang, P.; Ji, X. L.; Liu, S. Q. Insights into Protein–Ligand Interactions: Mechanisms, Models, and Methods. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17* (2), 1–34. <https://doi.org/10.3390/ijms17020144>.
- (15) Dubey, A.; Takeuchi, K.; Reibarkh, M.; Arthanari, H. The Role of NMR in Leveraging Dynamics and Entropy in Drug Design. *J. Biomol. NMR* **2020**, *74* (10–11), 479–498. <https://doi.org/10.1007/s10858-020-00335-9>.
- (16) Majewski, M.; Ruiz-Carmona, S.; Barril, X. An Investigation of Structural Stability in Protein–Ligand Complexes Reveals the Balance between Order and Disorder. *Commun. Chem.* **2019**, *2* (1). <https://doi.org/10.1038/s42004-019-0205-5>.
- (17) Kitchen, D. B.; Decornez, H.; Furr, J. R.; Bajorath, J. Docking and Scoring in Virtual Screening for Drug Discovery: Methods and Applications. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3* (11), 935–949. <https://doi.org/10.1038/nrd1549>.

- (18) Ferreira, L. G.; Dos Santos, R. N.; Oliva, G.; Andricopulo, A. D. *Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies*; **2015**; Vol. 20. <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>.
- (19) Nicolas, J.; Magli, S.; Rabbachin, L.; Sampaolesi, S.; Nicotra, F.; Russo, L. 3D Extracellular Matrix Mimics: Fundamental Concepts and Role of Materials Chemistry to Influence Stem Cell Fate. *Biomacromolecules* **2020**, *21* (6), 1968–1994. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.0c00045>.
- (20) Frenkel-Pinter, M.; Frenkel-Pinter, M.; Samanta, M.; Ashkenasy, G.; Leman, L. J.; Leman, L. J. Prebiotic Peptides: Molecular Hubs in the Origin of Life. *Chem. Rev.* **2020**, *120* (11), 4707–4765. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00664>.
- (21) Nizami, B.; Bereczki-Szakál, D.; Varró, N.; El Battioui, K.; Nagaraj, V. U.; Szigyártó, I. C.; Mándity, I.; Beke-Somfai, T. FoldamerDB: A Database of Peptidic Foldamers. *Nucleic Acids Res.* **2020**, *48* (D1), D1122–D1128. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz993>.
- (22) Cheng, R. P.; Gellman, S. H.; Degrado, W. F. B-Peptides : From Structure to Function. **2001**, 40–43.
- (23) E Juaristi, V. S. *Enantioselective Synthesis of Beta-Amino Acids*, 2nd ed.; Sons, J. W. &, Ed.; **2005**.
- (24) Girvin, Z. C.; Gellman, S. H. Foldamer Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (41), 17211–17223. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c07347>.
- (25) Kleman, A. F.; Dufek, D. L.; Fobe, T. L.; McCaslin, D. R.; Cary, B. P.; Shirts, M. R.; Gellman, S. H. Potential Foldamers Based on an Ortho-Terphenyl Amino Acid. *Org. Lett.* **2021**, *23* (12), 4855–4859. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c01592>.
- (26) Raja, S. N.; Carr, D. B.; Cohen, M.; Finnerup, N. B.; Flor, H.; Gibson, S.; Keefe, F. J.; Mogil, J. S.; Ringkamp, M.; Sluka, K. A.; et al. The Revised International Association for the Study of Pain Definition of Pain: Concepts, Challenges, and Compromises. *Pain* **2020**, *161* (9), 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>.
- (27) Leadley, R. M.; Armstrong, N.; Lee, Y. C.; Allen, A.; Kleijnen, J. Chronic Diseases in the European Union: The Prevalence and Health Cost Implications of Chronic Pain. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* **2012**, *26* (4), 310–325. <https://doi.org/10.3109/15360288.2012.736933>.
- (28) Valverde, O.; Maldonado, R. Neurobiología de La Adicción a Opiáceos. *Adicciones* **2005**, *17* (SUPPL.2), 41–56.
- (29) M. Carmen Gómez-del Valle; Tania Zertuche-Maldonado; Eduardo Bruerac. Chemical Coping and Opioid Addiction: Evidence, Risk Assessment and Management in Patients Receiving Palliative Care. *Med. Paliativa* **2018**, *25* (4), 281–290.
- (30) M. Villalobos; Caracterización de la farmacodependencia de opioides en residentes y asistentes de anestesiología en costa rica del año 2000 al año 2014; presentación de un protocolo de prevención, tratamiento y reincorporación laboral. Posgrado de Anestesiología y Recuperación. **2014**.
- (31) Roth, B. L. DREADDs for Neuroscientists. *Neuron* **2016**, *89* (4), 683–694. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.01.040>.
- (32) Manglik, A.; Lin, H.; Aryal, D. K.; McCorvy, J. D.; Dengler, D.; Corder, G.; Levit, A.; Kling, R. C.; Bernat, V.; Hübner, H.; et al. Structure-Based Discovery of Opioid Analgesics with Reduced Side Effects. *Nature* **2016**, *537* (7619), 185–190. <https://doi.org/10.1038/nature19112>.
- (33) Latorraca, N. R.; Venkatakrisnan, A. J.; Dror, R. O. GPCR Dynamics: Structures in Motion. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (1), 139–155. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00177>.
- (34) Sounier, R.; Mas, C.; Steyaert, J.; Laeremans, T.; Manglik, A.; Huang, W.; Kobilka, B. K.; Déméné, H.; Granier, S. Propagation of Conformational Changes during μ -Opioid Receptor Activation. *Nature* **2015**, *524* (7565), 375–378. <https://doi.org/10.1038/nature14680>.

- (35) Huang, W.; Manglik, A.; Venkatakrishnan, A. J.; Laeremans, T.; Feinberg, E. N.; Sanborn, A. L.; Kato, H. E.; Livingston, K. E.; Thorsen, T. S.; Kling, R. C.; et al. Structural Insights into μ -Opioid Receptor Activation. *Nature* **2015**, *524* (7565), 315–321. <https://doi.org/10.1038/nature14886>.
- (36) Nieto, C. T. *Macromoléculas y Ligandos: Péptido-Nucleótidos y β -Aminoácidos Morfánicos. Síntesis, Modelización Molecular y Evaluación Biológica.*, Salamanca, **2013**.
- (37) Urones, J. G.; Garrido, N. M.; Díez, D.; Domínguez, S. H.; Davies, S. G. Asymmetric Synthesis of (R)- and (S)-Methyl (2-Methoxy-Carbonylcyclopent-2-Enyl)Acetate and (R)- and (S)-2-(2-Hydroxy-Methyl-Cyclopent-2-Enyl)Ethanol. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8* (16), 2683–2685.
- (38) Garrido, N. M.; Rosa Sánchez, M.; Díez, D.; Sanz, F.; Urones, J. G. Enantioselective Synthesis of Cis-(2S,3R)- and Trans-(2S,3S)- Piperidinedicarboxylic Acids Using Domino: Allylic Acetate and Ireland-Claisen Rearrangements and Michael Addition as the Key Steps. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, *22* (8), 872–880. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2011.04.015>.
- (39) Nieto, C. T.; Díez, D.; Garrido, N. M. To Be or Not to Be Butterfly: New Mechanistic Insights in the Aza-Michael Asymmetric Addition of Lithium (R)-N-Benzyl-N-(α -Methylbenzyl)Amide. *J. Comput. Chem.* **2014**, *35* (25), 1846–1853. <https://doi.org/10.1002/jcc.23694>.
- (40) Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. The Conjugate Addition of Enantiomerically Pure Lithium Amides as Chiral Ammonia Equivalents Part II: 2005–2011. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23* (15–16), 1111–1153. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2012.08.009>.
- (41) Carlos T. Nieto, J. Eames, N. M. Garrido. Product Subclass 6: Lithium Amides. In *Knowledge Updates 2019/1*; **2019**; Vol. 1, p 66. <https://doi.org/10.1055/sos-sd-108-00298>.
- (42) Davies, S. G.; Smith, A. D.; Price, P. D. The Conjugate Addition of Enantiomerically Pure Lithium Amides as Homochiral Ammonia Equivalents: Scope, Limitations and Synthetic Applications. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16* (17), 2833–2891. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2005.08.006>.
- (43) Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. The Conjugate Addition of Enantiomerically Pure Lithium Amides as Chiral Ammonia Equivalents Part III: 2012–2017. *Tetrahedron Asymmetry* **2017**, *28* (12), 1842–1868. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2017.10.031>.
- (44) Urones, J. G.; Garrido, N. M.; Díez, D.; Domínguez, S. H.; Davies, S. G. Conjugate Addition to (α,β)(α,β)-Diendioate Esters by Lithium (α -Methylbenzyl)Benzylamide: Tandem Addition-Cyclisation versus Double Addition. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10* (9), 1637–1641. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(99\)00170-6](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(99)00170-6).
- (45) Salgado, M. M.; Manchado, A.; Nieto, C. T.; David, D.; Garrido, N. M. Synthesis and Modeling of Ezetimibe Analogues. **2021**.
- (46) Garrido, N.; Rubia, A.; Nieto, C.; Díez, D. Potential of (2E,7E)-Nonadienedioates in Asymmetric Synthesis: Construction of Homopipicolinic Acid and an Aminoester Building Block for Peptide Nucleic Acids. *Synlett* **2010**, *2010* (04), 587–590. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1219375>.
- (47) Rubia, A. G.; Salgado, M. M.; Nieto, C. T.; Manchado, A.; Díez, D.; Sanz, F.; Garrido, N. M. Asymmetric Synthesis of Tert-Butyl ((1R,4aR,8R,8aR)-1-Hydroxyoctahydro-1H-Isochromen-8-Yl)Carbamate. *Tetrahedron Asymmetry* **2017**, *28* (10). <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2017.10.005>.
- (48) Garrido, N. M.; Rubia, A. G.; Nieto, C.; Díez, D. Potential of (2E,7E)-Nonadienedioates in Asymmetric Synthesis: Construction of Homopipicolinic Acid and an Aminoester Building Block for Peptide Nucleic Acids. *Synlett* **2010**, No. 4, 587–590. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1219375>.
- (49) Garrido, N. M.; García, M.; Díez, D.; Sánchez, M. R.; Sanz, F.; Urones, J. G. Diastereoselective Synthesis of δ -Aminoacids through Domino Ireland-Claisen Rearrangement and Michael Addition. *Org. Lett.* **2008**, *10* (9), 1687–1690. <https://doi.org/10.1021/ol8001464>.

- (50) Garrido, N. M.; El Hammoumi, M. M.; Díez, D.; García, M.; Urones, J. G. A Novel Strategy towards the Asymmetric Synthesis of Orthogonally Functionalised 2-N-Benzyl-N- α -Methylbenzyl-Amino-5-Carboxymethyl-Cyclopentane-1-Carboxylic Acid. *Molecules* **2004**, *9* (5), 373–382. <https://doi.org/10.3390/90500373>.
- (51) Garrido, N. M.; Díez, D.; Domínguez, S. H.; García, M.; Sánchez, M. R.; Davies, S. G. Asymmetric Synthesis of Pent-3-Yl (R)-6-Methyl-Cyclohex-1-Ene Carboxylate. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17* (15), 2183–2186. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2006.06.048>.
- (52) Urones, J. G.; Garrido, N. M.; Díez, D.; El Hammoumi, M. M.; Dominguez, S. H.; Casaseca, J. A.; Davies, S. G.; Smith, A. D. Asymmetric Synthesis of the Stereoisomers of 2-Amino-5-Carboxymethyl-Cyclopentane-1-Carboxylate. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2* (3), 364–372. <https://doi.org/10.1039/b313386a>.
- (53) Garrido, N. M.; Garcia, M.; Sanchez, M. R.; Diez, D.; Urones, J. G. Enantioselective Synthesis of (+)-L-733,060 and (+)-CP-99,994: Application of an Ireland-Claisen Rearrangement/Michael Addition Domino Sequence. *Synlett* **2010**, *2010* (03), 387–390.
- (54) Nieto, C. T.; Gonzalez-Nunez, V.; Rodríguez, R. E.; Díez, D.; Garrido, N. M. Design, Synthesis, Pharmacological Evaluation and Molecular Dynamics of β -Amino Acids Morphan-Derivatives as Novel Ligands for Opioid Receptors. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *101*, 150–162. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.06.025>.
- (55) Liu, X.; Wang, Y.; Xing, Y.; Yu, J.; Ji, H.; Kai, M.; Wang, Z.; Wang, D.; Zhang, Y.; Zhao, D.; et al. Design, Synthesis, and Pharmacological Characterization of Novel Endomorphin-1 Analogues as Extremely Potent μ -Opioid Agonists. *J. Med. Chem.* **2013**, *56* (7), 3102–3114. <https://doi.org/10.1021/jm400195y>.
- (56) Gujjarappa, R.; Vodnala, N.; Malakar, C. C. Comprehensive Strategies for the Synthesis of Isoquinolines: Progress Since 2008. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362* (22), 4896–4990. <https://doi.org/10.1002/adsc.202000658>.
- (57) Hayley, A. C.; Shiferaw, B.; Downey, L. A. Amphetamine-Induced Alteration to Gaze Parameters: A Novel Conceptual Pathway and Implications for Naturalistic Behavior. *Prog. Neurobiol.* **2021**, *199* (October 2020), 101929. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101929>.
- (58) Mochizuki, A.; Nakamoto, Y.; Naito, H.; Uoto, K.; Ohta, T. Design, Synthesis, and Biological Activity of Piperidine Diamine Derivatives as Factor Xa Inhibitor. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (2), 782–787. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.11.037>.
- (59) Kasturi, S. P.; Surarapu, S.; Uppalanchi, S.; Dwivedi, S.; Yogeeswari, P.; Sigalapalli, D. K.; Bathini, N. B.; Ethiraj, K. S.; Anireddy, J. S. Synthesis, Molecular Modeling and Evaluation of α -Glucosidase Inhibition Activity of 3,4-Dihydroxy Piperidines. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *150*, 39–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.02.072>.
- (60) Raji Reddy, C.; Latha, B.; Warudikar, K.; Singarapu, K. K. Total Synthesis of a Piperidine Alkaloid, Microcosamine A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *14* (1), 251–258. <https://doi.org/10.1039/c5ob02085a>.
- (61) Reddy, C. R.; Ramesh, P.; Latha, B. Formal Syntheses of 5,8-Disubstituted Indolizidine Alkaloids (-)-205A, (-)-207A, and (-)-235B. *Synlett* **2017**, *28* (4), 481–484. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588360>.
- (62) Li, Y. J.; Hou, C. C.; Chang, K. C. Total Synthesis of Indolizidine Alkaloids (-)-167B, (-)-209I, and (-)-223A by Using a Common Tricyclic Lactone. *European J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (8), 1659–1663. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201500028>.
- (63) Ghorai, M. K.; Halder, S.; Das, R. K. Domino Imino-Aldol-Aza-Michael Reaction: One-Pot Diastereo- and Enantioselective Synthesis of Piperidines. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (21), 7061–7072. <https://doi.org/10.1021/jo101680f>.

- (64) Gautam, L. N.; Su, Y.; Akhmedov, N. G.; Petersen, J. L.; Shi, X. Asymmetric Synthesis of Substituted NH-Piperidines from Chiral Amines. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12* (33), 6384–6388. <https://doi.org/10.1039/c4ob00657g>.
- (65) Khan, M. M.; Khan, S.; Saigal; Iqbal, S. Recent Developments in Multicomponent Synthesis of Structurally Diversified Tetrahydropyridines. *RSC Adv.* **2016**, *6* (48), 42045–42061. <https://doi.org/10.1039/c6ra06767k>.
- (66) Anand, P. S.; Sethukumar, A.; Kumar, C. U.; Krishnasamy, K.; Senthana, S.; Manikandan, G.; Prakasam, B. A. Synthesis, Spectroscopic Investigation, Computational, Stereochemical and Biological Studies of 1,3-Dimethyl-2,6-Diphenylpiperidin-4-One N(4')-Cyclohexylsemicarbazone: Crystal Structure and Hirshfeld Surface Analysis. *Chem. Data Collect.* **2019**, *21*, 100216. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2019.100216>.
- (67) Mukherjee, G.; Mukherjee, K.; Das, R.; Mandal, R. S.; Roy, I.; Mukhopadhyay, B.; Sil, A. K. Allyl Piperidine-1-Carbodithioate and Benzyl 1H-Imidazole 1 Carbodithioate: Two Potential Agents to Combat against Mycobacteria. *J. Appl. Microbiol.* **2021**, *130* (3), 786–796. <https://doi.org/10.1111/jam.14762>.
- (68) Sasitha, T.; John, W. J. Design, Docking, and DFT Investigations of 2,6-Bis(3,4-Dihydroxyphenyl)-3-Phenethylpiperidin-4-One. *Heliyon* **2021**, *7* (2), e06127. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06127>.
- (69) Aridoss, G.; Amirthaganesan, S.; Jeong, Y. T. Synthesis, Crystal and Antibacterial Studies of Diversely Functionalized Tetrahydropyridin-4-Ol. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (7), 2242–2249. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.02.015>.
- (70) Salgado, M. M.; Manchado, A.; Nieto, C. T.; Díez, D.; Garrido, N. M. Asymmetric Synthesis of 2,3,6-Trisubstituted Piperidines via Baylis–Hillman Adducts and Lithium Amide through Domino Reaction. *Synlett* **2019**, 1–5. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690990>.
- (71) Basavaiah, D.; Reddy, B. S.; Badsara, S. S. Recent Contributions from the Baylis - Hillman Reaction to Organic Chemistry. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (9), 5447–5674. <https://doi.org/10.1021/cr900291g>.
- (72) Brito, V. B. M.; Santos, G. F.; Silva, T. D. S.; Souza, J. L. C.; Militão, G. C. G.; Martins, F. T.; Silva, F. P. L.; Oliveira, B. G.; Araújo, E. C. C.; Vasconcellos, M. L. A. A.; et al. Synthesis, Anti-Proliferative Activity, Theoretical and 1H NMR Experimental Studies of Morita–Baylis–Hillman Adducts from Isatin Derivatives. *Mol. Divers.* **2020**, *24* (1), 265–281. <https://doi.org/10.1007/s11030-019-09950-7>.
- (73) Kim, K. H.; Lee, H. S.; Kim, Y. M.; Kim, J. N. Remarkable Rate Acceleration of Baylis-Hillman Reaction of Notorious α,β -Unsaturated Aldehydes Catalyzed by Proton Donor. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32* (3), 1087–1090. <https://doi.org/10.5012/bkcs.2011.32.3.1087>.
- (74) Pellissier, H. Recent Developments in the Asymmetric Organocatalytic Morita–Baylis–Hillman Reaction. *Tetrahedron* **2017**, *73* (20), 2831–2861. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.04.008>.
- (75) Tripathi, P.; Tripathi, A. C.; Chawla, V.; Saraf, S. K. Syntheses, Characterization and Evaluation of Novel 2,6-Diarylpiperidin-4- Ones as Potential Analgesic-Antipyretic Agents. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *82*, 439–448. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.05.080>.
- (76) Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2015**, *58* (21), 8315–8359. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00258>.
- (77) Tredwell, M. Expanding the 18F-Radiochemical Space: Synthesis and Applications of 1,1-18F-Difluorinated Alkenes. *Synlett* **2019**, *30* (12), 1371–1376. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611764>.

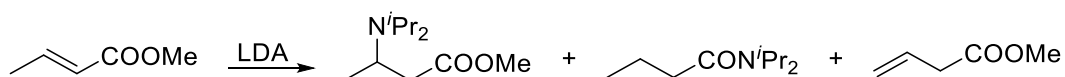
- (78) Koh, M. J.; Nguyen, T. T.; Zhang, H.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. Direct Synthesis of Z-Alkenyl Halides through Catalytic Cross-Metathesis. *Nature* **2016**, *531* (7595), 459–465. <https://doi.org/10.1038/nature17396>.
- (79) Xiong, J.; Wu, X. Y.; Wang, P. P.; Lau, C.; Fan, H.; Ma, G. L.; Tang, Y.; Li, J.; Hu, J. F. Acylated Iridoid Diglycosides from the Cultivated Endangered Ornamental Tree *Gmelina Hainanensis*. *Phytochem. Lett.* **2018**, *25* (December 2017), 17–21. <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2018.03.012>.
- (80) Pang, X.; Zhao, J. yuan; Yu, H. yang; Yu, L. yan; Wang, T.; Zhang, Y.; Gao, X. mei; Han, L. feng. Secoiridoid Analogues from the Fruits of *Ligustrum Lucidum* and Their Inhibitory Activities against Influenza A Virus. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2018**, *28* (9), 1516–1519. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.03.080>.
- (81) Morikawa, T.; Xie, H.; Pan, Y.; Ninomiya, K.; Yuan, D.; Jia, X.; Yoshikawa, M.; Nakamura, S.; Matsuda, H.; Muraoka, O. A Review of Biologically Active Natural Products from a Desert Plant *Cistanche Tubulosa*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **2019**, *67* (7), 675–689. <https://doi.org/10.1248/cpb.c19-00008>.
- (82) Fu, N.; Yang, Z.-L.; Pauchet, Y.; Paetz, C.; Brandt, W.; Boland, W.; Burse, A. A Cytochrome P450 from the Mustard Leaf Beetles Hydroxylates Geraniol, a Key Step in Iridoid Biosynthesis. *Insect Biochem. Mol. Biol.* **2019**, *113* (May), 103212. <https://doi.org/10.1016/j.ibmb.2019.103212>.
- (83) Vedachalam, S.; Muruges, N.; Chakraborty, P.; Karvembu, R.; Liu, X. W. NHC Catalyzed Enantioselective Coates–Claisen Rearrangement: A Rapid Access to the Dihydropyran Core for Oleuropein Based Secoiridoids. *New J. Chem.* **2018**, *42* (3), 1832–1839. <https://doi.org/10.1039/c7nj04057a>.
- (84) Win, N. N.; Kodama, T.; Lae, K. Z. W.; Win, Y. Y.; Ngwe, H.; Abe, I.; Morita, H. Bis-Iridoid and Iridoid Glycosides: Viral Protein R Inhibitors from *Picrorhiza Kurroa* Collected in Myanmar. *Fitoterapia* **2019**, *134* (February), 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.02.016>.
- (85) Luca, S. V.; Miron, A.; Ignatova, S.; Skalicka-Woźniak, K. An Overview of the Two-Phase Solvent Systems Used in the Countercurrent Separation of Phenylethanoid Glycosides and Iridoids and Their Biological Relevance. *Phytochem. Rev.* **2019**, *18* (2), 377–403. <https://doi.org/10.1007/s11101-019-09599-y>.
- (86) Dimitrova, P.; Alipieva, K.; Grozdanova, T.; Simova, S.; Bankova, V.; Georgiev, M. I.; Popova, M. P. New Iridoids from *Verbascum Nobile* and Their Effect on Lectin-Induced T Cell Activation and Proliferation. *Food Chem. Toxicol.* **2018**, *111* (September 2017), 605–615. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.11.060>.
- (87) de Souza, A. da S. L.; Peret, A. C.; Hamoy, M.; de Souza, R. A. L.; Torres, M. F.; Barbas, L. A. L. Propofol and Essential Oil of *Nepeta Cataria* Induce Anaesthesia and Marked Myorelaxation in *Tambaqui Colossoma Macropomum*: Implications on Cardiorespiratory Responses. *Aquaculture* **2019**, *500* (May 2018), 160–169. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2018.10.017>.
- (88) Kouda, R.; Yakushiji, F. Recent Advances in Iridoid Chemistry: Biosynthesis and Chemical Synthesis. *Chem. - An Asian J.* **2020**, *15* (22), 3771–3783. <https://doi.org/10.1002/asia.202001034>.
- (89) Sharma, A.; Cooper, R.; Bhardwaj, G.; Cannoo, D. S. The Genus *Nepeta*: Traditional Uses, Phytochemicals and Pharmacological Properties. *J. Ethnopharmacol.* **2021**, *268* (September 2020), 113679. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113679>.
- (90) Valimehr, S.; Sanjarian, F.; Sabouni, F.; Hashemi, H.; Sharafi, A. Anti-Inflammatory Effects of Essential Oil, Aerial Parts and Hairy Roots Extracts of *Nepeta Pogonosperma* on Rat Brain Mixed Cells. *Res. J. Pharmacogn.* **2015**, *2* (May), 5–10.

- (91) Salehi, B.; Valussi, M.; Jugran, A. K.; Martorell, M.; Ramírez-Alarcón, K.; Stojanović-Radić, Z. Z.; Antolak, H.; Kręgiel, D.; Mileski, K. S.; Sharifi-Rad, M.; et al. Nepeta Species: From Farm to Food Applications and Phytotherapy. *Trends Food Sci. Technol.* **2018**, *80* (June), 104–122. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.07.030>.
- (92) Süntar, I.; Nabavi, S. M.; Barreca, D.; Fischer, N.; Efferth, T. Pharmacological and Chemical Features of Nepeta L. Genus: Its Importance as a Therapeutic Agent. *Phyther. Res.* **2018**, *32* (2), 185–198. <https://doi.org/10.1002/ptr.5946>.
- (93) Ali, A.; Nasir, A.; Shah, S. W. A.; Khalil, A. A. K.; Ahn, M. jeong; Shah, S. M. M.; Subhan, F.; Faheem, M.; Sajjad, W.; Shoaib, M.; et al. Evaluation of Antinociceptive Activity of Ilex Dipyrena Wall. in Mice. *BMC Complement. Med. Ther.* **2021**, *21* (1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03357-4>.
- (94) Lenardão, E. J.; Savegnago, L.; Jacob, R. G.; Victoria, F. N.; Martinez, D. M. Antinociceptive Effect of Essential Oils and Their Constituents: An Update Review. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27* (3), 435–474. <https://doi.org/10.5935/0103-5053.20150332>.
- (95) Birkett, M. A.; Hassanali, A.; Hoglund, S.; Pettersson, J.; Pickett, J. A. Repellent Activity of Catmint, Nepeta Cataria, and Iridoid Nepetalactone Isomers against Afro-Tropical Mosquitoes, Ixodid Ticks and Red Poultry Mites. *Phytochemistry* **2011**, *72* (1), 109–114. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2010.09.016>.

CAPÍTULO 2: METODOLOGÍA

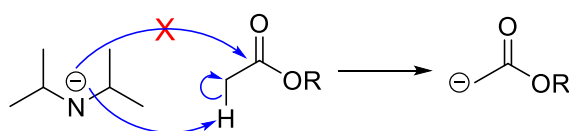
2.1 Adición de amiduros de litio quirales

La adición de amiduros de litio a ésteres α,β -conjugados se remonta al año 1973, cuando Schlessinger y colaboradores¹ encontraron el primer caso de adición conjugada de amiduros de litio a ésteres crotonícos. En concreto, al estudiar la desprotonación en α y del crotonato de metilo con *isopropil* amiduro de litio (LDA).



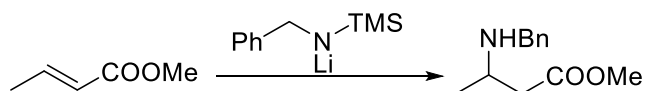
Esquema 2.1: Primer caso de adición de amiduros de litio a ésteres α,β -insaturados.

Hasta entonces, la utilización de este tipo de bases fuertes no nucleófilas había estado limitada a la desprotonación estequiométrica de grupos carbonilo sin problemas de adición 1,2.



Esquema 2.2: Desprotonación en α a un carbonilo con un amiduro.

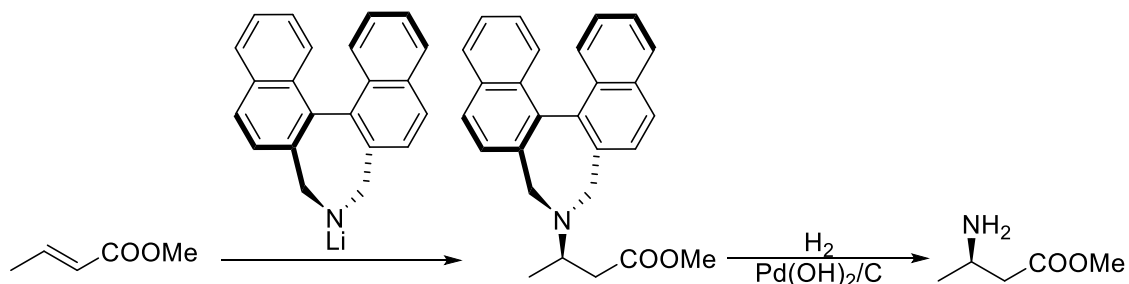
No fue hasta 1987 cuando se empezó a investigar a fondo este tipo de reacciones, ya que presentan unas posibilidades sintéticas muy interesantes, pues se pueden obtener una gran variedad de β -aminoácidos, compuestos muy estudiados en la industria farmacéutica como se ha mencionado en el capítulo anterior. Así, Yamamoto y colaboradores²⁻⁵ estudiaron la reacción de amiduros de litio bencilados en la adición a ésteres α,β -insaturados y comprobaron que este tipo de derivados experimentaban una adición 1,4 sin otro tipo de reacciones parásitas.



Esquema 2.3: Adición de un amiduro de litio bencilado a ésteres α,β -insaturados.

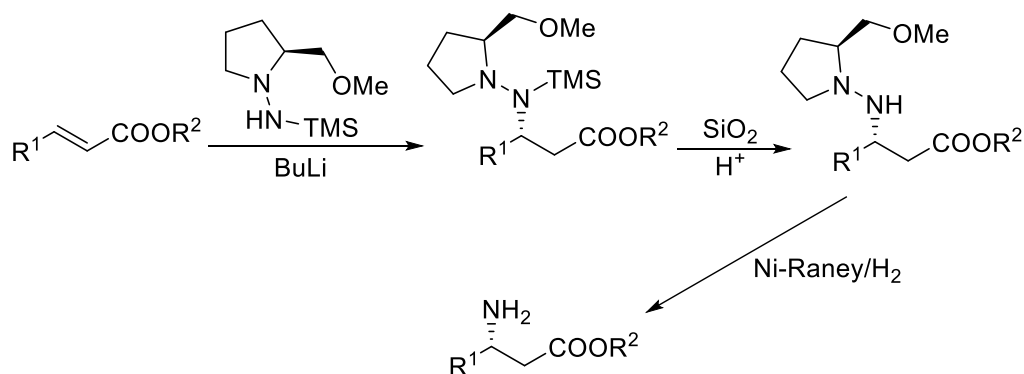
Por otro lado, dadas las amplias aplicaciones de este tipo de reacciones se siguió investigando la gama de reacciones que se basaban en este tipo de adiciones, enfocándose en reacciones de adición asimétricas, ya que los aminoácidos obtenidos serían quirales, como así son los aminoácidos esenciales. De esta manera, Hawking y colaboradores,⁶⁻⁸ en 1986 describieron la primera reacción de adición conjugada

asimétrica utilizando un amiduro de litio quiral como nucleófilo. En concreto, estudiaron la adición conjugada del binaftil amiduro de litio quiral sobre el crotonato de metilo, dando con excesos enantioméricos de hasta un 97%.



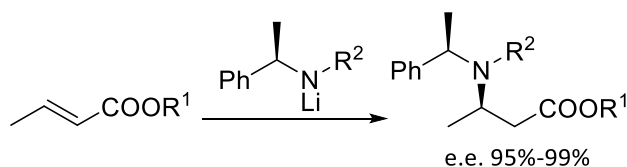
Esquema 2.4: Primer caso de adición asimétrica de un amiduro a ésteres α,β -insaturados.

En esta línea, Enders y colaboradores,⁹ en 1995, describieron la adición de *N*-silib amidas quirales a ésteres α,β -insaturados, obteniendo una elevada diastereoselectividad después de la ruptura del enlace nitrógeno-nitrógeno.



Esquema 2.5: Síntesis de β -amino ésteres quirales a partir de *N*-silib amidas.

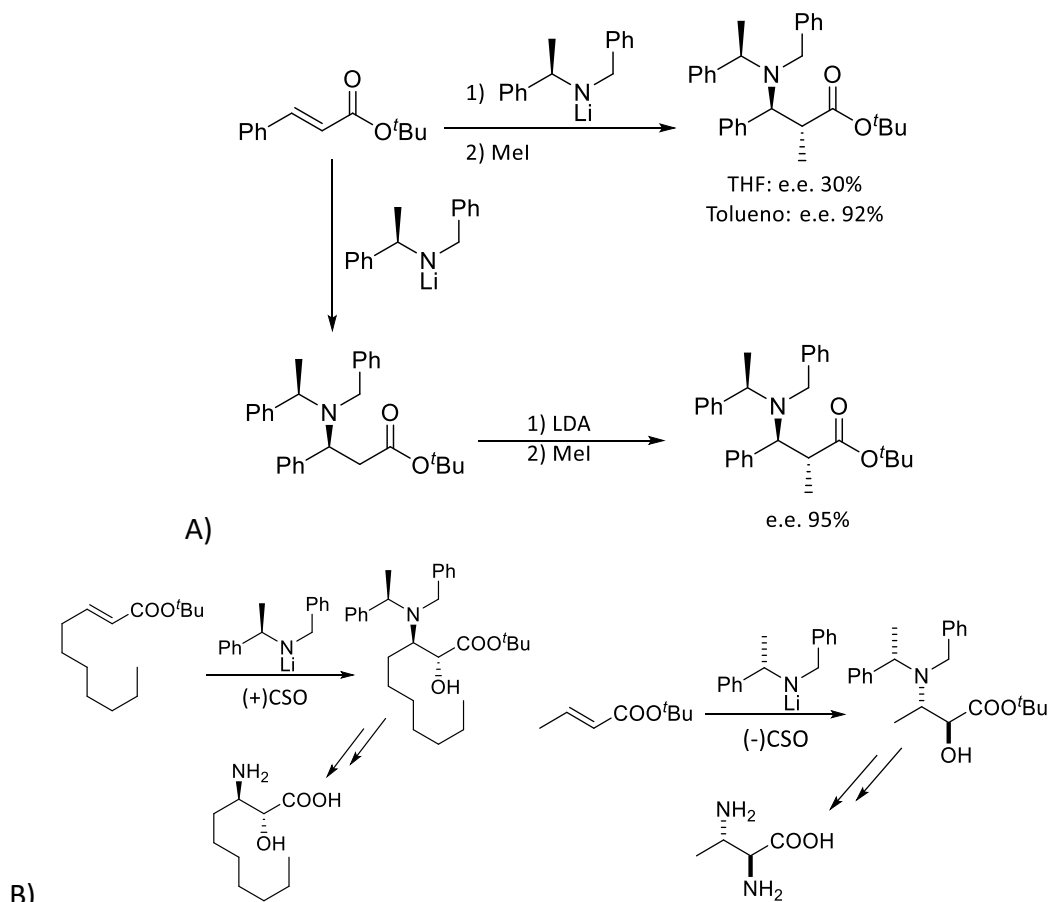
Paralelamente, el doctor Stephen G. Davies, profesor de la Universidad de Oxford, comenzó en 1991 un exhaustivo estudio sobre la adición de amiduros quirales de litio que contienen el grupo *N*- α -metilbenceno.¹⁰ Estos han sido utilizados como nucleófilos en adiciones de Michael a ésteres α,β -insaturados, obteniéndose productos altamente estereoselectivos.



Esquema 2.6: Síntesis estereoespecífica de β -aminoésteres con un amiduro quiral.

Más adelante, en 1993, publicó un estudio sobre el alcance de este tipo de metodología en la síntesis asimétrica de derivados de β -fenilalanina,¹¹ haciendo hincapié en la diferencia entre las reacciones tándem y secuencial para introducir grupos metilo en la posición α con respecto al carbonilo, abriendo un vasto rango de aplicaciones para esta metodología.

De esta manera, se estudió la diferencia entre estas dos rutas sintéticas: primeramente se intentó la adición del amiduro de litio (*R*)-*N*-bencil-*N*-(α -metilbencil)amiduro de litio (a partir de ahora, en el presente trabajo, se nombrará este amiduro como (*R*)-1 o (*S*)-1, dependiendo de su estereoquímica) y consiguientemente se atrapó el enolato formado con yodometano para dar el derivado metilado en la posición α , pero los excesos enantioméricos no eran muy buenos, alrededor del 30% cuando la reacción se llevaba a cabo en tetrahidrofurano como disolvente; seguidamente se intentó la síntesis de manera secuencial, una vez formado el β -aminoácido y protonado el aducto, se desprotona en posición α con LDA para luego hacer reaccionar el nuevo enolato con yodometano, obteniendo excesos enantioméricos de hasta el 95%. No obstante, el e.e. de la reacción tándem mejora hasta el 92% con el uso de otros disolventes, como el tolueno.¹² Metodología utilizada también para la síntesis de α -hidroxi- β -aminoácidos¹³ y α,β -diaminoácidos.¹⁴



Esquema 2.7: A) Síntesis de β -amino ésteres con funcionalización en α . Comparativa de las reacciones tándem y secuencial. B) Síntesis de α -hidroxi- β -aminoácidos y α,β -diaminoácidos via reacción tándem.

Este tipo de metodología ha sido utilizada para la síntesis de polipéptidos con el objetivo de realizar un estudio de derivados de endomorfinas pudiendo alquilar la cadena del β -aminoácido en posición α , como se verá más adelante.

Así, habiendo demostrado las grandes posibilidades sintéticas de este tipo de adiciones, en 1994 Davies elaboró un estudio donde se detallaban las características mecánicas de esta reacción que hacían posible el gran exceso enantiomérico con el que se obtenían los productos.¹⁵

De esta manera, habiendo comunicado la síntesis de la β -fenilalanina a partir de cinamato de *terc*butilo, como se ha mencionado anteriormente, decidió utilizar la metodología de CHEMX *modelling* para observar las diferentes geometrías de los estados de transición.

En dicho estudio se tuvieron en cuenta las siguientes aproximaciones:

-La aproximación del amiduro es de manera perpendicular a la cara *Si* del cinamato y este lo hace en la dirección del par de electrones no enlazantes del nitrógeno.

-El fragmento *O-terc*butilo se encuentra en disposición antiperiplanar.

-Se asume la quelación del litio.

De esta manera se tomaron registros de la aproximación del amiduro al éster α,β -insaturado cada 0,1 Å desde una distancia de 4,5 Å, encontrándose las siguientes conclusiones:

-A una distancia de 2,0 Å los dos anillos aromáticos se encuentran en una posición casi paralela, adoptando una disposición de mariposa. A esta misma distancia es a la que está considerado que se forma el enlace C-N, con lo que los siguientes estudios siguen manteniendo esta posición.

-Se encontró un mínimo de energía cuando el par de electrones no enlazantes del nitrógeno se orienta hacia el grupo carbonilo.

-Cuando se consideraron los mínimos energéticos de las cuatro diferentes posiciones de las aminas quirales, correspondientes a los cuatro diastereoisómeros, se encontró que la amina con estereoquímica *R* tiene alta preferencia por la cara *Si*.

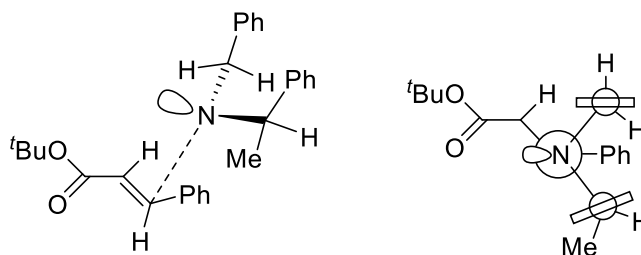
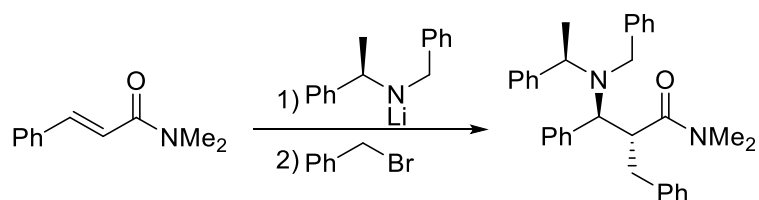


Figura 2.1: Disposición del amiduro de litio en la reacción de adición asimétrica.

Además, el estudio también concluía que, en los casos de las reacciones tándem, donde el electrófilo se une al carbono en la posición α , no afecta a la estereoquímica del carbono β y, además, la adición se realiza en posición *anti* con respecto a la amina formada.



Esquema 2.8: Ejemplo de reacción tándem con la disposición *anti* de los sustituyentes de la cadena.

En este sentido, las técnicas de cálculo computacional han avanzado mucho desde entonces, con lo cual se hacía patente una revisión exhaustiva del mecanismo de la reacción. Así, el doctor Carlos Nieto en el grupo del doctor Garrido, en el año 2014^{16,17} realizó un estudio mecanístico basado en la combinación de dos estrategias, cálculos de mecánica cuántica *state-of-the-art* y ensayos de Mecánica Molecular. Se consideraron entonces diferentes conformaciones de los sustituyentes del amiduro, encontrando tres mínimos de energía, el primero con la disposición de mariposa descrita anteriormente por Davies y otros dos que implicaban interacciones *T-stacking* haciendo patente la necesidad de revisar la conformación propuesta por Davies. También se tuvo en cuenta los posibles agregados del amiduro de litio, ya que al ser compuestos inorgánicos tienden a establecer dímeros, trímeros o agregados mayores, así como los complejos que se forman con las moléculas del disolvente, tetrahidrofurano en este caso, algo sumamente importante para determinar la conformación del estado de transición, como se verá más adelante. La reacción que se decidió estudiar fue la adición de la *N*-bencil- α -metilbenzil amina al éster metílico del *E*-cinamato, el sistema original estudiado por Davies, donde el sistema de transición a estudiar es uno de seis miembros. Este sistema de transición se dividió en cuatro estados, cada uno dependiendo del tipo de aproximación y estereoquímica del amiduro: *Si-1*, *Si-2*, *Re-1* y *Re-2*.

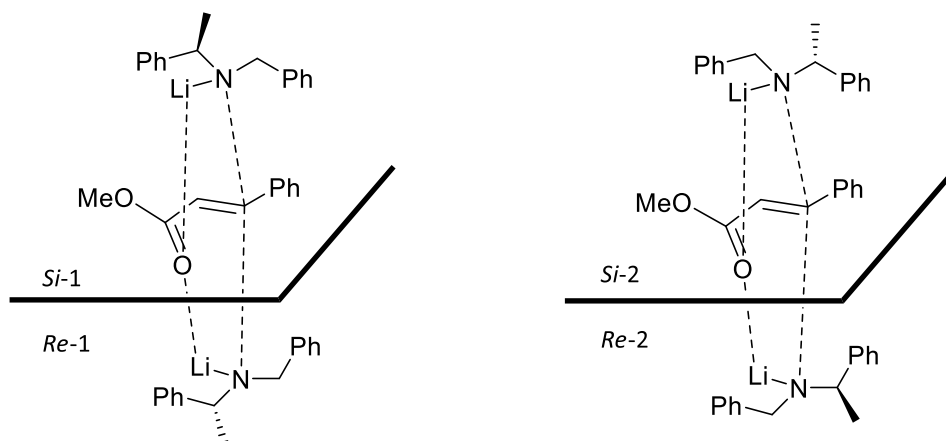


Figura 2.2: Representación de la aproximación del amiduro de litio por las caras *Re* y *Si* al éster α,β -insaturado.

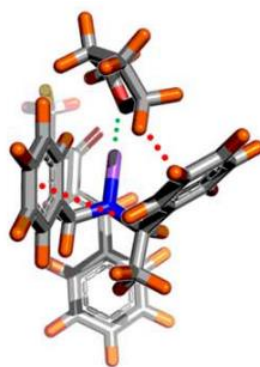
El estudio toma las siguientes consideraciones:

- Las minimizaciones del sistema están restringidas a la Mecánica Molecular.
- Diferentes conformeros en torno al ángulo diedro Li-N-C $_{\alpha}$ -C $_{Ar}$ fueron escaneados desde el ángulo 0° hasta el 360°, generando 324 diferentes conformeros.
- Una vez fijado el ángulo diedro, al resto de átomos se les dio libertad de movimiento, eligiendo entonces los conformeros de mínima energía.
- Se calcularon las energías de los diferentes conformeros utilizando un sistema de Mecánica Cuántica *Single-Point*.
- La optimización de los candidatos se realizó con cálculos de Mecánica Cuántica.
- El sistema *Single-Point* tiene implícito un esquema de solvatación.

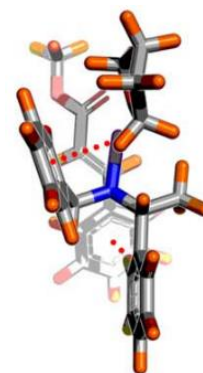
De esta manera se encontraron seis diferentes grupos de conformeros que dependen de la posición relativa de los sustituyentes bencilo de la amina. Los miembros de más mínima energía de cada grupo se muestran a continuación:



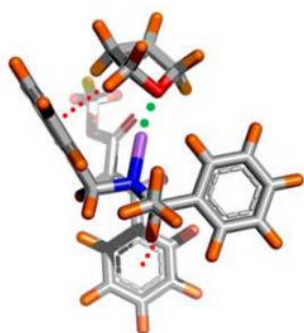
Clase A: *Semifolded-1*



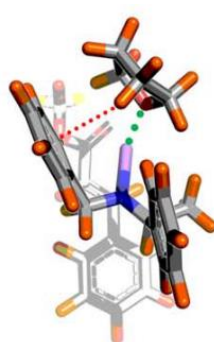
Clase B: *V-stacked*



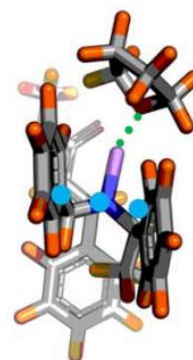
Clase C: *Back-T-stacked*



Clase D: *Semifolded-2*



Clase E: "Mariposa" distorsionada



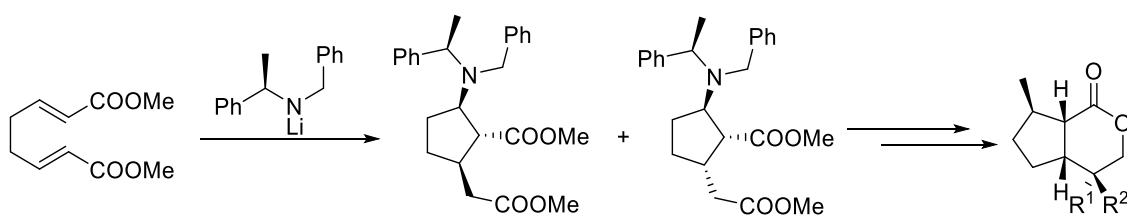
Clase F: "Mariposa"

Figura 2.3: Conformaciones preferidas del estado de transición en la reacción de adición del amiduro.

Utilizando un método de cálculo denominado DFT (*Density Functional Theory*) que utiliza un sistema llamado M06-2X, se estudió el estado anteriormente denominado *Re-2*, para luego poder ser ampliado a los tres estados restantes. En todos los casos se determinó que las estructuras B y D, que se corresponden con el estado de transición de *T-stacked* y *Semi-Folded* respectivamente, eran las de mínima energía, esto debido que se estabilizaban en gran medida por las fuerzas intermoleculares. Por otro lado, se encontró que el estado de adición preferido es el *Si*, con una ratio de 1/99 con respecto al *Re*, lo cual es concordante con lo encontrado experimentalmente, y, con respecto a la posición de los grupos bencilo, el *Si-2* es el preferido, con dos conformémeros de igual energía, ambos pertenecientes al grupo B.

Cabe destacar que el número de estados en los que la disposición de los anillos bencílicos era de mariposa era de solo el 0,1%, determinando que el estado de transición es el de *T-stacking*, debido a que las fuerzas de interacción CH/ π son mucho mayores que las de π/π . Estas fuerzas de estabilización CH/ π vienen dadas por el complejo formado con las moléculas del disolvente, algo que no se tuvo en cuenta en el primer estudio realizado por Davies en 1994, aunque hay que mencionar que el resultado estereoquímico predicho finalmente es el mismo.

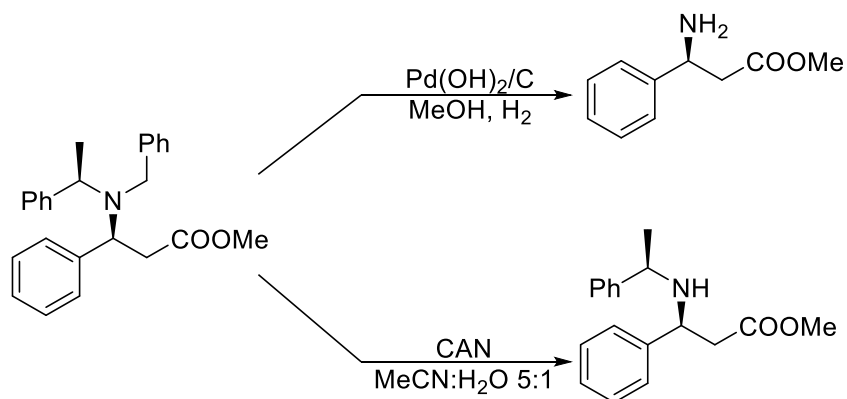
Por otra parte, y siguiendo con el alcance sintético de esta metodología, en 1997 Garrido y colaboradores¹⁸ utilizaron la adición del amiduro de litio quiral a diésteres diinsaturados con la consecuente reacción dominó, obteniendo ciclopentanos trisustituídos con un elevado control estereoquímico de los tres centros quirales que se formaban en la reacción, obteniendo precursores sintéticos de derivados de nepetalactonas.



Esquema 2.9: Síntesis de derivados de nepetalactonas a través de la metodología de adición asimétrica de amiduros de litio.

Este tipo de metodología que utiliza reacciones dominó para la síntesis de ciclopentanos ha sido utilizada en el presente trabajo y será explicada más a fondo más adelante.

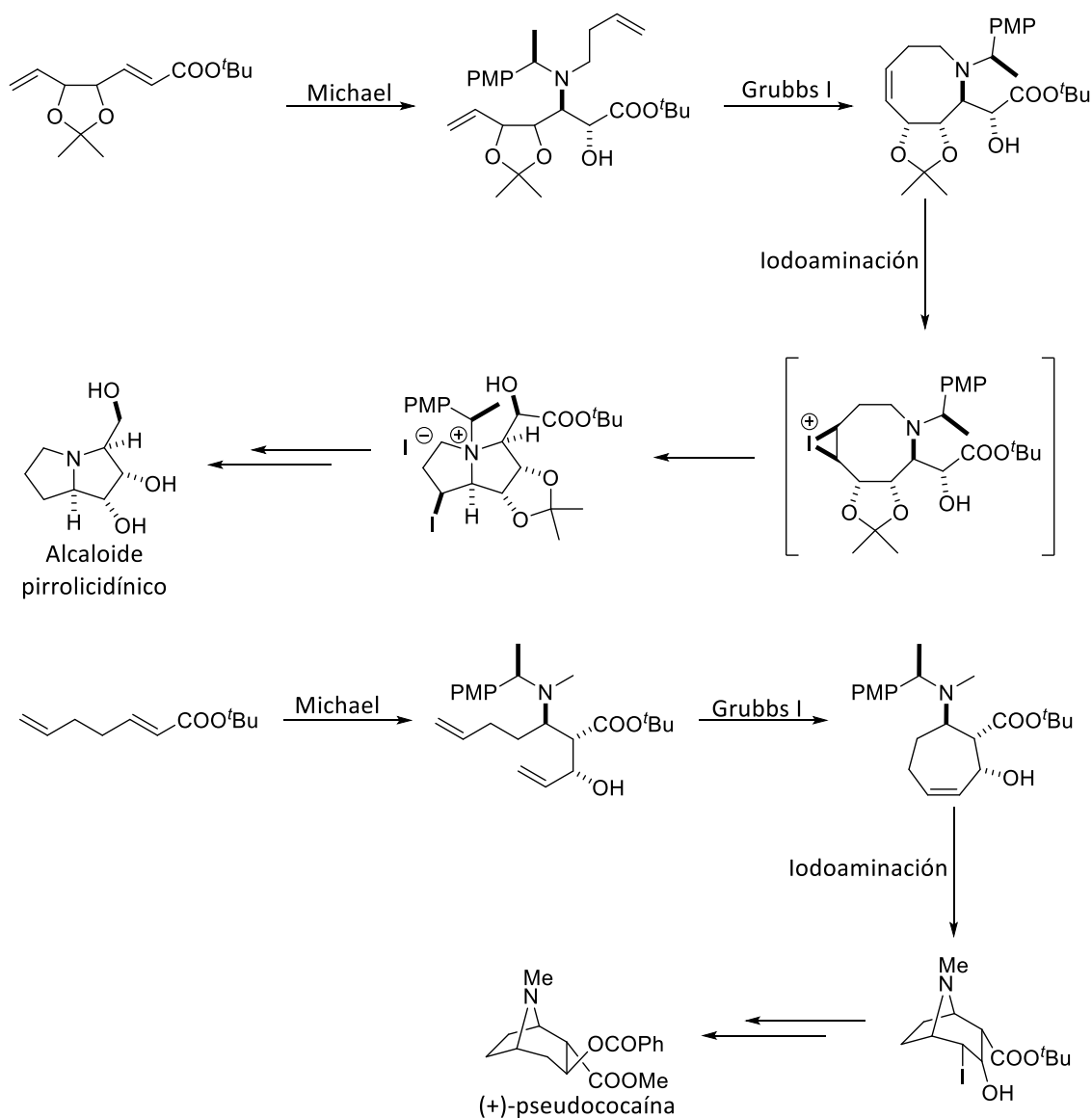
Continuando con el estudio de los derivados de β -aminoácidos obtenidos de esta adición de Michael estereoselectiva, en el año 2000 Davies y colaboradores¹⁹ publicaron un estudio en el que realizaban desbencilación quimioselectiva por oxidación con nitrato cérico amónico (CAN) acuoso, de esta manera logrando distinguir entre los diferentes N-grupos del β -aminoácido.



Esquema 2.10: Representación de dos diferentes formas de desbencilar el β -aminoéster.

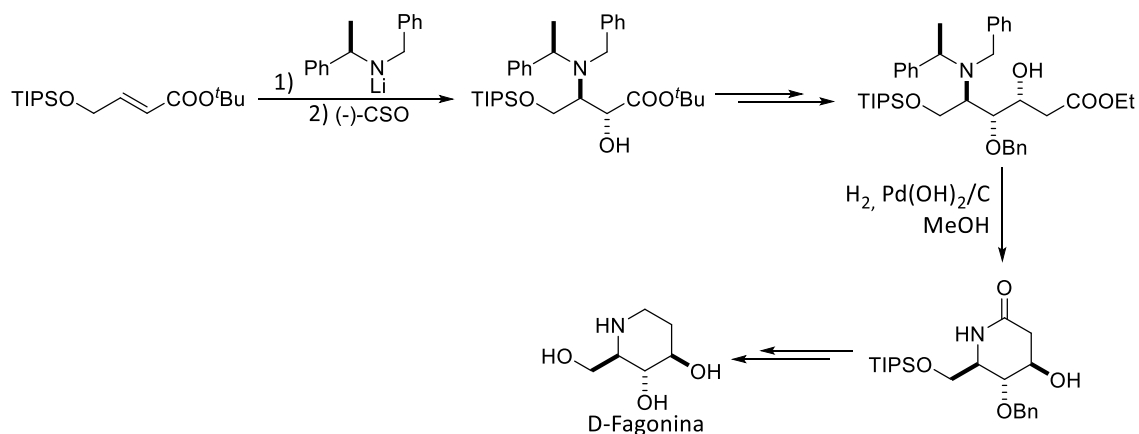
Esta desbencilación oxidativa quimioselectiva ha sido utilizada en el presente trabajo para la síntesis de tripéptidos y de derivados de fenetilaminas, como se detallará más adelante.

Por otro lado, también ha utilizado esta metodología para la síntesis de derivados de alcaloides pirrolicidínicos²⁰ y derivados de cocaína,²¹ mediado por una iodoaminación transanular, utilizada para la formación de diferentes estructuras cíclicas. Partiendo de derivados α,β -insaturados de ésteres *terc*-butílicos, se realiza la adición de Michael y se continúa con una ciclación gracias a un catalizador de Grubbs de primera generación y con una iodoaminación, lo que permite cierres y aperturas de anillos, dando estructuras con un e.d. muy elevado.



Esquema 2.11: Reacciones de iodoaminación transanulares.

Además, en un reciente estudio, realiza la síntesis de la D-fagonina,²² continuando con las aplicaciones sintéticas en cuanto a la síntesis de derivados cíclicos de esta metodología. En concreto, esta parte de un éster α,β -insaturado que se trata bajo las condiciones típicas de adición asimétrica de Michael, dando un β -amino éster, al cual se le realiza una elongación de cadena hasta conseguir un δ -amino éster que, bajo condiciones de hidrogenolisis, cicla para dar el correspondiente derivado de fagonina, que puede transformarse químicamente hasta el compuesto deseado.

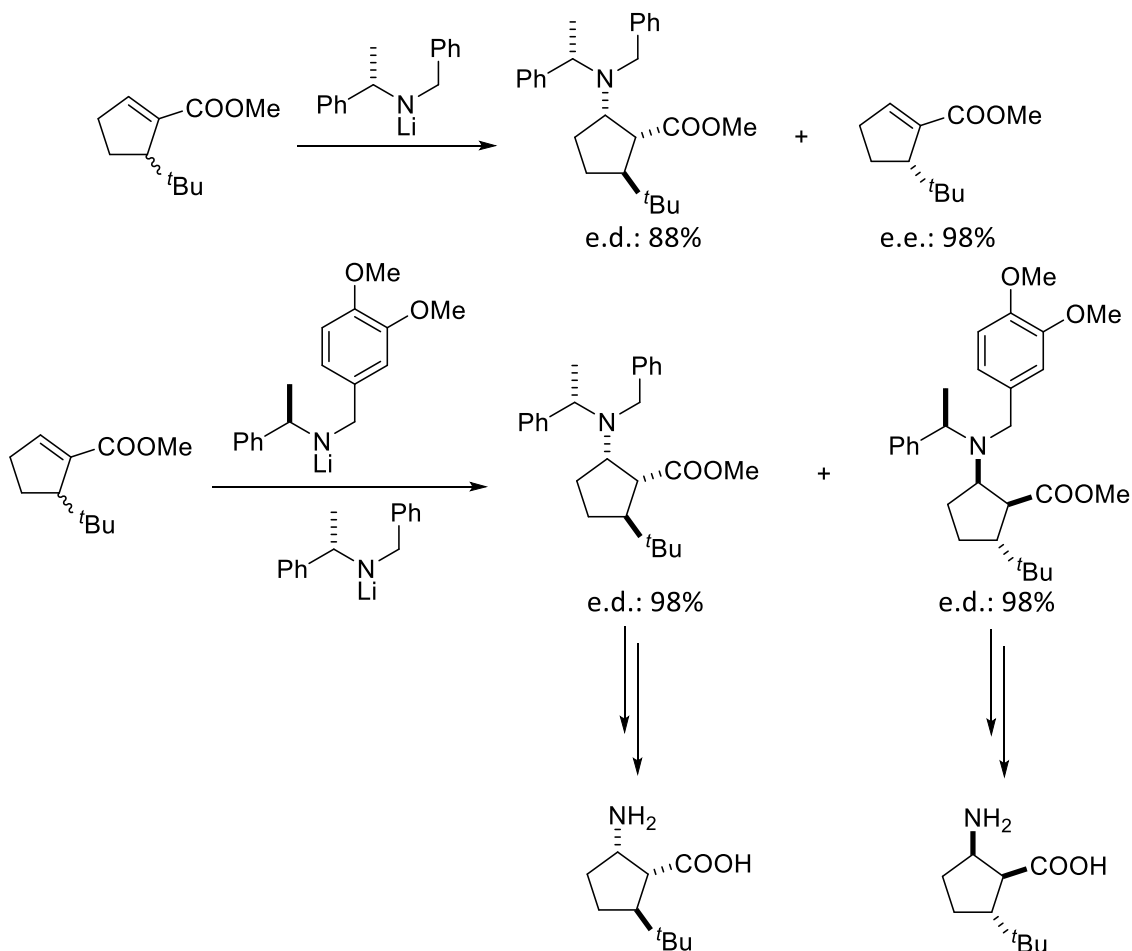


Esquema 2.12: Síntesis de D-fagonina.

Debido a la elevada complejidad de esta reacción, es difícil destacar todos y cada uno de los detalles técnicos que engloban tanto el mecanismo estereoselectivo como las aplicaciones sintéticas de la misma. En este sentido, Davies ha publicado una revisión exhaustiva de dicha reacción, la cual sigue dando nuevos resultados interesantes en la rama de la síntesis orgánica. Esta revisión está publicada en tres tomos, 2005, 2012 y 2017.²³⁻²⁵ En este sentido, también se realizó, por parte del grupo de Garrido, una revisión bibliográfica de los amiduros que han ido siendo utilizados a lo largo de los años por esta metodología,²⁶ indicando sus aplicaciones. Esto hace patente la gran capacidad sintética de la metodología, dado lo polivalente de la misma.

Por otro lado, siguiendo con las aplicaciones de dicha metodología, Garrido y colaboradores publicaron un estudio²⁷ en el que utilizaban resolución cinética y resolución cinética paralela para la síntesis de ciclopentanos trisustituídos a partir de (*RS*)-5-*terc*-butil ciclopent-1-eno carboxilato de metilo con unos excelentes excesos enantioméricos, utilizada en el presente año 2021 por Davies y colaboradores para ampliar el estudio de resolución cinética paralela a más derivados.²⁸ En concreto se estudió la síntesis de 5-*terc*-butil cispentacina. En este caso, cuando se hace reaccionar la mezcla racémica de este sustrato con (*S*)-1, esta reacciona preferentemente con el enantiómero *S*, generando el derivado de trisustituído con un e.d. >88%. Por posteriores transformaciones químicas se llega al derivado de cispentacina. Por otro lado, cuando se realiza resolución cinética paralela, utilizando conjuntamente con (*S*)-1 otro amiduro que reacciona preferentemente con el enantiómero *R*, se llegan tanto a e.d. como a rendimientos mucho mayores. Además, la ventaja de la resolución cinética paralela en

comparación con la resolución cinética es que no hay que controlar tiempos de reacción, ya que se tiene un reactivo que reacciona preferentemente con un enantiómero y otro reactivo que reacciona preferentemente con el otro, mientras que en la resolución cinética hay que controlar cuidadosamente el nivel de conversión de la reacción para llegar a excesos diastereoisoméricos aceptables.



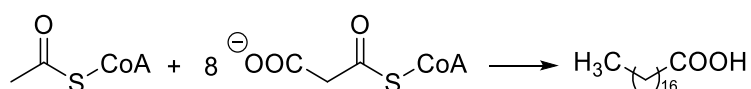
Esquema 2.13: Comparativa del estudio de resolución cinética y resolución cinética paralela.

2.2 Reacciones dominó

Se entiende como reacciones dominó aquellas reacciones en las que se forman dos o más enlaces, normalmente carbono-carbono, en las mismas condiciones de reacción, sin añadir reactivos o catalizadores y, además, cada formación de enlaces o etapa de la reacción es una consecuencia de la anterior.²⁹

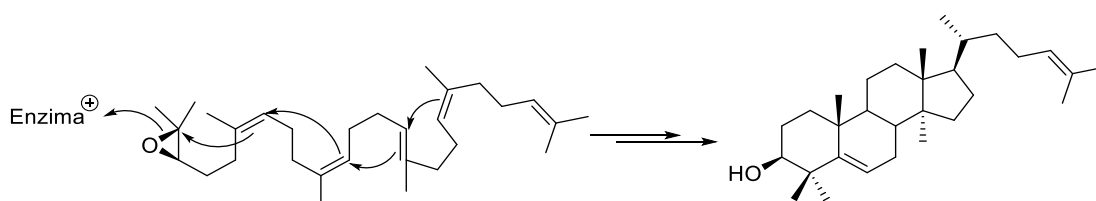
En la actualidad más que nunca, se está haciendo mucho hincapié en la reducción de los niveles de polución, debido al grado de contaminación actual del planeta, de carácter prácticamente irreversible. Además, el área de la Química siempre ha estado en el punto de mira debido a la cantidad de residuos que pueden generar procesos industriales de producción, siendo un sector socialmente poco aceptado. Es por esto que desarrollar procesos que minimicen el impacto medioambiental es de vital importancia. En esta línea, las reacciones dominó permiten generar en un solo medio de reacción diferentes procesos químicos que, de otro modo, deberían de producirse en varios pasos de reacción, no solo abaratando costes tanto de disolventes como de reactivos, sino también generando menos residuos químicos.

En la naturaleza, las reacciones dominó son muy comunes, aunque es verdad que estas suelen producirse gracias a la mediación de una enzima. Por ejemplo, la síntesis de ácidos grasos a partir del acetil coenzima A.³⁰



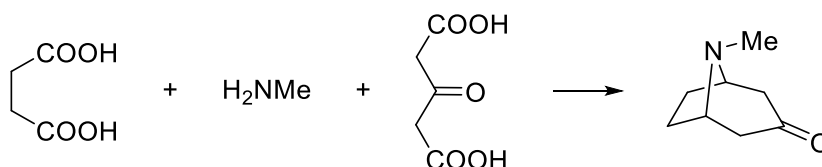
Esquema 2.14: Biosíntesis de ácidos grasos.

O la síntesis de esteroides a partir de un esqueleto de escualeno.³¹



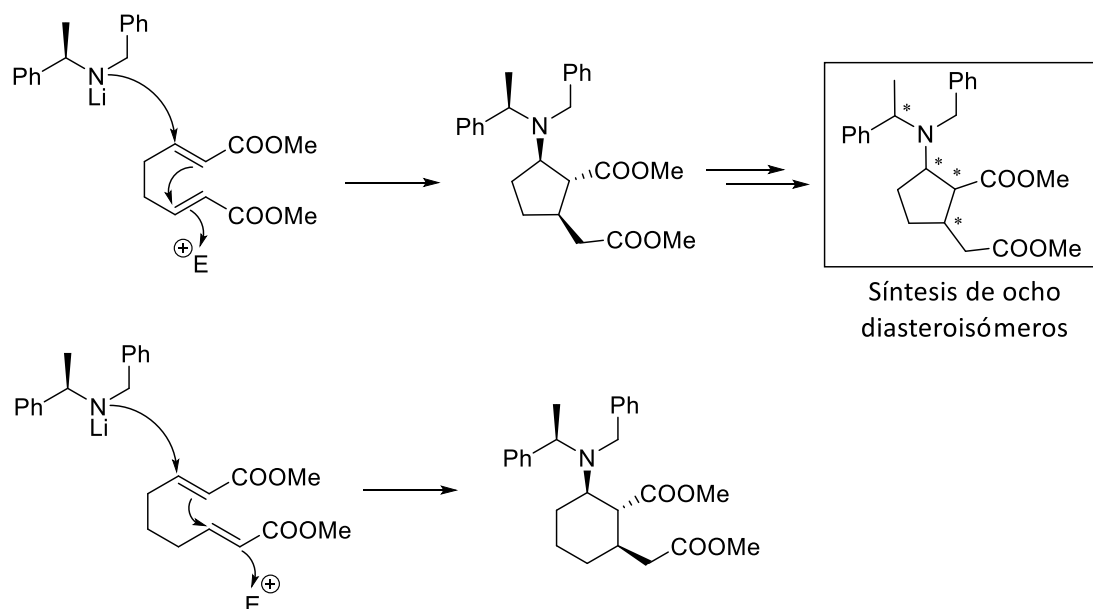
Esquema 2.15: Biosíntesis a través de una reacción dominó de esteroides.

En esta línea, se pensó entonces que determinados tipos de alcaloides podrían ser sintetizados de manera natural a través de reacciones dominó y, en 1917, Schopfford y Robinsson^{31,32} fueron los primeros en sintetizar tropinona con esta metodología, a partir de dialdehído succínico, metilamina y ácido acetoadicarboxílico, proceso en el cual se produce una doble reacción de Mannich. Cabe mencionar que en la síntesis de este tipo de derivados bicíclicos se han utilizado gran cantidad de organocatalizadores a través de síntesis asimétricas con el objetivo de obtener estos compuestos enantioméricamente puros.



Esquema 2.16: Síntesis de tropinona realizada por Schopford y Robinsón.

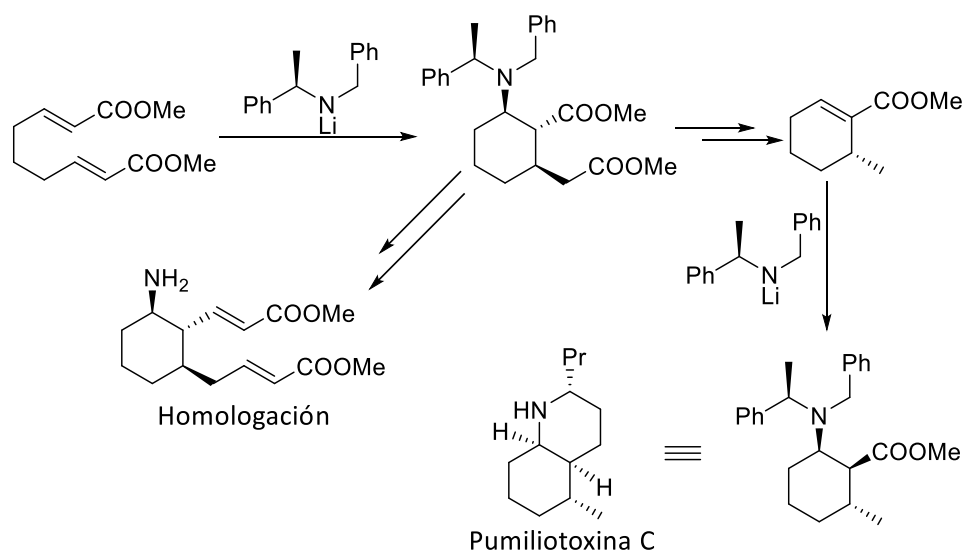
Así, este tipo de metodología se ha utilizado en el grupo de investigación en conjunto con la adición asimétrica de Michael de los amiduros de litio quirales. Se utilizaron los amiduros (*R*)-1 y (*S*)-1 en diésteres diinsaturados. Cuando se hace reaccionar el amiduro de litio con el octadieno dicarboxilato de dimetilo se obtiene un ciclopentano trisustituido, y al hacerlo reaccionar con el nona-2,6-dien dicarboxilato de dimetilo un ciclohexano trisustituido, con un buen control estereoquímico de sus tres nuevos centros quirales formados en el primer caso¹⁸ y total control en el segundo.³³



Esquema 2.17: Reacciones dominó iniciadas por la adición de amiduros de litio.

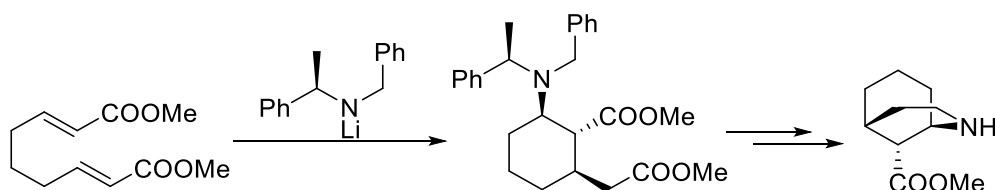
Además, cabe destacar que, por reacciones de eliminación y nueva adición, se ha conseguido la síntesis de todos los posibles diastereoisómeros del sistema 2-amino-5-carboximetil ciclopenten-1-carboxílico.³⁴

También, esta metodología ha servido para desarrollar una aproximación a la síntesis de pumiliotoxina C a partir del esqueleto diinsaturado de nueve miembros,³⁵ habiendo también realizado la homologación del sistema ciclohexánico.³⁶



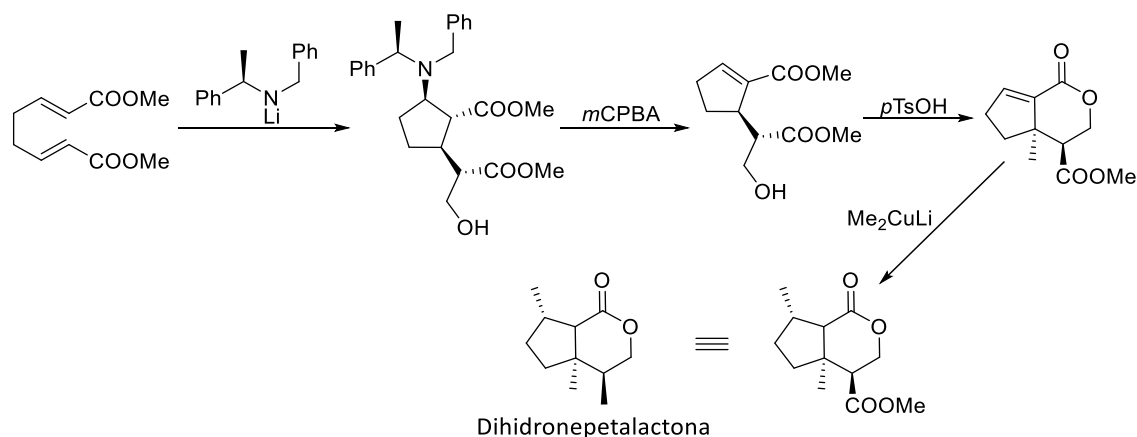
Esquema 2.18: Aproximación a la síntesis de Pumiliotoxina C y elongación de cadena del derivado ciclohexánico.

También se ha utilizado este tipo de aceptores de Michael para la síntesis de derivados de morfina, anteriormente nombrados.



Esquema 2.19: Síntesis de esqueletos morfánicos.

Hay que destacar la metodología sintética en tándem que se utiliza para la introducción de cadenas o grupos funcionales en α a los ésteres insaturados, metodología clave para la síntesis de este tipo de morfano, que permite también un control estereoquímico muy elevado.³⁷ En este sentido, este tipo de reacciones dominó han sido utilizadas en el presente trabajo para la síntesis de derivados de nepetalactonas e iridoides,³⁴ como se mostrará con más detenimiento más adelante, lo que constituye una reacción dominó multicomponente.

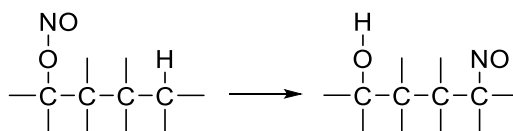


Esquema 2.20: Síntesis de derivados de nepetalactona.

2.3 Reacción de descarboxilación de Barton

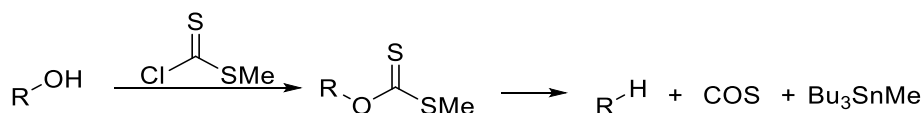
Esta reacción de descarboxilación activada mediante rupturas radicalarias de enlaces lleva el nombre del investigador que la descubrió y desarrolló, el Doctor Derek Harold Richard Barton, profesor de la Universidad de Harvard, premio Nobel de Química en 1969 y nombrado Doctor Honoris Causa por la Universidad de Salamanca en 1994.

Ya en 1960 desarrolló rutas sintéticas para la funcionalización radicalaria en γ a nitroésteres activadas por radicales.³⁸



Esquema 2.21: Funcionalización en γ de nitroésteres.

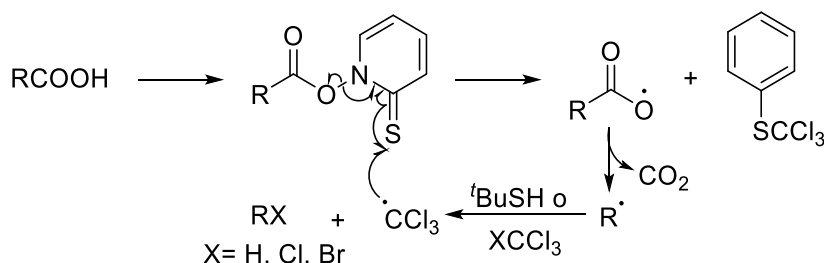
En 1975 publicó un estudio en el que se conseguía realizar una deshidroxilación a través de un intermedio xantato.³⁹ Esta reacción lleva el nombre de los dos desarrolladores de la metodología, Barton-McCombie.



Esquema 2.22: Deshidroxilación a través de intermedios xantatos.

En 1983 dio con la reacción de descarboxilación radicalaria a través de la formación de ésteres tihidroxámicos a partir del propio ácido carboxílico.⁴⁰ La metodología consistía en hacer reaccionar un ácido carboxílico con un *N*-óxido de tiopiridina para la formación del éster tihidroxámico como intermedio de reacción, al

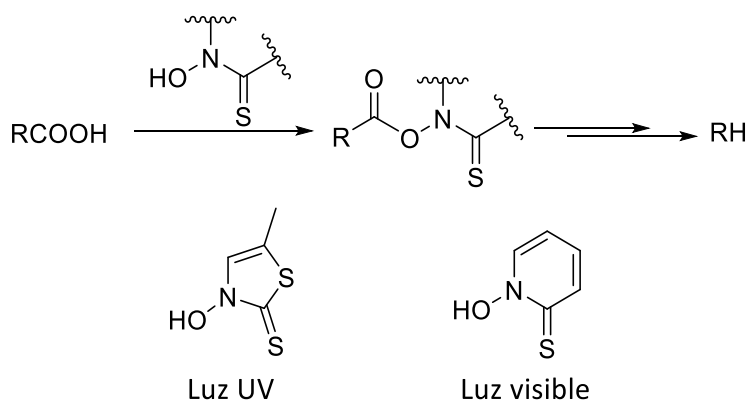
cual se le irradia con luz UV, y se añade un donador de hidrógeno, hidruro de tributilestaño, por ejemplo, para obtener el producto descarboxilado. Además, también utilizó derivados halogenados en vez de estannanos para la introducción de un grupo cloro o bromo en vez de un hidrógeno.



Esquema 2.23: Descarboxilación a través ésteres tiohidroxámicos.

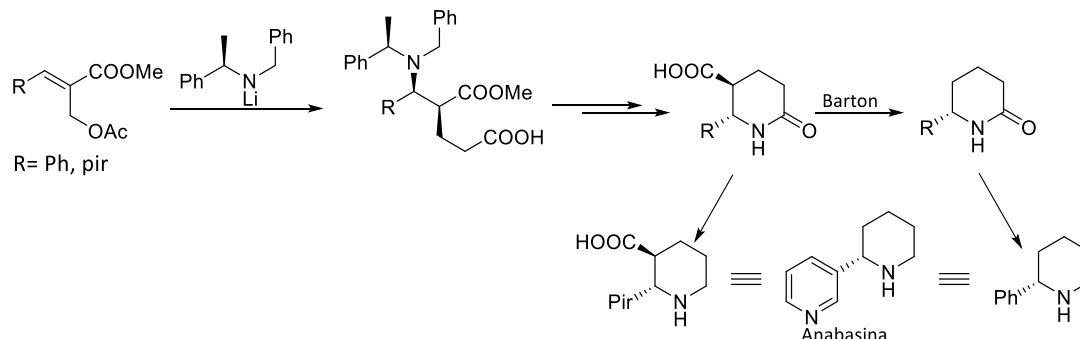
Más adelante, en 1985, elaboró un estudio enfocado en la estabilización del intermedio radical de la reacción.⁴¹ Ya que las reacciones radicalarias son muy difíciles de controlar debido a la gran cantidad de reacciones parásitas que pueden darse en paralelo por la gran reactividad de los intermedios radicales, se centró en la introducción de un enlace débil en el intermedio como fuerza motriz para que la reacción tomase el curso deseado, de esta manera es ese enlace el que rompe y no otro llevando a la formación de los productos deseados.

En 1987 publicó un estudio mecanístico de la reacción,⁴² comprobando la eficacia de los intermedios basados en ésteres tiohidroxámicos en comparación con otros que necesitan luz UV para romperse, mientras que los primeros necesitan luz visible.



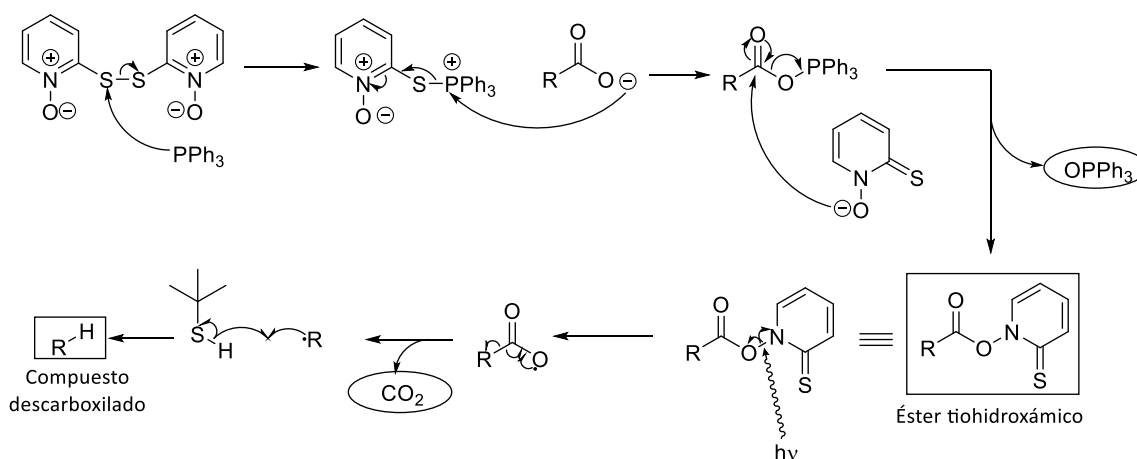
Esquema 2.24: Descarboxilación gracias a la ruptura del enlace N-O con luz visible.

En este sentido, el grupo de investigación ha utilizado la reacción de descarboxilación de Barton para la aproximación a la síntesis de la Pumiliotoxina C, mencionada anteriormente, y la Anabasina.³⁵



Esquema 2.25: Síntesis de derivados de anabasina a través de reacciones de descarboxilación de Barton.

La reacción consta de dos diferentes etapas, en la primera se forma el éster tiohidroxámico gracias a la formación de óxido de trifenilfosfina, la fuerza motriz de esta primera parte; en la segunda etapa se rompe el enlace N-O del éster con luz visible, dos lámparas de tungsteno de 220 W cada una, con el consiguiente desprendimiento de dióxido de carbono, fuerza motriz de la segunda parte, para luego protonar el radical resultante.



Esquema 2.26: Mecanismo de la reacción de descarboxilación de Barton.

Sin embargo, en relación a la síntesis de Anabasina, como se puede observar en el capítulo seis, el producto de la reacción para β -aminoésteres fue diferente que para los δ -aminoésteres. En el espectro de resonancia magnética nuclear de protón de dicho crudo de reacción desaparecían tanto el típico cuartete como el doblete característico de la amina y aparecía una señal de un etilo unido a un átomo desapantallante.

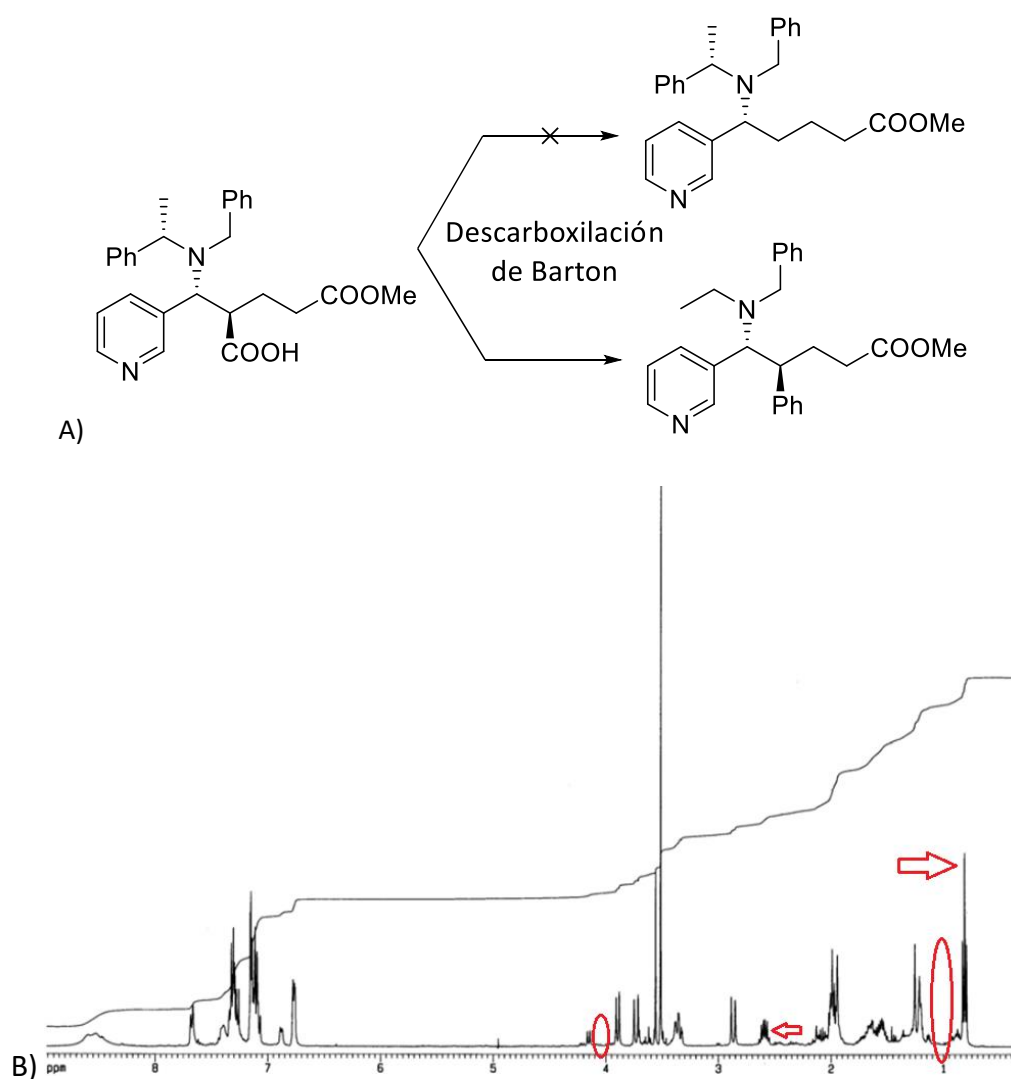
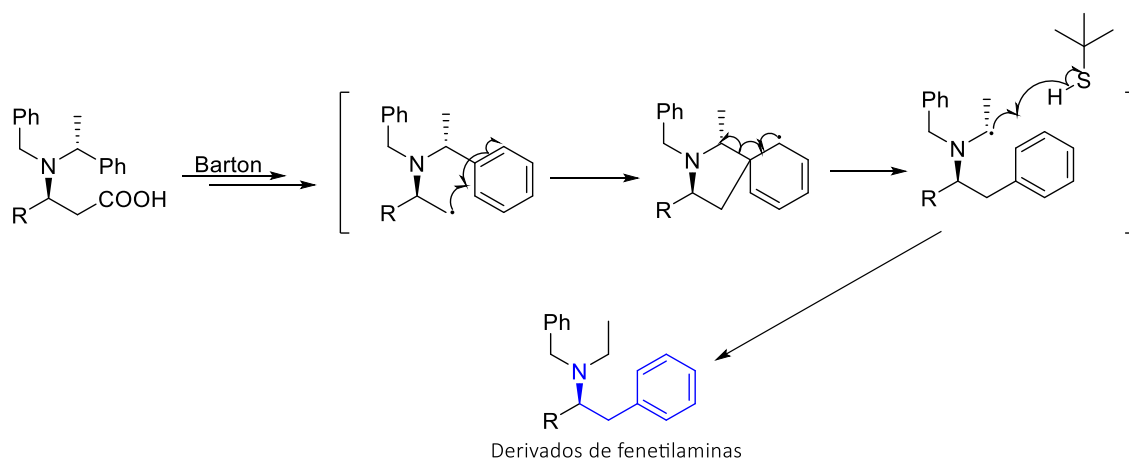


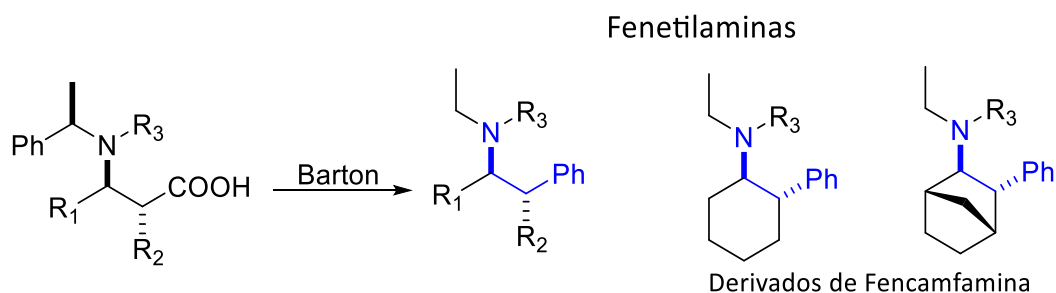
Figura 2.4: A) Primera reacción de reordenamiento radicalario 1,4-fenílico descrita. B) Espectro de ^1H RMN del compuesto reordenado obtenido en la reacción de descarboxilación de Barton. En círculos rojos la ausencia de las señales cuartete y doblete típicos del grupo α -metilbencilo de la amina y con flechas las nuevas señales, correspondientes al nuevo etilo unido al nitrógeno.

De esta manera se descubrió un nuevo mecanismo que tiene lugar cuando los anillos aromáticos de la amina se encuentran próximos al intermedio radical formado una vez se descarboxila la molécula. Esto puede ser fácilmente explicado en base a la estabilización de los diferentes radicales: en la reacción de descarboxilación normal se forma un radical primario, muy poco estable, que es protonado gracias a los donadores de hidrógeno. Sin embargo, este tipo de β -aminoácidos reordena la posición del radical, que pasa de primario a secundario y en posición α a los pares de electrones no enlazantes del nitrógeno, siendo este paso anterior a la protonación del radical.



Esquema 2.27: Mecanismo del nuevo reordenamiento descrito en el presente trabajo.

Cabe destacar que con esta nueva metodología desarrollada por el grupo de investigación el producto resultante tiene el esqueleto base de las fenetilaminas, compuestos de los que se ha hablado anteriormente en el trabajo, de tal manera que a partir de aquí los esfuerzos se centraron en conocer el alcance sintético de esta metodología con el objetivo de poder sintetizar diferentes derivados de fenetilaminas, centrándose en los sustituyentes de la amina para la mayor estabilización del radical reordenado y en los sustituyentes de la cadena con el fin de llegar a moléculas tan interesantes como la anfetamina o la adrenalina.



Esquema 2.28: Síntesis de esqueletos de fenetilaminas a través de la reacción de descarboxilación de Barton con posterior reordenamiento 1,4-fenílico.

2.4 Modelización Molecular

Se entiende como modelización molecular o *docking* al proceso de predicción computacional de la unión de dos moléculas, un ligando y un receptor.^{43,44} Este proceso se utiliza para predecir la mejor orientación y conformación (pose) del ligando en el centro activo de la proteína. Es utilizado tanto para predecir modelos estructurales precisos de ligandos y proteínas como la actividad biológica de los diferentes ligandos.

En general, la identificación de las características moleculares responsables del reconocimiento biológico o las modificaciones necesarias en la estructura de los ligandos para aumentar la actividad biológica son factores muy complejos, tanto de entender, como de simular computacionalmente. Así, el proceso de modelización tiene diferentes etapas, cada una más compleja que la anterior.⁴³

El proceso comienza con un algoritmo que evalúa cada una de las poses plausibles del ligando en el centro activo de la proteína. Estas poses están basadas en los grados de libertad que la molécula tenga, algo que complica mucho el análisis ya que incluso moléculas pequeñas tienen gran número de grados de libertad. Además, hay que tener en cuenta que esta primera etapa se realiza con cientos de candidatos, con lo cual el software debe de ser no solo eficaz, si no rápido también. A este tipo de algoritmos conformacionales se le suman funciones de puntuación, ya que hay que saber no solo qué moléculas son activas, si no cómo de activas son. Estas funciones están diseñadas para predecir la actividad biológica de los diferentes candidatos basada en la evaluación de las interacciones de estos con la proteína. Normalmente se utilizan funciones más simples para las primeras etapas del análisis, que se basan en la forma del ligando y la superficie electrostática, y estas van aumentando en dificultad a medida que el proceso avanza, las cuales pueden llegar incluso a medir fuerzas de van der Waals o diferentes potenciales.

Para que todo esto funcione, hay que tener en cuenta la forma en la que están representadas las moléculas.⁴⁴ Básicamente existen tres tipos diferentes de representaciones:

-Representaciones atómicas:⁴⁵ se usan normalmente junto con una función que identifica el potencial de la proteína y en las últimas etapas del análisis, ya que es muy complejo y laborioso el analizar tantas interacciones atómicas.

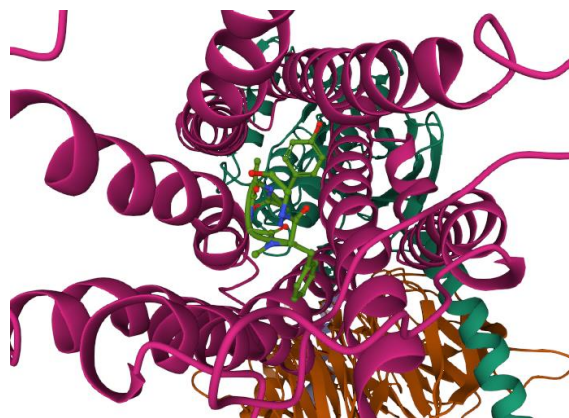


Figura 2.5: Representación atómica de un ligando en el sitio de unión de una proteína.

-Representaciones de superficie:^{46,47} la gran mayoría de usos de este tipo de representaciones están basados en la modelización proteína-proteína y se basan en la minimización del ángulo que dos superficies, cada una de una molécula a estudiar, tienen entre sí.

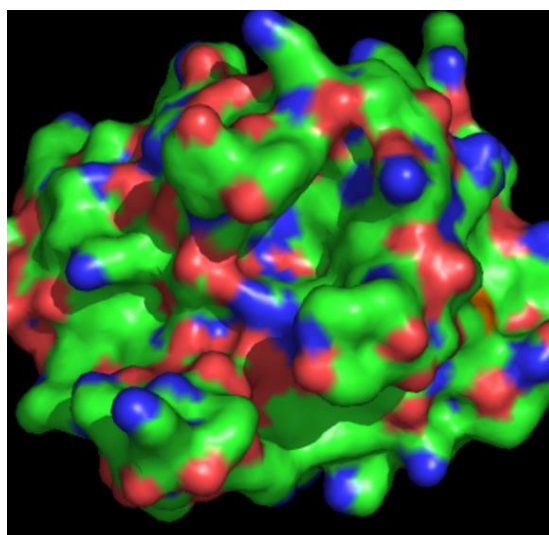


Figura 2.6: representación de superficie de una proteína.

-Representaciones de cuadrícula:⁴⁷ se basan en recopilar información de las contribuciones energéticas del receptor a los puntos de una cuadrícula que se le sitúa a su alrededor. Estos puntos tienen dos diferentes interacciones, energía electrostática y fuerzas de van der Waals. Este tipo de técnica es la que se utiliza en el presente trabajo para el estudio de modelización molecular.

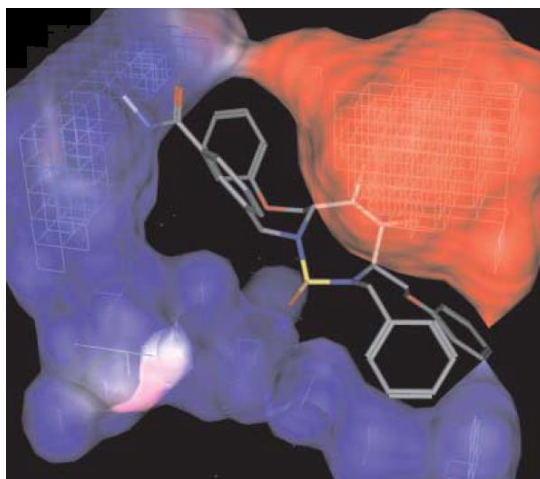


Figura 2.7: Representación de cuadrícula del complejo ligando-proteína.

- **Campos de fuerza**

Dado que se trabaja con la representación por cuadrícula, una vez dada la configuración de ambas moléculas a estudiar, el principal problema es calcular su energía electrónica para dar una superficie de energía potencial con la que trabajar.

La técnica más empleada es la denominada campos de fuerza (FF por sus siglas en inglés, *Force Fields*), que también se denomina *Molecular Mechanics*.^{49,50} Esta técnica lee la energía de las moléculas como una función paramétrica de las coordenadas moleculares y la ajusta a los valores experimentales.

En FF se trabaja con átomos, los electrones no son considerados como partículas independientes y la dinámica atómica se estudia desde la mecánica clásica, lo que se reduce a calcular la energía de una geometría molecular.

La idea base de los FF fue la observación de que los enlaces, por lo general, se comportan de igual manera independientemente de la molécula, es decir, un enlace C-H tiende a tener una longitud de entre 1,06 Å y 1,10 Å y la energía de vibración está comprendida entre los 2900 cm⁻¹ y los 3300 cm⁻¹.

Así, la energía es descrita como un sumatorio de diferentes energías:

$$E_{FF} = E_{str} + E_{bend} + E_{tors} + E_{vdw} + E_{el} + E_{cross}$$

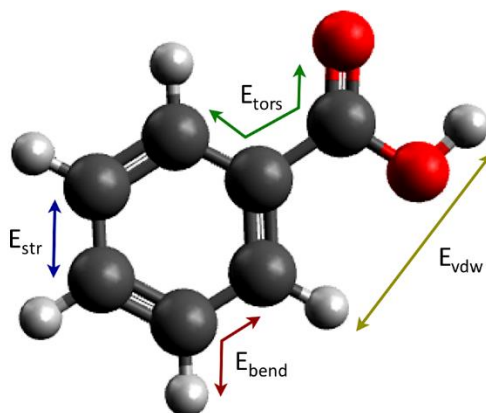


Figura 2.8: Representación de las diferentes energías tenidas en cuenta para los cálculos de modelización molecular.

- E_{str} : es la energía de vibración de un enlace entre dos átomos. Se calcula a través de la energía necesaria para expandirse o contraerse a partir de una posición de equilibrio dada.

- E_{bend} : es la energía necesaria para que cambie el ángulo de enlace entre tres átomos A-B-C. Se calcula de igual manera que la de vibración, a partir de una posición de equilibrio.

- E_{tors} : es la energía de torsión. Se corresponde con la energía necesaria para rotar alrededor del enlace C-D cuando tenemos la secuencia de átomos A-B-C-D.

- E_{vdw} : se trata de las energías de van der Waals. Son energías que no se corresponden con enlaces entre dos átomos. Se basa en la energía de repulsión-atracción entre dos átomos que no se encuentran enlazados y debe de ser interpretada como la parte no polar de las interacciones que no están relacionadas con la energía electrónica debida a la carga de los átomos.

- E_{el} : es la energía electrostática. De nuevo se trata de una energía que no está asociada al enlace entre dos átomos y se basa en la distribución de la carga electrónica en la molécula, creando zonas de carga positiva y zonas de carga negativa.

CAPÍTULO 2: METODOLOGÍA

- E_{cross} : las energías anteriormente mencionadas son comunes a todos los FF. Esta energía, sin embargo, hace referencia al acoplamiento que pueden tener el resto de los términos de la ecuación. Por ejemplo, si resulta que el ángulo de enlace que forman los dos enlaces en A-B-C se ve modificado, debido a esto las energías de vibración o de torsión pueden verse también modificadas, algo que debe de tenerse en cuenta en el cálculo de la energía total del sistema.

Así, la energía total del complejo ligando-proteína se calcula por optimización de diferentes cálculos, es decir, la estructura más estable viene dada por la mínima energía E_{FF} .

Una vez definida la manera de calcular las diferentes energías, el problema viene cuando se intentan asignar valores a dichas energías, ya que, considerando como considera este tipo de técnica 71 diferentes tipos de átomos, nos encontramos con un número de 10^7 valores experimentales diferentes, algo imposible de calcular de manera práctica.

Type	Symbol	Description	Type	Symbol	Description
1	C	sp ³ -carbon	28	H	enol or amide
2	C	sp ² -carbon, alkene	48	H	ammonium
3	C	sp ² -carbon, carbonyl, imine	36	D	deuterium
4	C	sp-carbon	20	lp	lone pair
22	C	cyclopropane	15	S	sulfide (R ₂ S)
29	C·	radical	16	S ⁺	sulfonium (R ₃ S ⁺)
30	C ⁺	carbocation	17	S	sulfoxide (R ₂ SO)
38	C	sp ² -carbon, cyclopropene	18	S	sulfone (R ₂ SO ₂)
50	C	sp ² -carbon, aromatic	42	S	sp ² -sulfur, thiophene
56	C	sp ³ -carbon, cyclobutane	11	F	fluoride
57	C	sp ² -carbon, cyclobutene	12	Cl	chloride
58	C	carbonyl, cyclobutanone	13	Br	bromide
67	C	carbonyl, cyclopropanone	14	I	iodide
68	C	carbonyl, ketene	26	B	boron, trigonal
71	C	ketonium carbon	27	B	boron, tetrahedral
8	N	sp ³ -nitrogen	19	Si	silane
9	N	sp ² -nitrogen, amide	25	P	phosphine
10	N	sp-nitrogen	60	P	phosphor, pentavalent
37	N	azo or pyridine (-N=)	51	He	helium
39	N ⁺	sp ³ -nitrogen, ammonium	52	Ne	neon
40	N	sp ² -nitrogen, pyrrole	53	Ar	argon
43	N	azoxy (-N=N-O)	54	Kr	krypton
45	N	azide, central atom	55	Xe	xenon
46	N	nitro (-NO ₂)	31	Ge	germanium
72	N	imine, oxime (=N-)	32	Sn	tin
6	O	sp ³ -oxygen	33	Pb	lead
7	O	sp ² -oxygen, carbonyl	34	Se	selenium
41	O	sp ² -oxygen, furan	35	Te	tellurium
47	O ⁻	carboxylate	59	Mg	magnesium
49	O	epoxy	61	Fe	iron (II)
69	O	amine oxide	62	Fe	iron (III)
70	O	ketonium oxygen	63	Ni	nickel (II)
5	H	hydrogen, except on N or O	64	Ni	nickel (III)
21	H	alcohol (OH)	65	Co	cobalt (II)
23	H	amine (NH)	66	Co	cobalt (III)
24	H	carboxyl (COOH)			

Tabla 2.1: Enumeración de los diferentes tipos de átomos que tiene en cuenta la metodología.

De tal forma que, primeramente, se hace una aproximación a 30 diferentes tipos de átomos, en lugar de 71, y, una vez establecidos estos, se siguen diferentes estrategias para parametrizar valores que no pueden ser calculados directamente:

-Estimación: el primero de ellos se basa en comparar diferentes tipos de moléculas y realizar una estimación para aquellas que no se tienen parámetros a partir de las que sí se tienen. Por ejemplo, puede ser que no se tenga la información necesaria para calcular la energía de torsión en el sistema H-X-Y-O, sin embargo, si sí se tiene para el sistema H-X-Y-C, se puede realizar una estimación a partir de este último sistema.

-Información externa: esta información puede ser datos experimentales o cálculos de estructura electrónica. Es decir, si, por ejemplo, es la longitud de un enlace el dato que falta, es posible que haya estructura de rayos X que indique exactamente la longitud de este, o, en el caso de ser la energía de torsión la que falta, puede ser calculada a través de cálculos de energías rotacionales a partir de cálculos electrónicos.

- **Algoritmos Genéticos.**

Para el cálculo automático de una gran variedad de ligandos en un centro activo, los programas actuales de modelización molecular suelen usar uno de las siguientes técnicas:⁵¹

-El primero utiliza un método de emparejamiento el cual crea un modelo del centro activo de la proteína. Basándose en los enlaces por puente de hidrógeno y en los espacios que son estéricamente accesibles, estudia geométricamente cómo se adapta un ligando al centro activo, considerando los ligandos como entes rígidos.

-El segundo modeliza el sistema de manera más detallada: considera al ligando alejado de la proteína y estudia las posibles traslaciones, orientaciones y conformaciones que este puede tener en relación con la proteína hasta que encuentra el centro activo ideal. Aunque es un método más laborioso y, por lo tanto, más lento, permite considerar a los ligandos como entes flexibles y calcula la energía del sistema de una manera más precisa.

De esta manera se han creado diferentes tipos de algoritmos para lidiar con el problema de estudiar grandes cantidades de ligandos de una vez. En este sentido, los algoritmos genéticos están siendo cada vez más utilizados, pudiendo también calcular energías de moléculas con un gran número de grados de libertad, que implican cálculos combinatorios muy elevados.^{52,53}

En concreto, el algoritmo Lamarckiano permite, no solo predecir las energías de interacción ligando-proteína, sino también las constantes asociadas a este tipo de enlaces.⁵⁴

Estos algoritmos utilizan ideas basadas en la genética presente en la naturaleza. Cada disposición del ligando en el receptor, que incluyen orientaciones y conformaciones, se denomina *state variable* y cada una se interpreta como un gen. Así, el conjunto de *state variable* de un ligando se interpreta como el genotipo y las coordenadas del ligando con respecto a la proteína como el fenotipo.

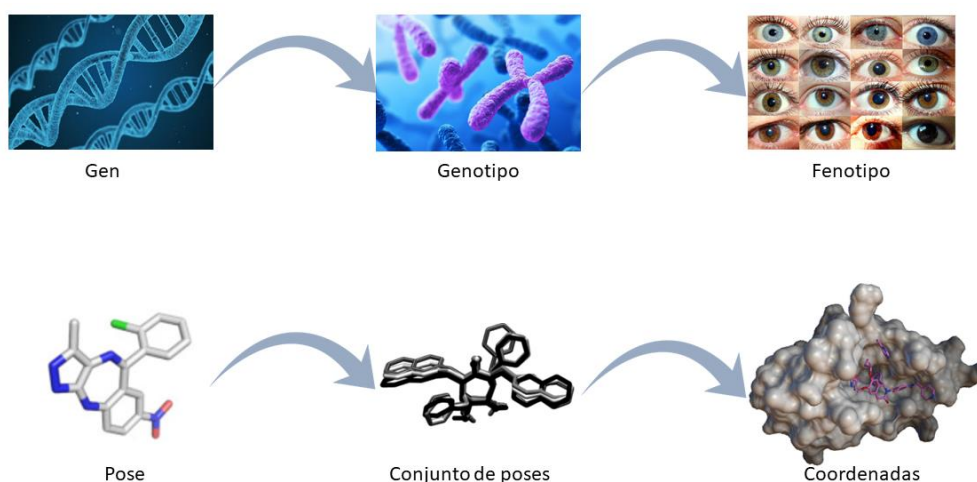


Figura 2.9: Analogía genética del organismo y la metodología de los algoritmos genéticos.

A medida que se van evaluando candidatos, se van generando pares aleatorios de individuos, de ligandos, los cuales pueden heredar genes de otros individuos, considerados sus parientes. Además, pueden existir mutaciones aleatorias, en las cuales los genes, los posibles estados de un ligando, pueden variar. De esta manera, la selección de la descendencia, de los genes, de los estados de los ligandos, se basa en lo bien que se adapta al medio que les rodea, al centro activo del receptor, tal y como sucedería en la naturaleza.

- **Diseño de fármacos basado en el ligando**

Aunque cada vez es menos frecuente debido a los avances en los últimos años de la química computacional de proteínas, es relativamente común que no se conozca la proteína con la que interactúa un determinado ligando.⁵⁵

Aunque el proceso de diseño de fármacos cuando se sabe la estructura del receptor, el cual se va a tratar en el apartado siguiente de este trabajo, es significativamente más fructífero, puede haber razones de peso para realizar estudios de diseño de fármacos aun no teniendo constancia de la diana. Por ejemplo, las membranas celulares son una fuente muy prometedora de dianas las cuales interactúan una gran variedad de fármacos, ya sean anticáncer, inhibidores de síntesis de proteínas o antibacterianos, sin embargo, su cristalización, y por lo tanto el conocimiento certero de su estructura, es muy complicada.

El proceso de este tipo de metodología se puede resumir en los siguientes pasos:

-Primeramente, es necesario que exista una manera de evaluar los compuestos a estudio, bien sea con medios celulares, los cuales son los preferidos, o bien estudios en animales.



Figura 2.10: Cultivos celulares.

-Una vez que se dispone de un método para saber si los candidatos son activos o no, hay que detectar cuáles lo son. Típicamente, si existe algún compuesto que se sepa activo se evalúa con el resto, como forma de saber si existen compuestos similares y poder validarlos en el experimento.

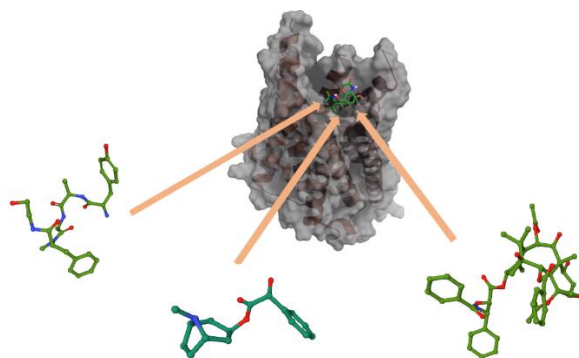


Figura 2.11: Representación de diferentes ligandos para un mismo centro activo.

-Una vez que se tiene una pequeña colección de compuestos activos, se pasa a la modelización computacional, basada en los farmacóforos, de manera que no es necesario conocer la estructura del centro activo.

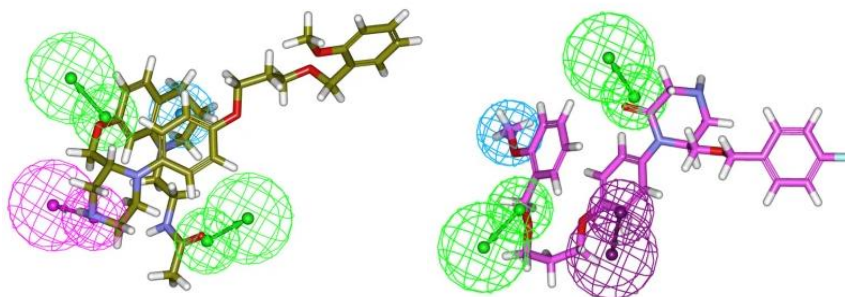
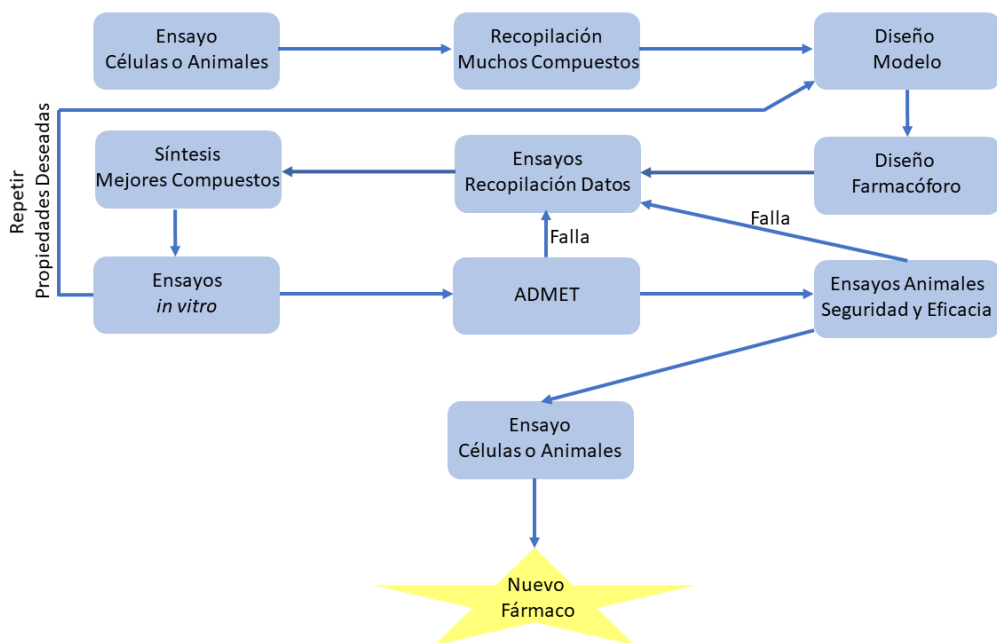


Figura 2.12: Representación de los farmacóforos de diferentes ligandos.

Uno de los principales métodos que se utilizan en la actualidad para realizar estos estudios es el 3D-QSAR, que ensaya compuestos que han sido diseñados computacionalmente para analizar la relación estructura-actividad (SAR, de sus siglas en inglés, *Structure-Activity Relationship*). Este tipo de estudios es análogo al utilizado en el diseño basado en la estructura, son estudios cualitativos que buscan correlaciones entre la estructura del compuesto y la actividad que este presenta, como, por ejemplo, colocar un grupo amino que pueda establecer un enlace por puente de hidrógeno en una determinada posición o una función carbonilo en otra.

Así, se procede a la síntesis de los compuestos más prometedores para luego probarlos *in vitro* y conocer su farmacocinética: absorción, distribución, metabolización, eliminación y toxicidad (ADMET).

Hay que tener en cuenta que este tipo de metodología se apoya mucho en refinar constantemente los estudios, una vez que se ha realizado el primer cribado de compuestos, se puede utilizar el mismo tipo de ensayos, pero más dirigidos a un tipo de actividad o con una estructura mucho más concreta, para avanzar en la investigación hacia el mejor o mejores candidatos.



Esquema 2.29: Representación de la metodología seguida en el diseño de fármacos basado en el ligando.

- **Diseño de fármacos basado en la estructura**

Debido a los continuos avances en técnicas de caracterización y determinación estructural de grandes moléculas orgánicas, como los rayos X o la RMN, la rama de la biología estructural ha crecido mucho en estos últimos años; tanto es así que actualmente se han podido determinar la estructura tridimensional de más de 100000 proteínas, macromoléculas susceptibles de ser dianas de nuevos fármacos.

De esta manera, la metodología de diseño de fármacos basada en la estructura (SBDD de sus siglas en inglés, *Structure Base Drug Desing*),⁵⁶ está siendo muy utilizada en la química médica para el descubrimiento de nuevos fármacos.

Conocer los principios según los cuales un ligando reconoce e interacciona con una proteína es de vital importancia en el diseño de fármacos. Así, la metodología SBDD tiene como objetivo diseñar ligandos con unas características electrostáticas y estereoquímicas específicas para unirse de la mejor manera posible a una proteína, la cual se conoce su estructura y, por consiguiente, su centro de unión.

El proceso que sigue esta forma de desarrollar nuevos medicamentos es cíclico:

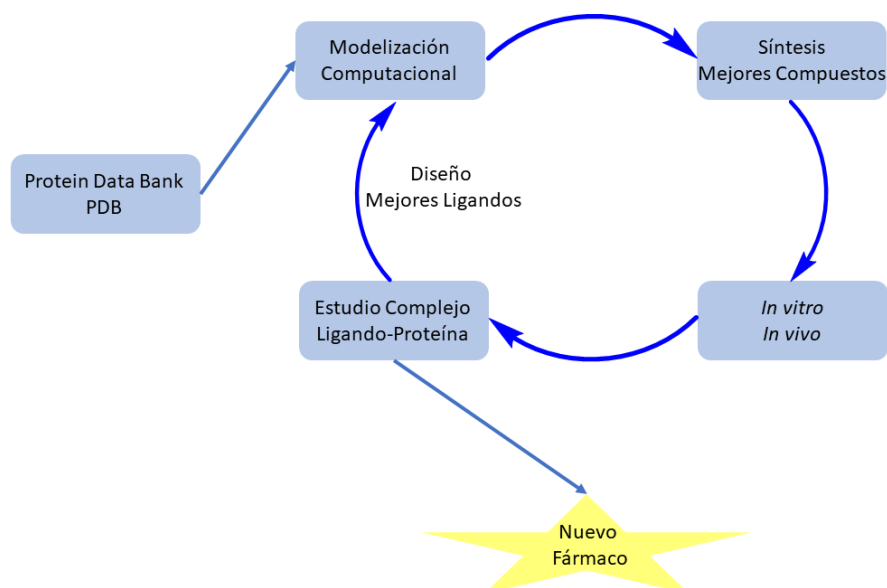
- Primeramente, se debe de conocer la proteína sobre la cual el fármaco va a actuar, para conocer el centro activo.

-Después se realizan ensayos *in silico* para estudiar una gran gama de ligandos potenciales. Para ello es necesario tener un análisis eficaz y preciso que dé valores fiables de cómo de bien interactúan los ligandos con la proteína.

-Una vez se conocen los mejores candidatos se pasa a la etapa de síntesis.

-Cuando se sintetizan los mejores ligandos se realizan ensayos biológicos *in vivo* de tal manera que se evalúan parámetros que van desde la citotoxicidad hasta la propia actividad farmacológica.

Una vez que se han evaluado dichos ligandos, se realiza un estudio para saber con detenimiento las características estructurales del complejo ligado-proteína. Dado que tanto el centro activo como el ligando son dos estructuras flexibles, es muy importante saber cómo interactúan la una con la otra, con el objetivo de diseñar nuevos ligandos que se adapten mejor al centro de unión, y así volver a empezar el análisis con candidatos cada vez más válidos.



Esquema 2.30: Representación de la metodología seguida en el diseño de fármacos basado en la estructura.

- **Autodock**

Autodock es un software de acceso libre que ha estado siendo revisado constantemente desde sus inicios para poder brindar unos servicios que se correspondan con los estándares válidos para la comunidad científica.^{57,58} Se basa en la metodología anteriormente expuesta de SBDD para proporcionar datos sobre la interacción entre un ligando y una proteína.

Hay que destacar que no solo utiliza dicha metodología y bases de la modelización molecular antes mencionadas, sino que también hace uso de las técnicas de los FF y algoritmos genéticos descritos anteriormente.

Para la realización del estudio de modelización molecular son necesarios diferentes archivos relacionados tanto con la macromolécula, la proteína, como con los ligandos y con el propio programa:

-Mapas de la macromolécula: son archivos que se corresponden con todas las características espaciales y estructurales de la proteína. En nuestro caso es el receptor μ -opioide, el cual se ha podido obtener a partir de un banco de datos llamado *Protein Data Bank*.

active_macro.A.map	20/05/2014 22:34	Archivo MAP	2.020 KB
active_macro.C.map	20/05/2014 22:34	Archivo MAP	2.021 KB
active_macro.d.map	20/05/2014 22:34	Archivo MAP	1.552 KB
active_macro.e.map	20/05/2014 22:34	Archivo MAP	1.626 KB
active_macro.F.map	20/05/2014 22:34	Archivo MAP	1.911 KB
active_macro.glg	20/05/2014 22:34	Archivo GLG	550 KB
active_macro.gpf	20/05/2014 22:34	Archivo GPF	2 KB
active_macro.HD.map	20/05/2014 22:34	Archivo MAP	1.799 KB
active_macro.maps.fld	20/05/2014 22:34	Archivo FLD	2 KB
active_macro.maps.xyz	20/05/2014 22:34	Archivo XYZ	1 KB
active_macro.N.map	20/05/2014 22:34	Archivo MAP	1.973 KB
active_macro.NA.map	20/05/2014 22:34	Archivo MAP	1.975 KB
active_macro.OA.map	20/05/2014 22:34	Archivo MAP	1.955 KB
active_macro.pdbqt	20/05/2014 22:32	Archivo PDBQT	223 KB
active_macro.SA.map	20/05/2014 22:34	Archivo MAP	2.036 KB

Figura 2.13: Archivos de los mapas de la macromolécula.

-PDBQT de la macromolécula: este archivo de extensión .pdbqt es con el que trabaja Autodock. Se trata de un archivo que proporciona las coordenadas atómicas, las cargas parciales y etiqueta los diferentes tipos de átomos que lee el programa. Al igual que los mapas de la macromolécula, se ha podido conseguir a través del *Protein Data Bank*.

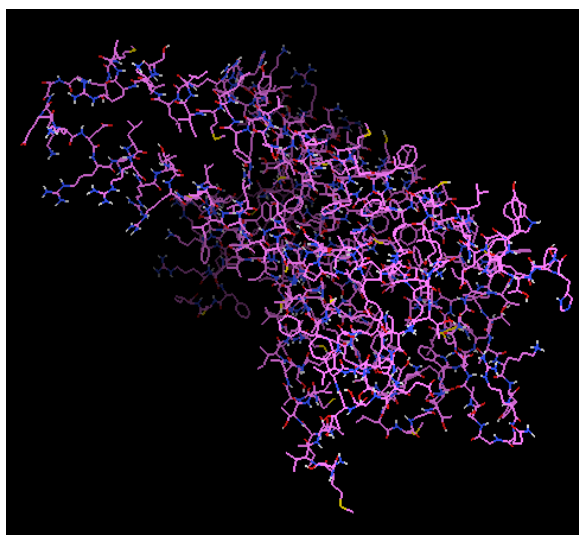


Figura 2.14: Archivo en Autodock de la macromolécula.

-Archivos por lotes: son los archivos que utiliza el programa para poder utilizarse sin el control o la supervisión directa del usuario.





 autodock4	03/04/2014 9:46	Aplicación	605 KB
 cygwin1.dll	03/04/2014 9:46	Extensión de la aplicación	1.829 KB
 dock	14/06/2016 18:26	Archivo por lotes de Windows	1 KB
 dock	24/04/2014 10:55	Archivo de secuencia de comandos de VBScript	1 KB

Figura 2.15: Archivos por lotes.

-PDBQT de los ligandos: son el mismo tipo de archivo nombrado anteriormente, pero esta vez para cada uno de los ligandos. Para poder generar estos archivos, primeramente, hay que obtener los archivos de extensión .pdb, generados con el programa Maestro. Una vez que se han dibujado los ligandos en Maestro, se exportan como .pdb y se abren en el programa Autodock, para luego ser guardados en formato .pdbqt.

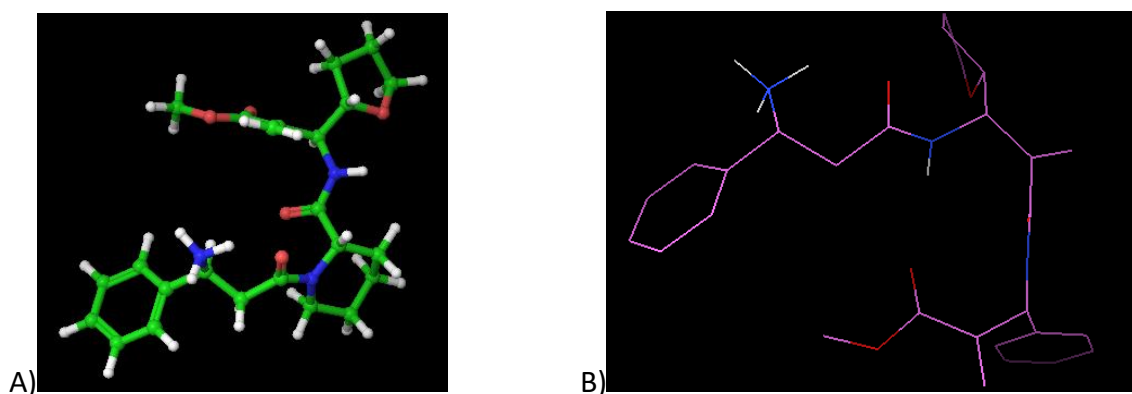


Figura 2.16: A) Archivo .pdb del ligando. B) Archivo .pdbqt del ligando.

-DPF de los ligandos: este tipo de archivos guarda el complejo ligando-proteína. Se generan en Autodock y para ello son necesarios tanto el archivo .pdbqt de la proteína, como el archivo .pdbqt del ligando. Una vez cargados ambos en Autodock hay que seleccionar el tipo de algoritmo que vamos a utilizar para realizar el estudio, en nuestro caso, como se ha mencionado anteriormente, el algoritmo genético Lamarckiano. Así, se especifican los valores de dicho algoritmo y se guarda el archivo con la extensión .dpf.

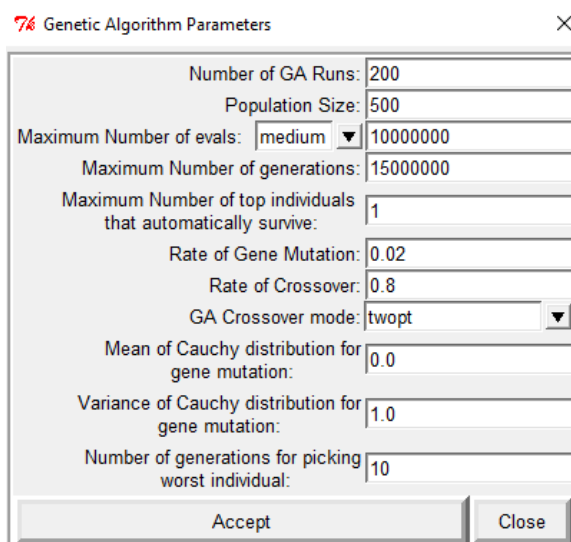


Figura 2.17: Ventana emergente del programa Autodock para especificar los valores de la modelización.

Una vez que se tiene todos estos archivos en una sola carpeta, se comienza con el estudio de modelización y el propio programa Autodock va generando los archivos con los datos de *docking* en la misma carpeta con el formato .dlg.

Una vez que se han obtenido todos los archivos .dlg es hora del análisis y la interpretación de los resultados. Para ello se cargan en Autodock tanto el .dlg del ligando como el .pdbqt de la proteína y se analiza el complejo ligando-proteína como tal, mostrándose entonces el ligando en el centro activo de la macromolécula.

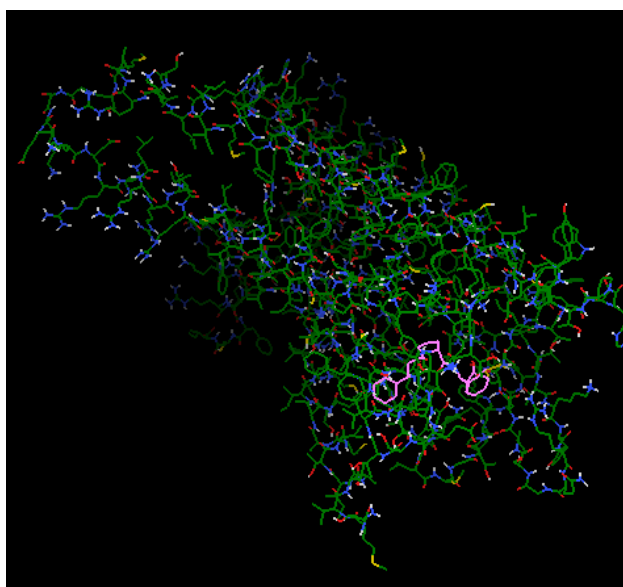


Figura 2.18: Archivo .pdbqt del complejo ligando-proteína.

Así, nos aparecerá una gráfica con las diferentes poblaciones, entendiendo como población cada una de las conformaciones del ligando en el centro activo de la proteína. Se ha de seleccionar la población más numerosa, tal y como se indica en la imagen y se selecciona la opción para que te muestre todos los valores, seleccionando el icono que aparece en la imagen.

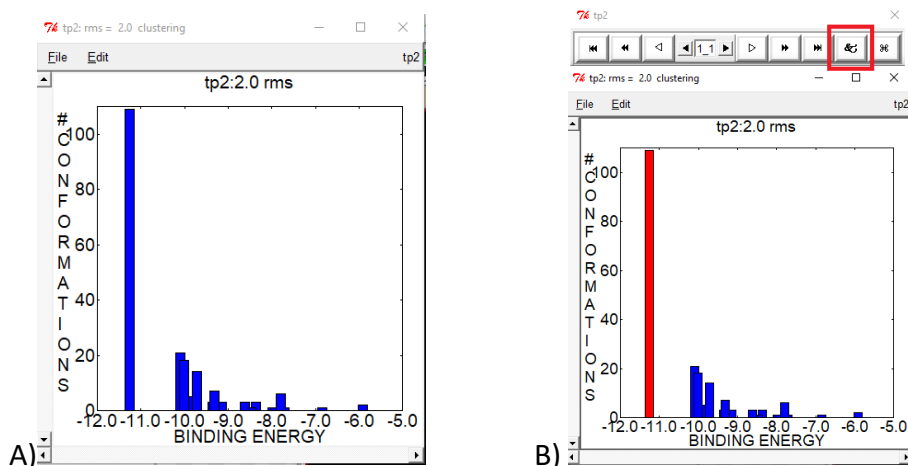


Figura 2.19: A) Ventana con las poblaciones. B) Ventana con la población mayoritaria seleccionada.

Aquí hay que hacer un breve inciso para especificar cuáles son los valores que se tienen en cuenta para determinar qué ligando es activo con la proteína, así como el grado de calidad de esta interacción:

-Coeficiente de selectividad del complejo, σ : es un indicador del número de poblaciones que puede tomar una determinada pose, entendiendo como tal la orientación del ligando dentro del centro activo de manera que se produzca la interacción ligando-proteína. En este caso se consideran valores buenos entre 1 y 3. Este número viene indicado por la relación entre el número total de poblaciones, 200, y el número particular de la población seleccionada, marcado en rojo en la figura.

-Constante de inhibición, K_i : es la constante de inhibición del complejo ligando-proteína. En este caso, se consideran valores buenos entre 1 nM y 30 nM. Por encima de 30 nM la unión no es lo suficientemente fuerte y por debajo de 1 nM la unión sería irreversible, impidiendo que el ligando pueda desanclarse de la proteína, tal y como vimos en la sección de introducción, y desactivándola.

-Energía de enlace, E_b : es la suma algebraica de todas las energías electrónicas del complejo, sus unidades son Kcal/mol y es proporcional a la constante de inhibición.

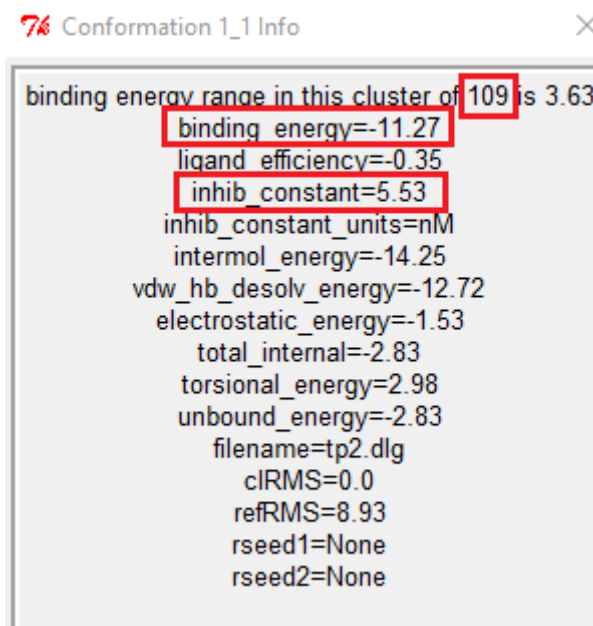


Figura 2.20: Ventana emergente del programa Autodock en la que aparecen los valores de la modelización.

Hay que destacar que, aunque se establecen unos rangos de valores dentro de los cuales la interacción ligando-proteína se considera adecuada, estos valores son completamente teóricos, tanto su cálculo como su establecimiento; con lo cual, moléculas que no entren dentro de dicho rango pero que se aproximen, también se tienen en cuenta a la hora de seleccionar los mejores candidatos a fármacos, ya que, como se vio anteriormente, en etapas preliminares, este tipo de estudios sirve, entre otras cosas, para diseñar nuevos y mejores ligandos, con lo que ligandos estudiados en esta etapa pueden ser muy importantes a nivel de *docking* para estudios posteriores, aunque no entren estrictamente dentro de dicho rango de valores.

Hay que tener en cuenta también que el mismo estudio de modelización indica si se ha establecido un enlace por puente de hidrógeno entre la amina de nuestros compuestos y el aspartato número 147 de la proteína, todos los compuestos a evaluar poseen un grupo amino tal y como lo hace la morfina que, además, en medio fisiológico, se encuentra protonada.

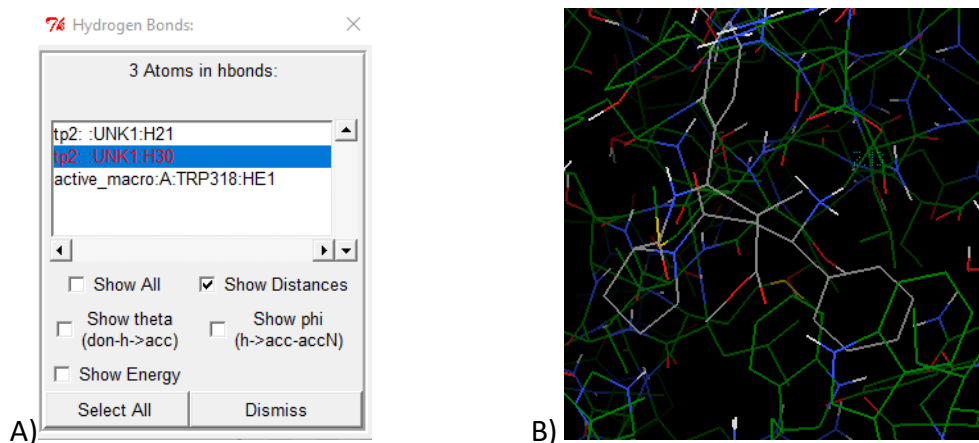


Figura 2.21: A) Ventana para la selección de los enlaces por puente de hidrógeno. B) Representación del enlace por puente de hidrógeno.

Una vez se han recopilado todos los valores, se generan las imágenes 2D de los ligandos en el centro activo de la proteína, indicando también el tipo de interacciones que tienen, ya sean enlaces salinos o π - π *stacking*, entre otros. Para ello se guarda el complejo como .pdbqt en Autodock y se exporta de nuevo a Maestro, donde se guarda como .pdb para poder trabajar con él. Una vez se carga el archivo .pdb en Maestro se selecciona la opción *Ligand Interaction* y así aparece como respuesta la imagen que pueden guardar como .jpg o como .png.

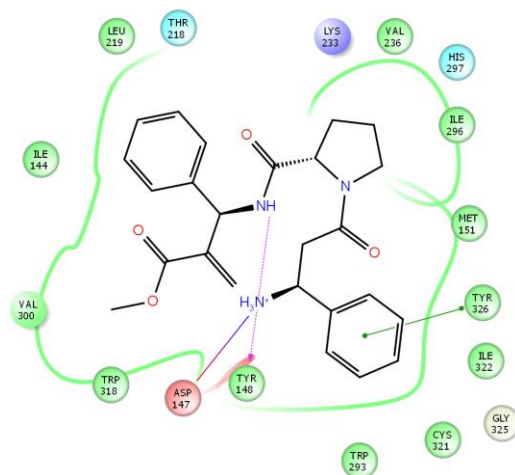


Figura 2.22: Imagen de las interacciones del ligando con el centro activo de la proteína.

2.5 Bibliografía

- (1) Herrmann, J. L.; Kieczkowski, G. R.; Schlessinger, R. H. Deconjugative Alkylation of the Enolate Anion Derived from Ethyl Crotonate. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14* (26), 2433–2436. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)96239-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)96239-2).
- (2) Asao, N.; Uyehara, T.; Yamamoto, Y. Lithium N-Benzyltrimethylsilylamide (LSA): A New Reagent for Conjugate Addition - Enolate Trapping Reactions. *Tetrahedron* **1988**, *44* (13), 4173–4180. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)86664-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)86664-3).
- (3) Tadao Uyehara, Naomi Shida, and Y. Y. Cyclisation of $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Unsaturated Dioic Acid Esters via Tandem Conjugate Additions by Using Lithium N-Benzyltrimethylsilylamide (LSA) as a Nitrogen Nucleophile and Its Application to a Total Synthesis of (*I)-Dihydronepetalactone and (k)-Lsodi Hydronepet. *J. CHEM. SOC., CHEM. COMMUN* **1989**, 113–114.
- (4) Naoki Asao, Tadao Uyehara, Y. Y. STEREODIVERGENT SYNTHESIS OF THE ENOLATES OF A β -AMINO ESTER BY USING LITHIUM N-BENZYLTRIMETHYLSILYLAMIDE. *Tetrahedron* **1990**, *46* (13 14), 4563–4572.
- (5) Uyehara, T.; Asao, N.; Yamamoto, Y. Stereoselective α -Alkylation of α,β -Unsaturated Esters Utilizing Conjugate Addition of Nitrogen Nucleophiles (R_2NLi). *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, No. 18, 1410–1411. <https://doi.org/10.1039/C39870001410>.
- (6) Hawkins, J. M.; Lewis, T. A. An Asymmetric Ammonia Synthone for Michael Additions. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (7), 2114–2121. <https://doi.org/10.1021/jo00033a037>.
- (7) Rudolf, K.; Hawkins, J. M.; Loncharich, R. J.; Houk, K. N. Force-Field Modeling of the Stereoselective Michael Additions of an Optically Active Amine and Its Lithium Amide to Acrylates. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (16), 3879–3882. <https://doi.org/10.1021/jo00251a048>.
- (8) Fu, G. C.; Hawkins, J. M. Asymmetric Michael Reactions of 3,5-Dihydro-4H-Dinaphth[2,1-c:1',2'-e]Azepine with Methyl Crotonate. *J. Org. Chem.* **1986**, *51* (14), 2820–2822. <https://doi.org/10.1021/jo00364a041>.
- (9) Enders, D.; Wahl, H.; Bettray, W. Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids: TMS-SAMP as a Chiral Ammonia Equivalent for the Aza Analogous Michael Addition to α,β -Unsaturated Esters. *Angew. Chemie* **1995**, *34* (4), 455–457.
- (10) Davies, S. G.; Ichihara, O. Asymmetric Synthesis of R- β -Amino Butanoic Acid and S- β -Tyrosine: Homochiral Lithium Amide Equivalents for Michael Additions to α,β -Unsaturated Esters. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2* (3), 183–186. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)82354-X](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)82354-X).

- (11) Stephen G. Davies, Narciso M. Garrido, O. I. and L. A. S. W. Asymmetric Syntheses of β -Phenylalanine, α -Methyl- β -Phenylalanines and Derivatives. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 8 (Scheme 2), 1153–1155.
- (12) Davies, S. G.; S.Walters, Iain A. Asymmetric Synthesis of Anti- α -Alkyl- p -Amino Acids. *J. CHEM. soc. PERKIN TRANS* **1994**, No. 1, 1129–1139.
- (13) Bunnage, M. E.; Burke, A. J.; Davies, S. G.; Goodwin, C. J. Asymmetric Synthesis of the N-Terminal Component of Microginin: (2S,3R)-3-Amino-2-Hydroxydecanoic Acid, Its (2R,3R)-Epimer and (3R)-3-Aminodecanoic Acid. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6 (1), 165–176.
[https://doi.org/10.1016/0957-4166\(94\)00372-I](https://doi.org/10.1016/0957-4166(94)00372-I).
- (14) Bunnage, M. E.; Burke, A. J.; Davies, S. G.; Millican, N. L.; Nicholson, R. L.; Roberts, P. M.; Smith, A. D. Asymmetric Synthesis of Anti-(2S,3S)- and Syn-(2R,3S)- Diaminobutanoic Acid. *Org. Biomol. Chem* **2003**, 58, 3708–3715. <https://doi.org/10.1107/s1600536802002337>.
- (15) Costello, James F.; Davies, Stephen G.; Ichihara, O. Origins of the High Stereoselectivity in the Conjugate Addition of Lithium(α -Methylbenzyl)Benzylamide to *t*-Butyl Cinnamate. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5 (10), 1999–2008.
- (16) Nieto, C. T.; Díez, D.; Garrido, N. M. To Be or Not to Be Butterfly: New Mechanistic Insights in the Aza-Michael Asymmetric Addition of Lithium (R)-N-Benzyl-N-(α -Methylbenzyl)Amide. *J. Comput. Chem.* **2014**, 35 (25), 1846–1853. <https://doi.org/10.1002/jcc.23694>.
- (17) Nieto, C. T. Macromoléculas y Ligandos: Péptido-Nucleótidos y α -Aminoácidos Morfánicos. Síntesis, Modelización Molecular y Evaluación Biológica., Salamanca, 2013.
- (18) Urones, J. G.; Garrido, N. M.; Díez, D.; Domínguez, S. H.; Davies, S. G. Asymmetric Synthesis of (R)- and (S)-Methyl (2-Methoxy-Carbonylcyclopent-2-Enyl)Acetate and (R)- and (S)-2-(2-Hydroxy-Methyl-Cyclopent-2-Enyl)Ethanol. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8 (16), 2683–2685.
- (19) Steven D. Bull, Stephen G. Davies, Santiago Delgado-Ballester, Garry Fenton, Peter M. Kelly, A. D. S. The Asymmetric Synthesis of β -Haloaryl- β -Amino Acid Derivatives. *Synlett* **2000**, No. 9, 1257–1260.
- (20) Brock, E. A.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. Polyhydroxylated Pyrrolizidine Alkaloids from Transannular Iodoaminations: Application to the Asymmetric Syntheses of (-)-Hyacinthacine A1, (-)-7a-Epi-Hyacinthacine A1, (-)-Hyacinthacine A2, and (-)-1-Epi-Alexine. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11 (19), 3187–3202. <https://doi.org/10.1039/c3ob40205c>.
- (21) Brock, E. A.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. Asymmetric Synthesis of the Tropane Alkaloid (+)-Pseudococaine via Ring-Closing Iodoamination. *Org. Lett.* **2012**, 14 (16), 4278–4281. <https://doi.org/10.1021/ol3020607>.

- (22) Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Kennedy, M. S.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. Asymmetric Synthesis of D-Fagomine and Its Diastereoisomers. *Tetrahedron* **2018**, *74* (51), 7261–7271. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.10.073>.
- (23) Davies, S. G.; Smith, A. D.; Price, P. D. The Conjugate Addition of Enantiomerically Pure Lithium Amides as Homochiral Ammonia Equivalents: Scope, Limitations and Synthetic Applications. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16* (17), 2833–2891. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2005.08.006>.
- (24) Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. The Conjugate Addition of Enantiomerically Pure Lithium Amides as Chiral Ammonia Equivalents Part II: 2005–2011. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23* (15–16), 1111–1153. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2012.08.009>.
- (25) Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. The Conjugate Addition of Enantiomerically Pure Lithium Amides as Chiral Ammonia Equivalents Part III: 2012–2017. *Tetrahedron Asymmetry* **2017**, *28* (12), 1842–1868. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2017.10.031>.
- (26) Nieto, C. T.; Eames, J.; Garrido, N. M. 8.1.6 Product Subclass 6: Lithium Amides. In *Science of Synthesis Knowledge Updates*; 2019; pp 65–179. <https://doi.org/10.1055/b-006-166042>.
- (27) Davies, S. G.; Díez, D.; Hammouni, M. M. El; Garner, A. C.; M., N. G.; Long, M. J. C.; Morrison, R. M.; Smith, A. D.; Sweetea, M. J.; Jonathan; et al. Preparation of Methyl (1R,2S,5S)- and (1S,2R,5R)-2-Amino-5-Tert-Butyl-Cyclopentane-1-Carboxylates by Parallel Kinetic Resolution of Methyl (RS)-5-Tert-Butyl-Cyclopentene-1-Carboxylate. *CHEM. COMMUN.* **2003**, 2410–2411. <https://doi.org/10.1039/b308855c>.
- (28) Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. Mutual Kinetic Resolution: Probing Enantioselective Phenomena and Screening for Kinetic Resolution with Racemic Reagents. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19* (13), 2847–2855. <https://doi.org/10.1039/d0ob02151b>.
- (29) Valverde, O.; Maldonado, R. Neurobiología de La Adicción a Opiáceos. *Adicciones* **2005**, *17* (SUPPL.2), 41–56.
- (30) Chen, X.; Gao, C.; Guo, L.; Hu, G.; Luo, Q.; Liu, J.; Nielsen, J.; Chen, J.; Liu, L. DCEO Biotechnology: Tools to Design, Construct, Evaluate, and Optimize the Metabolic Pathway for Biosynthesis of Chemicals. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (1), 4–72. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00804>.
- (31) Jamieson, C. S.; Misa, J.; Tang, Y.; Billingsley, J. M. Biosynthesis and Synthetic Biology of Psychoactive Natural Products. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50* (12), 6950–7008. <https://doi.org/10.1039/d1cs00065a>.

- (32) ROBERT ROBINSO. Theory of the Mechanism of the Phytochemical Synthesis of Certain Alkaloids. *J. CHEM. SOC.* **1917**, 876–899.
- (33) Urones, J. G.; Garrido, N. M.; Díez, D.; Dominguez, S. H.; Davies, S. G. Conjugate Addition to $(\alpha,\beta)(\alpha,\beta)$ -Diendioate Esters by Lithium (α -Methylbenzyl)Benzylamide: Tandem Addition-Cyclisation versus Double Addition. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10* (9), 1637–1641. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(99\)00170-6](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(99)00170-6).
- (34) Urones, J. G.; Garrido, N. M.; Díez, D.; El Hammoumi, M. M.; Dominguez, S. H.; Casaseca, J. A.; Davies, S. G.; Smith, A. D. Asymmetric Synthesis of the Stereoisomers of 2-Amino-5-Carboxymethyl-Cyclopentane-1-Carboxylate. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2* (3), 364–372. <https://doi.org/10.1039/b313386a>.
- (35) Garrido, N. M.; Díez, D.; Domínguez, S. H.; García, M.; Sánchez, M. R.; Davies, S. G. Asymmetric Synthesis of Pent-3-Yl (R)-6-Methyl-Cyclohex-1-Ene Carboxylate. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17* (15), 2183–2186. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2006.06.048>.
- (36) Rubia, A. G.; Salgado, M. M.; Nieto, C. T.; Manchado, A.; Díez, D.; Sanz, F.; Garrido, N. M. Asymmetric Synthesis of Tert-Butyl ((1R,4aR,8R,8aR)-1-Hydroxyoctahydro-1H-Isochromen-8-Yl)Carbamate. *Tetrahedron Asymmetry* **2017**, *28* (10). <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2017.10.005>.
- (37) Garrido, N. M.; Nieto, C. T.; Díez, D. Enantioselective Synthesis of a (1R,5R,9R)-2-Azabicyclo[3.3.1]Nonane-9-Carboxylic Acid with an Embedded Morphan Motif: A Multipurpose Product. *Synlett* **2013**, *24* (2), 169–172.
- (38) D. H. R. Barton, J. M. Beaton, L. E. Geller, and M. M. P. A NEW PHOTOCHEMICAL REACTION. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82* (10), 2640–2641.
- (39) Derek H. R. Barton, S. W. M. A New Method for the Deoxygenation of Secondary Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 1574–1585.
- (40) Derek H. R. Barton, David Crich, W. B. M. New and Improved Methods for the Radical Decarboxylation of Acids. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 939–941.
- (41) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. The Invention of New Radical Chain Reactions. Part VIII. Radical Chemistry of Thiohydroxamic Esters; A New Method for the Generation of Carbon Radicals from Carboxylic Acids. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901–3924.
- (42) Barton, D. H. R. THE INVENTION OF RADICAL REACTIONS. Part XV. SOME MECHANISTIC ASPECTS OF THE DECARBOXYLATIVE REARRANGEMENT OF THIOHYDROXAMIC ESTERS. *Tetrahedron* **1987**, *43* (12), 2733–2740.

- (43) Kitchen, D. B.; Decornez, H.; Furr, J. R.; Bajorath, J. Docking and Scoring in Virtual Screening for Drug Discovery: Methods and Applications. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3* (11), 935–949. <https://doi.org/10.1038/nrd1549>.
- (44) Guterres, H.; Park, S. J.; Jiang, W.; Im, W. Ligand-Binding-Site Refinement to Generate Reliable Holo Protein Structure Conformations from Apo Structures. *J. Chem. Inf. Model.* **2021**, *61* (1), 535–546. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c01354>.
- (45) García-Godoy, M. J.; López-Camacho, E.; García-Nieto, J.; Del Ser, J.; Nebro, A. J.; Aldana-Montes, J. F. Bio-Inspired Optimization for the Molecular Docking Problem: State of the Art, Recent Results and Perspectives. *Appl. Soft Comput. J.* **2019**, *79*, 30–45.
- (46) Chen, Y.; Wang, W.; Liu, J.; Feng, J.; Gong, X. Protein Interface Complementarity and Gene Duplication Improve Link Prediction of Protein-Protein Interaction Network. *Front. Genet.* **2020**, *11* (April), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.00291>.
- (47) Paul, L.; Mudogo, C. N.; Mtei, K. M.; Machunda, R. L.; Ntie-Kang, F. A Computer-Based Approach for Developing Linamarase Inhibitory Agents. *Phys. Sci. Rev.* **2020**, *5* (7), 1–13. <https://doi.org/10.1515/psr-2019-0098>.
- (48) Tortorella, S.; Carosati, E.; Sorbi, G.; Bocci, G.; Cross, S.; Cruciani, G.; Storchi, L. Combining Machine Learning and Quantum Mechanics Yields More Chemically Aware Molecular Descriptors for Medicinal Chemistry Applications. *J. Comput. Chem.* **2021**, No. July, 1–11. <https://doi.org/10.1002/jcc.26737>.
- (49) Song, L. F.; Merz, K. M. Evolution of Alchemical Free Energy Methods in Drug Discovery. *J. Chem. Inf. Model.* **2020**, *60* (11), 5308–5318. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.0c00547>.
- (50) Kim, Y.; Bertagna, F.; D'souza, E. M.; Heyes, D. J.; Johannissen, L. O.; Nery, E. T.; Pantelias, A.; Jimenez, A. S. P.; Slocombe, L.; Spencer, M. G.; et al. Quantum Biology: An Update and Perspective. *Quantum Reports* **2021**, *3* (1), 1–48.
- (51) Liu, K.; Kokubo, H. Prediction of Ligand Binding Mode among Multiple Cross-Docking Poses by Molecular Dynamics Simulations. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **2020**, *34* (11), 1195–1205. <https://doi.org/10.1007/s10822-020-00340-y>.
- (52) Faramarzi, A.; Heidarinejad, M.; Stephens, B.; Mirjalili, S. Equilibrium Optimizer: A Novel Optimization Algorithm. *Knowledge-Based Syst.* **2020**, *191*, 105190. <https://doi.org/10.1016/j.knosys.2019.105190>.
- (53) Katoch, S.; Chauhan, S. S.; Kumar, V. *A Review on Genetic Algorithm: Past, Present, and Future; Multimedia Tools and Applications*, **2021**; Vol. 80. <https://doi.org/10.1007/s11042-020-10139-6>.

- (54) Morris, G. M.; Goodsell, D. S.; Halliday, R. S.; Huey, R.; Hart, W. E.; Belew, R. K.; Olson, A. J. Automated Docking Using a Lamarckian Genetic Algorithm and an Empirical Binding Free Energy Function. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19* (14), 1639–1662. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(19981115\)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(19981115)19:14<1639::AID-JCC10>3.0.CO;2-B).
- (55) Young, D. C. The Drug Design Process for an Unknown Target. *Comput. Drug Des.* **2009**, 71–74. <https://doi.org/10.1002/9780470451854.ch6>.
- (56) Ferreira, L. G.; Dos Santos, R. N.; Oliva, G.; Andricopulo, A. D. *Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies*; **2015**; Vol. 20. <https://doi.org/10.3390/molecules200713384>.
- (57) Morris, G. M.; Goodsell, D. S.; Huey, R.; Olson, A. J. Distributed Automated Docking of Flexible Ligands to Proteins: Parallel Applications of AutoDock 2.4. *J. Comput. Aided. Mol. Des.* **1996**, *10* (4), 293–304. <https://doi.org/10.1007/BF00124499>.
- (58) Garrett M. Morris, Ruth Huey, William Lindstrom, Michel F. Sanner, Richard K. Belew, David S. Goodsell, A. J. O. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility. *J. Comput. Chem.* **2009**, *30* (16), 2789–2791. <https://doi.org/10.1002/jcc>.

CAPÍTULO 3: TÉCNICAS INSTRUMENTALES

3.1 Técnicas cromatográficas

- **Cromatografía de capa fina (CCF)**

Este tipo de cromatografías son realizadas en placas de 0.2 mm de grosor de gel de sílice Merck (60 F254). El eluyente general utilizado es una mezcla de hexano:acetato de etilo en relación 8:2, aunque para compuestos más polares se aumenta la cantidad de acetato de etilo o bien se pasa a un eluyente formado por cloroformo:metanol 9:1. Para el revelado de estas placas se usa primeramente luz UV y luego se utiliza de manera general KMnO_4 acuoso, y para compuestos nitrogenados, revelador de ninhidrina.

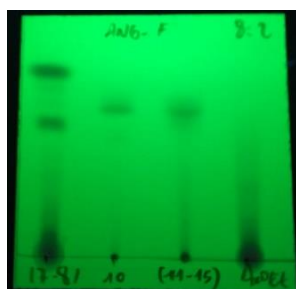


Figura 3.1: Ejemplo de cromatografía de capa fina revelada bajo luz UV.

- **Cromatografía en columna (CC)**

Son realizadas en columnas de vidrio que varían de tamaño en función de la cantidad de crudo que se quiera cromatografiar, utilizándose, por lo general, una proporción de 20 g de sílice por cada gramo de muestra. La sílice que se utiliza es sílice Merck-60 (0.063-0.040 nm) y se añade generando una papilla con hexano. La muestra se añade, o bien con un poco de tolueno, o bien en forma de papilla con un poco de sílice.



Figura 3.2: Ejemplo de cromatografía en columna.

La elución del crudo de reacción se hace en fase normal, utilizando gradiente de polaridad, desde hexano puro hasta mezclas con cantidades de acetato de etilo cada vez mayores. Si los compuestos son demasiado polares se utilizan mezclas acetato de etilo:metanol.

3.2 Atmósfera de hidrógeno

Se utiliza un hidrogenador capaz de llegar a 8 atmósferas de presión conectado a una bala de hidrógeno. El tubo de hidrogenación es de un vidrio considerablemente más grueso que el resto de los matraces y se conecta a rosca al hidrogenador. El matraz se purga unas 5-10 veces con el fin de asegurarse que todo el aire de su interior ha sido sustituido por hidrógeno y, al comenzar la reacción, el propio aparato de hidrogenación genera la agitación necesaria para homogeneizar la misma.



Figura 3.3: Hidrogenador utilizado para las reacciones en atmósfera de hidrógeno.

3.3 Atmósfera de argón

Se utilizan globos normales, los cuales han sido inflados previamente con una bala de argón. Para ello se les conecta a la boquilla el final de una jeringuilla y así poder inflarlos y luego conectarlos a los matraces de reacción, previamente purgados con argón, a los cuales se les han colocado un septum, a través del cual se pica el globo con argón.

3.4 Purificación de disolventes

- CH_3CN : se destila en atmósfera de argón sobre cloruro cálcico.
- THF: se destila en atmósfera de argón sobre láminas de sodio metal.
- Éter: se destila en atmósfera de argón sobre láminas de sodio metal.
- DCM: se destila en atmósfera de argón sobre piedras de hidruro cálcico.
- Hexano: se destila con columnas de destilación fraccionadas.
- MeOH: se destila con columnas de destilación fraccionadas.
- Piridina: Se destila a vacío sobre tamiz molecular y se guarda en matraces purgados con argón y alejados de la luz del sol.

3.5 Resonancia magnética nuclear

Los espectros tanto de ^1H como de ^{13}C se realizaron en un espectrómetro Varian Mercury 200 MHz (Servicio General de RMN, Nucleus, Universidad de Salamanca) equipado con una sonda tetranuclear ^1H , ^{19}F , ^{13}C , ^{31}P y en un espectrómetro Bruker Avance Neo 400 MHz (Servicio General de RMN, Nucleus, Universidad de Salamanca) equipado con una criosonda Prodigy CPPBBO BB-H&F con gradiente en z y un cambiador de muestras de 24 posiciones.

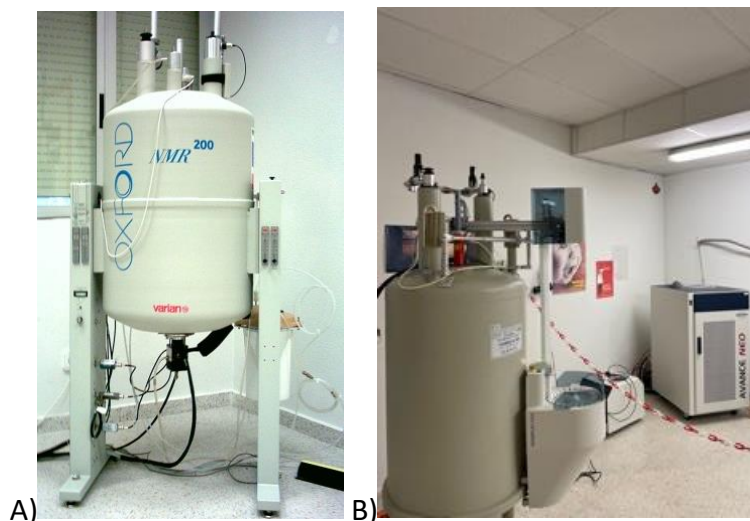


Figura 3.4: A) Espectrómetro Varian Mercury 200 MHz. B) Espectrómetro Bruker Avance Neo 400 MHz con una criosonda Prodigy CPPBBO BB-H&F y un cambiador de muestras de 24 posiciones.

Se utilizó como disolvente general CDCl_3 , cuya referencia en el espectro viene dada por el CHCl_3 residual, 7,26 ppm para el espectro de ^1H y 77,0 ppm en el espectro de ^{13}C , aunque dependiendo de la polaridad de los compuestos se han utilizado disolventes como CD_3OD o D_2O . Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.

La multiplicidad de los carbonos se determinó utilizando la secuencia de pulsos DEPT (*Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer*), la cual distingue entre los carbonos primarios, secundarios y terciarios utilizando pulsos de protón a través del desacoplador en ángulos de 90° y 135° .

- **Correlación heteronuclear**

Los experimentos de correlación heteronuclear $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a un enlace (*HSQC*, *Heteronuclear Single-Quantum Correlation*) 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 (FT) 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.

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

Un acoplamiento típico se adquiere con 256 series de 4 transientes c/u. La transformada de Fourier 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 .

- **Correlación homonuclear**

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

3.6 Espectroscopía infrarroja.

La espectroscopía de IR ha sido realizada en un espectrómetro de Transformada de Fourier IR-Affinity 1 (Shimadzu). Es un espectrómetro IR de líquidos y las muestras se cargan en el aparato soportadas sobre un cristal de cloruro potásico.



Figura 3.5: Espectrómetro Infrarrojo Shimadzu.

3.7 Espectrometría de masas

Se realizaron en un espectrómetro VG-TS 250, 70 eV, capaz de llevar a cabo experimentos de Impacto Electrónico (EI), FAB (Xenon, 10 KV), empleando como matriz alcohol *m*-nitrobencílico, e Ionización Química (CI), utilizando NH₃ como gas ionizado (Análisis Elemental, Cromatografía y Masas, Nucleus, Universidad de Salamanca).

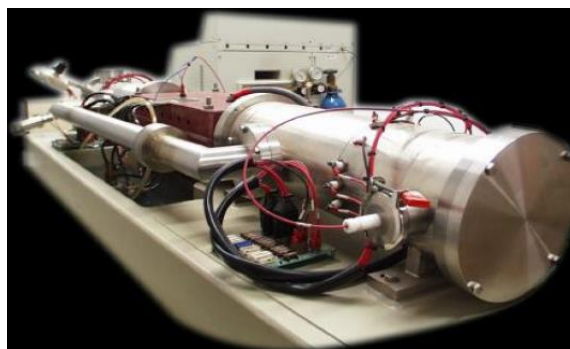


Figura 3.6: Espectrómetro de masas VG-TS 250.

3.8 Poder rotatorio

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 3.7: Polarímetro Perkin-Elmer 241.

3.9 Puntos de fusión

Se determinaron en un microscopio de platina caliente (Kofler), el cual monitoriza la temperatura de una placa sobre la que está situada la muestra y tiene un microscopio con el fin de poder determinar el momento exacto en el que la muestra empieza a fundir.



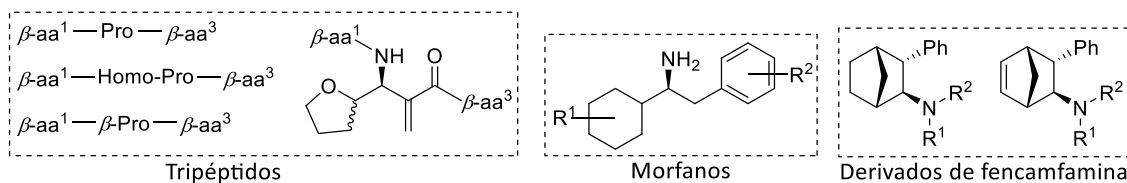
Figura 3.8: Microscopio Kofler.

CAPÍTULO 4: OBJETIVOS

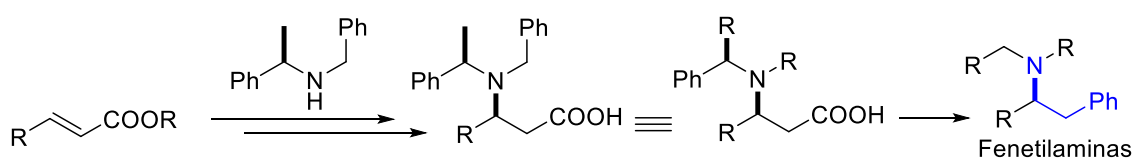
CAPÍTULO 4: OBJETIVOS

Debido a la gran variedad de estructuras sintetizadas y procedimientos ensayados, los objetivos se dividirán según los temas estudiados.

- En cuanto al estudio de modelización molecular de docking, el objetivo principal ha sido continuar con los estudios iniciados con la tesis del Doctor D. Carlos T. Nieto a cerca de la modelización de esqueletos morfánicos con el receptor μ -opioide. Además, siguiendo las indicaciones del estudio de Wang y colaboradores, se pretenden ensayar diferentes tripéptidos formados por β -aminoácidos, variando las propiedades estructurales en cuanto a ángulos de torsión, rigidez o tamaño, entre otras; para así poder determinar en un estudio preliminar qué tipo de estructuras son las más adecuadas para unirse al receptor. Además, también se pretenden ensayar otras estructuras derivadas de estudios sintéticos de fenetilaminas y morfanos que se sintetizan fácilmente, como se detalla más adelante. Se pretende realizar la síntesis de los derivados más representativos, con lo que se realizará la síntesis de diferentes β -aminoácidos, para obtener los correspondientes tripéptidos, derivados de fencamfamina, fenetilaminas y morfanos, siguiendo la metodología sintética descrita anteriormente.

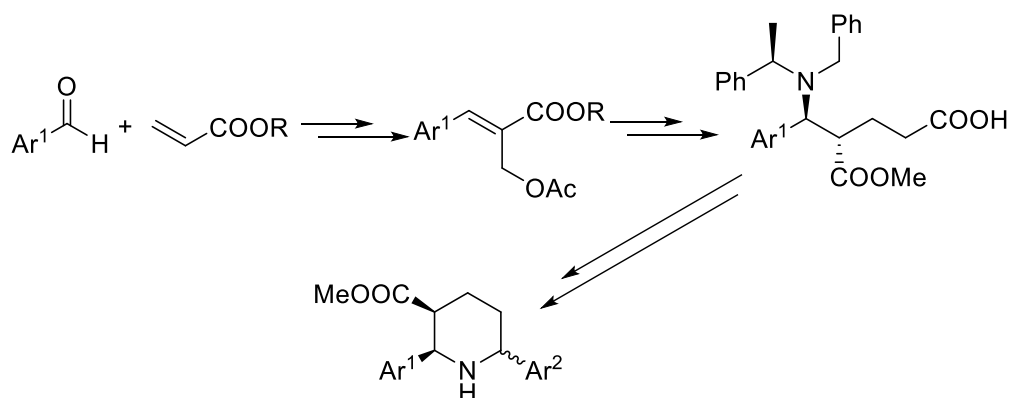


- El estudio de la reacción de descarboxilación de Barton se centra en encontrar una ruta viable para la síntesis de fenetilaminas a través de una novedosa reacción radicalaria, una reacción dominó que comienza con la descarboxilación de Barton a la que le sigue un reordenamiento radicalario 1,4-fenílico. Partiendo de β -aminoácidos generados a través de la adición de amiduros de litio quirales, e pretenden ensayar diferentes reactivos de partida haciendo hincapié en los sustituyentes del grupo amino y los de la cadena, así como donadores de hidrógeno, necesarios para finalizar la reacción radicalaria, para así optimizar dicha ruta sintética.

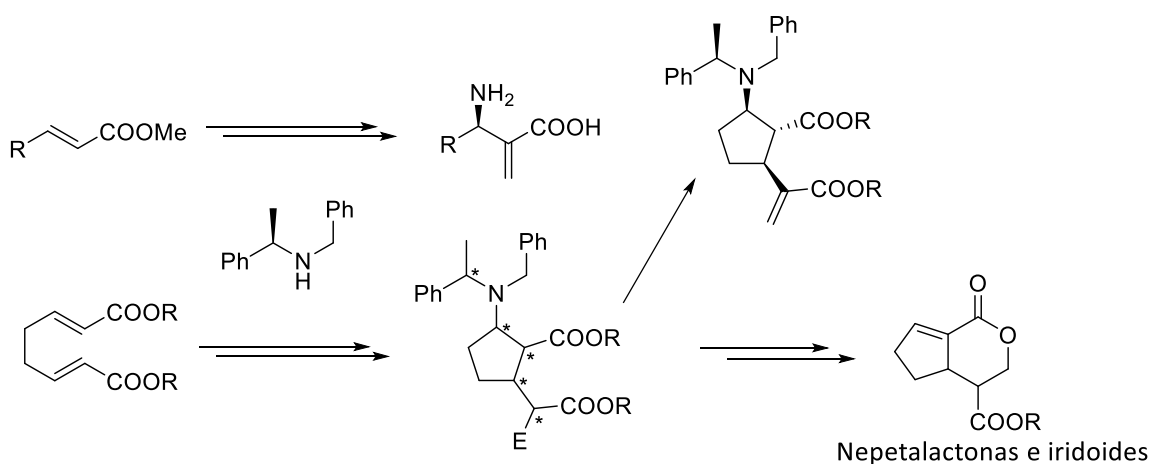


CAPÍTULO 4: OBJETIVOS

- En relación con el estudio de piperidinas trisustituidas, el objetivo principal es diseñar una ruta viable para síntesis de piperidinas trisustituidas, con grupos arilos en las posiciones 2 y 6, a través de una reacción previamente conocida por el grupo de investigación, basada en un proceso dominó iniciada por una reacción estereoespecífica de Ireland-Claissen y seguida de una adición asimétrica de Michael con un amiduro de litio quiral. Además, la ruta también incorpora reacciones de intercambio de grupos funcionales y ciclaciones a partir de δ -aminoácidos, con el objetivo de optimizar la síntesis de diferentes piperidinas 2,3,6-trisustituidas.



- Dado que ya ha sido estudiada la reacción dominó a ésteres diinsaturados por adición intermolecular y ciclación intramolecular y conociendo la metodología para incorporar grupos metilideno en la posición α a β -aminoácidos, se pretende realizar la reacción multicomponente de estos derivados para la síntesis de nepetalactones e iridoides.



CAPÍTULO 5: PUBLICACIÓN 1

Molecular Docking Study of the Complex between Novel β - Amino Acid Tripeptides Based Ligands and M-Opioid Receptor

Manchado, A.; Salgado, M. M.; Mateos, J.; García, J.; Díez, D.; Garrido, N. M. Molecular Docking Study of the Complex between Novel β - Amino Acid Tripeptides Based Ligands and M-Opioid Receptor. *JSM Bioinformatics, Genomics Proteomics* 2017, 2, 2–5.



JSM Bioinformatics, Genomics and Proteomics

Short Communication

Molecular Docking study of the Complex between Novel β -Amino acid Tripeptides Based Ligands and M-opioid Receptor

Alejandro Manchado, Mateo M. Salgado, Javier Mateos, Montaña J. García, David Díez, and Narciso M. Garrido*

Department of Organic Chemistry, University of Salamanca, Spain

*Corresponding author

Narciso Martin Garrido, Department of Organic Chemistry, University of Salamanca, Plaza de los Caídos 1-5, 37008, Salamanca, Spain, Tel: 66-65-89-065, Email: nmg@usal.es

Submitted: 19 July 2017

Accepted: 28 August 2017

Published: 30 August 2017

Copyright

© 2017 Garrido et al.

OPEN ACCESS

Keywords

- β -Amino acid
- Chronic pain treatment
- Molecular docking
- Structure based drug design
- Morphine

Abstract

The system of treating chronic pain needs to be changed as the opioid drugs used results in problems with potential and issues dependency. A large series of β -amino acids based tripeptides have been studied following the molecular docking strategy in order to find out how well they bind to the morphine's receptor. As for the ligand-receptor complex properties, one tripeptide, whose results are comparable with morphine's, has been highlighted. Although more studies are needed, this is a huge step in regards to the developing a new chronic pain treatment.

ABBREVIATIONS

AMPC: Cyclic Adenosine Monophosphate; PKA: Protein Kinase A; SBDD: Structure Based Drug Design; Ph: Phenyl; Fur: 2-Furyl; Phoh: 4-Hydroxyphenyl; THF: 2-Tetrahydrofuryl; Dmphoh: 4-Hydroxy-3,5-Dimethylphenyl

INTRODUCTION

Chronic pain

Defined as pain which persist for months, years or even an entire lifetime, chronic pain can be caused by many factors, such as an ordinary injury or a severe illness. However, in many cases, there is no clear cause [1,2].

Activation of opioid receptors [3] μ , λ and δ is the human body's endogen pathway to deal with the pain. Once a ligand binds with the receptor, adenylate cyclase's activity is decreased, as well as both AMPc's activity and PKA's activity. Ca²⁺ channels' closing and K⁺ channels' opening are induced so pain sensation is reduced.

A well-known opioid drug is morphine, which is able to induce these changes. While morphine has a highly documented and well-demonstrated efficacy, its side effects are dangerous enough to reconsider its use in chronic pain treatments since, every year, more than 60.000 deaths and more than 15.000.000 dependency cases are registered because of these side effects [4].

The design of new drugs is needed, that are based on opioid receptor-ligand interaction, in order to improve chronic pain patients' quality of life.

β -amino acids in pharmaceutical industry

Despite the fact that they are less common than α -amino acids in nature [5], β -amino acids are proving exceptionally useful in the pharmaceutical industry because of their properties [6-9]. In regards to biological activity, it is known that β -amino acid based peptides are able to establish their secondary structure with fewer amino acids than their relative α -amino acids based peptide [10-12].

MATERIALS AND METHODS

Structure based drug design

Once you know how the receptor, also known as macromolecule, is, and the way a ligand can bind to this receptor, you are able to design a huge battery of compounds whose characteristics enable them to bind property, as the 3D and topology characteristics of the macromolecule are known. SBDD is a cyclic process based on iterative calculations which consider ligand-receptor complex to quantify how good the ligand-receptor interaction is [13].

This study has taken the structure by Mosberg et al. [14,15], in order to make the in silico study of bindings. Determination of the structure was able to be discovered by the interactions between the receptor and some ligands and metal complex, as it is shown in the literature, and it is based on the X-ray structure of the rhodopsin.

Molecular docking

Molecular docking is a very commonly tool, used in SBDD,

Cite this article: Manchado A, Salgado MM, Mateos J, García MJ, Díez D, Garrido NM (2017) Molecular Docking study of the Complex between Novel β -Amino acid Tripeptides Based Ligands and M-opioid Receptor. *J Bioinform, Genomics, Proteomics* 2(2): 1021.

ABSTRACT

The system of treating chronic pain needs to be changed as the opioid drugs used results in problems with potential and issues dependency. A large series of β -amino acids-based tripeptides have been studied following the molecular docking strategy in order to find out how well they bind to the morphine's receptor. As for the ligand-receptor complex properties, one tripeptide, whose results are comparable with morphine's, has been highlighted. Although more studies are needed, this is a huge step in regard to the developing a new chronic pain treatment

KEY WORDS

- β -amino acid
- Chronic pain treatment
- Molecular docking
- Structure Based Drug Design
- Morphine

ABREVIATIONS

AMPC: cyclic adenosine monophosphate. PKA: protein kinase A. SBDD: structure-based drug design. Ph: phenyl. Fur: 2-furyl. PhOH: 4-hydroxyphenyl. THF: 2-tetrahydrofuryl. dmPhOH: 4-hydroxy-3,5-dimethylphenyl.

INTRODUCTION

Chronic Pain

Defined as pain which persist for months, years or even an entire lifetime, chronic pain can be caused by many factors, such as an ordinary injury or a severe illness. However, in many cases, there is no clear cause.¹

Activation of opioid receptors² μ , λ and δ is the human body's endogen pathway to deal with the pain. Once a ligand binds with the receptor, adenylate cyclase's activity is decreased, as well as both AMPC's activity and PKA's activity. Ca^{2+} channels' closing and K^+ channels' opening are induced so pain sensation is reduced.

A well-known opioid drug is morphine, which is able to induce these changes. While morphine has a highly documented and well-demonstrated efficacy, its side effects are dangerous enough to reconsider its use in chronic pain treatments since, every year, more than 60.000 deaths and more than 15.000.000 dependency cases are registered because of these side effects.³

The design of new drugs is needed, that are based on opioid receptor-ligand interaction, in order to improve chronic pain patients' quality of life.

β -amino acids in pharmaceutical industry

Despite the fact that they are less common than α -amino acids in nature,⁴ β -amino acids are proving exceptionally useful in the pharmaceutical industry because of their properties.⁵

In regards to biological activity, it is known that β -amino acid based peptides are able to establish their secondary structure with fewer amino acids than their relative α -amino acids based peptide.⁶

METHODOLOGY

Structure Based Drug Design

Once you know how the receptor, also known as macromolecule, is, and the way a ligand can bind to this receptor, you are able to design a huge battery of compounds whose characteristics enable them to bind property, as the 3D and topology characteristics of the macromolecule are known.

SBDD is a cyclic process based on iterative calculations which consider ligand-receptor complex to quantify how good the ligand-receptor interaction is.⁷

Molecular Docking

Molecular docking is a very commonly tool, used in SBDD, which allows us to know the most likely binding conformation of the ligand.

In this case, AutoDock is the programme that makes all numeric calculations. Two steps are needed: the exploration of a large conformational space representing

various potential binding modes and as accurate a prediction as possible, of the interaction of the energy associated with each of the predicted binding conformation.⁸

Genetic algorithms⁹ are used to know how genetic variables, based in biological evolution and genomic language, affect the macromolecule's structure and interaction. This programme also uses a local search function to perform energy minimisation. The method which combines both strategies is known as Lamarckian Algorithm,¹⁰ the final technic that estimates the parameters we need to know.¹¹

Our team previously reported some studies based on these terms, discovering morphan derivatives as good μ -receptor binding ligands.¹²

Tripeptides

In regards to opioid drugs design, Wang *et al*¹³ discovered α -amino acids based peptides which properly bound to the receptor. These tetrapeptides owned a double bond in the fourth position as well as an aromatic residue.

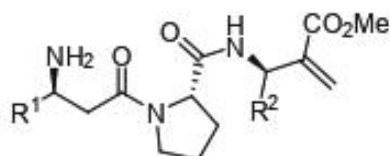
Based on this, a series of different tripeptides were tested under Lamarckian Algorithm conditions (Table 1).

Table 1: Autodock conditions.	
Number of Runs	200
PopulationSize	500
Max Number of Evaluations	10.000.000
Max Number of Generations	15.000.000

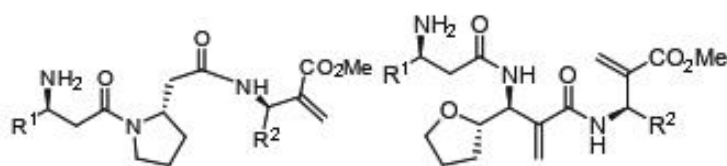
Table 1: Lamarckian Algorithm conditions in Autodock.

RESULTS

Those with an aromatic residue in the first position, allowing them to form π - π interaction with the receptor, and with proline as the second aa, so peptide's rigidity is increased, had the better results, as it is shown in Table 3.

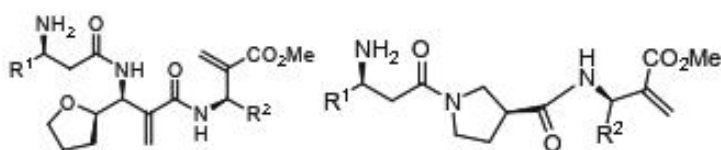


	1	2	7	8	21	22	23	24
R ¹	Ph	Ph	Fur	Fur	Ph	Ph	Fur	Fur
R ²	Fur	Ph	Fur	Ph	THF(S)	THF(R)	THF(S)	THF(R)
	25	27	28	29	31	32		
R ¹	PhOH	PhOH	PhOH	dmPhOH	dmPhOH	dmPhOH		
R ²	Ph	THF(S)	THF(R)	Ph	THF(S)	THF(R)		



	3	4	9	10	26	30
R ¹	Ph	Ph	Fur	Fur	PhOH	dmPhOH
R ²	Fur	Ph	Fur	Ph	Fur	Fur

	13	15	17	19
R ¹	Ph	Ph	Fur	Fur
R ²	Ph	Fur	Ph	Fur



	14	tpf16	18	20
R ¹	Ph	Ph	Fur	Fur
R ²	Ph	Fur	Ph	Fur

	5	6	11	12
R ¹	Ph	Ph	Fur	Fur
R ²	Fur	Ph	Fur	Ph

Table 2: Battery of tripeptides based on β -amino acids.

Table 3: Results of molecular docking study.

	K_i (nM)	E_b (kcal/mol)	σ		K_i (nM)	E_b (kcal/mol)	σ	
1	28,51	-10,29	1,96		17	159,50	-9,27	11,76
2	5,53	-11,21	1,83		18	209,91	-9,11	12,50
3	10,25	-10,90	2,94		19	184,06	-9,19	14,28
4	6,74	-11,15	4,81		20	80,74	-9,68	12,50
5	47,97	-9,98	4,65		21	13,36	-10,38	2,90
6	6,41	-11,18	11,11		22	20,52	-10,49	1,56
7	94,90	-9,58	1,24		23	138,06	-9,36	1,60
8	34,06	-10,19	1,23		24	130,15	-9,39	1,23
9	59,41	-9,89	1,90		25	9,27	-10,96	4,16
10	19,52	-10,52	2,94		26	47,22	-9,99	4,65
11	228,81	-9,06	3,12		27	32,68	-10,21	3,28
12	157,96	-9,28	10,00		28	53,43	-9,92	6,25
13	62,07	-9,83	12,5		29	9,41	-10,95	4,76
14	33,17	-10,2	14,28		30	75,92	-9,71	4,76
15	388,21	-8,75	11,11		31	35,94	-10,16	5,40
16	57,10	-9,88	14,28		32	29,53	-10,27	4,35

Abbreviations: K_i : Ligand-Receptor Complex Inhibition Constant; E_b : Ligand-Receptor Binding Energy; σ : Cluster Selectivity.

Table 3: Results of molecular docking study.

There was one of them which highlighted between the others. Tp2's results were good enough to consider continuing this study (Figure 1).

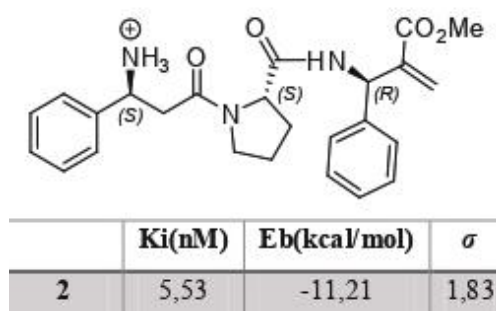


Figure 1: tp2 and its results.

Both results and ligand-receptor interaction are comparable with morphine's,¹⁴ as it is shown in Figure 2. Also, a 3D representation was made in order to prove the data obtained (Figure 3).

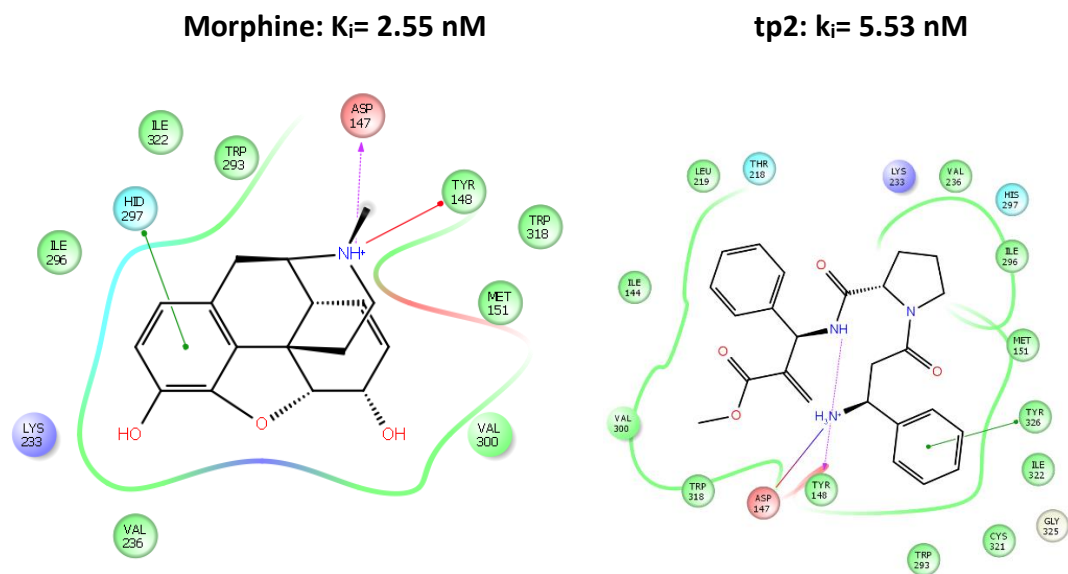


Figure 2: Morphine-receptor interactions and tp2-receptor interaction.

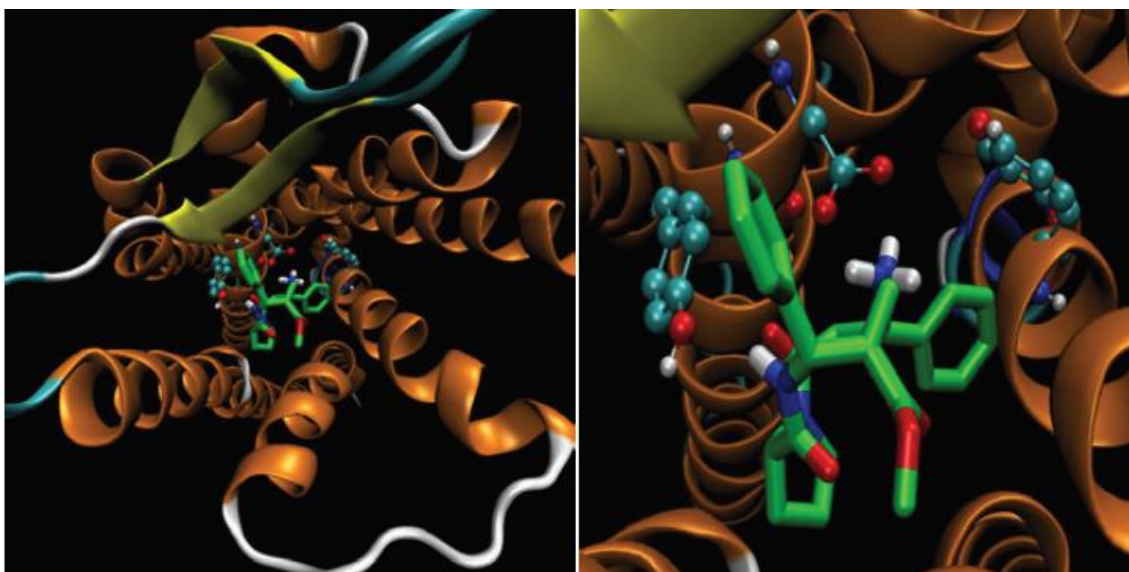


Figure 3: 3D representation of tp2-receptor complex.

CONCLUSIONS

As for the molecular docking results, these conclusions are suggested:

-First position: the more aromatic the radical is; the better interaction the peptide has. On the other hand, residues such as –PhOH and –dmPhOH do not allow the nitrogen at the first position to form the H-bond needed in order to have a stable complex.

-Second position: proline had the better results, showing us that the more rigid the tripeptide is, the better.

-Third position: no preferences were shown, as soon as they have Wang *et al* studies based amino acids, they are good enough to be placed in the tripeptide.

REFERENCES

1. (a) Santamaría Maestro, S., Visión antropológica del dolor crónico: aproximación y estrategias en materia de salud. **2014**; (b) Leadley, R.; Armstrong, N.; Lee, Y.; Allen, A.; Kleijnen, J., Chronic diseases in the European Union: the prevalence and health cost implications of chronic pain. *J. Pain Palliat. Pharmacother* **2012**, *26* (4), 310-325.
2. Valverde, O.; Maldonado, R., Neurobiología de la adicción a opiáceos. *MONOGRAFÍA OPIÁCEOS* **2005**, *17* (suplemento 2), 41.
3. WhoInt http://WWW/substance_abuse/information-sheet/es/. (accessed 1 June).
4. Halder, D., Recent developments in the synthesis of amino acids and analogues for foldamers study. *Curr. Org. Synth* **2014**, *11* (5), 61-80.
5. (a) Rangel, H.; Carrillo-Morales, M.; Galindo, J. M.; Castillo, E.; Obregón-Zúñiga, A.; Juaristi, E.; Escalante, J., Structural features of N-benzylated- β -amino acid methyl esters essential for enantiodifferentiation by lipase B from *Candida antarctica* in hydrolytic reactions. *Tetrahedron: Asymmetr* **2015**, *26* (7), 325-332; (b) Kawasaki, I.; Sakaguchi, N.; Fukushima, N.; Fujioka, N.; Nikaido, F.; Yamashita, M.; Ohta, S., Novel Diels–Alder-type dimerization of 5-ethenyl-2-phenylsulfanyl-1H-imidazoles and its application to biomimetic synthesis of 12, 12'-dimethylageliferin. *Tetrahedron Lett* **2002**, *43* (24), 4377-4380; (c) Rajagopal, B.; Chen, Y.-Y.; Chen, C.-C.; Liu, X.-Y.; Wang, H.-R.; Lin, P.-C., Cu (I)-Catalyzed Synthesis of Dihydropyrimidin-4-ones toward the Preparation of β - and β 3-Amino Acid Analogues. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (3), 1254-1264; (d) Soengas, R. G.; Silva, A. M., Preparation of sugar-derived 1, 2-diamines via indium-catalyzed aza-Henry-type reaction: application to the synthesis of 6-amino-1, 6-dideoxynojirimycin. *Tetrahedron Lett* **2013**, *54* (17), 2156-2159.
6. (a) English, E. P.; Chumanov, R. S.; Gellman, S. H.; Compton, T., Rational development of β -peptide inhibitors of human cytomegalovirus entry. *J. Biol. Chem.* **2005**; (b) Kritzer, J. A.; Lear, J. D.; Hodsdon, M. E.; Schepartz, A., Helical β -peptide inhibitors of the p53-hDM2 interaction. *J. Am. Chem. Soc* **2004**, *126* (31), 9468-9469; (c) Werder, M.; Hauser, H.; Abele, S.; Seebach, D., β -Peptides as Inhibitors of Small-Intestinal Cholesterol and Fat Absorption. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82* (10), 1774-1783.
7. Ferreira, L. G.; dos Santos, R. N.; Oliva, G.; Andricopulo, A. D., Molecular docking and structure-based drug design strategies. *Molecules* **2015**, *20* (7), 13384-13421.

8. Kapetanovic, I., Computer-aided drug discovery and development (CADD): in silico-chemico-biological approach. *Chem-biol. interact* **2008**, *171* (2), 165-176.
9. Etxeberria-Otadui, I.; Frey, D.; Bacha, S.; Raison, B., Advanced Solutions in Power Systems: HVDC, FACTS, and Artificial Intelligence: HVDC, FACTS, and Artificial Intelligence. **2016**.
10. Morris, G. M.; Goodsell, D. S.; Halliday, R. S.; Huey, R.; Hart, W. E.; Belew, R. K.; Olson, A. J., Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. *J. comput. chem* **1998**, *19* (14), 1639-1662.
11. Kitchen, D. B.; Decornez, H.; Furr, J. R.; Bajorath, J., Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nat. rev. Drug discov* **2004**, *3* (11), 935-949.
12. (a) Nieto, C. T.; Gonzalez-Nunez, V.; Rodríguez, R. E.; Diez, D.; Garrido, N. M., Design, synthesis, pharmacological evaluation and molecular dynamics of β -amino acids morphan-derivatives as novel ligands for opioid receptors. *Eur. J. Med. Chem* **2015**, *101*, 150-162; (b) Garrido, N. M.; Nieto, C. T.; Díez, D., Enantioselective Synthesis of a (1R, 5R, 9R)-2-Azabicyclo [3.3. 1] nonane-9-carboxylic Acid with an Embedded Morphan Motif: A Multipurpose Product. *Synlett* **2013**, *24* (02), 169-172.
13. (a) Liu, X.; Wang, Y.; Xing, Y.; Yu, J.; Ji, H.; Kai, M.; Wang, Z.; Wang, D.; Zhang, Y.; Zhao, D., Design, synthesis, and pharmacological characterization of novel endomorphin-1 analogues as extremely potent μ -opioid agonists. *J. Med. Chem* **2013**, *56* (7), 3102-3114; (b) Wang, Y.; Liu, X.; Wang, D.; Yang, J.; Zhao, L.; Yu, J.; Wang, R., Endomorphin-1 analogues (MELs) penetrate the blood-brain barrier and exhibit good analgesic effects with minimal side effects. *Neuropharmacology* **2015**, *97*, 312-321.
14. Kristensen, K.; Christensen, C. B.; Christrup, L. L., The mu1, mu2, delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine. *Life sci* **1994**, *56* (2), 45-50.

ANEXO

Siguiendo esta metodología, en la línea la publicación mencionada, se prosiguió con el estudio de modelización molecular de docking de más compuestos, así como la aproximación a la síntesis de alguno de ellos. Los estudios de *docking* fueron realizados bajo las mismas condiciones que las descritas en el artículo.

Así, se presentan los tripéptidos ensayados, formados por la unión de tres aminoácidos, con sus correspondientes resultados:

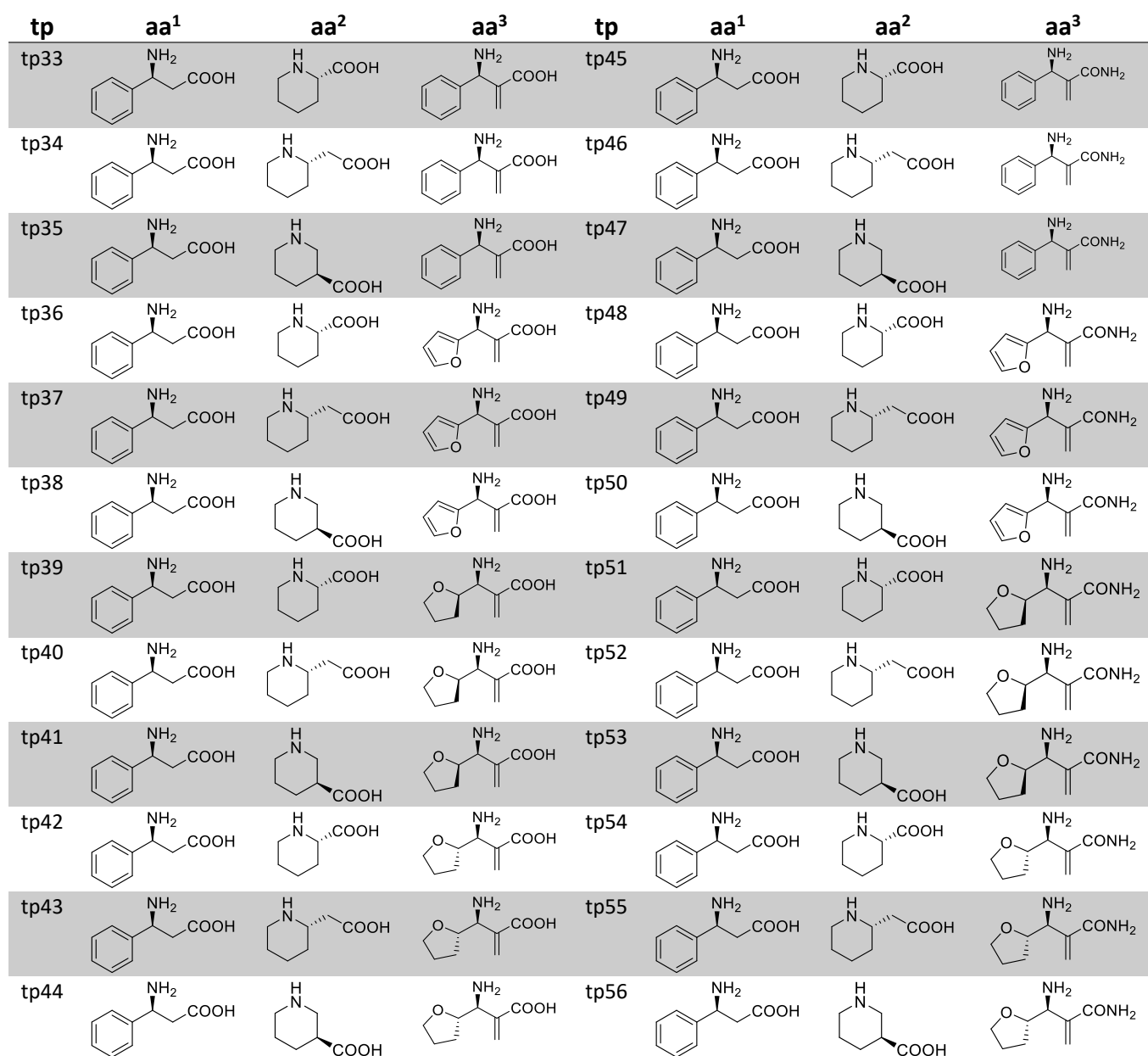


Tabla 5.1: Tripéptidos de la primera serie estudiados.

CAPÍTULO 5: PUBLICACIÓN 1

Tripéptido	K _i (nM)	E _b (Kcal/mol)	σ	Tripéptido	K _i (nM)	E _b (Kcal/mol)	σ
tp33	4,19	-11,48	2,4	tp45	1,79	-11,93	2,4
tp34	23,12	-10,42	2,8	tp46	7,97	-11,05	1,6
tp35	23,49	-10,41	3,6	tp47	5,99	-11,22	1,6
tp36	38,70	-10,11	3,1	tp48	12,49	-10,78	1,6
tp37	14,80	-10,68	2,4	tp49	5,34	-11,29	4,1
tp38	13,59	-10,73	2,9	tp50	10,60	-10,88	6,7
tp39	10,52	-10,88	2,0	tp51	18,69	-10,54	3,8
tp40	10,92	-10,86	2,7	tp52	18,69	-10,54	4,4
tp41	3,25	-11,58	2,9	tp53	4,43	-11,4	4,3
tp42	5,92	-11,22	2,2	tp54	10,12	-10,91	4,8
tp43	8,70	-11,00	1,8	tp55	13,69	-10,73	3,4
tp44	13,02	-10,76	2,0	tp56	7,21	-11,11	2,9

Tabla 5.2: Resultados de los tripéptidos de la primera serie.

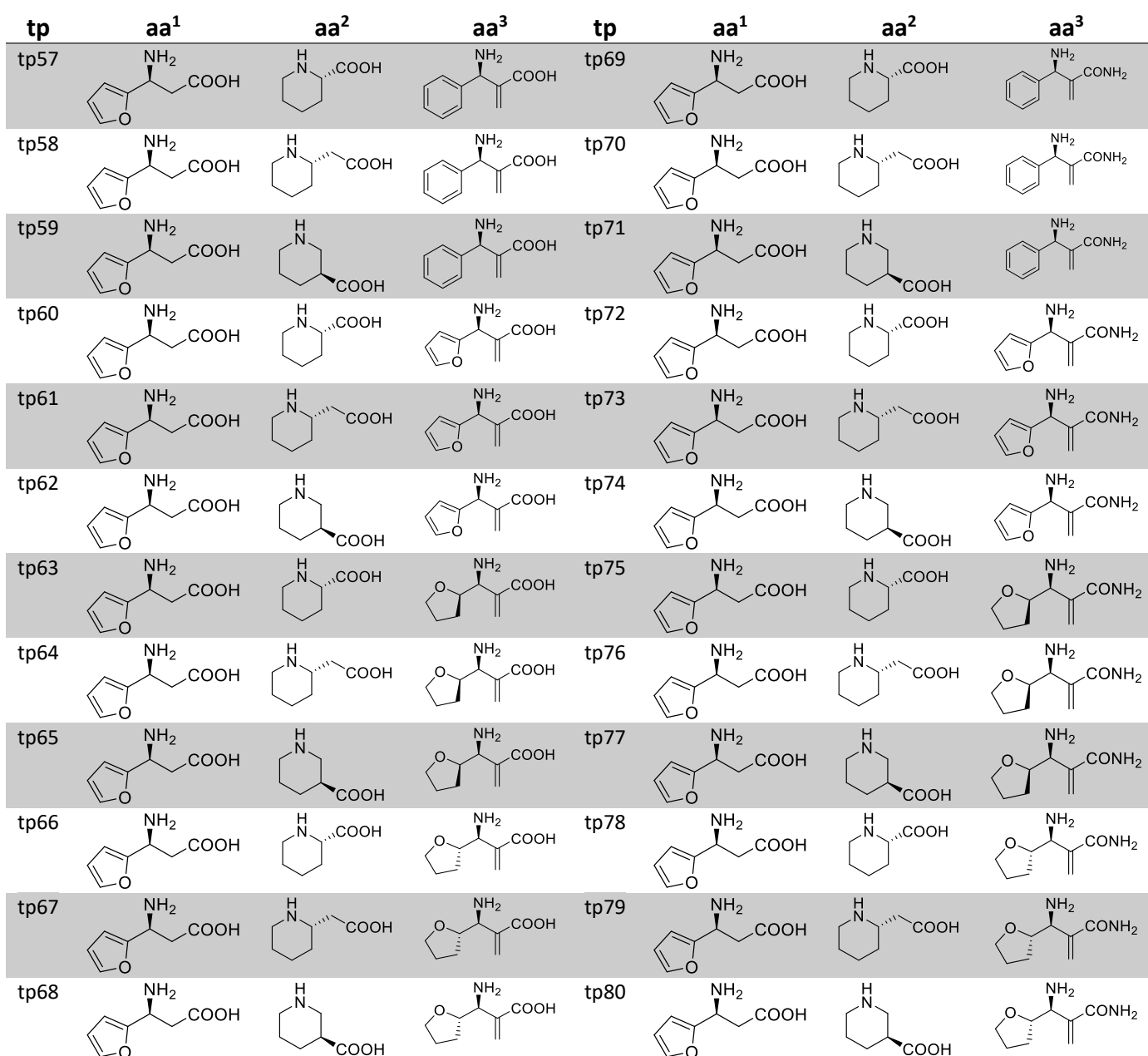


Tabla 5.3: Tripéptidos de la segunda serie estudiados.

Tripéptido	K _i (nM)	E _b (Kcal/mol)	σ	Tripéptido	K _i (nM)	E _b (Kcal/mol)	σ
tp57	13,91	-10,72	1,7	tp69	14,07	-10,17	3,3
tp58	85,82	-9,64	1,7	tp70	49,67	-9,96	2,1
tp59	67,37	-9,78	1,2	tp71	17,83	-10,57	1,8
tp60	90,19	-9,61	1,8	tp72	25,35	-10,36	1,5
tp61	35,17	-10,17	3,2	tp73	14,58	-10,69	2,7
tp62	68,40	-9,77	3,5	tp74	57,09	-9,88	4,3
tp63	42,34	-10,06	1,7	tp75	24,09	-10,39	2,7
tp64	103,79	-9,53	1,6	tp76	91,30	-9,6	2,3
tp65	9,69	-10,93	2,9	tp77	14,39	-10,7	2,5
tp66	23,41	-10,41	1,9	tp78	49,21	-9,97	4,6
tp67	31,21	-10,24	1,5	tp79	47,65	-9,99	3,4
tp68	17,98	-10,57	1,6	tp80	68,63	-9,77	2,3

Tabla 5.4: Resultado de los tripéptidos de la segunda serie.

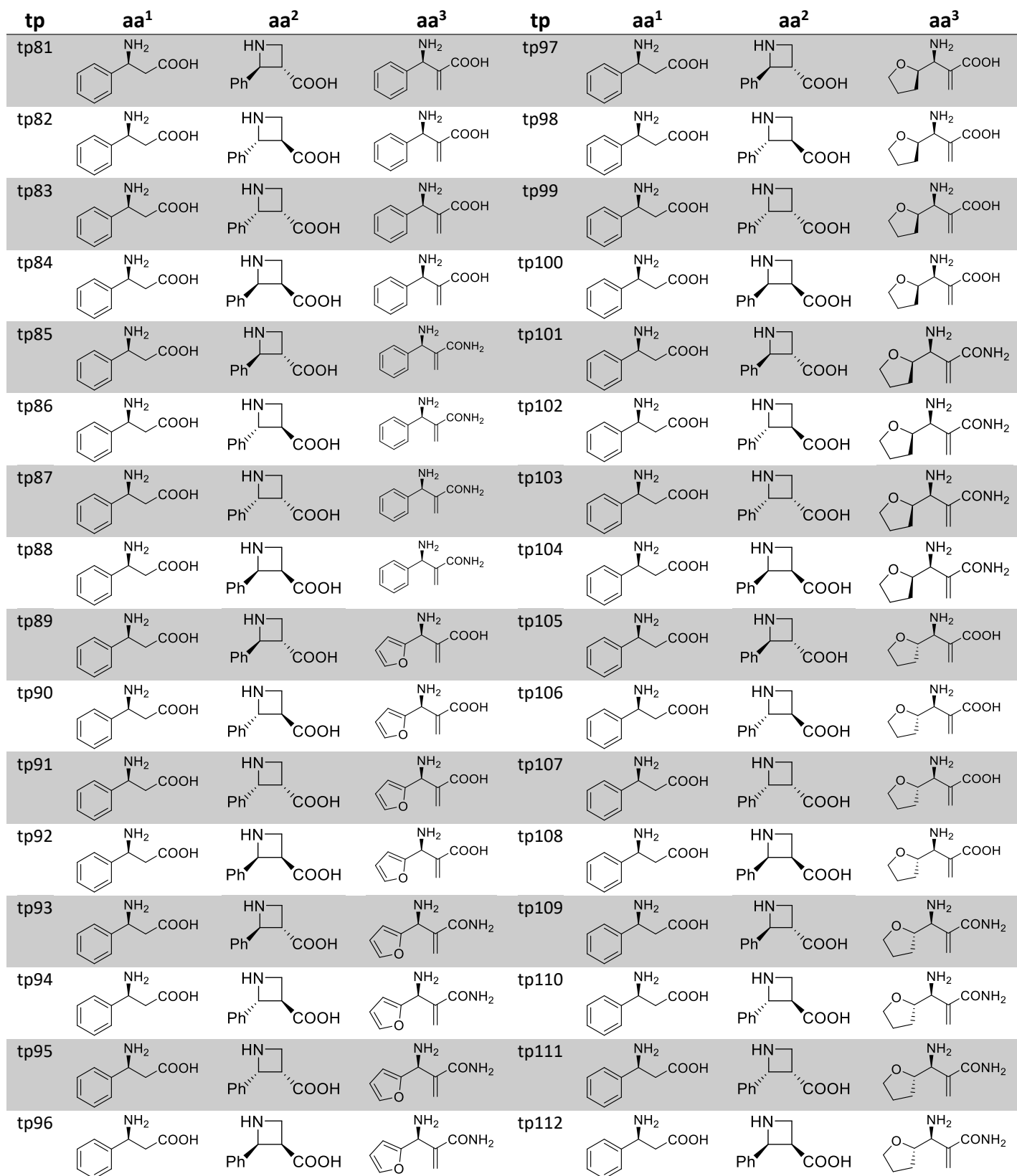


Tabla 5.5: Tripéptidos de la tercera serie estudiados.

Tripéptido	K _i (nM)	E _b (Kcal/mol)	σ	Tripéptido	K _i (nM)	E _b (Kcal/mol)	σ
tp81	28,55	-10,29	2,6	tp97	17,98	-10,57	2,6
tp82	1,74	-11,95	8,3	tp98	7,67	-11,07	4,3
tp83	69,93	-9,76	6,0	tp99	24,27	-10,39	3,2
tp84	193,90	-9,16	8,0	tp100	154,35	-9,29	5,5
tp85	13,67	-10,73	3,7	tp101	5,68	-11,25	5,7
tp86	2,87	-11,65	9,0	tp102	2,33	-11,78	6,9
tp87	40,66	-10,08	7,1	tp103	40,12	-10,09	8,6
tp88	39,23	-10,10	8,0	tp104	50,27	-9,96	6,4
tp89	53,12	-9,92	4,8	tp105	24,98	-10,37	3,5
tp90	4,75	-11,35	5,5	tp106	5,92	-11,22	4,3
tp91	135,15	-9,37	2,3	tp107	337,79	-8,83	7,1
tp92	317,63	-8,86	10,0	tp108	37,09	-10,74	8,0
tp93	11,94	-10,81	3,9	tp109	25,57	-10,36	4,2
tp94	2,31	-11,78	4,7	tp110	2,60	-11,71	5,2
tp95	47,83	-9,99	3,5	tp111	17,92	-10,57	3,5
tp96	263,42	-8,98	8,6	tp112	484,23	-8,62	10,0

Tabla 5.6: Resultados de los tripéptidos de la tercera serie.

Dados los resultados, numerosos tripéptidos aparecen como candidatos prometedores para continuar el estudio sintético y posteriormente realizar ensayos *in vivo* y SAR. Aquí se muestran algunos de ellos:

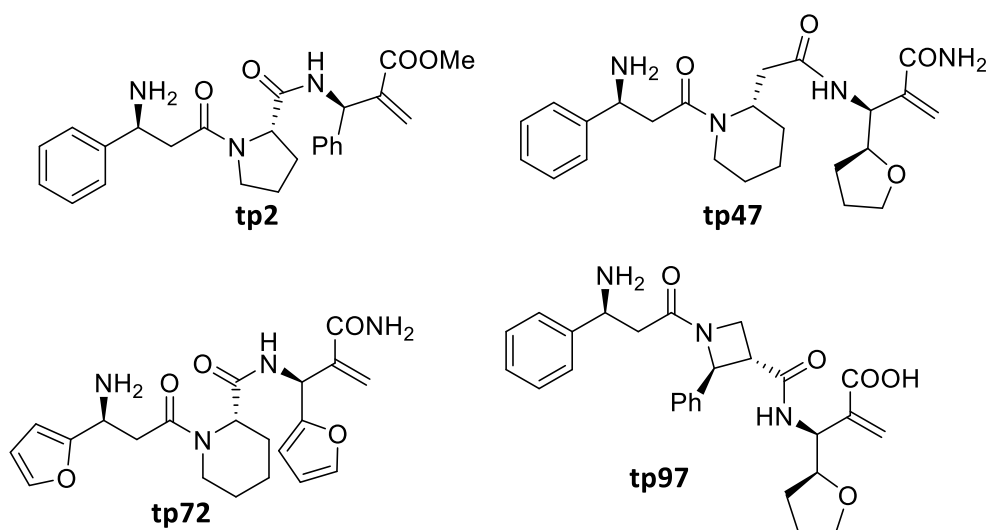
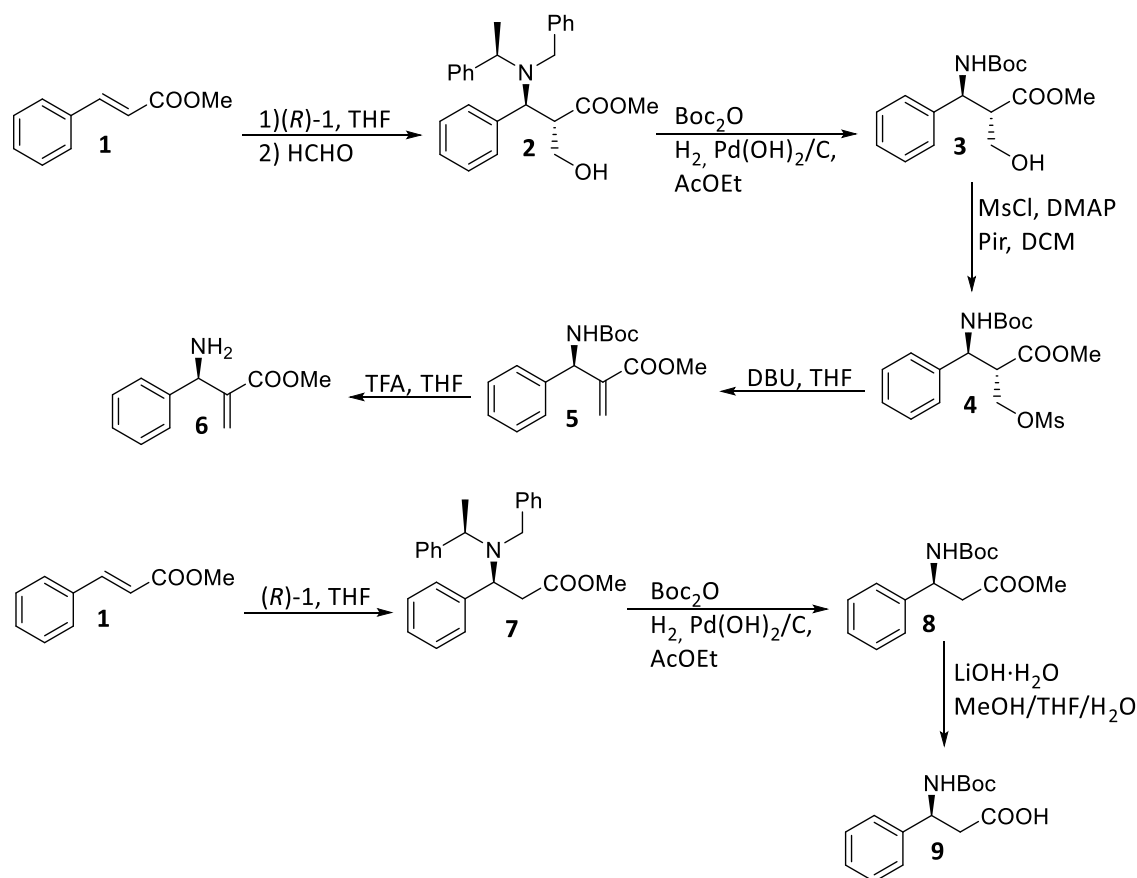


Figura 5.1: Algunos de los tripéptidos destacados del estudio de *docking*.

Es de destacar que se ha realizado la síntesis de diferentes aminoácidos para llevar a cabo la síntesis de los candidatos más prometedores. Las reacciones que se llevaron a cabo se indican a continuación.



Esquema 5.1: Reacciones para la síntesis de los aminoácidos de los que están formados algunos de los tripéptidos más representativos del estudio de *docking*.

(2S,3S)-3-(bencil(1-feniletil)amino)-2-(hidroximetil)-3-fenilpropanoato de metilo (2)

En un balón de corazón se añaden 607.0 mg (2.9 mmol) de (R)-1 y 4.0 mL de THF, se mantiene en constante agitación a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se añaden vía cánula 1.7 mL (2.8 mmol) de BuLi. Se mantiene a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 15 minutos y otros 15 minutos a $0\text{ }^\circ\text{C}$. Por otra parte, en un balón de reacción se añaden 200.0 mg de cinamato de metilo y 10.0 mL de THF y se mantiene a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Se añade la primera disolución sobre esta última y se mantiene en constante agitación durante dos horas. A continuación, se hace burbujear formaldehído gas, producido por calentamiento a $190\text{ }^\circ\text{C}$ de *para*-formaldehído, durante 15 minutos. Una vez transcurrido, se evapora el disolvente y se lleva con AcOEt a un embudo de decantación, donde se lava tres veces con una disolución de ácido cítrico al 10%, dos veces con agua y una vez con una disolución de NaCl saturada. Se seca sobre

Na₂SO₄ y se evapora el disolvente. Tras cromatografiar el crudo de reacción, el compuesto deseado 2 se eluye con AcOEt con un rendimiento del 36%.

$[\alpha]_{20}^D$: -4.8 (c=2.67, CHCl₃).

IR_{vmax} (película) cm⁻¹: 3419 (ancha), 3028, 2951, 1732, 1602, 1494, 1456, 1199, 732.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.50-7.00 (15H, H-Ar), 4.35-3.99 (1H, m, H-3), 4.12 (1H, m, NCH), 3.69 (2H, AB, NCHAHB), 3.60 (3H, s, COOCH₃), 3.54-3.37 (1H, m, H-2), 0.94 (3H, d, J = 6.9 Hz, NCHCH₃).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.30 (CO), 143.95 (C_{ipso}), 139.69 (C_{ipso}), 138.50 (C_{ipso}), 129.00-126.56 (CH-Ar), 62.09 (Ph-CH₂-N), 60.42 (CH-COOMe), 55.28 (CH-N), 51.62 (COOCH₃), 51.49 (Ph-CH-N), 50.73 (CH₂-OH), 13.94 (CH₃(α)).

HRMS: Calculado para C₂₆H₃₀NO₃ (M+H)⁺: 404.2220; experimental: 404.2218.

(2S,3S)-3((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-hidroximetil-3-fenilpropanoato de metilo (3)

En un balón de hidrogenolisis se añaden 183 mg (0.45 mmol) de 2, 400 mg (1.8 mmol) de Boc₂O, 100 mg de Pd(OH)₂/C al 30%, y 4 mL de AcOEt. Se mantiene la reacción durante tres días. Una vez transcurrido este tiempo se filtra el crudo de reacción con un filtro de celita-sílice-celita y se evapora el disolvente, obteniéndose el compuesto deseado 3 con un 67% de rendimiento.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.41-7.11 (5H, m, H-Ar), 5.89 (1H, d, J = 10.1 Hz, NH), 5.27-5.02 (1H, m, H-3), 3.73 (2H, d, J = 11.6 Hz, CH₂OH), 3.56 (3H, s, COOH₃), 3.37-3.22 (1H, m, H-2), 1.41 (9H, s, BocN).

HRMS: Calculado para C₁₆H₂₄NO₅ (M+H)⁺: 310.3617; experimental: 310.1649.

(2S,3S)-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(((metilsulfonil)oxi)metil)-3-fenilpropanoato de metilo (4)

En un balón de reacción, se añaden 51.0 mg (0.165 mmol) de 3, una punta de espátula de DMAP, 10.0 mL de DCM, 0.272 mL (0.68 mmol) de piridina y 0.056 mL (0.2 mmol) de MsCl y se deja reaccionar en atmósfera de argón durante un día. Transcurrido este tiempo se pasa a un embudo de decantación y se extrae tres veces con AcOEt, se lava tres veces con agua, una con Cu₂SO₄ y otra con una disolución de NaCl saturada. Se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente, obteniéndose un rendimiento cuantitativo.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.41-7.11 (5H, m, H-Ar), 5.63 (1H, d, *J* = 10.1 Hz, NH), 5.27-5.02 (1H, m, H-3), 3.73 (2H, m, CH₂OH), 3.56 (3H, s, COOH₃), 3.37-3.22 (1H, m, H-2), 3.19 (3H, s, OMs), 1.41 (9H, s, BocN).

(*R*)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)(fenil)metil)acrilato de metilo (5)

En un balón de reacción se añaden 51.1 mg (0.13 mmol) de 4, 60.4 mg (0.39 mmol) de DBU y 3.0 mL de THF. Se mantiene a reflujo y en constante agitación durante dos días. Transcurrido este tiempo se lleva a un embudo de decantación con AcOEt y se lava con una disolución 1 M de HCl una vez y otra vez con una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente. El resultado se cromatografía y el compuesto deseado 5 se eluye con hexano:AcOEt 8:2, obteniéndose un rendimiento del 95%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.49-7.11 (5H, m, H-Ar), 6.37 (1H, s, CCHAH), 5.92 (1H, s, CCHHB), 3.66 (3H, s, COOMe), 1.45 (9H, s, BocN).

(*R*)-2-(amino(fenil)metil)acrilato de metilo (6)

En un matraz de reacción se añaden 32.5 mg (0.11 mmol) de 5, 3 mL de DCM y 3 mL de TFA. Se mantiene todo en atmósfera de argón y se deja la reacción en constante agitación durante dos horas. Una vez transcurrido este tiempo, se evapora el disolvente y se lleva a un embudo de decantación con AcOEt, donde se lava tres veces con una disolución de NaHCO₃ al 5%, una vez con H₂O y otra con una disolución de NaCl saturada.

Se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente, obteniéndose el compuesto deseado 6 con un rendimiento cuantitativo.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.55-7.04 (5H, m, H-Ar), 6.31 (1H, s, CCHAH), 5.86 (1H, s, CCHHB), 3.86 (2H, m, NH₂), 3.67 (3H, s, COOCH₃), 3.52 (1H, m, NCH).

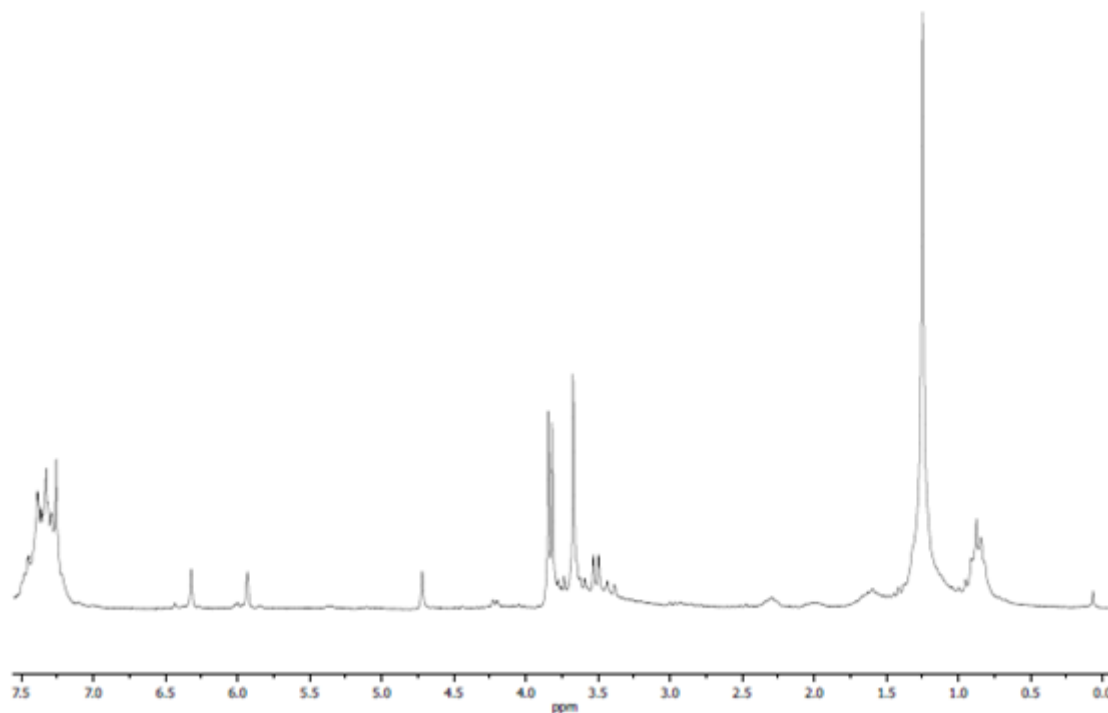


Figura 5.2: Espectro de resonancia magnética nuclear de protón del compuesto 6.

(S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fenilpropanoato de metilo (8)

En el matraz de hidrogenolisis se añaden 118.0 mg (0.3 mmol) de 7, obtenido tras una reacción típica de adición de (*R*)-1 sobre cinamato de metilo, 262.0 mg (1.2 mmol) de Boc₂O, 100 mg de Pd(OH)₂/C al 30% y 4 mL de AcOEt. Se mantiene la reacción en atmósfera de hidrógeno durante tres días. Transcurrido este tiempo se filtra el crudo sobre un filtro de celita-sílice-celita y se evapora el disolvente, obteniendo un rendimiento del compuesto 8 del 39%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.48-7.19 (5H, m, H-Ar), 5.51-5.36 (1H, m, NH), 5.18-5.05 (1H, m, H-3), 3.61 (3H, s, COOCH₃), 3.03-2.67 (2H, m, H-2), 1.39 (9H, s, BocN).

Ácido (S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-fenilpropanoico (9)

En el balón de reacción se pesan 34.7 mg (0.12 mmol) de 8, 15.0 mg (0.3 mmol) de LiOH·H₂O, 2 mL de THF, 2 mL de H₂O y 6 mL de MeOH. Se mantiene en constante agitación cinco horas. Una vez transcurrido este tiempo se añade H₂O y se pasa a un embudo de decantación, lavándolo tres veces con AcOEt. Se lleva a pH ligeramente ácido con una disolución 1 M de HCl y se extrae tres veces con AcOEt. Se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora el disolvente. Rendimiento del compuesto 9: 84%.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.48-7.13 (5H, m, H-Ar), 5.53-5.39 (1H, m, NH), 5.20-4.96 (1H, m, H-3), 3.09-2.60 (2H, m, H-2), 1.40 (9H, s, BocN).

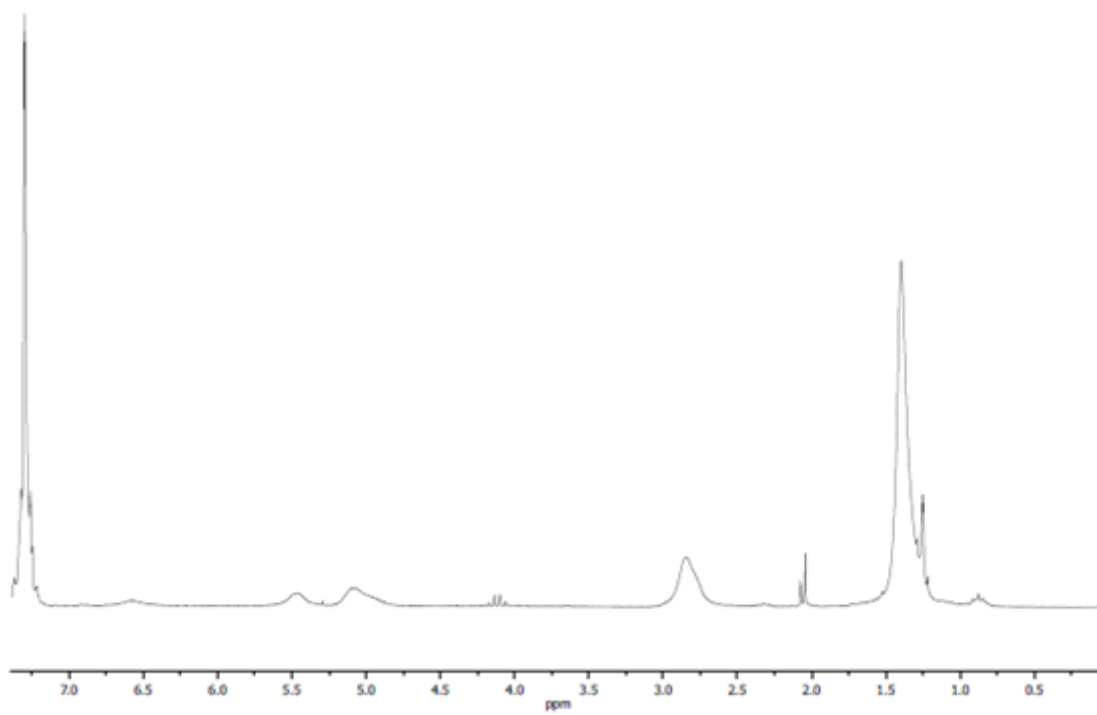


Figura 5.3: Espectro de resonancia magnética nuclear de protón del compuesto 9.

Además, continuando con el estudio de modelización molecular, se ha proseguido con el estudio de derivados de fencamfamina, accesibles a través de la metodología descrita anteriormente, como se verá más adelante. Los compuestos y resultados se muestran a continuación, habiéndose ensayado todos ellos en las mismas condiciones en que fueron ensayados los tripéptidos de este artículo.

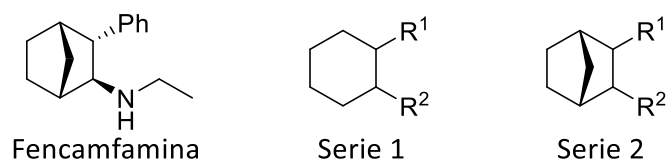


Figura 5.4: Derivados de fencamfamina del estudio de *docking*.

Serie 1

Ligando	R ¹	R ²	Ligando	R ¹	R ²
df1			df16		
df2			df17		
df3			df18		
df4			df19		
df5			df20		
df6			df21		
df7			df22		
df8			df23		
df9			df24		
df10			df25		
df11			df26		
df12			df27		
df13			df28		
df14			df29		
df15			df30		

Serie 2










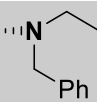

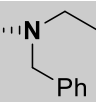
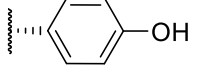

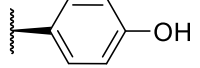

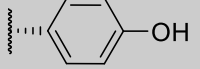

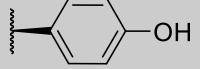

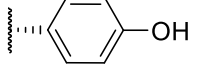
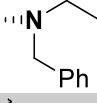
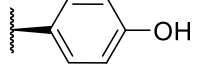
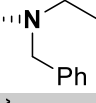
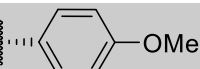

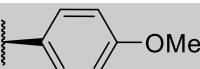

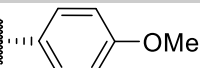

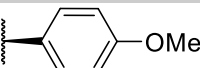

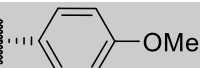
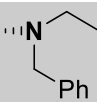
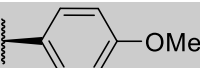
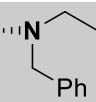
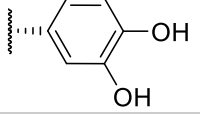

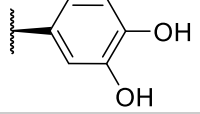

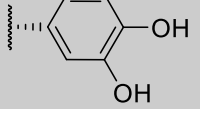

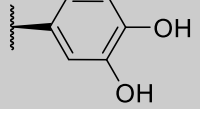

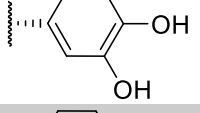
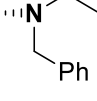
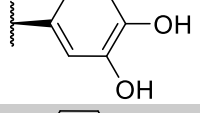
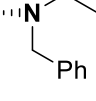
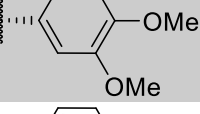

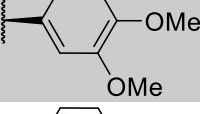

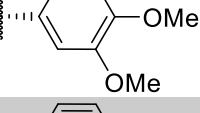

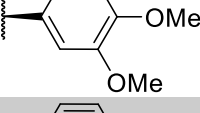

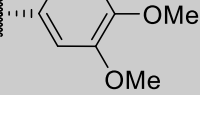
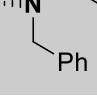
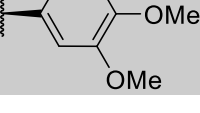
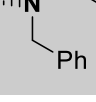
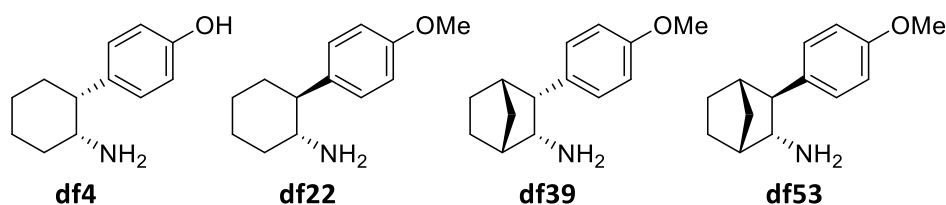
Ligando	R1	R2	Ligando	R1	R2
df31			df46		
df32			df47		
df33			df48		
df34			df49		
df35			df50		
df36			df51		
df37			df52		
df38			df53		
df39			df54		
df40			df55		
df41			df56		
df42			df57		
df43			df58		
df44			df59		
df45			df60		

Tabla 5.7: Derivados de fencamfamina ensayados en el estudio de *docking*.

Ligando	K _i (nM)	E _b (Kcal/ mol)	σ	Ligando	K _i (nM)	E _b (Kcal/ mol)	σ
df1	2,87	-7,56	1,0	df31	261,41	-8,98	1,0
df2	691,55	-8,40	1,0	df32	462,86	-8,64	1,0
df3	88,36	-9,62	1,1	df33	149,05	-9,31	1,5
df4	1,42	-7,98	1,4	df34	385,61	-8,75	1,2
df5	694,63	-8,40	1,6	df35	685,74	-8,41	1,1
df6	680,08	-8,41	4,5	df36	158,39	-9,28	2,7
df7	849,15	-8,28	1,0	df37	833,68	-8,29	2,6
df8	339,57	-8,83	1,0	df38	919,66	-8,24	2,6
df9	178,23	-9,21	2,7	df39	201,22	-9,14	3,6
df10	772,67	-8,34	2,6	df40	134,49	-9,37	1,0
df11	1,05	-8,16	1,6	df41	219,77	-9,08	1,0
df12	535,43	-8,56	4,0	df42	26,46	-10,34	2,3
df13	666,73	-8,43	4,5	df43	306,97	-8,89	1,0
df14	644,11	-8,45	1,1	df44	196,04	-9,15	1,1
df15	124,9	-9,42	2,4	df45	126,62	-941,00	2,1
df16	1,38	-7,99	1,5	df46	826,05	-8,30	1,3
df17	1,46	-7,96	1,1	df47	872,89	-8,27	1,0
df18	92,23	-9,60	1,0	df48	351,75	-8,80	1,3
df19	1,95	-7,79	1,0	df49	669,4	-8,42	1,0
df20	1,22	-8,07	1,9	df50	882,19	-8,26	1,3
df21	49,01	-9,97	1,4	df51	505,11	-8,59	1,8
df22	1,34	-8,01	1,0	df52	986,29	-8,19	1,0
df23	595,84	-8,49	1,0	df53	1,03	-8,17	1,0
df24	164,07	-9,26	1,7	df54	281,64	-8,94	1,8
df25	4,41	-7,31	2,3	df55	546	-8,54	1,4
df26	2,01	-7,77	1,7	df56	990,15	-8,19	1,9
df27	61,63	-9,84	4,0	df57	105,48	-9,52	1,3
df28	714,39	-9,38	1,2	df58	377,45	-8,76	1,0
df29	307,39	-8,88	1,2	df59	730,78	-8,37	1,0
df30	180,79	-9,2	2,6	df60	261,76	-8,98	1,6

Tabla 5.8: Resultados de *docking* de los derivados de fencamfamina.

Así, se han encontrado diferentes compuestos con unos resultados muy prometedores, los más representativos se muestran a continuación, con los cuales proseguir el estudio sintético y posteriores ensayos *in vivo* y estudios SAR.

Figura 5.5: Compuestos más representativos en el estudio de *docking* de derivados de fencamfamina.

De esta misma manera, se ensayaron derivados simplificados de morfina, también accesibles a través de la metodología descrita en el presente trabajo. Los compuestos y los resultados se muestran a continuación.

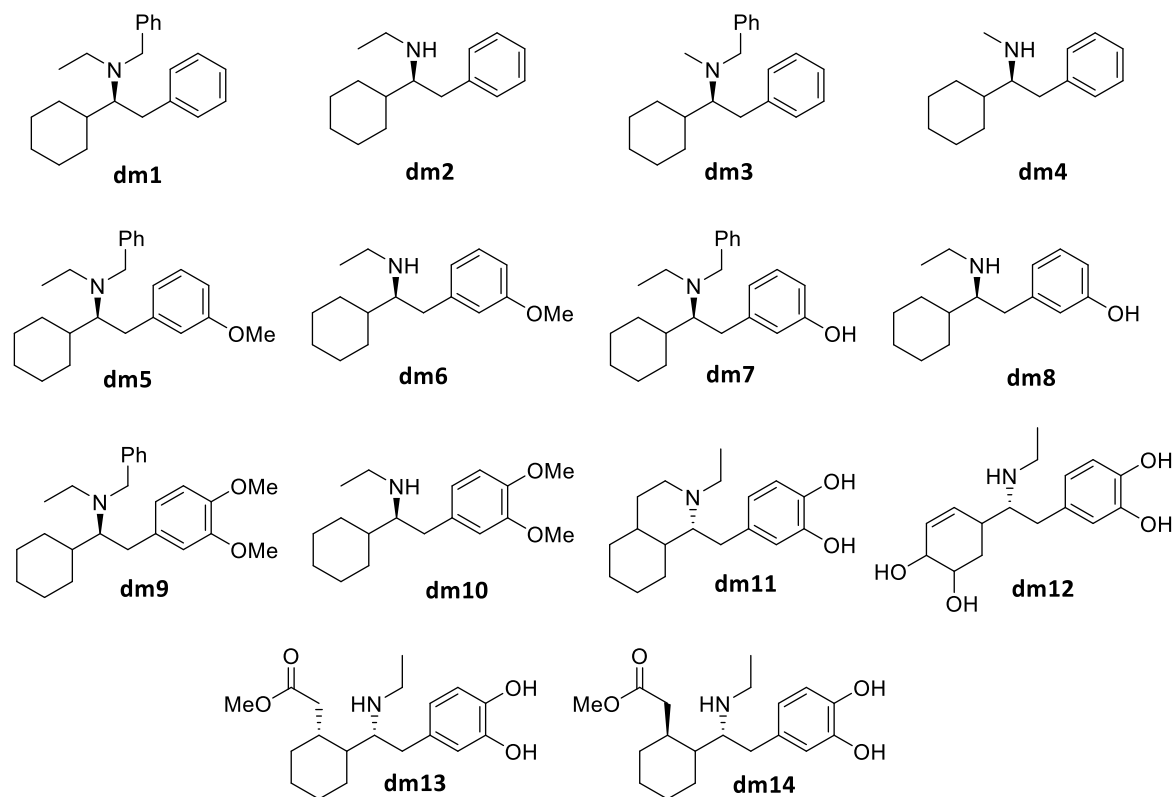


Figura 5.6: Derivados de morfina ensayados en el estudio de *docking*.

Ligando	K_i (nM)	E_b (Kcal mol ⁻¹)	σ
dm1	59,03	-9,86	2,1
dm2	199,63	-9,14	1,1
dm3	50,48	-9,95	1,5
dm4	220,72	-9,08	1,1
dm5	48,09	-9,98	3,8
dm6	141,03	-9,35	1,1
dm7	81,11	-9,67	3,6
dm8	299,67	-9,90	1,4
dm9	113,64	-9,47	4,7
dm10	66,35	-9,79	1,2
dm11	326,73	-8,85	2,3
dm12	168,03	-9,24	2,3
dm13	605,29	-8,48	5,4
dm14	160,58	-9,27	3,7

Tabla 5.9: Resultados de *docking* de los derivados de morfina.

Como se puede apreciar en la tabla de resultados, a pesar de que los valores del coeficiente de selectividad del complejo son muy buenos en la mayoría de los casos, ninguno de los valores de la constante de inhibición entra dentro del rango preestablecido. Como ya se ha mencionado anteriormente, este es un estudio preliminar y, aunque estos valores no se ajusten al rango, es importante señalar los mejores candidatos para poder refinar más el estudio y llegar a moléculas con unos valores mejores. Así, se destacan los siguientes compuestos:

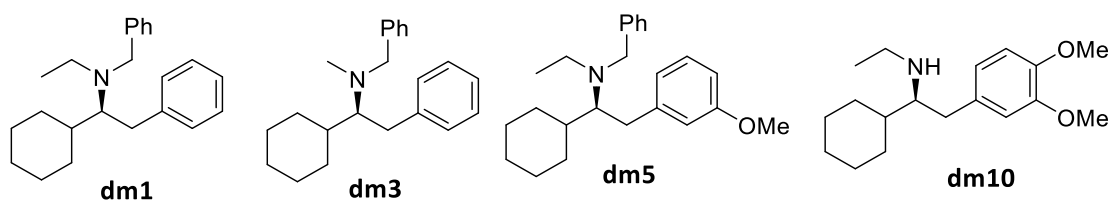


Figura 5.7: Derivados de morfina con valores interesantes en el estudio de *docking*.

CAPÍTULO 6: PUBLICACIÓN 2

A novel Barton decarboxylation produces a 1,4-phenyl radical rearrangement domino reaction.

Manchado, A.; García, M.; Salgado, M. M.; Díez, D.; Garrido, N. M. A Novel Barton Decarboxylation Produces a 1,4-Phenyl Radical Rearrangement Domino Reaction. *Tetrahedron* **2018**, *74* (38).

<https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.05.043>.

Tetrahedron xxx (2018) 1–8



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron

journal homepage: www.elsevier.com/locate/tet



A novel Barton decarboxylation produces a 1,4-phenyl radical rearrangement domino reaction

Alejandro Manchado, Mercedes García, Mateo M. Salgado, David Díez, Narciso M. Garrido*

Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Salamanca, Plaza de los Caídos 1-5, 37008 Salamanca, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 April 2018
Received in revised form
14 May 2018
Accepted 15 May 2018
Available online xxx

Dedicated to the memory of Professor Barton.

Keywords:

Barton decarboxylation
Radical rearrangement
Domino reaction
Phenethylamine
Amphetamine
Ethamphetamine
Adrenaline
Ephedrine

ABSTRACT

A novel 1,4-Phenyl radical rearrangement (1,4-PhRR) is described in a typical Barton decarboxylation procedure. While carrying out this reaction in presence of a *N,N*-disubstituted β -amino acid derivative, the decarboxyphenyl rearranged derivative is obtained, as well as in presence of β -*N,N*-acylamide. On the other hand, secondary amines give the β -lactam derivative without rearrangement, as well as *N*-Fmoc derivatives give the normal decarboxylation reaction. In regards of amines which are far away from the carboxylic group, such as δ -amino acid derivatives, the reaction occur through a typical Barton decarboxylation without rearrangement. The diversity of the reaction proves synthetic usefulness paving the way to interesting biologically active compounds.

© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

D.H.R. Barton has provided us with useful tools for organic synthesis, specially dealing with radical reaction since the discovery in 1960 of γ -functionalization using nitrite esters,¹ the radical deoxygenation known as Barton-McCombie reaction,² and the noteworthy decarboxylation reaction described first in collaboration with W.B. Motherwell and D. Crich³ and then studied mechanistically with S.Z. Zard et al.⁴ This reaction has been used several times by our group, especially with thiohydroxamic acids and it is the basic of this communication.

We have demonstrated two domino reactions by using chiral lithium amide with functionalized α,β -unsaturated esters: first when lithium (α -methylbenzyl)benzylamide (*R*- or *S*-**1**) is used to initiate the asymmetric conjugate addition cyclisation of nona-2,7-diendioate (Scheme 1) to generate chiral cyclohexane derivatives **I**,⁵ and applied it to the synthesis of (1*R*,5*R*,9*R*)-2-azabicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylic acid (morphanic acid),^{5d} with a morphan

scaffold, which was used in the synthesis of a new class of opioid receptor ligands.^{5e} Importantly, the chemoselective hydrolysis of the acetic ester and further Barton decarboxylation pave the way to a formal synthesis of pumiliotoxin C.^{5c,6} Second, a novel domino reaction: stereoselective Ireland-Claisen rearrangement and asymmetric Michael addition.⁷ A protocol starting from Baylis-Hillman adducts **II** (Scheme 1) using chiral lithium amide (*R*-**1**) to afford δ -aminoacids **III**, that can be transformed to piperidones **IV** and further to piperidines **V**. When benzaldehyde was used as starting material in Baylis-Hillman reaction we have proved the application of the methodology toward the enantioselective synthesis of (+)-L-733,060 and (+)-CP-99,994.^{7b} When cinnamaldehyde was used as starting material in Baylis-Hillman reaction, we have proved the application toward the synthesis of piperidinedicarboxylic acids (PDA)^{7c} and actually our studies toward the synthesis of anabasine⁸ required the use of the Barton decarboxylation reaction.

Phenethylamine-based drugs are a well-known family of compounds with highly and important bioactivity.⁹ Small molecules such as adrenaline, noradrenaline, ephedrine or amphetamine and its derivatives have this kind of skeleton and they are used to treat

* Corresponding author.
E-mail address: nmg@usal.es (N.M. Garrido).

<https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.05.043>
0040-4020/© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Manchado A, et al., A novel Barton decarboxylation produces a 1,4-phenyl radical rearrangement domino reaction, *Tetrahedron* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.05.043>

ABSTRACT

A novel 1,4-Phenyl radical rearrangement (1,4-PhRR) is described in a typical Barton decarboxylation procedure. While carrying out this reaction in presence of a *N,N*-disubstituted β -amino acid derivative, the decarboxyphenyl rearranged derivative is obtained, as well as in presence of β -*N,N*-acylamide. On the other hand, secondary amines give the β -lactam derivative without rearrangement, as well as *N*-Fmoc derivatives give the normal decarboxylation reaction. In regards of amines which are far away from the carboxylic group, such as δ -amino acid derivatives, the reaction occur through a typical Barton decarboxylation without rearrangement. The diversity of the reaction proves synthetic usefulness paving the way to interesting biologically active compounds.

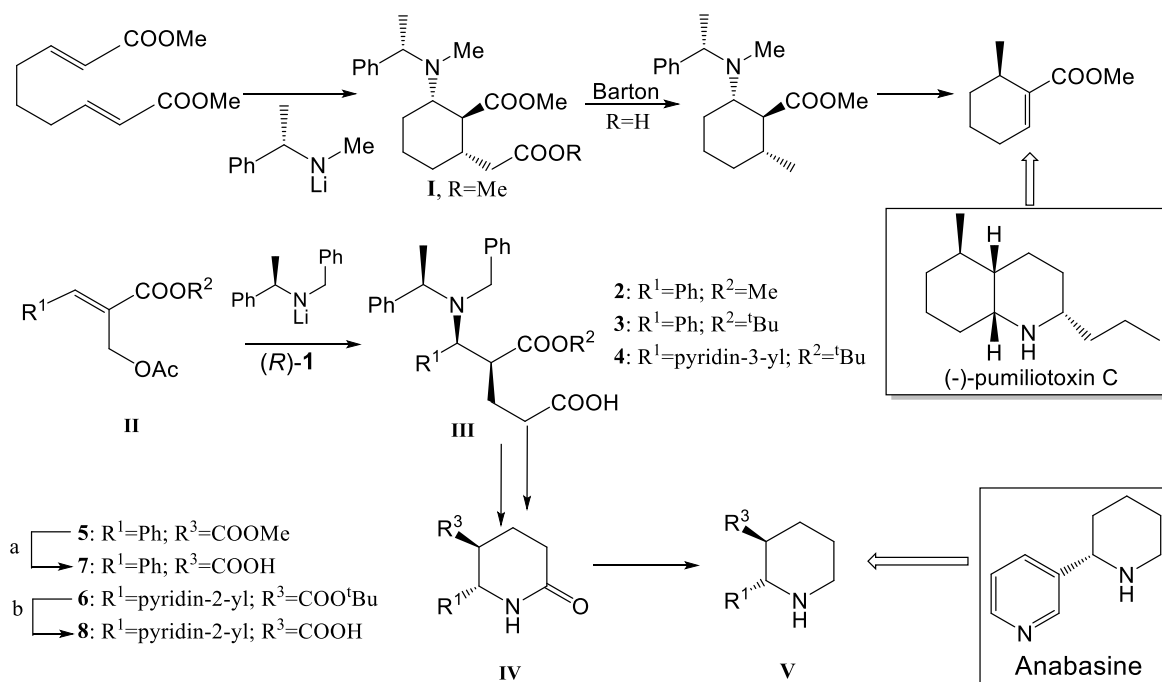
KEYWORDS

- Barton decarboxylation
- Radical rearrangement
- Domino reaction
- Phenethylamine
- Amphetamine
- Ethamphetamine
- Adrenaline
- Ephedrine

INTRODUCTION

D.H.R. Barton has provided us with useful tools for organic synthesis, specially dealing with radical reaction since the discovery in 1960 of γ -functionalization using nitrite esters,¹ the radical deoxygenation known as Barton-McCombie reaction,² and the noteworthy decarboxylation reaction described first in collaboration with W.B. Motherwell and D. Crich³ and then studied mechanistically with S.Z. Zard et al.⁴ This reaction has been used several times by our group, especially with thiohydroxamic acids and it is the basic of this communication.

We have demonstrated two domino reactions by using chiral lithium amide with functionalized α,β -unsaturated esters: first when lithium (α -methylbenzyl)benzylamide (*R*)- or (*S*)-**1** is used to initiate the asymmetric conjugate addition cyclisation of nona-2,7-diendioate (Scheme 1) to generate chiral cyclohexane derivatives **I**,⁵ and applied it to the synthesis of (1*R*,5*R*,9*R*)-2-azabicyclo[3.3.1] nonane-9-carboxylic acid (morphanic acid),^{5d} with a morphan scaffold, which was used in the synthesis of a new class of opioid receptor ligands.^{5e} Importantly, the chemoselective hydrolysis of the acetic ester and further Barton decarboxylation pave the way to a formal synthesis of pumiliotoxin C.^{5c,6} Second, a novel domino reaction: stereoselective Ireland-Claisen rearrangement and asymmetric Michael addition.⁷ A protocol starting from Baylis-Hillman adducts **II** (Scheme 1) using chiral lithium amide (*R*)-**1** to afford δ -aminoacids **III**, that can be transformed to piperidones **IV** and further to piperidines **V**. When benzaldehyde was used as starting material in Baylis-Hillman reaction we have proved the application of the methodology toward the enantioselective synthesis of (+)-L-733,060 and (+)-CP-99,994.^{7b} When cinnamaldehyde was used as starting material in Baylis-Hillman reaction, we have proved the application toward the synthesis of piperidinedicarboxylic acids (PDA)^{7c} and actually our studies toward the synthesis of anabasine⁸ required the use of the Barton decarboxylation reaction.



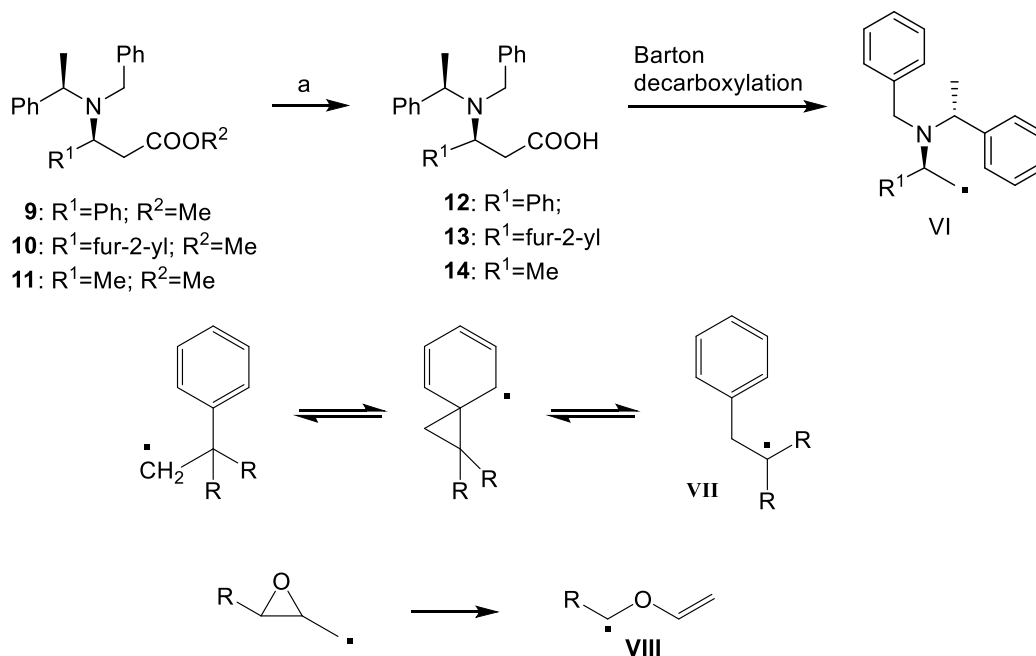
Scheme 1. Domino reactions: 1) With dienoate derivatives. 2) With Baylis-Hillman derivatives. Obtention of compounds **4**, **7** and **8**. Reagents and conditions: a) LiOH. b) TFA

Phenethylamine-based drugs are a well-known family of compounds with highly and important bioactivity.⁹ Small molecules such as adrenaline, noradrenaline, ephedrine or amphetamine and its derivatives have this kind of skeleton and they are used to treat neurologic disorders and mental issues, as they are neuronal central system stimulants.¹⁰ Herein, we report the synthesis of phenethylamine derivatives bases on the discovery of a new domino reactions initiated in Barton decarboxylation from β -aminoacid derivatives followed by a 1,4-phenyl radical rearrangement (1,4-PhRR), which is a powerful tool in the synthesis of variety of these derivatives such as ethamphetamine,¹⁰ which is under study.

RESULTS AND DISCUSSION

As it has been reviewed recently by Davies et al. a great number of β -amino acids are accessible by asymmetric aza-Michael addition of chiral lithium amide to α,β -unsaturated esters,¹¹ alkaline hydrolysis provides the corresponding N,N -dibenzylsubstituted amino acids in which we can anticipate a constrained environment for the incoming radical (**VI**) when performing Barton decarboxylation

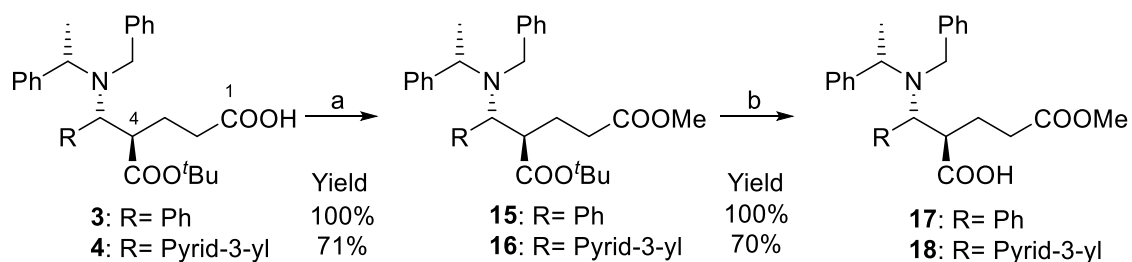
(Scheme 2). The homobenzylic rearrangements indicated in Scheme 2 are known,¹² and usually take place when, in addition to regenerating the aromatic structure, a low energy **VII** radical is obtained, or as when one of the R groups is an electron donor heteroatom, as it is indicated in the rearrangement of the radical epoxy described in Scheme 2.



Scheme 2. Radical obtention proposal and known rearrangement. Reagents and conditions: a) LiOH.

The β -amino acids **12-14** were achieved by the aforementioned methodology and **2-4** by domino reaction to produce γ -aminoacid, **7** in this way we get to **7** and **8** (Scheme 1). The rest of compounds that were treated under the mentioned reaction conditions were obtained as described below.

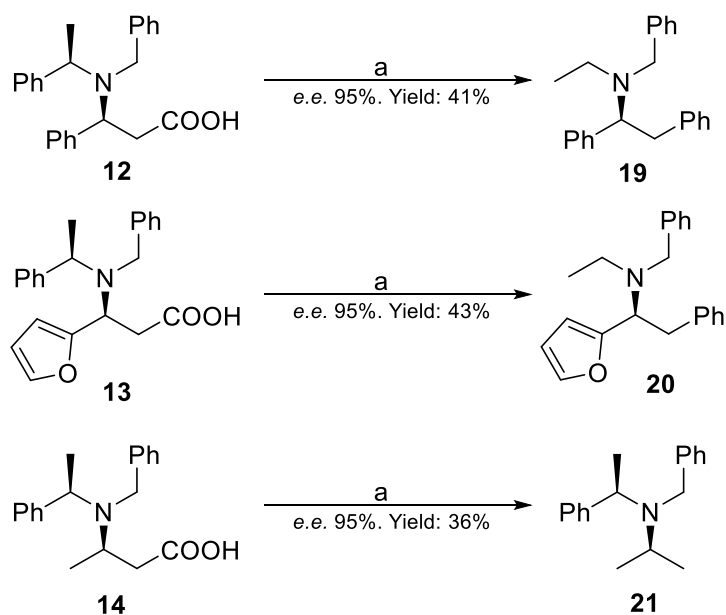
First of all, it is required a β -amino carboxyl derivative instead of δ , for which the following reactions are carried out (see Scheme 3): The treatment of **3** and **4** with Me₃SiCHN₂ leads to the diesters **15** and **16** with 100% and 70% yields respectively. The hydrolysis products **17** and **18** are obtained in 100% and 71% yield after treating the diesters with TFA.



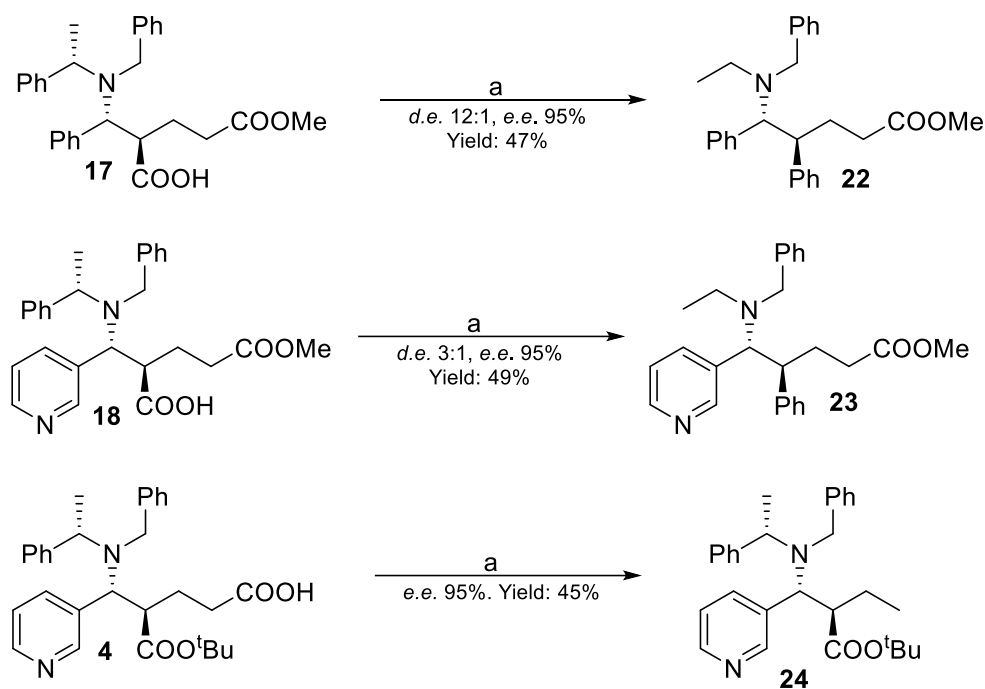
Scheme 3. Interchange of carboxy functionality. Reagents and conditions: a:

$\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$ 2.0 M, $\text{C}_6\text{H}_6/\text{MeOH}$; b: TFA.

With a variety of β -amino acids and α -alkyl- β -amino acids in hand the reactivity of Barton decarboxylation via thiohydroximate esters was undertaken and the results are shown in Scheme 4.



Reactivity of β -amino acid derivatives



Reactivity of α -alkyl- β -amino acid and δ -amino acid derivatives

Scheme 4. Reactivity of amino acids. Reagents and conditions: a: 1) 2,2'-dithiodipyridine-1,1'-di-*N*-oxide, PPh₃, DCM. 2) *t*BuSH, *h* ν .

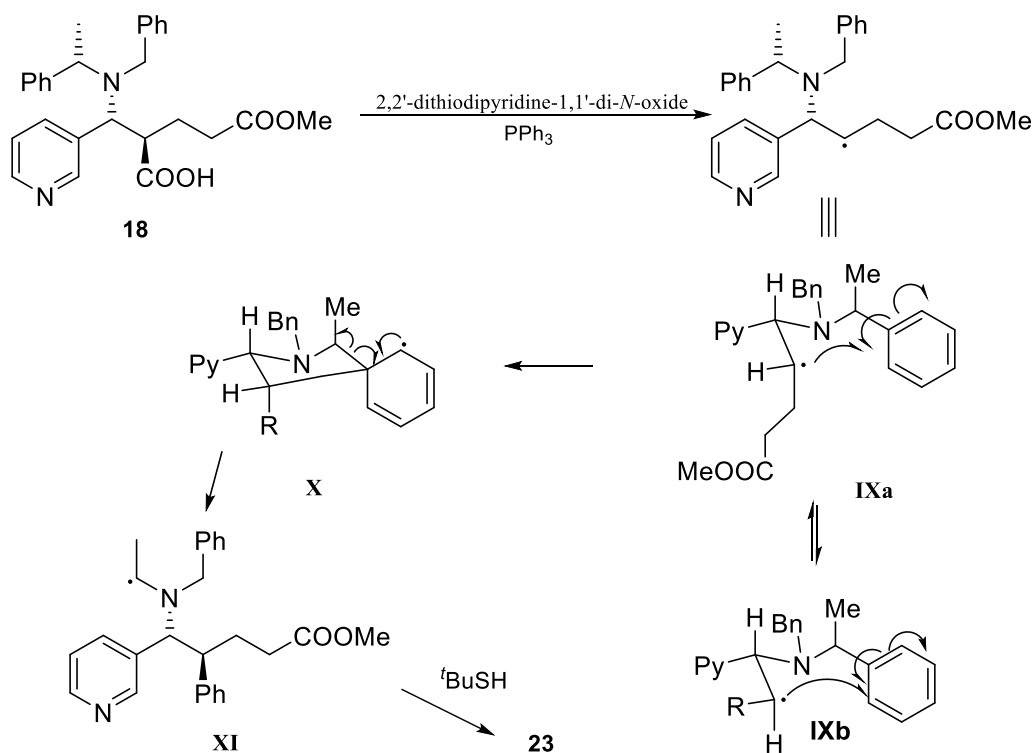
The decarboxylation of **18** could produce a derivative that by hydrogenolysis would give the piperidone precursor of anabasine. However, when testing the decarboxylation on **18**, the expected reaction product is not obtained, but the rearranged compound **23** is obtained.

The spectroscopic data of **23** shows the existence of an ethyl group at δ ppm: 0.82 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, NCH₂CH₃) and 2.55-2.64 (2H, m, NCH₂CH₃) and two unpaired methines at δ (ppm): 3.35 (1H, ddd, $J = 11.3, 11.2$ and 3.0 Hz, H-4) and 3.90 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H-5).

In order to ascertain the structural complexity, two-dimensional normal heteronuclear (HMQC) and long-range correlation (HMBC) experiments corroborate the structure of **23** and allow the assignment of all its spectroscopic data. The connectivities of C_{ipso} of phenyl on C-4 with H-5 and H-4 that fix its position and those of CH₂ (of ethyl) with CH₂Ph and with H-5 stand out. Thus, a radical benzylic rearrangement is described in which a 1,4 migration of phenyl occurs and which is unprecedented in the literature.

In our case, the proposed reaction mechanism is the one indicated in Scheme 5, in which the radical, which initially formed **IX**, evolves due to the proximity of the aromatic ring, in analogy with the homobenzylic rearrangement described, giving the radical with the spiranic carbon **X** that evolves immediately to produce the low energy intermediate **XI** due to the existence of nitrogen as an electron donor, which in the presence of the hydrogen donor (*t*BuSH) generates the final product of reaction.

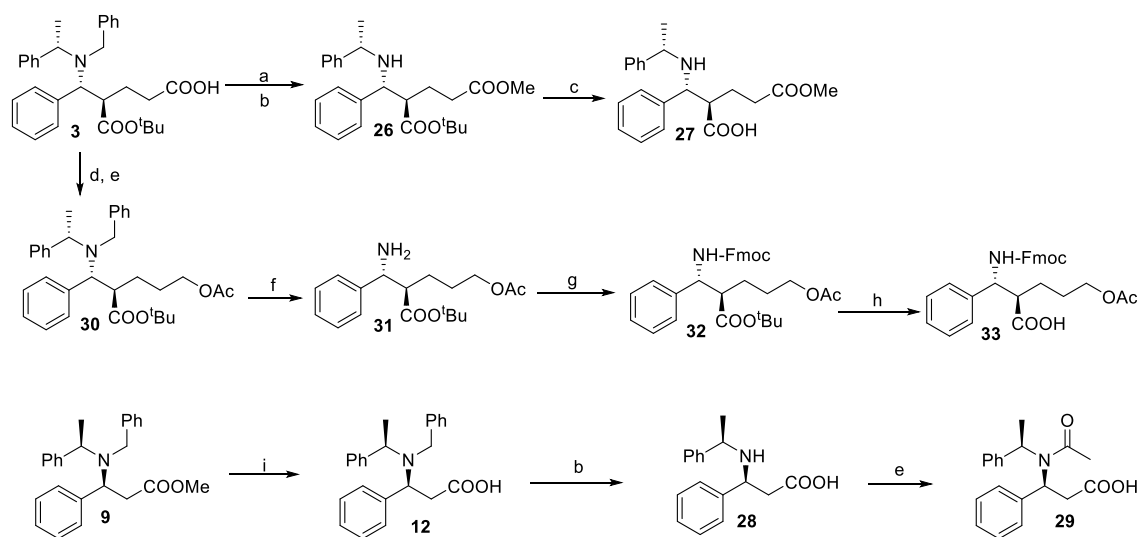
Given the unexpected result, the reaction was carried out several times, always obtaining the same result. The loss of stereoselectivity found in C-4 could be due to inversion of radical configuration from **IXa** to **IXb**, shown in Scheme 5. Similar retention of configuration is account by Walborsky et al.¹³ in cyclopropyl radical system by Barton decarboxylation reaction with a level of retention till 84% using *tert*-butylthiol as the hydrogen donating reagent, and by Buckmelter et al.¹⁴ by enantioselective decarboxylation in tetrahydropyran core with different hydrogen atom donors (*tert*-butylthiol included).



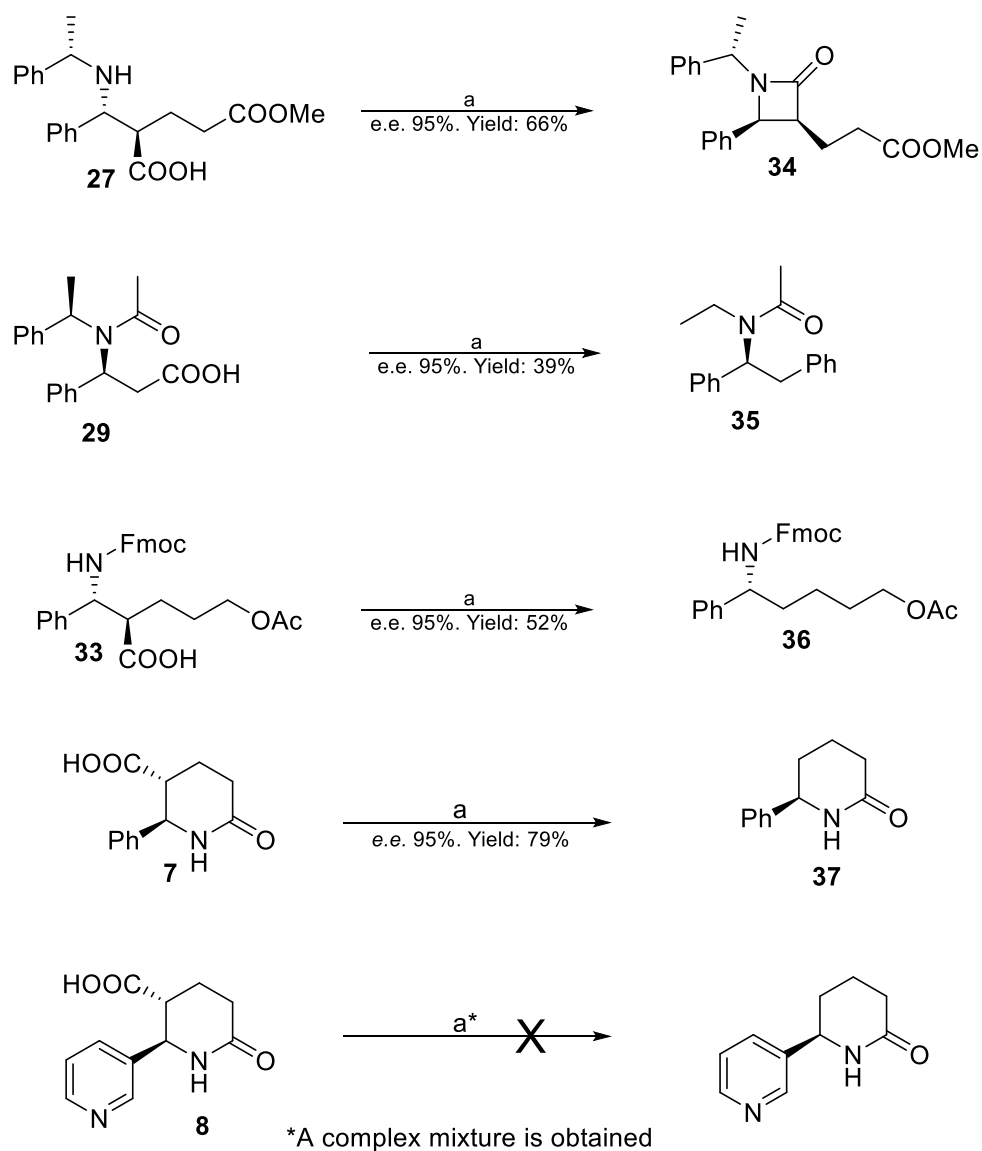
Scheme 5. Proposed mechanism for 1,4-phenyl radical rearrangement.

Phenyl derivative **17** behave in the same way but with better selectivity (12:1), β -amino acids **12** and **13** produce 1,4-PhRR derivatives **19** and **20** with 41% and 43% yields respectively. But, when the carboxyl is d to the amine group, the radical is far away from the phenyl group and the decarboxylation compound **24** is obtained, as well as when methyl derivative **14** is treated under same conditions yielding **21**, probably by a less steric demanding environment or probably the reaction needs more time under radical mediation, as could be by using a slower hydrogen atom donor such as *n*-Bu₃SnH, 1,4-cyclohexadiene, Ph₃SiH or Et₃SiH.¹⁵ Computational and kinetic studies are underway to control this reactivity.

In order to amplify the scope of the reaction we get some new β -amino acid such as **27**, **29** and **33** as shown in Scheme 6, and the cyclic β -amino acids **7** and **8** in Scheme 1. In Scheme 7 it is shown the results of performing Barton decarboxylation with these compounds. *N*- α -methylbenzyl and *N*-acetyl amide **29** gives way to compound **35** through the 1,4-PhRR, in which decarboxylation was established by MS and the structure by two-dimensional NMR experiments (1H/1H and 1H/13C, SI) showing the existence of rotamers. On the other hand, *N*- α -methylbenzyl secondary amine under the same condition provides β -lactam **34**, as a convenient method for activation of carboxyl group toward cyclic amide formation, HNFmoc derivative **33** provides decarboxylation showing an alternative way to obtained anabasine and his phenyl homologue. *N*-debenzylation of **19** and **20** will provide aromatic homologues of ethamphetamine. From these results it could be assess that tertiary β -amine or β -amide acids with an aromatic β -substituent under Barton decarboxylation will provide the 1,4-PhRR described. It is probably that π -stacking interaction within **IXa** in Scheme 5 favors the appropriate configuration for the rearrangement. With β -alkyl substituent only decarboxylation has been observed and further studies are needed to retard the donation of the hydrogen atom. Other compounds devoid of the proximity of dibenzylamine give rise to usual decarboxylation.



Scheme 6. Reagent and conditions: a: $\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$, $\text{C}_6\text{H}_6/\text{MeOH}$. b: CAN, $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$. c: TFA. d: BH_3 , THF. e: Ac_2O , pyr. f: H_2 , Pd/C, AcOH. g: $\text{NaHCO}_3/\text{Fmoc-OSu}$, Acetone/ H_2O . h: TFA. i: LiOH, $\text{MeOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$.



Scheme 7. Reactivity of modified amines, and piperidone carboxylic acids. Reagents and conditions: a: 1) 2,2'-dithiodipyridine-1,1'-di-*N*-oxide, PPh₃, DCM. 2) *t*BuSH, *hν*.

Further work is overtaken in our laboratory to obtain the pharmacological active compound as well as to perform SAR studies.

CONCLUSIONS

D.H.R. Barton has provided us with tools for diversity in this way by using his typical procedure for decarboxylation. We can achieve it properly in compounds such as **4**, **7**, **14** and **33** to provide **24**, **37**, **21** and **36** respectively. Nevertheless, when we treat in this condition secondary derivative **27**, we obtain β -lactam **34** by carboxyl activation, and, interestingly, when β -amino acid **12** and **13** or α -alkyl- β -amino acids **17** and **18** were

treated under the same condition we got **19**, **20**, **22** and **23** respectively via an unknown 1,4-phenyl radical rearrangement that we described for the first time.

This gives way to provide in one pot procedure a domino process by radical decarboxylation followed by 1,4-phenyl radical rearrangement to provide from β -amino acids derivatives phenethylamines, interesting class of pharmaceutical derivatives from which ethamphetamine and related compounds is a future objective.

EXPERIMENTAL

All chemical reagents were purchased from Sigma-Aldrich or Acros. High-purity reaction solvents were purified accordingly to literature. All reactions were carried out in borosilicate Pyrex® type glassware and under inert conditions, using Ar as inert gas. Reaction monitoring was followed by TLC, type Merck 60 F254, which visualization was achieved with UV light and ninhydrin or potassium permanganate as appropriate stains. Flash chromatography was carried out on Kieselgel 40 (Merck, 0.040-0.063) silica. Yields and characterization data belong to chromatography purified compounds. Deuterated solvents were purchased from Carlo Erba. Optical rotations were measured on a Perkin Elmer 241 polarimeter in 1 dm cells ($[\alpha]_{D_{20}}$). Infrared spectra were recorded on a Shimadzu IRAffinity-1 (IR). NMR experiments were recorded on a Varian 200 VX (^1H NMR/200 MHz, ^{13}C NMR/50 MHz) and on a Bruker DRX 400 (^1H NMR/400 MHz). 2D HMBC, HMQC or representative compounds were also recorded to assign protons and carbons on new structures. 2D COSY ^1H - ^1H homonuclear correlations have been determined by ^1H - ^1H COSY experiment with double function filler and gradients on a Bruker DRX 400. 2D HSQC ^1H - ^{13}C heteronuclear correlations have been determined by ^1H - ^{13}C HSQC experiment with single quantum filler and gradients, also on a Bruker DRX 400. Chemical shifts are reported in ppm (parts per million) relative to referenced values. High-resolution mass spectrometry (HRMS) analyses were performed on an Applied Biosystems QSTAR XL (ESI, electrospray ionization) and in a VG-TS 250 (EI, electronic impact), at 70 eV (m/z). The compounds **12**, **13**, **14**,¹¹ **7**^{7c} and **17**, **18**^{7a} were prepared according to the cited references.

General Barton decarboxylation procedure

The suitable substrate is dissolved in DCM. In a dark room, as the Barton reagent is photosensitive, 1 equivalent of 2,2'-dithiodipyridine-1,1'-di-*N*-oxide (Barton reagent) is added, as same as 1 equivalent of triphenylphosphine. In constant agitation, the reaction is carried out in darkness conditions. Once the reaction finished, 3 equivalents of *tert*-butylthiol are added and the mixture is irradiated with two 220 W lights. After an hour, all the solvent is evaporated and the reaction product is chromatographed.

(*S*)-*N*-benzyl-*N*-ethyl-1,2-diphenylethan-1-amine (19)

Following the general Barton decarboxylation procedure, the reaction was carried out with 70 mg of **12** (0.20 mmol), 52 mg of triphenylphosphine (0.20 mmol) and 50 mg of 2,2'-dithiodipyridine-1,1'-di-*N*-oxide (0.20 mmol). After stirring the reaction for 3 h, 0.07 mL of *tert*-butylthiol (0.60 mmol) were added and after irradiation the mixture for 1 h the product were isolated with hex:EtAcO 99:1. In the end, 20 mg were obtained. Yield: 41%.

$[\alpha]_{20}^D = -5.4$ (c 0.53, CHCl₃)

NMR ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.05 (3H, t, $J = 7.10$ Hz, NCH₂CH₃), 2.2-2.4 (1H, dq, $J = 13.0$ and 6.95 Hz, NCH_AHCH₃), 2.65-2.83 (1H, dq, $J = 13.0$ and 6.95 Hz, NCHH_BCH₃), 2.93-3.07 (1H, m, PhCH_AH), 3.22-3.35 (1H, d, $J_{AB} = 14.33$, NCH_AHPh), 3.3-3.38 (1H, m, PhCHH_B), 3.75-3.85 (1H, d, $J_{AB} = 14.33$, NCHH_BPh), 4.00 (1H, t, $J = 7.42$, PhCH), 7.02-7.51 (15H, m, ArH).

NMR ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 29.72 (CH₃, NCH₂CH₃), 38.30 (CH₂, NCH₂CH₃), 43.13 (CH₂, C-2), 53.94 (CH₂, NCH₂Ph), 64.99 (CH, C-1), 127-129.4 (Cx15, Ar), 139.95-142.5 (Cx3, C_{ipso}).

(*S*)-*N*-benzyl-*N*-ethyl-1-(furan-2-yl)-2-phenylethan-1-amine (20)

The general procedure was followed and the next reagent amounts were added: 88 mg of **13** (0.25 mmol), 66 mg of triphenylphosphine (0.25 mmol) and 63 mg of 2,2'-dithiodipyridine-1,1'-di-*N*-oxide (0.25 mmol). The reaction was stirred for 4 h and then 0.085 mL of *tert*-butylthiol (0.75 mmol) were added and, after 1 h, the product mixture

was chromatographed. In the end, 9 mg of **20** were obtained after eluting with hex:EtAcO 99:1. Yield: 43%.

$[\alpha]_{20}^D = -44.7$ (c 0.30, CHCl₃).

NMR ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 0.99 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, NCH₂CH₃), 2.28 (1H, dq, $J = 13.5$ and 6.8 Hz, NCH_AHCH₃), 2.84 (1H, dq, $J = 13.5$ and 6.8 Hz, NCH_BHCH₃), 3.14 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, CH₂, C-2), 3.29 (1H, d, $J = 14.3$ Hz, NCH_AHPh), 3.89 (1H, d, $J = 14.3$ Hz, NCH_BHPh), 4.02 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, CH, C-1), 6.35-6.05 (3H, m, CH, Fur), 7.66-6.89 (10H, m, ArH).

NMR ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 13.61 (CH₃, NCH₂CH₃), 37.57 (CH₂, NCH₂CH₃), 44.07 (CH₂, C-2), 54.59 (CH₂, NCH₂Ph), 58.49 (CH, C-1), 106.28-109.67 (CH, Fur), 125.84-130.05 (CH_{x10}, Ph), 139.67-141.43 (C_{x3}, C_{ipso}).

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 2964, 2926, 2852, 737, 698.

***N*-benzyl-*N*-ethylpropan-2-amine (**21**)**

The next quantities were added following the general procedure: 22 mg of **14** (0.07 mmol), 20 mg of triphenylphosphine (0.07 mmol) and 19 mg of 2,2'-dithiodipyridine-1,1'-di-*N*-oxide (0.07 mmol). After 4 h, 0.025 mL of *tert*-butylthiol were added and after 1 h, the product mixture was chromatographed. In the end, 5 mg of **21** was obtained with hex:EtAcO 99:1. Yield: 36%.

NMR ¹H δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 0.91 (6H, d, $J = 6.6$ Hz, CH(CH₃)₂), 1.05 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, NCHCH₃), 3.00 (1H, quint, $J = 6.6$ Hz, CH(CH₃)₂), 3.70 (2H, AB, $J_{AB} = 15.4$ Hz, NCH₂Ph), 3.91 (1H, q, $J = 6.6$ Hz, NCHCH₃), 7.91-7.00 (10H, m, ArH).

Methyl (4*S*,5*R*)-5-(benzyl(ethyl)amino)-4,5-diphenylpentanoate (22**)**

Following Barton decarboxylation procedure, the next quantities were added: 91 mg of **17** (0.20 mmol), 63 mg of triphenylphosphine (0.23 mmol) and 60 mg of 2,2'-dithiodipyridine-1,1'-di-*N*-oxide (0.20 mmol). After 4 h of reaction, 0.070 mL of *tert*butylthiol (0.60 mmol) were added and the mixture was irradiated for 90 min. After eluting the product mixture with hex:EtAcO 99:1, 29 mg of **22** were obtained. Yield: 47%.

$[\alpha]_{20}^D = +33.2$ (c 1.44, CHCl₃).

NMR ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 0.81 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, NCH_2CH_3), 1.54-1.62 (1H, m, H-3_B), 1.67-1.74 (2H, m, H-2), 1.98-2.04 (2H, m, NCH_2CH_3), 2.53-2.58 (1H, m, H-3_A), 2.92 (1H, AB, $J_{\text{AB}} = 14$ Hz, NCH_AHPh), 3.34 (1H, dt, $J = 11.0$ and 3.6 Hz, H-4), 3.51 (3H, s, COOCH_3), 3.75 (1H, AB, $J_{\text{AB}} = 14.0$ Hz, NCHH_BPh), 3.88 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, H-5), 7.00-7.46 (15H, m, ArH).

NMR ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 13.3 (CH_3 , NCH_2CH_3), 29.6 (CH_2 , C-3), 32.4 (CH_2 , C-2), 42.9 (CH_2 , NCH_2CH_3), 47.2 (CH, C-4), 51.5 (CH_3 , COOCH_3), 53.6 (CH_2 , NCH_2Ph), 67.9 (CH, C-5), 126.4-129.3 (CH_x 15, Ar), 137.2 (C, C_{ipso}), 140.5 (C, C_{ipso} , CHPh), 142.7 (C, C_{ipso} , CH_2Ph), 174.1 (C, COOCH_3).

IR ν_{max} (cm^{-1}): 3394, 3059, 3026, 2922, 2804, 1736, 1488, 1452, 1365, 1156, 1073, 753, 700.

H.R.M.S., FAB, calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 402.2427, found: 402,2423.

Methyl (4*S*,5*R*)-5-(benzyl(ethyl)amino)-4-phenyl-5-(pyridin-3-yl)pentanoate (23)

Following the Barton decarboxylation procedure, the reaction was carried out with these reagent quantities: 100 mg of **18** (0.22 mmol), 69 mg of triphenylphosphine (0.26 mmol) and 67 mg of 2,2'-dithiodipyridine-1,1'-di-*N*-oxide (0.26 mmol). After 3 h, 0.074 mL of *tert*-butylthiol (0.66 mmol) were added and the reaction mixture irradiated for 50 min. After the reaction product was chromatographed, 34 mg of **23** were obtained when eluting with hex:EtAcO 9:1. Yield: 49%.

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} = +11.3$ (c 1.21, CHCl_3).

NMR ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 0.82 (3H, t, $J = 6.9$ Hz, NCH_2CH_3), 1.48-1.57 (1H, m, H-3_B), 1.59-1.68 (1H, m, H-3_A), 1.99-2.02 (2H, m, H-2), 2.55-2.64 (2H, m, NCH_2CH_3), 2.87 (1H, AB, $J_{\text{AB}} = 14.0$ Hz, NCH_AHPh), 3.35 (1H, ddd, $J = 11.3$, 11.2 and 3.0 Hz, H-4), 3.52 (3H, s, COOCH_3), 3.74 (1H, AB, $J_{\text{AB}} = 14.0$ Hz, NCHH_BPh), 3.90 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, H-5), 7.06-7.31 (10H, m, ArH), 7.56 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-5-pyr), 8.46 (1H, d, $J = 3.4$ Hz, H-4-pyr), 8.54 (2H, s, $J = 3.4$ Hz, H-2-pyr and H-6-pyr).

NMR ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 13.2 (CH_3 , NCH_2CH_3), 29.3 (CH_2 , C-3), 32.0 (CH_2 , C-2), 42.8 (CH_2 , NCH_2CH_3), 46.5 (CH , C-4), 51.7 (CH_3 , COOCH_3), 53.6 (CH_2 , NCH_2Ph), 65.7 (CH , C-5), 126-128.9 (CH_x10 , Ar), 136.3 (C, C-3-pyr), 139.7 (C, C_{ipso} , CH_2Ph), 141.9 (C, C_{ipso} , CHPh), 173.9 (C, COOCH_3).

IR ν_{max} (cm^{-1}): 3060, 3027, 2930, 2847, 2800, 1736, 1452, 1425, 1365, 1211, 1166, 1026, 700.

H.R.M.S., FAB, calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 402.2427, found: 102.2423.

***Tert*-butyl (S)-2-((S)-(benzyl((R)-1-phenylethyl)amino) (pyridin-3-yl)methyl)butanoate (24)**

After following the general procedure and adding 50 mg of **4** (0.10 mmol), 31 mg of triphenylphosphine (0.10 mmol) and 30 mg of 2,2'-dithiodipyridine-1,1'-di-*N*-oxide (0.11 mmol), the reaction was stirred for 5 h and, then, 0.034 mL of *tert*-butylthiol (0.30 mmol) were added. After irradiating the mixture for 50 min, the reaction crude was chromatographed and the desired product isolated with hex:EtAcO 8:2. In the end, 20 mg of **24** were obtained. Yield: 45%.

$[\alpha]_{20}^{\text{D}} = +37.9$ (c 1.33, CHCl_3).

NMR ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 0.81 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, CH_2CH_3), 0.98 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, NCHCH_3), 1.01 (9H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2.10-2.16 (2H, m, CH_2CH_3), 2.86 (1H, dt, $J = 11.6$ and 3.6 Hz, H-2), 3.58 (1H, AB, $J_{\text{AB}} = 13.8$ Hz, NCH_AHPh), 3.87 (1H, d, $J = 11.6$ Hz, H-3), 4.00 (1H, AB, $J_{\text{AB}} = 13.8$ Hz, NHH_BPh), 4.13 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, NCHCH_3), 7.23-7.37 (10H, m, ArH), 7.56 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-5-pyr), 8.46 (1H, d, $J = 3.4$ Hz, H-4-pyr), 8.54 (2H, s, $J = 3.4$ Hz, H-2-pyr and H-6-pyr).

NMR ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 11.9 (CH_3 , CH_2CH_3), 15.0 (CH_3 , $\text{C}(\alpha)\text{Me}$), 24.0 (CH_2 , CH_2CH_3), 27.7 ($\text{CH}_3 \times 3$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 50.8 (CH_2 , NCH_2Ph), 51.7 (CH , C-2), 56.1 (CH , $\text{C}(\alpha)$), 60.9 (CH , C-3), 80.5 (C, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 123.3 (CH , C-5-pyr), 127.2-129.2 (CH_x10 , Ar), 136.8 (C, C-3-pyr), 137.2 (CH , C-4-pyr), 139.8 (C, C_{ipso} , CH_2Ph), 177.0 (C, C_{ipso} , CHPh), 148.3 (CH , C-6-pyr), 150.4 (CH , C-2-pyr), 173.5 (C, COOtBu).

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3031, 2971, 2933, 2875, 1724, 1446, 1370, 1261, 1158, 1073, 936, 700.

H.R.M.S., FAB, calcd for C₂₉H₃₇O₂N₂ [M+H]⁺: 445.2855, found: 445.2883.

Methyl 3-((3S,4S)-2-oxo-4-phenyl-1-((S)-1-phenylethyl)azetidin-3-yl)propanoate (34)

The following reagent amounts were added using the general Barton decarboxylation procedure: 20 mg of **27** (0.06 mmol), 19 mg of triphenylphosphine (0.06 mmol) and 17 mg of 2,2'-dithiodipyridine-1,1'-di-*N*-oxide (0.06 mmol). After 5 h of reaction, 0.020 mL of *tert*-butylthiol (0.18 mmol) were added and after 1 h of irradiation, the product mixture was chromatographed and the desired product was eluted with hex:EtAcO 8:2. Yield: 66%.

$[\alpha]_{20}^D = +103.3$ (c 0.96, CHCl₃).

NMR ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.36-1.41 (1H, m, H-1'_B), 1.43 (3H, d, *J* = 7.2 Hz, NCHCH₃), 1.74-1.82 (1H, m, H-1'_A), 2.13-2.20 (2H, m, H-20), 3.31 (1H, q, *J* = 5.6 Hz, H-3), 3.57 (3H, s, COOCH₃), 4.52 (1H, d, *J* = 5.6 Hz, H-4), 4.98 (1H, q, *J* = 7.2 Hz, NCHCH₃). 7.23-7.34 (10H, m, ArH).

NMR ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 19.6 (CH₃, C(α)Me), 21.1 (CH₂, C-1'), 31.4 (CH₂, C-2'), 51.8 (CH₃, COOCH₃), 52.8 (CH, C-4), 53.6 (CH, C-3), 58.0 (CH, C(α)), 127.5-129.9 (CHx10, Ar), 136.8 (C, C_{ipso}, CHPh), 140.4 (C, C_{ipso}, CHPh), 170.6 (C, COOCH₃), 173.4 (C, C-2).

IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3031, 2951, 1743, 1495, 1455, 1376, 1200, 1026, 700.

H.R.M.S., FAB, calcd for C₂₁H₂₄O₃N [M+H]⁺: 338.1751, found: 338.1730.

(S)-*N*-(1,2-diphenylethyl)-*N*-ethylacetamide (35)

Following the general Barton decarboxylation procedure, the next quantities were added: 25 mg of **29** (0.08 mmol), 21 mg of triphenylphosphine (0.08 mmol) and 20 mg of 2,2'-dithiodipyridine-1,1'-di-*N*-oxide (0.08 mmol). After 3 h, 0.030 mL of *tert*-butylthiol (0.24 mmol) were added and after 50 min of irradiation, the product mixture was chromatographed and 5 mg of the desired product was isolated with an elution of hex:EtAcO 8:2. A rotamer mixture ¹H RMN spectra was found. Yield: 39%.

NMR ^1H δ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): Rotamer A: 0.76-0.82 (3H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 1.76 (3H, s, CH_3CO), 3.10-3.18 (1H, AB, $J_{\text{AB}} = 6.8$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_A\text{HN}$), 3.30-3.34 (2H, m, PhCHCH_2Ph), 3.49-3.54 (1H, AB, $J_{\text{AB}} = 6.7$ Hz, $\text{CH}_3\text{CHH}_B\text{N}$), 5.10-5.14 (1H, m, PhCH), 7.2-7.4 (10H, m, ArH). Rotamer B: 0.75-0.81 (3H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 1.9 (3H, s, CH_3CO), 3.17-3.23 (2H, m, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 3.35-3.37 (2H, d, $J = 7.9$ Hz PhCHCH_2Ph), 6.1-6.14 (1H, t, $J = 7.9$ Hz, PhCHCH_2Ph), 7.2-7.4 (10H, m, ArH)

NMR ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): Rotamer A: 13.7 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 22.6 (CH_3 , CH_3CO), 36.7 (CH_2 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 37.3 (CH_2 , PhCHCH_2Ph), 57.2 (CH, NCHPh), 126.3-129.2 (CH, Ar), 138.3 (Cx2, C_{ipso}), 170.7 (C, CO). Rotamer B: 13.7 (CH_3 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 22.6 (CH_3 , CH_3CO), 37.2 (CH_2 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 39.8 (CH_2 , PhCHCH_2Ph), 63.2 (CH, NCHPh), 126.3-129.2 (CH, Ar), 139.9 (Cx2, C_{ipso}), 170.7 (C, CO).

H.R.M.S., FAB, calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ON}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 268.1696, found: 268.1704.

(R)-5-((((9H-fluoren-9-yl)methoxy)carbonyl)amino)-5-phenylpentyl acetate (36)

Barton decarboxylation procedure was followed and 14 mg of **33** (0.04 mmol), 11 mg of triphenylphosphine (0.04 mmol) and 10 mg of 2,2'-dithiodipyridine-1,1'-di-*N*-oxide (0.04 mmol) were added and the reaction was carried out for 3 h. Then, 0.012 mL of *tert*-butylthiol were added and the reaction was irradiated for 1 h. The desired product was isolated after a chromatography by eluting with hex:EtAcO 9:1 and 8 mg were obtained. Yield 52%.

$[\alpha]_{\text{D}20}^{20} = +18.8$ (c 0.58, CHCl_3).

NMR ^{13}C δ (ppm) (50 MHz, CDCl_3): 22.8 (CH_3 , OCOCH_3), 21.2 (CH_2 , C-3), 28.5 (CH_2 , C-2), 36.3 (CH_2 , C-4) 47.5 (CH, Fmoc), 55.5 (CH, C-5), 64.3 (CH_2 , C-1), 66.7 (CH_2 , CH_2Fmoc), 120.2e129.0 ($\text{CHx}13$, Ar), 139.8 (C, C_{ipso}), 141.5 (Cx2, $C_{\text{ipso}}\text{Fmoc}$), 144.1 (Cx2, $C_{\text{ipso}}\text{Fmoc}$), 156.0 (C, NHCO), 171.4 (C, OCOCH_3).

IR ν_{max} (cm^{-1}): 3336, 3063, 3031, 2948, 2862, 1734, 1533, 1450, 1367, 1243, 1089, 1030, 759, 741.

(R)-6-phenylpiperidin-2-one (37)

General Barton procedure was carried out with 29 mg of **7** (0.13 mmol), 41 mg of triphenylphosphine (0.16 mmol) and 39 mg of 2,2'-dithiodipyridine-1,1'-di-*N*-oxide (0.15 mmol). After 90 min 0.044 mL of *tert*-butylthiol were added and the solution was irradiated for 1 h. After chromatographed, 18 mg of **37** were obtained while eluting with hex:EtAcO 1:1. Yield: 79%.

$[\alpha]_{20}^D = +34.2$ (c 0.68, CHCl₃).

NMR ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.68 (1H, m), 1.80 (1H, m), 1.90 (1H, m), 2.11 (1H, m), 2.43-2.54 (2H, m, H-5), 4.55 (1H, m, H-6), 5.97 (1H, s, NH), 7.25-7.37 (5H, m, ArH).

NMR ¹³C δ (ppm) (50 MHz, CDCl₃): 19.9 (CH₂, C-4), 31.5 (CH₂, C-5), 32.3 (CH₂, C-3), 58.0 (CH, C-6), 126.3-129.1 (CHx5, Ar), 142.7 (C, C_{ipso}), 172.7 (C, C-2).

IR ν_{max} (cm⁻¹): 3228, 2926, 2854, 1654, 1457, 1406, 1340, 1302, 700.

H.R.M.S., FAB, calcd for C₁₁H₁₄ON [M+H]⁺: 176.1075, found: 176.1058.

(R)-6-(pyridin-3-yl)piperidin-2-one

Following the general Barton decarboxylation procedure, the reaction was carried out with 40 mg of **8** (0.18 mmol), 57 mg of triphenylphosphine (0.22 mmol) and 54 mg of 2,2'-dithiodipyridine-1,1'-di-*N*-oxide (0.22 mmol). After 22 h, 0.06 mL of *tert*-butylthiol (0.54 mmol) were added and the mixture was irradiated with two 220 W lights for 90 min. The solvent was removed and, after the mixture was chromatographed, no desired product was isolated.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors are grateful for financial support from MINECO CTQ2015-68175-R, FEDER Junta de Castilla y León (UIC21) and Junta de Castilla y León, (SA162A12-1). The authors also thank Dr. A. M. Lithgow for work on the NMR spectra and Dr. César Raposo for the Mass spectra and X-ray diffraction service of the NUCLEUS platform of the University of Salamanca.

SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data related to this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.05.043>.

REFERENCES

1. Barton DHR, Beaton JM, Geller LE, Pechet MM. *J Am Chem Soc.* 1960;82:2640e2641.
2. a) Barton DHR, McCombie SW. *J. Chem. Soc Perkin Trans.* 1975;1:1574; b) McCombie SW, Motherwell WB, Tozer M. *Org React.* 2011;77:161.
3. a) Barton DHR, Crich D, Motherwell WB. *J Chem Soc, Chem Commun.* 1983:939e941; b) Barton DHR, Crich D, Motherwell WB. *Tetrahedron Lett.* 1983;24:4979; c) Barton DHR, Crich D, Motherwell WB. *Tetrahedron Lett.* 1985;41:3901; d) Barton DHR, Crich D, Motherwell WB. *Tetrahedron.* 1985;41:3901e3924.
4. a) Barton DHR, Bridon D, Zard SZ, Fernandez-Picot I. *Tetrahedron.* 1987;43:2733; b) Barton DHR, Zard SZ. *Pure Appl Chem.* 1986;58:675e684.
5. a) Urones JG, Garrido NM, Díez D, Domínguez SH, Davies SG. *Tetrahedron: Asymmetry.* 1999;10:1637e1641; b) Davies SG, Díez D, Domínguez SH, et al. *Org Biomol Chem.* 2005;3: 1284e1301; c) Garrido NM, Díez D, Domínguez SH, García M, Sánchez MR, Davies SG. *Tetrahedron: Asymmetry.* 2006;17:2183e2186; d) Garrido NM, Rubia AG, Nieto C, Díez D. *Synlett.* 2010;2010:587e590; e) Nieto CT, Gonzalez-Nunez V, Rodríguez RE, Díez D, Garrido NM. *Eur J Med Chem.* 2015;101:150e162.
6. Daly JW, Takuma T, Habermahl G, Karle IL, Witkop B. *Liebigs Ann Chem.* 1969;729:198.
7. a) Garrido NM, García M, Díez D, Sánchez MR, Sanz F, Urones JG. *Org Lett.* 2008;10:1687e1690; b) Garrido NM, García M, Sánchez MR, Díez D, Urones JG. *Synlett.* 2010;3:387e390; c) Garrido NM, García M, Sánchez MR, Díez D, Sanz F, Urones JG. *Tetrahedron: Asymmetry.* 2011;22:872e880.
8. a) Mann J, Davidson RS, Hobbs JB, Banthorpe DV, Harborne JB. *Natural Products: Their Chemistry and Biological Significance.* U. K: Longman; 1996; b) Leete E, Mueller ME. *J Am Chem Soc.* 1982;104:6440e6444; c) Kumar SP, Nagaiah K, Chorghade MS. *Tetrahedron Lett.* 2006;47:7149e7151.
9. Bentley KW. *Nat Prod Rep.* 2006;23:444e463.
10. Sulzer D, Sonders MS, Poulsen NW, Galli A. *Prog Neurobiol.* 2005;75:406e433.
11. a) Davies SG, Smith AD, Price PD. *Tetrahedron: Asymmetry.* 2005;16: 2833e2891; b) Davies SG, Fletcher AM, Roberts PM, Thomson JE. *Tetrahedron: Asymmetry.* 2012;23:1111e1153; c) Davies SG, Fletcher AM, Roberts PM, Thomson JE. *Tetrahedron: Asymmetry.* 2017;28:1842e1868.

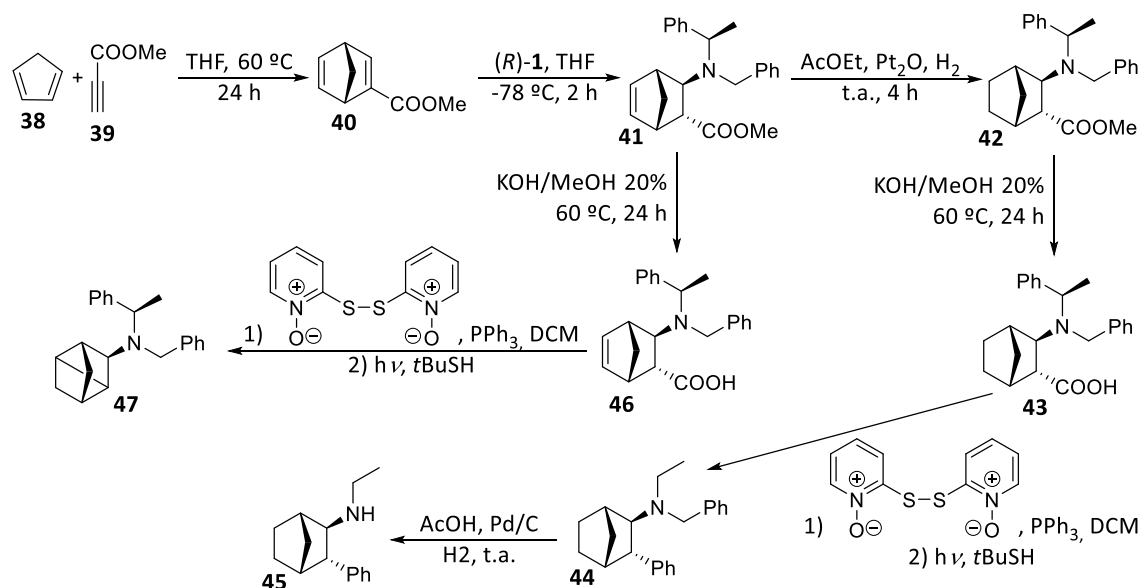
CAPÍTULO 6: PUBLICACIÓN 2

12. a) Motherwell WB, Crich D. Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis. Best Synthetic Methods, AP. 1992; b) Jarvis BB, Yount JB. J Org Chem. 1970;35:2081; c) Tada M, Akinaga S, Okabe M. Bull Chem Soc Jpn. 1982;55:3939e3940.
13. Gawronska K, Gawronski J, Walborsky HM. J Org Chem. 1991;56(6):2193e2197.
14. Buckmelter AJ, Kim AI, Rychnovsky SD. J Am Chem Soc. 2000;122:9386e9390.
15. Newcomb M, Park SU. J Am Chem Soc. 1986;108:4132e4134.

ANEXO

Se continuó con el estudio de dicha metodología y se realizaron una serie de reacciones con el fin de sintetizar derivados de fencamfamina, una fenetilamina cíclica que es agonista dopaminérgico, generando un incremento en la liberación de dopamina sin inhibir la acción de la enzima monoamino oxidasa, como ocurre con otros derivados de anfetamina, con lo que hay mayor cantidad de neurotransmisores en la actividad sináptica.

A continuación, se describe la síntesis realizada, que se basa en la metodología expuesta de adición de amiduros de litio quirales y descarboxilación de Barton con posterior reordenamiento 1,4-fenílico.



Esquema 6.1: Ruta seguida para la síntesis de fenetilamina y derivados de amadantina.

(1R,4S)-biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2-carboxilato de metilo (40)

La reacción se llevó a cabo con 1.89 g (22.40 mmol) de 39, 6.00 mL (41.20 mmol) de 38 y 6.00 mL de THF. En constante agitación, la mezcla de reacción se mantiene a reflujo a 60 °C durante 24 horas. Una vez transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se evapora el disolvente. El crudo resultante se cromatografía y el producto deseado 40 se eluye con hex:AcOEt 95:5. Rendimiento: 65%.

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.58 (1H, ddd, $J = 3.2, 1.0, 0.5$ Hz, H-3), 6.84 (1H, ddt, $J = 4.5, 3.0, 0.7$ Hz, H-5), 6.66 (1H, ddt, $J = 4.7, 3.1, 0.7$ Hz, H-6), 3.83 (1H, m, Hz, H-1), 3.66 (3H, s, H-8, OCH_3), 3.64 (1H, ddd, $J = 3.1, 1.6, 0.4$ Hz, H-4), 2.06 (2H, dd, $J = 1.7, 1.2$ Hz, H-7).

(1R,2S,3S,4S)-3-(bencil((R)-1feniletil)amino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2 carboxilato de metilo (41)

En un balón de reacción se añaden 0.68 g (3,22 mmol) de (R)-(+)-N-bencil- α -metilbencilamina, 5.00 mL de THF y 1.92 mL (1.3 M, 3.08 mmol) de *n*-BuLi vía cánula. La mezcla se agita a -78 °C durante 15 minutos y a 0 °C otros 15 minutos. Trascurrido este tiempo se canula la mezcla de reacción a un balón que contiene 0.21 g (1.40 mmol) de 40 y 10,00 mL de THF. La mezcla se mantiene a -78 °C y en constante agitación durante 2 horas. Se para la reacción con cloruro amónico y se evapora el disolvente. El crudo resultante se lleva a un embudo de decantación con DCM y se lava tres veces con una disolución de ácido cítrico al 10%, dos veces con agua y una vez con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora el disolvente. El crudo se cromatografía y el compuesto deseado se eluye con hex:AcOEt 98:2. Rendimiento de 41: 45%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.83$ ($c = 0.59$, CHCl_3)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.48 – 7.16 (10H, m, H-13 y H-13'), 6.20 (1H, dd, $J = 5.4, 3.4$ Hz, H-5), 6.06 (1H, dd, $J = 5.6, 2.6$ Hz, H-6), 4.30 (1H, c, $J = 6.8$ Hz, H-8), 3.76 (2H, AB, NCHAHB), 3.55 (3H, s, H-14, OCH_3), 3.19 (1H, d, $J = 3.8$ Hz, H-2), 3.01 (2H, d, $J = 9.3$ Hz, H-1, H-4), 2.73 (1H, t, $J = 3.8$ Hz, H-3), 1.87 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, H-7A), 1.51 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-9), 1.49-1.41 (1H, m, H-7B).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.9 (COOMe , C-11), 143.45 (C_{ipso} , C-12), 142.13 (C_{ipso} , C-12'), 136.63 (CH, C-5), 135.76 (CH, C-6), 128.24-126.36 (CH, C-13 y C-13'Ar), 66.35 (CH, C-8), 57.01 (CH, C-3), 51.64 (CH_2 , C-10), 51.34 (OCH_3 , C-14), 49.21 (CH, C-2), 46.73 (CH_2 , C-7), 46.11 (CH, C-1), 45.25 (CH, C4), 13.25 (CH_3 , C-9).

ESI-HRMS: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 362.2100. Experimental ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 362.2105.

(1S,2S,3S,4R)-3-(bencil((R)-1-feniletíl)amino)biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de metilo (42)

La reacción se lleva a cabo con 161.0 mg (0,44 mmol) de 41, 50.0 mg (0.22 mmol) de catalizador de Adams (PtO₂) y 10.00 mL de AcOEt. La mezcla se coloca en un hidrogenador durante 4 horas a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo de reacción, se filtra el crudo sobre un filtro de celita-sílice-celita y se evapora el disolvente. Se obtiene el compuesto deseado 42 con un 90% de rendimiento.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.55-6.89 (10H, m, H-13 y H-13'), 4.14 (1H, c, J = 6.9 Hz, H-8), 3.65 (2H, AB, NCHAHB), 3.54 (3H, s, H-14, OCH₃), 3.16 (1H, dd, J = 5.0, 1.4 Hz, H-2), 2.66 (1H, t, J = 4.1 Hz, H-3), 2.42 (2H, d, J = 3.7 Hz, H-1 y H-4), 1.75 (2H, d, J = 9.8 Hz, H-7), 1.60-1.47 (2H, m, H-5), 1.44 (3H, d, J = 6.9 Hz, H-9), 1.39-1.14 (2H, m, H-6).

Ácido (1S,2S,3S,4R)-3-(bencil((R)-1-feniletíl)amino)biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxílico (43)

En un balón de reacción se añaden 0,03 g (0,08 mmol) de 42 y 2,6 mL de KOH/MeOH al 20 %. La mezcla se mantiene en agitación a reflujo con un baño a 70 °C durante 24 horas. Se evapora entonces el disolvente y se neutraliza la fase acuosa con una disolución 2 M de HCl. El crudo se lleva a un embudo de decantación y se extrae tres veces con DCM. La disolución orgánica resultante se lava tres veces con agua y una con una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene el compuesto deseado 43 con un rendimiento del 85%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.45-7.09 (10H, m, H-13 y H-13'), 4.13 (1H, c, J = 6.7 Hz, H-8), 3.71 (2H, AB, NCHAHB), 3.23 (1H, d, J = 4.7 Hz, H-3), 3.09 (1H, dd, J = 5.6, 0.9 Hz, H-2), 2.78-2.62 (1H, m, H-3), 2.55-2.36 (2H, m, H-1 y H-4), 1.76-1.69 (2H, m, H-7), 1.45 (3H, d, J = 6.9 Hz, H-9), 1.38-1.21 (4H, m, H-5 y H-6)

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 178.9 (COOH, C-11), 143.37 (C_{ipso}, C-12), 141.74 (C_{ipso}, C-12'), 128.38 - 126.57 (CH, C-13 y C-13' Ar), 65.77 (CH, C-8), 65.40 (CH, C-2), 56.50 (CH, C-3), 53.93 (CH, C-2), 50.74 (CH₂, C-10), 39.81 (CH, C-1), 37.97 (CH₂, C-7), 28.30 (CH₂, C-5), 23.83 (CH₂, C-6), 13.38 (CH₃, C-9).

(1S,2R,3S,4R)-N-bencil-N-etil-3-fenilbicyclo[2.2.1]heptano-2-amina (44)

Se sigue el procedimiento general de la reacción de descarboxilación de Barton con las siguientes cantidades: 0.10 g (0.30 mmol) de 43, 0.08 g (0.33 mmol) de 1,1'-di-N-óxido de 2,2'-ditiodipiridina, 0.09 g (0.33 mmol) de PPh₃ y 10.0 mL de THF. Tras 4 horas manteniendo la mezcla de reacción a 40 °C se adicionan 0.01 mL de *t*-BuSH y se irradia la mezcla durante 1 hora. La mezcla se cromatografía y el producto deseado se eluye con hex:AcOEt 98:2. Rendimiento de 44: 40%.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.51-7.00 (10H, m, H-12 y H-12'), 3.36 (2H, dd, *J* = 13.8, 8.9 Hz, H-10), 2.92 (1H, dd, *J* = 13.7, 8.4 Hz, H-3), 2.48 (1H, dd, *J* = 19.7, 2.0 Hz, H-2), 2.23 (2H, dc, *J* = 20.5, 6.7 Hz, H-8), 1.98 (1H, dt, *J* = 10.3, 1.9 Hz, H-1), 1.58 (1H, m, H-4), 1.29 (1H, dd, *J* = 4.8, 2.4 Hz, H-7A), 1.22 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.7, 1.4 Hz, H-7B). 1.32-1.11 (4H, m, H-5 y H-6), 0.63 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, H-9).

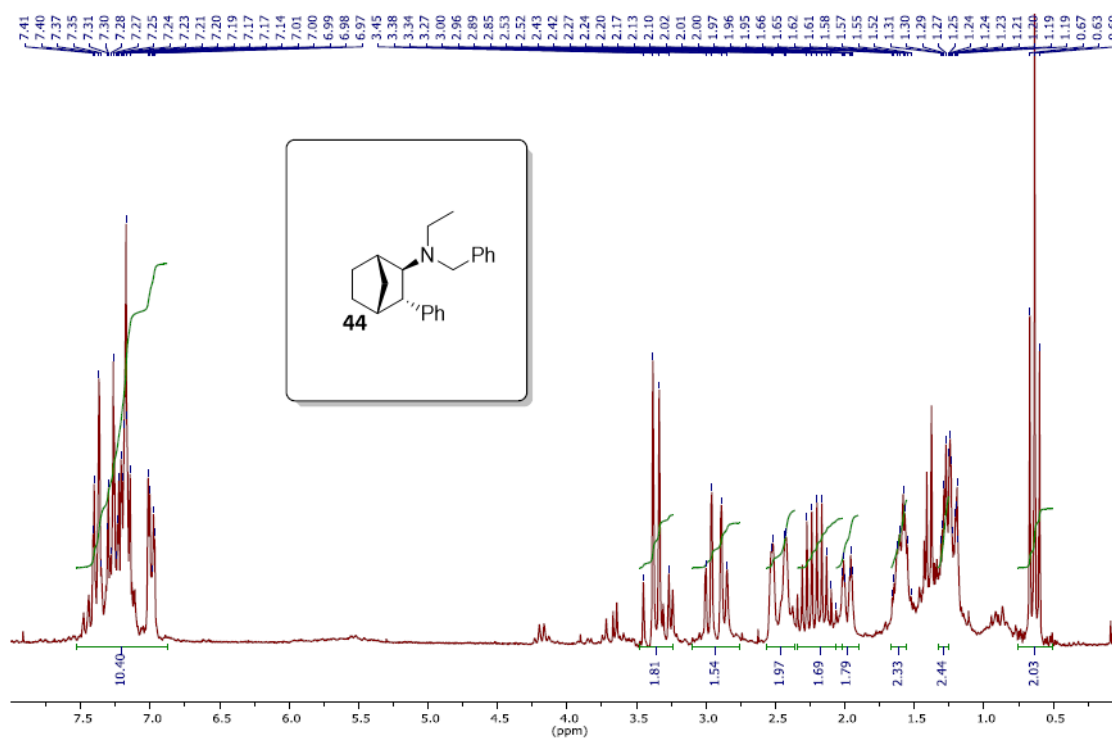


Figura 6.1: Espectro de resonancia magnética nuclear de protón del compuesto 44.

(1R,2S,3R,4S)-N-etil-3-fenilbicyclo[2.2.1]heptano-2-amina (45)

La reacción se lleva a cabo en un tubo de hidrogenolisis con 25.00 mg (0.08 mmol) de 44, 15.00 mg (0.60 equivalentes) de Pd/C (30 % w/w), 3.00 mL de ácido acético glacial. La reacción se mantiene en agitación a 4 atmósfera de presión durante 72 horas. Transcurrido ese tiempo se filtra el crudo por un filtro de celita-sílice-celita y se evapora el disolvente. El crudo se cromatografía y el compuesto deseado 45 se eluye con hex:AcOEt 95:5. Rendimiento: 86%.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.42-7.17 (5H, m, H-11), 3.75-3.59 (1H, m, H-3), 2.64 (1H, dd, $J = 11.7, 7.2$ Hz, H-2), 2.51 (1H, ddt, $J = 10.6, 6.8, 3.6$ Hz, H-4), 2.44 (1H, dd, $J = 1.7, 0.8$ Hz, H-1), 2.28 (2H, dq, $J = 11.5, 7.1$ Hz, H-8), 1.80-1.50 (6H, m, H-7, H-5 y H-6), 0.79 (3H, t, $J = 7.2$ Hz, H-9).

ESI-HRMS: Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}$ (M+H) $^+$: 214.1710. Experimental (M+H) $^+$: 214.1703.

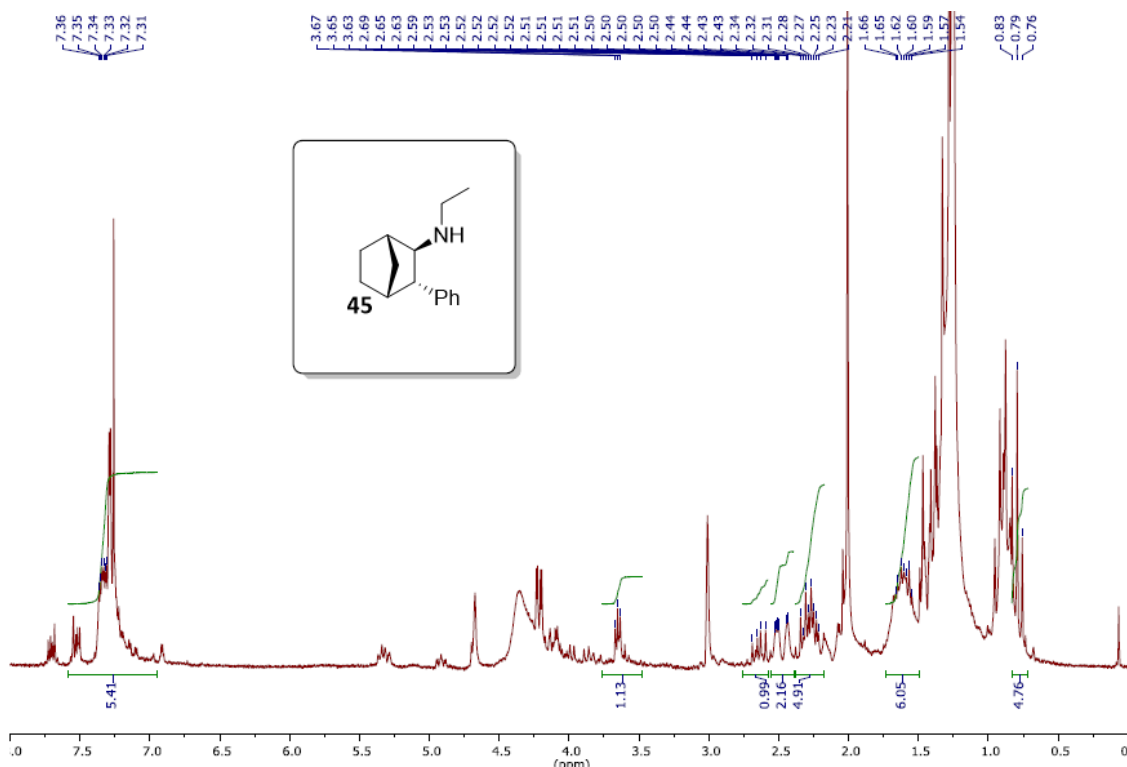


Figura 6.2: Espectro de resonancia magnética nuclear de protón del compuesto 45.

Ácido (1R,2S,3S,4S)-3-(bencilo((R)-1-feniletil)amino)biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico (46)

En un balón de reacción se añaden 0.015 g (0,04 mmol) de 41 y 2.6 mL de KOH/MeOH al 20 %. La mezcla se mantiene en agitación a reflujo con un baño a 70 °C durante 24 horas. Se evapora entonces el disolvente y se neutraliza la fase acuosa con una disolución 2 M de HCl. El crudo se lleva a un embudo de decantación y se extrae tres veces con DCM. La disolución orgánica resultante se lava tres veces con agua y una con una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene el compuesto deseado 46 con un rendimiento del 80%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.59-7.03 (10H, m, H-13 y H-13'), 6.21 (1H, dd, *J* = 5.4, 3.4 Hz, H-5), 6.11 (1H, dd, *J* = 5.6, 2.6 Hz, H-6), 4.30 (1H, c, *J* = 6.8 Hz, H-8), 3.76 (2H, dd, *J* = 27.4, 15.2, Hz, H-10), 3.19 (1H, dd, *J* = 3.5, 0.9 Hz, H-2), 3.02 (2H, m, H-1 y H-4), 2.79 (1H, t, *J* = 3.9 Hz, H-3), 1.87 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, H-7A), 1.51 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, H-9), 1.40 – 1.13 (1H, m, H-7B).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 180.05 (C, COOH), 143.33 (C_{ipso}, C-12), 142.04 (C_{ipso}, C-12'), 136.86 (CH, C-5), 135.84 (CH, C-6), 128.22 - 126.46 (CH, C-13 y C-13' Ar), 66.40 (CH, C-8), 57.29 (CH, C-3), 51.42 (CH₂, C-10), 49.05 (CH, C-2), 46.89 (CH₂, C-7), 46.20 (CH, C-1), 45.21 (CH, C-4), 13.38 (CH₃, C-9).

ESI-HRMS: Calculado para C₁₃H₂₅O₂N (M+H)⁺: 347.1950. Experimental (M+H)⁺: 348.1954.

(1S,3S,4S,5R)-N-bencil-N-etil-5-feniltriciclo[3.2.0.0.3,6]heptano-4-amina (47)

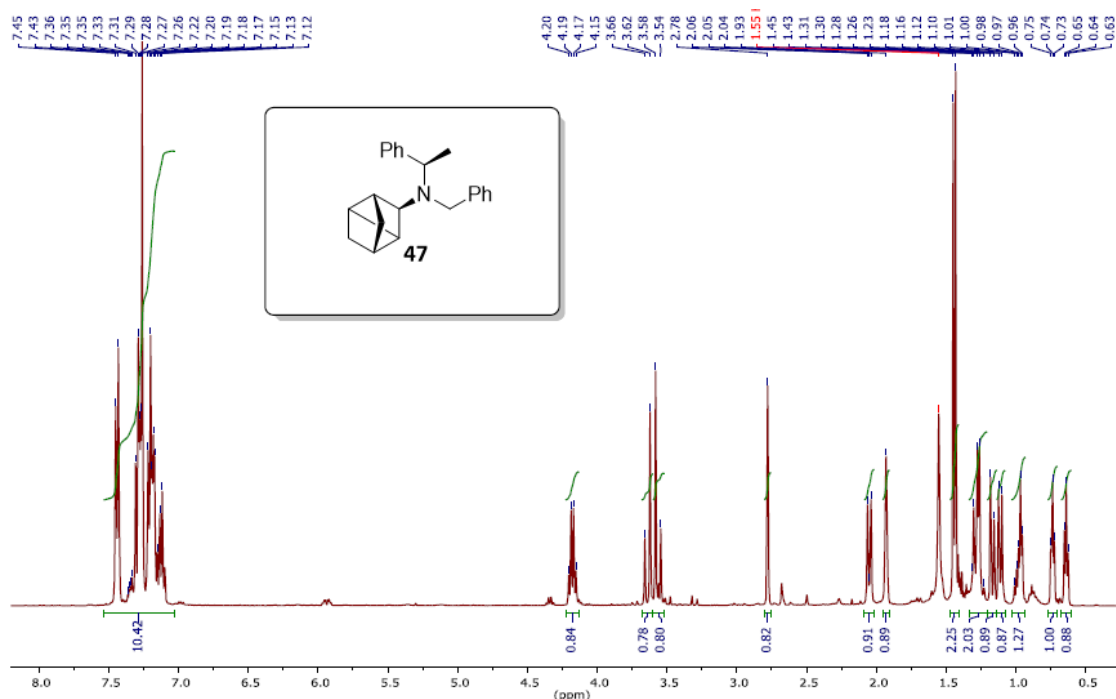
Se sigue el procedimiento general de la reacción de descarboxilación de Barton con las siguientes cantidades: 0.04 g (0.12 mmol) de 46, 0.03 g (0.14 mmol) de 1,1'-di-N-óxido de 2,2'-ditiodipiridina, 0.03 g (0.14 mmol) de PPh₃ y 5,0 mL de THF. Tras 4 horas manteniendo la mezcla de reacción a 40 °C se adicionan 0.04 mL de *t*-BuSH y se irradia la mezcla durante 1 hora. La mezcla se cromatografía y el producto deseado se eluye con hex:AcOEt 98:2. Rendimiento de 44: 65%.

CAPÍTULO 6: PUBLICACIÓN 2

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.53-7.03 (10H, m, H-12 y H-12'), 4.18 (1H, c, $J = 6.9$ Hz, H-8), 3.60 (2H, AB, NCHAHB), 2.78 (1H, s, H-3), 2.05 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H-4), 1.93 (1H, s, H-2), 1.44 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H-9), 1.35-1.24 (2H, m, H-7), 1.14 (1H, dd, $J = 22.7, 10.0$ Hz, H-1), 0.98 (1H, dt, $J = 10.6, 5.4$ Hz, H-5), 0.69 (2H dt, $J = 39.3, 5.1$ Hz, H-6).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 144.24 (C_{ipso} , C-11), 142.92 (C_{ipso} , C-11'), 129.28 – 124.62 (CH, C-12 y C-12' Ar), 68.52 (CH, C-8), 57.01 (CH, C-3), 53.73 (CH_2 , C-10), 33.50 (CH, C-2), 31.33 (CH_2 , C-7), 29.91 (CH_2 , C-6), 15.01 (CH, C-5), 13.11 (CH, C-1), 11.79 (CH, C-4), 11.16 (CH_3 , C-9).

ESI-HRMS: Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 304.2050. Experimental ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: 304.2054.



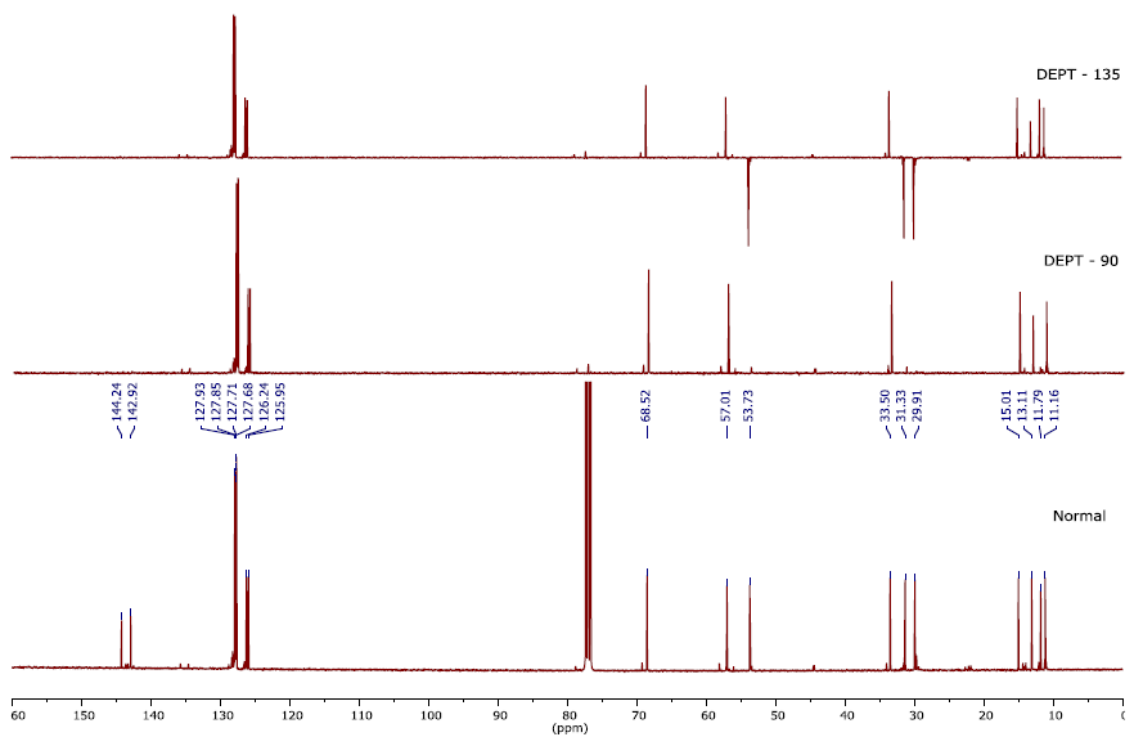


Figura 6.4: espectro de resonancia magnética nuclear de carbono del compuesto 47

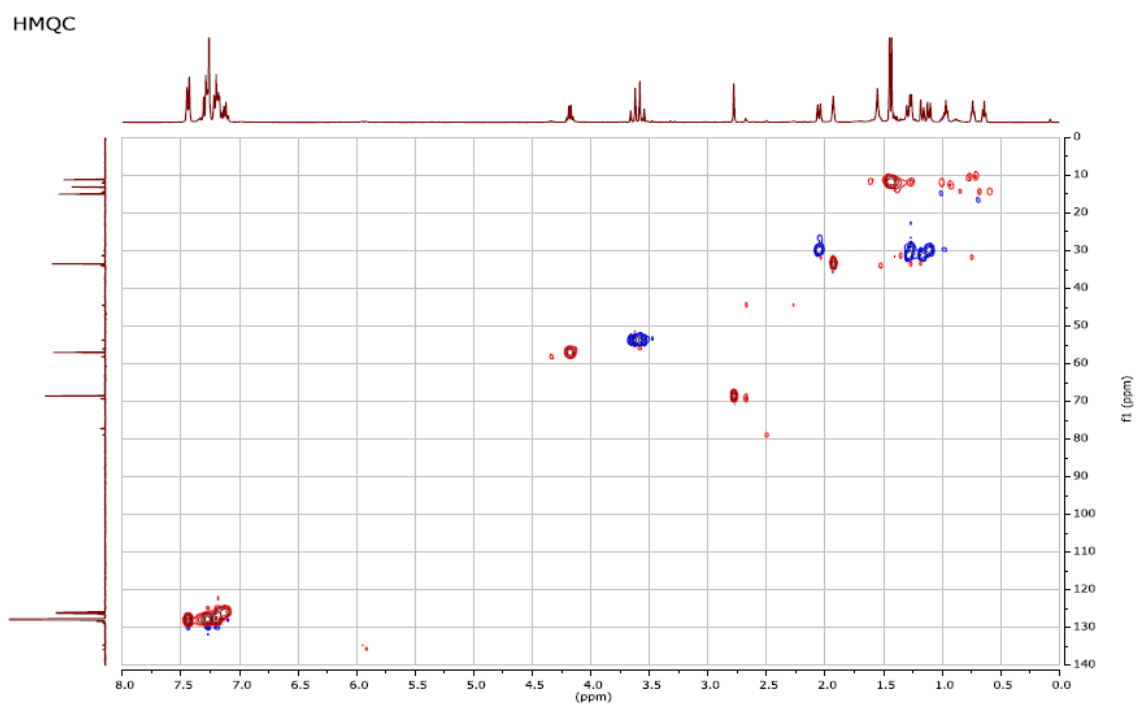


Figura 6.5: Espectro HMQC del compuesto 47.

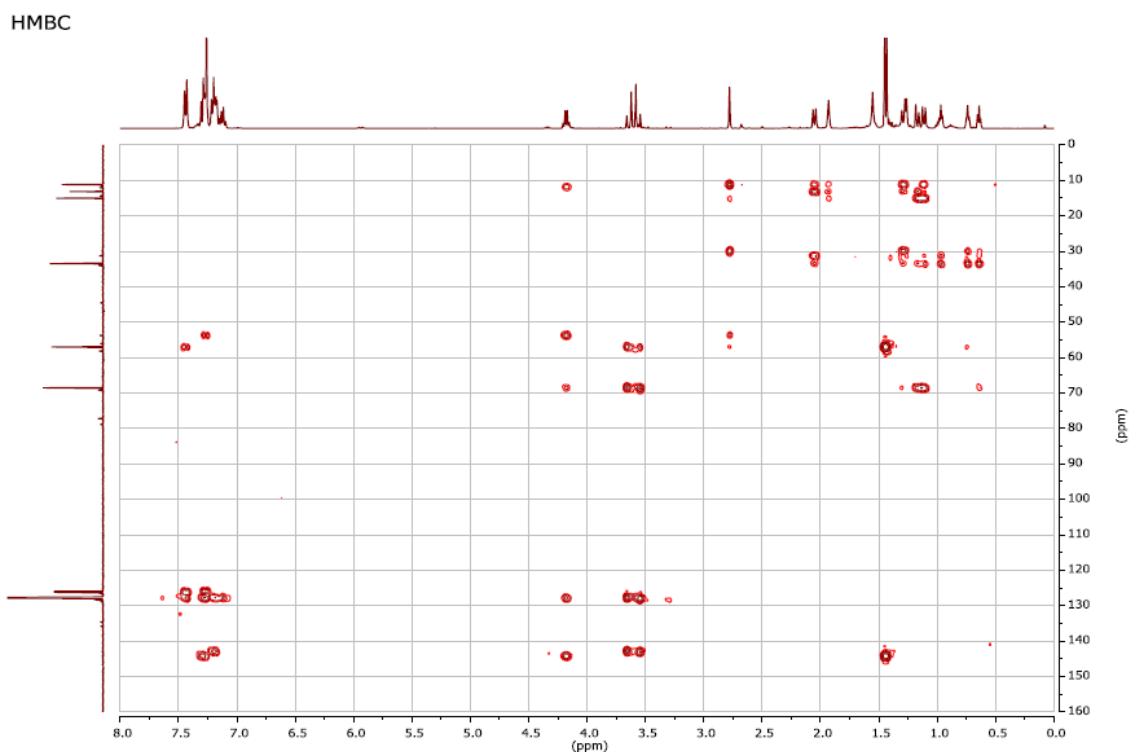
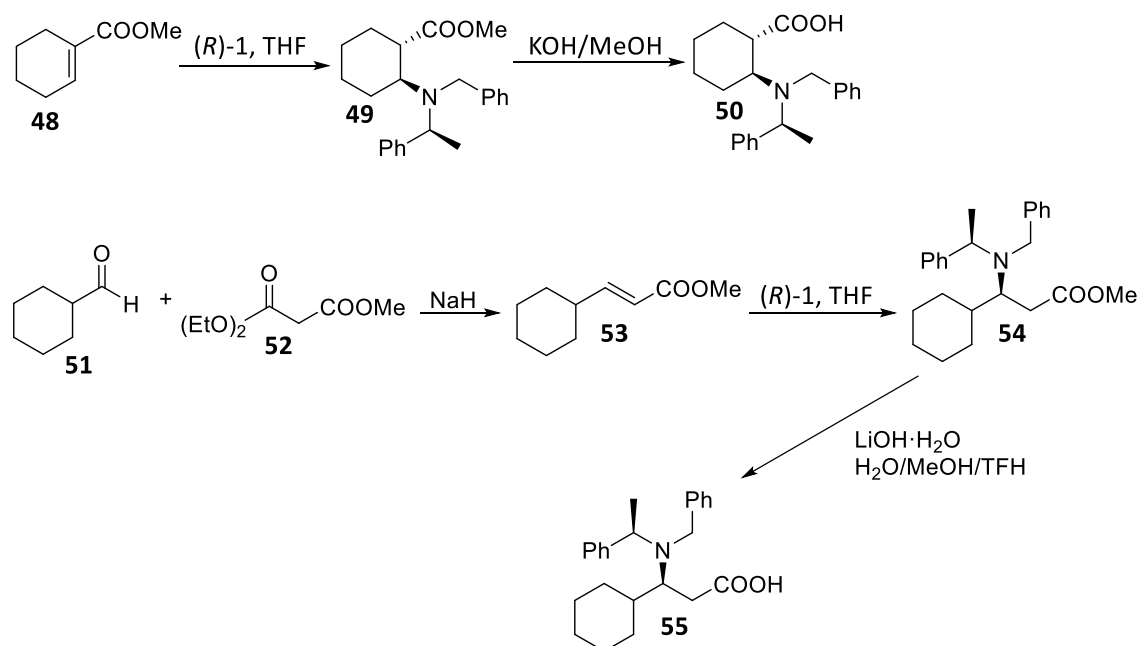


Figura 6.6: Espectro HMBC del compuesto 47.

En esta misma línea, se han sintetizado los siguientes β -aminoácidos en la aproximación a la síntesis de diferentes fenetilaminas. Se optimizará la reacción dominó de reordenamiento radicalario 1,4-fenílico con el objetivo de obtener los correspondientes derivados de fenetilaminas.



Esquema 6.2: Síntesis de β -aminoácidos precursores de fenetilaminas.

(1*R*,2*R*)-2-(bencil(*R*)-1-feniletil)amino)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (49)

Siguiendo el procedimiento estándar de adición de amiduros litio, se utilizan las siguientes cantidades: 60 g (4.29 mmol) de 48 y 10.00 mL de THF. Se obtiene el compuesto deseado 49 eluyendo con hex:AcOEt 98:2. Rendimiento: 41 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.35-6.92 (10H, m, H-Ar), 3.97-3.56 (2H, AB, NCHAHB), 3.85 (1H, m, CH(α)), 3.47(3H, s, COOCH₃), 2.61-2.47 (1, m, H-3), 2.38 (1H, m, H-2), 2.20-1.92 (2H, m, CH₂), 1.16 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, NCHCH₃), 1.31-0.92 (8H, m, CH₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.02 (C, COOMe), 144.39 (C_{ipso}), 142.29 (C_{ipso}), 128.16-126.39 (CH, C-Ar), 58.05 (CH, CH(α)), 56.31 (CH, C-3), 51.02 (CH₃, COOCH₃), 50.96 (CH₂, NCHAHB) 44.82 (CH, C-2), 28.99-20.92 (CH₂, C-4-7), 13.34 (CH₃, NCHCH₃).

Ácido (1*R*,2*R*)-2-(bencil (*R*)-1-feniletil)amino)ciclohexano-1-carboxílico (50)

En un balón de reacción se añaden 0.20 g de 49 y 20.00 mL de KOH/MeOH al 20 %. Se mantiene la reacción a reflujo con agitación constante durante un día. Transcurrido este tiempo, el crudo de reacción se arrastra con AcOEt a un embudo de decantación, donde se extrae tres veces con DCM, quedando la solución orgánica resultante que se lava varias veces con agua y una disolución saturada de NaCl. Se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y evapora el disolvente. El compuesto deseado 50 se eluye con hex/AcOEt 98:2 obteniéndose un rendimiento del 45 %.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.38-7.19 (10H, m, H-Ar), 4.09 (1H, c, *J* = 7.0 Hz, CH(α)), 3.90-3.81 (2H, AB, NCHAHB), 3.02 (1H, m, H-3), 2.30 (1H, dt, *J* = 13.2, 2.7 Hz, H-2), 1.54 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, NCHCH₃), 1.23-0.95 (8H, m, CH₂).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.54 (C, COOH), 139.56 (C_{ipso}), 135.67 (C_{ipso}), 129.55-127.67 (CH, C-Ar), 60.83 (CH, CH(α)). 58.4 (CH, C-3), 49.70 (CH₂, NCHAHB), 43.02 (CH, C-2), 28.64-25.42 (CH₂, C-4-7), 17.84 (CH₃, NCHCH₃).

(E)-3-ciclohexilacrilato de metilo (53)

En un matraz de reacción se añaden 360 mg (9 mmol) de NaH disperso sobre aceites minerales al 60%, 1.1 mL (1.26 g, 6 mmol) de 52 y 20 mL de THF. Se deja reaccionar con agitación durante 45 minutos a temperatura ambiente. Transcurrido ese tiempo se añaden 0.72 mL (667 mg, 6 mmol) de 51 y se deja reaccionar durante 24 horas. Una vez pasado este tiempo, el crudo se cromatografía y se obtiene el compuesto deseado 53 eluyendo con hex/AcOEt 95:5. Rendimiento: 64%.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.91 (1H dd, *J* = 15.8, 6.8 Hz, H-3), 5.76 (1H, ddd, *J* = 15.8, 1.5, 0.4 Hz, H-2), 3.72 (3H, d, *J* = 0.4 Hz, COOCH₃), 2.32–0.50 (11H, m).

(S)-3-(bencil(*R*)-1-feniletil)amino)-3-ciclohexil propanoato de metilo (54)

Se sigue el procedimiento general de adición de amiduros de litio con las siguientes cantidades: 1.97 g (9.4 mmol) de (*R*)-1, 651 mg (3,9 mmol) de 53 y 20 mL de THF. El crudo se cromatografía y se obtiene el compuesto deseado 54 eluyendo con hex:AcOEt 98:2. Rendimiento: 21%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.51-6.97 (10H, m, H-Ar), 3.79-3.72 (1H, m, CH(α)), 3.55 (3H, s, COOCH₃), 3.76-3.48 (2H, AB, NCHAHB), 3.30-3.21 (1H, m, H-3), 2.09-1.81 (2H, m, H-2), 1.77-0,84 (10H, m), 1.35 (3H, d, *J* = 7.1 Hz, NCHCH₃), 1.32 (1H, d, *J* = 3.3 Hz, H-4)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 173.77 (CO), 142.10 (C_{ipso}), 141.48 (C_{ipso}), 129.02-125.28 (CH-Ar), 57.73 (CH- CH(α)), 51.36 (CH, C-3), 51.25 (CH₂, NCH₂Ph), 42.55 (CH, C-4), 34.18 (CH₂), 31.15-21.44 (CH₂ cíclico), 20.20 (CH₃, COOCH₃), 13.60 (CH₃, NCHCH₃).

HRMS: Calculado para C₂₅H₃₃NO₂ (M + H)⁺: 380,2511; experimental: 380,2582.

Ácido (S)-3-(bencil(*R*)-1-feniletil)amino)-3-ciclohexil propanoico (55)

En un matraz de reacción se añaden 311 mg (0.82 mmol) de 54, 3 mL de THF, 3 mL de H₂O, 9 mL de MeOH y 345 mg (8.2 mmol) de LiOH·H₂O. Se mantiene la reacción a reflujo durante tres días. Una vez transcurrido este tiempo se lleva a un embudo de decantación y se extrae tres veces con DCM. La fase acuosa se lleva a pH=2 con una disolución de HCl 1 M y se extrae otras tres veces con DCM. Se seca sobre Na₂SO₄ se filtra y se evapora el disolvente. Se obtiene el compuesto 55 con un 38% de rendimiento.

CAPÍTULO 6: PUBLICACIÓN 2

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 7.72-6.87 (10H, m, H-Ar), 3.95 (1H, c, $J = 7.1$ Hz, CH(α)), 3.87-3.64 (2H, AB, NCHAHB), 3.29 (1H, m, H-3), 2.20 (2H, m, H-2), 1.88-1.51 (m, H-4), 1.46 (3H, d, $J = 7.0$ Hz, COOCH_3), 1.35-0.95 (m, 10H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 175.35 (C, CO), 143.12 (C_{ipso}), 142.56 (C_{ipso}), 129.25-127.67 (CH, C-Ar), 78.37 (CH, CH(α)), 59.26 (CH, NCH_2Ph), 41.51 (CH_2 , C-2), 39.90 (CH, C-4), 33.13-25.50 (CH_2 , cíclico), 18.09 (CH_3 , NCHCH_3).

HRMS: Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_2$ ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$: 388,2247; experimental: 388,2240.

CAPÍTULO 7: PUBLICACIÓN 3

Asymmetric Synthesis of 2,3,6-Trisubstituted Piperidines via Bayllis-Hillman Adducts and Lithium Amide Throughout Domino Reaction

Salgado, M. M.; Manchado, A.; Nieto, C. T.; Díez, D.; Garrido, N. M. Asymmetric Synthesis of 2,3,6-Trisubstituted Piperidines via Bayllis–Hillman Adducts and Lithium Amide through Domino Reaction. *Synlett* **2019**, 1–5.

<https://doi.org/10.1055/s-0039-1690990>.

Synlett

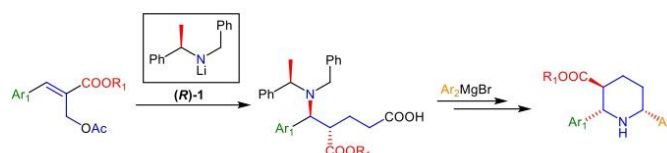
Letter / Cluster / New Tools

Asymmetric Synthesis of 2,3,6-Trisubstituted Piperidines via Bayllis-Hillman Adducts and Lithium Amide Throughout Domino Reaction

Mateo M. Salgado
Alejandro Manchado
Carlos T. Nieto
David Díez
Narciso M. Garrido

Departamento de Química Orgánica Universidad de Salamanca, Plaza de los Caídos S/N, Salamanca (Spain), 37008.

nmg@usal.es



Received:
Accepted:
Published online:
DOI:

Abstract A convenient asymmetric synthesis of methyl (2*S*,3*S*,6*R*)-6-(4-fluorophenyl)-2-(4-hydroxyphenyl) piperidine-3-carboxylate is described, starting from Bayllis-Hillman adducts. The route involves an allylic acetate rearrangement, a stereoselective Ireland-Claisen rearrangement and an asymmetric Michael addition, which provides a δ -amino acid derivative with full stereochemical control. A subsequent chemoselective transformation of one of the side-chain groups allows an effective cyclization leading to biologically interesting polysubstituted piperidines in which the 2,6-aryl groups could be attached sequentially.

Key words δ -amino acids, asymmetric synthesis, Michael addition, domino reaction, Ireland-Claisen rearrangement, Bayllis-Hillman adducts, piperidines, Weinred amide.

Introduction

Piperidine rings are very common in a lot of both natural and synthetic bioactive compounds, as this core presents interesting properties when it comes to pharmaceutical activity, such as glucose inhibitors, anticancer, antifungal, antibacterial, etc...¹ Thus, this piperidine ring is easily recognised in such interesting and biologically active compounds, such as cocaine, ecgonine or anhydroecgonine methyl ester (figure 1).² Also, 2,6-diarylsusbstituted piperidines are found to have interesting activities, such as pathogen killer, analgesic, anti-inflammatory, antibacterial (such as I Figure 1),³ CNS stimulatory or sedative, among others.⁴ On the other hand, fluorine compounds have been proved to show very important biological properties: interesting pKa, permeability or conformation constraint.⁵ This way, substituted piperidines including both fluorine and OH into their structure, such as II or III (figure 1), show very interesting properties when it comes to drug design and pharmacological research.⁶

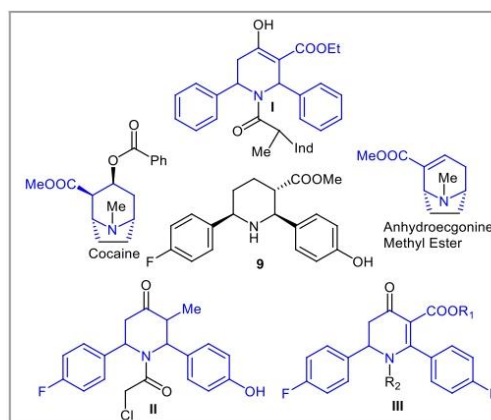


Figure 1 Polysubstituted piperidine compounds with important biological activities.

We have demonstrated the use of chiral lithium (α -methylbenzyl)benzylamide (**R**)- or (**S**)-**1** provoking different domino reaction. We first published chiral lithium amide to initiate the asymmetric conjugate addition cyclisation of nona-2,7-dienoate to generate chiral cyclohexane derivatives,⁷ and applied it to the synthesis of (1*R*,5*R*,9*R*)-2-azabicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylic acid (morphanic acid), with a morphan scaffold,^{7a} which was used in the synthesis of a new class of opioid receptor ligands.^{7b} We have shown later⁸ a novel domino reaction: allylic acetate rearrangement stereoselective Ireland-Claisen rearrangement and asymmetric Michael addition. A protocol starting from Bayllis–Hillman adducts I (Scheme 1) using chiral lithium amide (**R**)-**1** to afford δ -amino acids II, which can be transformed into piperidines III. This way, piperidin dicarboxylic acid as well as neuroquinine analogues, (+)-L-733,060 (+)-CP-99,994, were obtained from

Abstract A convenient asymmetric synthesis of methyl (2*S*,3*S*,6*R*)-6-(4-fluorophenyl)-2-(4-hydroxyphenyl) piperidine-3-carboxylate is described, starting from Baylis-Hillman adducts. The route involves an allylic acetate rearrangement, an stereoselective Ireland-Claisen rearrangement and an asymmetric Michael addition, which provides a δ -amino acid derivative with full stereochemical control. A subsequent chemoselective transformation of one of the side-chain groups allows an effective cyclization leading to biologically interesting polysubstituted piperidines in which the 2,6-aryl groups could be attached sequentially.

Key words δ -amino acids, asymmetric synthesis, Michael addition, domino reaction, Ireland-Claisen rearrangement, Bayllis-Hillman adducts, piperidines, Weinred amide.

Introduction

Piperidine rings are very common in a lot of both natural and synthetic bioactive compounds, as this core presents interesting properties when it comes to pharmaceutical activity, such as glucose inhibitors, anticancer, antifungal, antibacterial, etc...¹ Thus, this piperidine ring is easily recognised in such interesting and biologically active compounds, such as cocaine, ecgonine or anhydroecgonine methyl ester (figure 1).² Also, 2,6-diarylsubstituted piperidines are found to have interesting activities, such as pathogen killer, analgesic, anti-inflammatory, antibacterial (such as I Figure 1),³ CNS stimulatory or sedative, among others.⁴ On the other hand, fluorine compounds have been proved to show very important biological properties: interesting pKa, permeability or conformation constraint.⁵ This way, substituted piperidines including both fluorine and OH into their structure, such as II or III (figure 1), show very interesting properties when it comes to drug design and pharmacological research.⁶

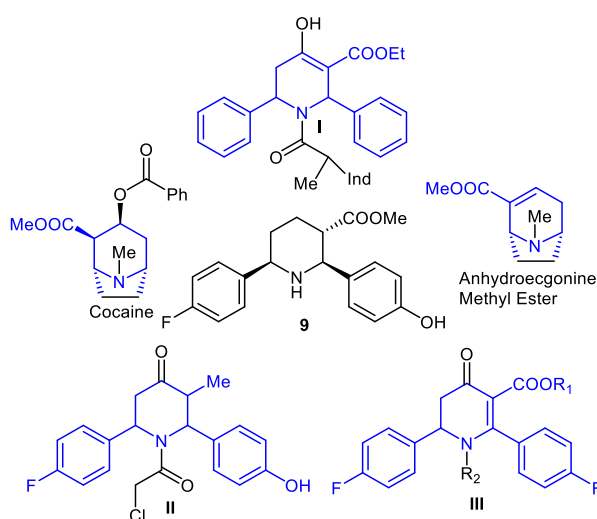
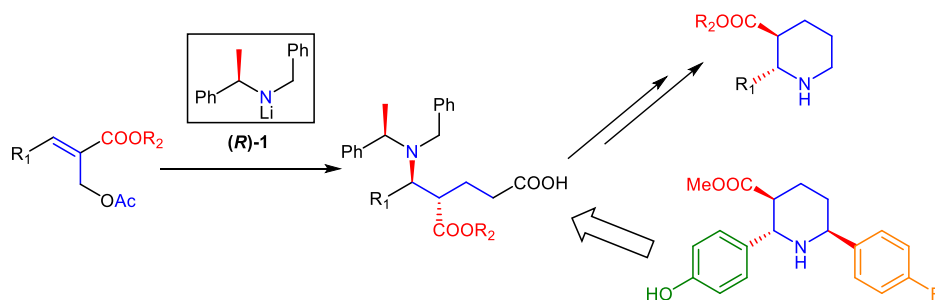


Figure 1 Polysubstituted piperidene compounds with important biological activities.

We have demonstrated the use of chiral lithium (α -methylbenzyl)benzylamide (**R**)- or (**S**)-**1** provoking different domino reaction. We first published chiral lithium amide to initiate the asymmetric conjugate addition cyclisation of nona-2,7-diendioate to generate chiral cyclohexane derivatives,⁷ and applied it to the synthesis of (1*R*,5*R*,9*R*)-2-azabicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylic acid (morphanic acid), with a morphan scaffold,^{7a} which was used in the synthesis of a new class of opioid receptor ligands.^{7b} We have shown later⁸ a novel domino reaction: allylic acetate rearrangement stereoselective Ireland-Claisen rearrangement and asymmetric Michael addition. A protocol starting from Baylis–Hillman adducts **I** (Scheme 1) using chiral lithium amide (**R**)-**1** to afford δ -aminoacids **II**, which can be transformed into piperidines **III**. This way, piperidin dicarboxylic acid as well as neuroquinine analogues, (+)-L-733,060 (+)-CP-99,994, were obtained from Ireland-Claisen rearrangement and Michael addition.^{7c,8,9} Such interesting compounds were able to be obtained starting from cinnamaldehyde and methyl crotonate, in which the cinnamaldehyde double bond is a masked carboxylic functionality.

Herein following the aforementioned domino reaction, we report the synthesis of 2,3,6-trisubstituted piperidines from Bayllis-Hillman adduct **3** and chiral lithium amide (**R**)-**1**. Scheme 1 shows main steps in the synthesis of these interesting compounds with 2,6-diaryl-3-trisubstituted piperidin core, opening this way diversity by sequential incorporation of the *p*-phenyl-substituted groups over C-2 and C-6. It is known the synthesis of related compounds (**I**, **II**, **III**) usually by multicomponent reactions allowing usually symmetry derivatives, and as a mixture of regioisomers and diastereomers.

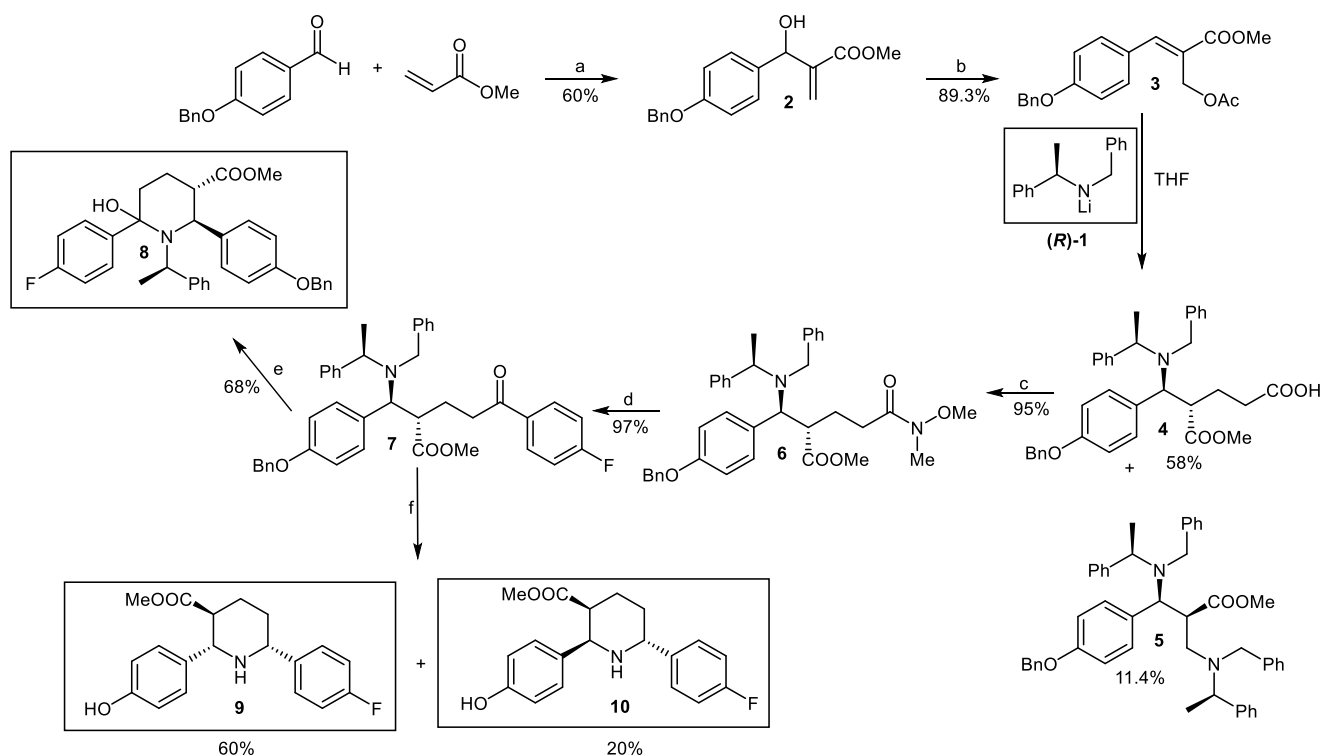


Scheme 1 Retrosynthetic pathway toward the synthesis of 2,3-disubstituted and 2,3,6-trisubstituted piperidines.

Results and Discussions

Our synthetic methodology starts with the Baylis-Hillman adduct **2** from methyl crotonate and *p*-benzyloxy benzaldehyde as the benzyloxy group is a potential OH group in the fourth position of the aryl group, so important compound shown at the introduction could be easily synthesized paving the way to great diversity. Following the highly known methodology with DABCO,¹⁰ it is able to obtain the adduct **2** which, with acetic anhydride and pyridine through an allylic acetate rearrangement, evolves to acetate **3**. Davies *et al* have published a comprehensive review concerning the development, scope and applications of the conjugate additions of enantiomerically pure lithium amides (which act as chiral ammonia equivalents) in 2005¹¹ and an update covering 2005–2011 was published in 2012.¹² Also, a further update have been published recently.¹³

As previously shown by our research group, chirality is induced by the reaction of **3** with the chiral amine (**R**)-**1**.^{7a,7d,8,9,12} This way, we obtain the δ -amino acid **4** and the diaddition adduct **5** using sequential addition of *n*-butyllithium to (**R**)-**1** and then adding the acetate **3**. Such interesting characteristic of the addition of (**R**)-**1**, which have been underlined the mechanism and established under no doubt the stereochemistry of the newly formed stereocenters by the X-Ray of some derivatives,^{8c} are widely documented in literature. Then, the δ -amino acid **4** is treated with *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride, under typical peptide bond formation conditions, in order to obtain the amide **6**, so then it can be treated with (4-fluorophenyl)magnesium bromide, due to the interesting properties of fluorine mentioned above, yielding the diaryl compound **7**. Usual hydrogen reaction treating the trisubstituted tribenzyl derivative **7** with Pd/C in acetic media provides the hydroxypiperidine **8** by monodebenzylation of the nitrogen and further condensation with the carbon from the carbonyl group. On the other hand, when treating **7** under reductive conditions with ammonium formate under Pd/C conditions, both 2,6-diaryl-3-trisubstituted (2*S*,3*S*,6*R*)-**9** and (2*S*,3*S*,6*S*)-**10** piperidines are obtained. The relative stereochemistry could be determined by the coupling constants of H2 (3.94, d, *J*= 10.2 Hz, 1H), H3 (2.71, ddd, *J*= 3.8, 10.1, 12.3 Hz, 1H) and H6 (3.85, dd, *J*= 2.4, 11.3 Hz, 1H) for (2*S*,3*S*,6*R*)-**9**. This way, the *J* values from (2*S*,3*S*,6*R*)-**9** (*J*_{2,3}= 10.1 Hz and *J*_{6,5ax}= 11.3 Hz) indicate that all groups are equatorially located withing the piperidin ring as an axial coupling constant for the three protons is found, proving that the only group in equatorial disposition is the *p*-fluorophenyl, as the H6 shows an axial coupling constant (*J*_{6,5ax}= 10.1 Hz). For (2*S*,3*S*,6*S*)-**10**, H2, H3 and H6 indicate that the preferable conformation is when C2 and C3 groups are axial (4.1, broad s, 1H, H-2 and 2.92, broad s, 1H, H-3) and the group over C6 is equatorial (3.85, dd, *J*= 10.1 and 2.2 Hz, 1H).



Scheme 2 Synthetic procedure for the obtention of polisubstituted piperidines. Reagent and conditions: a) DABCO, Phenol; b) Ac₂O, py; c) HNMeOMe·HCl, EDCI, 1-BTOH, Et₃N, DMF; d) (4-fluorophenyl)magnesium bromide, THF; e) H₂, Pd/C, AcOH; f) NH₄COOH, Pd/C, MeOH.

The imine **IV**, presents an allylic A^{1,2} interaction between the nitrogen electron pair and Ar₁ and an allylic A^{1,3} between Ar₁ and Ar₂ provoking the change of conformation to **V**, which induces the partial axial conformation of Ar₁, preventing the hydrogenation through the cis-face and promoting the hydrogen to enter through the opposite side, which evolves to compound **8** after the double bond hydrogenation. This way, the compound in which both aryl groups are in cis-position is the most favourable. This kind of changing conformation is highly explained in the synthesis of (2*S*,3*S*, α *R*)-methyl-2-formyl-6-oxo-1-(*N*- α -methylbenzyl)-piperidin-3-carboxylate, carried out by our research group, in which the phenyl group is placed in an axial position due to this allylic interaction. Similarly in an *N*-acyl-2,6-diphenyl-3-ethoxycarbonyl-tetrahydropyridin-4-ol derivative, the A^{1,3} allylic strain between phenyl and carbonyl groups place the two phenyl in axial disposition in a boat like conformation.³

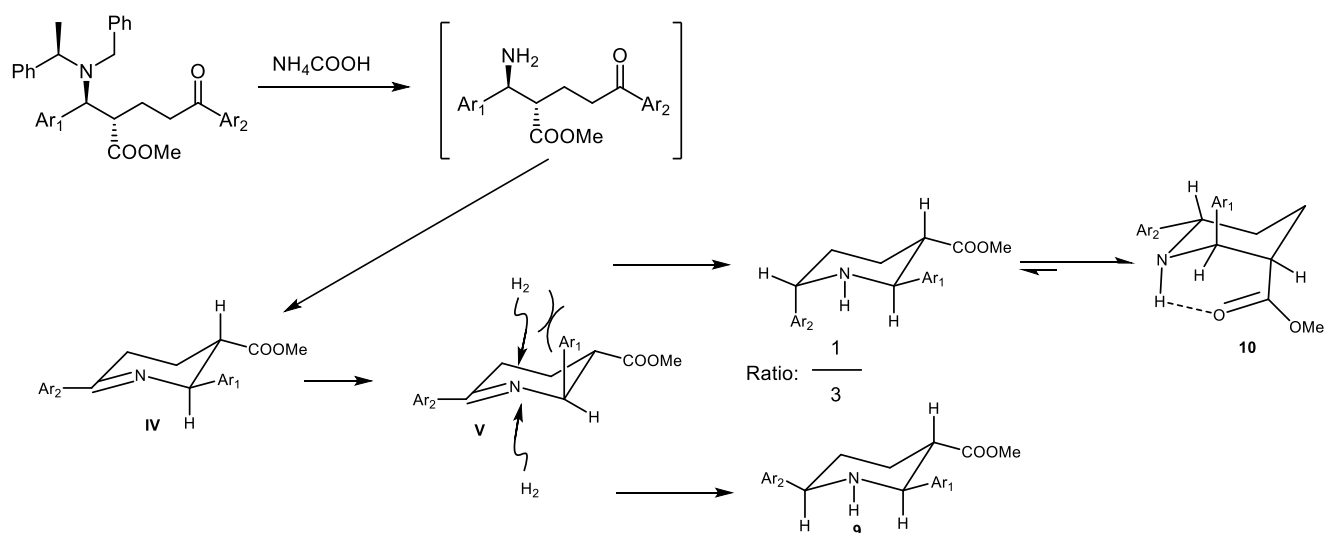


Figure 4 Mechanistic explanation of hydrogenation of our 6-member ring containing an imine.

Conclusions

In conclusion, by using the *p*-benzyloxy benzaldehyde Baylis–Hillman adduct in an efficient domino reaction: allylic acetate rearrangement, stereoselective Ireland-Claisen rearrangement and asymmetric Michael addition, we obtained ready access to δ -amino acids **4**, which incorporates a masked hydroxyl group, from which biological trisubstituted piperidine (2*S*,3*S*,6*R*)-**9** and (2*S*,3*S*,6*S*)-**10** were synthesized in three steps in 39% overall yield with ready access to the asymmetric synthesis of these derivatives that have been used for different groups to look for their activities in the racemic version of them. The key step of the synthesis is the formation of Weinreb amide previous to magnesium reagent addition to get the ketone which, under multiple step debenylation, condensation and reduction, provides the titled compounds. Importantly, the analogue series of reactions using the enantiomer of lithium amide (**S**)-**1** in the domino reaction step will allow simple access to the enantiomer of the aforementioned compounds in 72% yields and 3:1 ratio. When it comes to imine hydrogenation, literature and conformational studies have shown the preferential face through which the hydrogenation is produced, explaining the stereochemistry of the new synthesized piperidines. Taking into account the multifunctionality presented in the aryl derivatives (2*S*,3*S*,6*R*)-**9** and (2*S*,3*S*,6*S*)-**10**, further work is currently underway in our laboratory to develop different trisubstituted piperidine derivatives incorporating interesting group affecting important biological properties such as: permeability, pK_a and conformational constrain of the substrates.

Funding Information

We are indebted to Junta de Castilla y León and FSE for financial support and Spanish MEC, as well as to Universidad de Salamanca.

Acknowledgment

The authors thank also support from Servicios de la Universidad de Salamanca: A.M. Lithgow for the NMR spectra and César Raposo for the mass spectra.

Supporting Information

Supporting information for this article is available online at <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690990>.

References and Notes

- (1) (a) Mochizuki, A.; Nakamoto, Y.; Naito, H.; Uoto, K.; Ohta, T. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2008**, *18*, 782. (b) Kasturi, S. P.; Surarapu, S.; Uppalanchi, S.; Dwivedi, S.; Yogeewari, P.; Sigalapalli, D. K.; Bathini, N. B.; Ethiraj, K. S.; Anireddy, J. S. *European journal of medicinal chemistry* **2018**, *150*, 39. (c) Reddy, C. R.; Latha, B.; Warudikar, K.; Singarapu, K. K. *Organic & biomolecular chemistry* **2016**, *14*, 251. (d) Reddy, C. R.; Ramesh, P.; Latha, B. *Synlett* **2017**, *13*, 481. (e) Li, Y. J.; Hou, C. C.; Chang, K. C. *European Journal of Organic Chemistry* **2015**, *2015*, 1659.
- (2) (a) Ghorai, M. K.; Halder, S.; Das, R. K. *The Journal of organic chemistry* **2010**, *75*, 7061. (b) Gautam, L. N.; Su, Y.; Akhmedov, N. G.; Petersen, J. L.; Shi, X. *Organic & biomolecular chemistry* **2014**, *12*, 6384.
- (3) Aridoss, G.; Amirthaganesan, S.; Jeong, Y. T. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2010**, *20*, 2242.
- (4) (a) Rameshkumar, N.; Veena, A.; Ilavarasan, R.; Adiraj, M.; Shanmugapandiyar, P.; Sridhar, S. K. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* **2003**, *26*, 188. (b) Aridoss, G.; Amirthaganesan, S.; Kumar, N. A.; Kim, J. T.; Lim, K. T.; Kabilan, S.; Jeong, Y. T. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2008**, *18*, 6542. (c) Anand, P. S.; Sethukumar, A.; Kumar, C. U.; Krishnasamy, K.; Senthana, S.; Manikandan, G.; Prakasam, B. A. *Chemical Data Collections* **2019**, *21*, 100216. (d) Khan, M. M.; Khan, S.; Iqbal, S. *RSC Advances* **2016**, *6*, 42045.
- (5) (a) Koh, M. J.; Nguyen, T. T.; Zhang, H.; Schrock, R. R.; Hoveyda, A. H. *Nature* **2016**, *531*, 459. (b) Tredwell, M. *Synlett* **2019**. (c) Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *Journal of medicinal chemistry* **2015**, *58*, 8315.
- (6) Tripathi, P.; Tripathi, A. C.; Chawla, V.; Saraf, S. K. *European journal of medicinal chemistry* **2014**, *82*, 439.
- (7) (a) Rubia, A. G.; Salgado, M. M.; Nieto, C. T.; Manchado, A.; Díez, D.; Sanz, F.; Garrido, N. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 1394. (b) Nieto, C. T.; Gonzalez-Nunez, V.; Rodríguez, R. E.; Díez, D.; Garrido, N. M. *European journal of medicinal chemistry* **2015**, *101*, 150. (c) Garrido, N. M.; Nieto, C. T.; Díez, D. *Synlett* **2013**, *24*, 169. (d) Garrido, N. M.; Díez, D.; Domínguez, S. H.; García, M.; Sánchez, M. R.; Davies, S. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2183.

- (8) (a) Garrido, N. M.; Sánchez, M. R.; Díez, D.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 872. (b) Garrido, N. M.; Garcia, M.; Sanchez, M. R.; Diez, D.; Urones, J. G. *Synlett* **2010**, *2010*, 387. (c) Garrido, N. M.; Garcia, M.; Diez, D.; Sanchez, M. R.; Sanz, F.; Urones, J. G. *Organic letters* **2008**, *10*, 1687.
- (9) Garrido, N. M.; Rubia, A. G.; Nieto, C.; Díez, D. *Synlett* **2010**, *2010*, 587.
- (10) Mason, P. H.; Emslie, N. D. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12001.
- (11) Davies, S. G.; Smith, A. D.; Price, P. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2833.
- (12) Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1111.
- (13) Davies, S. G.; Fletcher, A. M.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 1842.

CAPÍTULO 8: PUBLICACIÓN 4

Multicomponent Domino Reaction in the Asymmetric Synthesis of Cyclopentan[c]pyran Core of Iridoid Natural Products.



Manchado, A.; Ramos, V. E.; Díez, D.; Garrido, N. M. Multicomponent Domino Reaction in the Asymmetric Synthesis of Cyclopentan[c]Pyran Core of Iridoid Natural Products. *Molecules* **2020**, *25* (6).

<https://doi.org/10.3390/molecules25061308>.



Article

Multicomponent Domino Reaction in the Asymmetric Synthesis of Cyclopentan[c]pyran Core of Iridoid Natural Products

Alejandro Manchado, Victoria Elena Ramos, David Díez  and Narciso M. Garrido * 

Dpto. de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad de Salamanca, Plaza de los Caídos 1-5, 37008 Salamanca, Spain; alex92mc@usal.es (A.M.); velenaramos@yahoo.com (V.E.R.); ddm@usal.es (D.D.)

* Correspondence: nmg@usal.es; Tel.: +34-6665-89065; Fax: +34-9232-94574

Received: 13 February 2020; Accepted: 8 March 2020; Published: 13 March 2020



Abstract: The asymmetric synthesis of a compound with the cyclopentan[c]pyran core of iridoid natural products in four steps and 40% overall yield is reported. Our methodology includes a one-pot tandem domino reaction which provides a trisubstituted cyclopentane with five new completely determined stereocenters, which were determined through 2D homo and heteronuclear NMR and n.O.e. experiments on different compounds specially designed for this purpose, such as a dioxane obtained from a diol. Due to their pharmaceutical properties, including sedative, analgesic, anti-inflammatory, CNS depressor or anti-conceptive effects, this methodology to produce the abovementioned iridoid derivatives, is an interesting strategy in terms of new drug discovery as well as pharmaceutical development.

Keywords: chiral lithium amide; asymmetric aza-Michael addition; asymmetric domino reaction; multicomponent reaction; cyclopentan[c]pyran; iridoid; nepetalactone

1. Introduction

Iridoids are a very extensive family of secondary metabolites. They are found in both terrestrial and marine flora and fauna [1–3]. Although usually found in their glucoside form, free iridoids as well as secoiridoids are also abundant in Nature. As free iridoids, they are precursors of biologically active alkaloids and several studies have demonstrated their interesting pharmaceutical properties, as hematoprotective or *N*-oxide inhibitor agents [4–6]. As glycosides, they are commonly found in plants, such as in the genus *Nepeta*, and, since they are structurally cyclopentane pyran monoterpenoids, they represent a link between terpenes and alkaloids [7]. Recent studies also suggest they are cell proliferation inhibitors, opening an interesting window into cancer treatment [8,9] as well as viral protein P (Vpr) inhibition [10]. Finally, as secoiridoids, they possess lots of biological activities such as antioxidant, anti-inflammatory, or anti-atherogenic properties, among others [11–13]. This family of compounds has also been extensively used in folk medicine plant treatments, all around the globe, as a remedy against coughs, wounds or skin disorders, as well as bitter tonics, antipyretics or sedatives [14,15].

The genus *Nepeta*, with its bigger diversity located in the Mediterranean area, have demonstrated, in recent studies, that some extracts from different plants possess very interesting therapeutic properties, such as anti-inflammatory or analgesic effects, due to the abundant presence of nepetalactone derivatives [16,17]. This opens a promising researching area, since morphine use, nowadays, is responsible a lot of dependency and deaths. Also, recent studies have demonstrated the high diversity of pharmacological properties of nepetalactone compounds [8,18,19]. They show both sedative and analgesic properties, as well as anti-inflammatory and CNS depressor effects, as new studies suggest

Abstract: The asymmetric synthesis of a compound with the cyclopentan[c]pyran core of iridoid natural products in four steps and 40% overall yield is reported. Our methodology includes a one-pot tandem domino reaction which provides a trisubstituted cyclopentane with five new completely determined stereocenters, which were determined through 2D homo and heteronuclear NMR and n.O.e. experiments on different compounds specially designed for this purpose, such as a dioxane obtained from a diol. Due to their pharmaceutical properties, including sedative, analgesic, anti-inflammatory, CNS depressor or anti-conceptive effects, this methodology to produce the abovementioned iridoid derivatives, is an interesting strategy in terms of new drug discovery as well as pharmaceutical development.

Keywords: chiral lithium amide; asymmetric aza-Michael addition; asymmetric domino reaction; multicomponent reaction; cyclopentan[c]pyran; iridoid; nepetalactone.

1. Introduction

Iridoids are a very extensive family of secondary metabolites. They are found in both terrestrial and marine flora and fauna [1–3]. Although usually found in their glucoside form, free iridoids as well as secoiridoids are also abundant in Nature. As free iridoids, they are precursors of biologically active alkaloids and several studies have demonstrated their interesting pharmaceutical properties, as hematoprotective or *N*-oxide inhibitor agents [4–6]. As glycosides, they are commonly found in plants, such as in the genus *Nepeta*, and, since they are structurally cyclopentane pyran monoterpenoids, they represent a link between terpenes and alkaloids [7]. Recent studies also suggest they are cell proliferation inhibitors, opening an interesting window into cancer treatment [8,9] as well as viral protein P (Vpr) inhibition [10]. Finally, as secoiridoids, they possess lots of biological activities such as antioxidant, anti-inflammatory, or anti-atherogenic properties, among others [11–13]. This family of compounds has also been extensively used in folk medicine plant treatments, all around the globe, as a remedy against coughs, wounds or skin disorders, as well as bitter tonics, antipyretics or sedatives [14,15].

The genus *Nepeta*, with its bigger diversity located in the Mediterranean area, have demonstrated, in recent studies, that some extracts from different plants possess very interesting therapeutic properties, such as anti-inflammatory or analgesic effects, due to the abundant presence of nepetalactone derivatives [16,17]. This opens a promising researching area, since morphine use, nowadays, is responsible a lot of dependency and deaths. Also, recent studies have demonstrated the high diversity of pharmacological properties of nepetalactone compounds [8,18,19]. They show both sedative and analgesic properties, as well as anti-inflammatory and CNS depressor effects, as new studies suggest this kind of compound is able to pass through the blood brain barrier [16]. Plus, recent studies have demonstrated nepetalactone derivatives present anticonceptive activity as well as insect repellent ability [19–22].

We have developed an asymmetric synthesis-based route, which enabled us to obtain the $4\beta,4a\alpha,7\alpha,7a\alpha$ -dihydronepetalactone analogue **26** (Figure 1,) in very good yield while controlling all chiral centers. This compound is an advanced intermediate towards nepetalactone and iridoid skeletons which have been demonstrated to possess very interesting analgesic properties. Some examples of nepetalactones and iridoids accessible using our methodology are illustrated in Figure 1, where the relevance of the recently isolated secoiridoid **I** from *Fraxinus americana* L.[23] with an identical cyclopentane core can be mentioned, highlighting the importance of **26** for its synthesis [23–25].

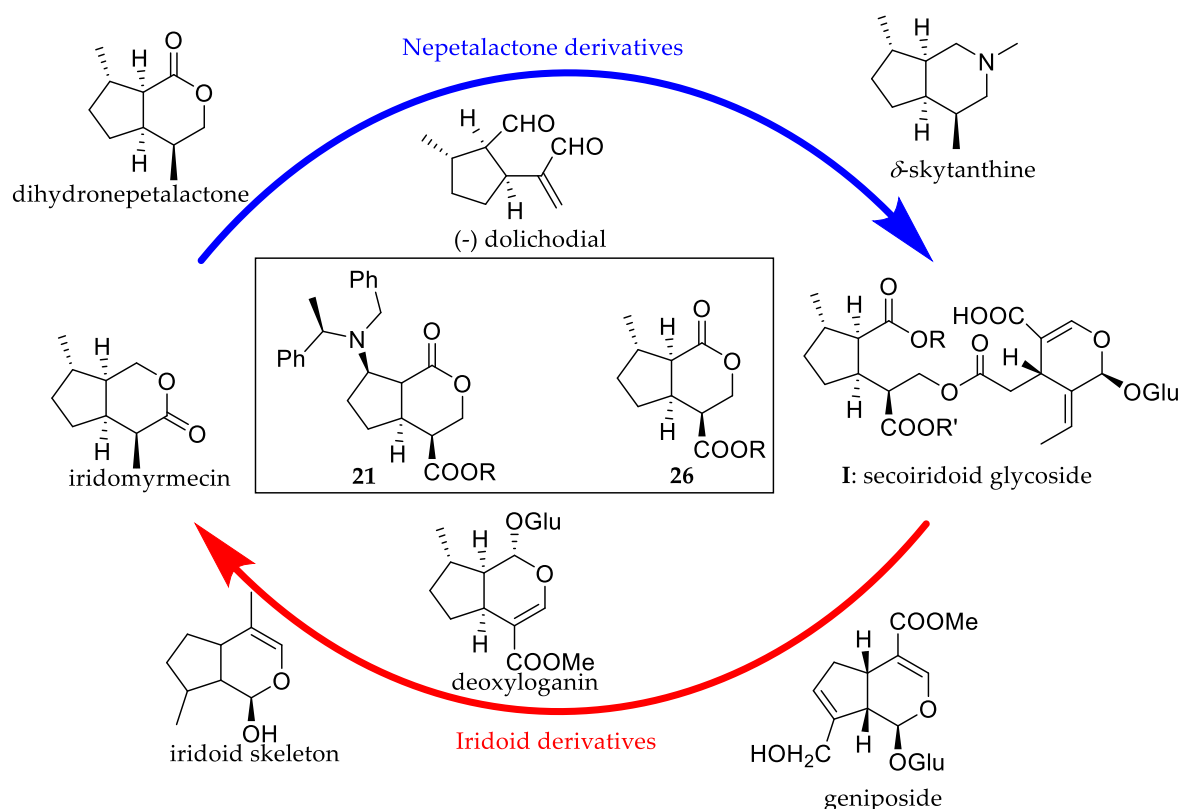
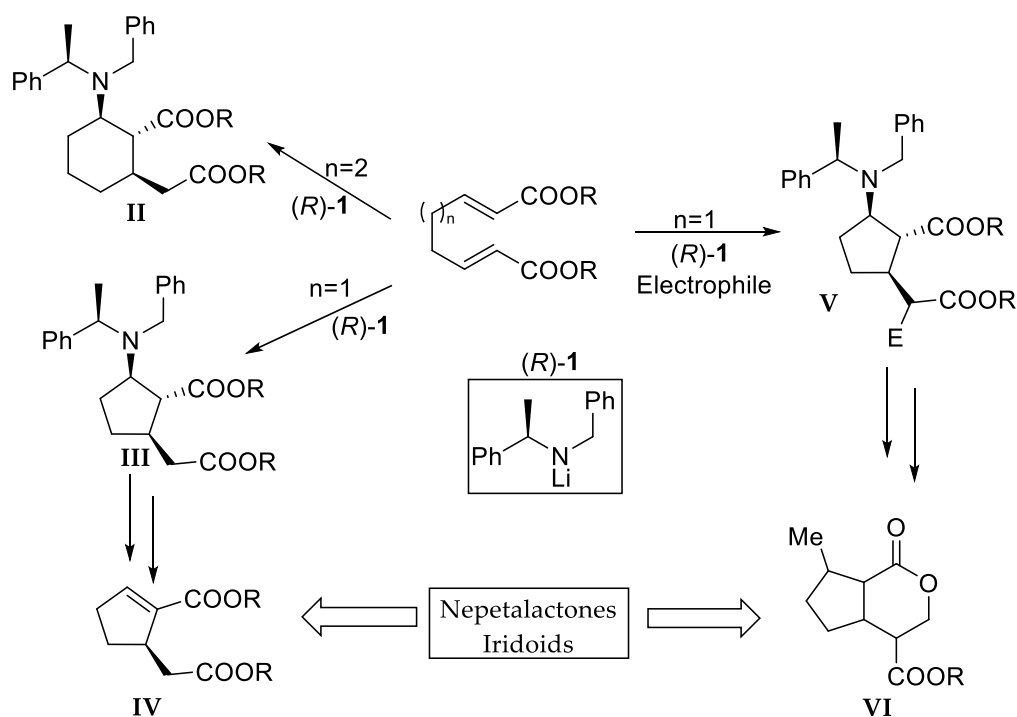


Figure 1. Some main nepetalactone and iridoid skeletons.

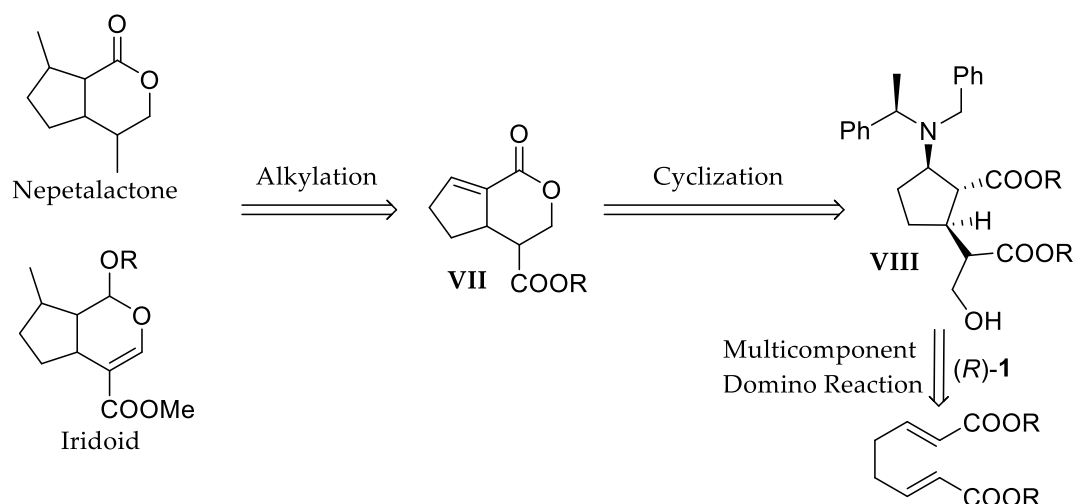
Davies et al. have published a comprehensive review concerning the development, scope and applications of the conjugate additions of enantiomerically pure lithium amides (which act as chiral ammonia equivalents) in 2005, and an update covering 2005–2011 was published in 2012. A further update was recently published in 2017 [26–28], dealing with all the characteristics of the asymmetric addition, and recently, we have published a chapter describing methods for the synthesis of lithium amides and their applications in C-N and C-C bond formation reactions, including stereoselective transformations [29].

We have demonstrated the use of chiral lithium (α -methylbenzyl)benzamide (*R*)- or (*S*)-**1** in different domino reactions. We first published that a chiral lithium amide could initiate an asymmetric conjugate addition cyclization of nona-2,7-diendioate to generate chiral cyclohexane derivatives (Scheme 1, II) [30–33], and applied it to the synthesis of (1*R*,5*R*,9*R*)-2-azabicyclo-[3.3.1]nonane-9-carboxylic acid (morphanic acid), with a morphan scaffold [34], which was used in the synthesis of a new class of opioid receptor ligands [32]. In the same way, when octa-2,6-diendioate was used we stereoselectively obtained the 2-

amino-5-carboxy-methyl-cyclopentane-1-carboxylate skeleton (Scheme 1, **III**) [35–37], and applied it to the synthesis of (*R*) and (*S*)-methyl(-methoxycarbonylcyclopent-2-enyl)acetate **IV** and (*R*)- and (*S*)-2-(2-hydroxymethyl-cyclopent-2-enyl)ethanol, useful homochiral synthons for monoterpenes [35] and to the asymmetric synthesis of all the stereoisomers of 2-amino-5-carboxymethyl-cyclopentane-1-carboxylic acid [36]. We have later shown a novel domino reaction: allylic acetate rearrangement stereoselective Ireland-Claisen rearrangement and asymmetric Michael addition [38–41]. A protocol starting from Baylis–Hillman adducts using chiral lithium amide (*R*)-**1** to afford δ -aminoacids, which can be transformed into piperidines [40] Furthermore we get ready access to phenethylamines from (*N*- α -methylbenzyl)-*N*-benzyl β -aminoacids obtained by Michael addition of (*R*)-**1** to α - β -unsaturated ester, by domino reaction initiated in a Barton decarboxylation followed by a 1,4-phenyl radical rearrangement (1,4-PhRR) [42].



Scheme 1. Previous and current studies of domino reactions.



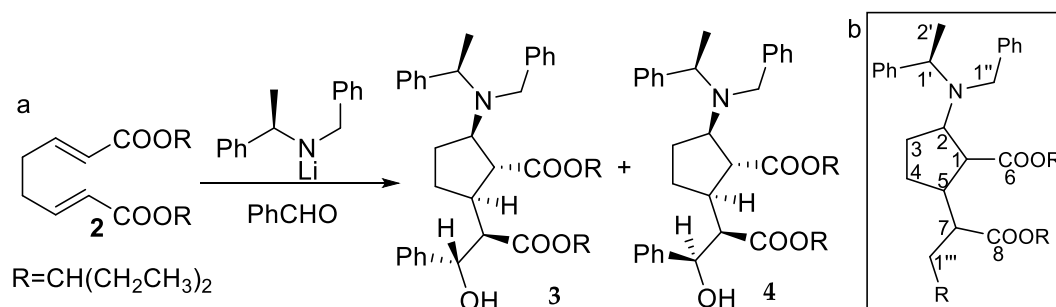
Scheme 2. Retrosyntheses of nepetalactones and iridoids from octadiendioate.

Herein, as shown in retrosynthetic Scheme 2, following the aforementioned domino reaction access to cyclopentane derivatives, now in a three-component version, we report the synthesis of highly functionalized cyclopentanes **VIII** with total stereocontrol of the four new stereocenters generated in one-pot and their application via cyclization (**VII**) to the synthesis of important derivatives from the point of view of their pharmaceutical activities, such as nepetalactones and iridoids.

2. Results and Discussion

2.1. Domino and Tandem Reaction with Benzaldehyde.

Cyclopentane derivative **III** has been synthesized, as already mentioned, by adding (*R*)-**1** to **2** without a subsequent electrophile addition [35–37]. We wanted to introduce an additional carbon atom in the α -position of the alkoxy carbonylmethyl group, so an electrophile was necessary after performing the abovementioned domino reaction in a tandem multicomponent reaction protocol. Thus, we decided initially to use benzaldehyde as electrophile so the reaction scope, as well as the stereochemistry of the two new generated stereocenters, could be studied.



Scheme 3. (a) Multicomponent domino reaction towards **3** and **4**. (b) Numbering used for these compounds.

When the addition of (*R*)-**1** (1.6 eq) to di-3-pentyl octa-2,6-diendioate is performed at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and then after one hour, benzaldehyde is added and the reaction allowed to reach room temperature, a mixture from which alcohol **3** (23%) and the C-1''' epimer **4** (45%) (Scheme 3b, showing the numbering of these derivatives) are isolated by column chromatography. The 3-pentyl ester was chosen as it largely prevents the 1,2 addition reactions of the lithium amide to the ester (methyl) group, leading to the corresponding amide and, at the same time, it is easy to hydrolyze under basic conditions. In addition, with the pentyl ester in the domino reaction to obtain the cyclic compound **III**, we have observed an increase in d.r.: 92:8 vs. 91:9 when using the methyl ester [36].

The results of the ^1H - ^{13}C heteronuclear correlation experiments at one and several bonds (normal and long range HMQC and HMBC), shown in Table 1 and in supporting information, allow to corroborate their structure and the full assignment of the ^1H - and ^{13}C -NMR data.

The observed n.O.e (Figure 2a) between H2 and H5 for these compounds and the coupling constant in **4** for H1 at 3.23 ppm (dd, $J = 10.1$ and 9.3 Hz) confirm the predicted *trans, trans*- trisubstituted cyclopentane ring. Compounds **3** and **4** show very similar ^1H and ^{13}C data according to the C1''' different configuration, but full stereochemical characterization was possible by chemical transformations and spectroscopic analysis, as it will be detailed later.

Once the stereochemistry of all stereocenters of **3** and **4** was known (*vide infra*), it was possible to explain the experimental observations, such as the *J* of the hydroxyl hydrogen at 3.92 ppm (d, *J* = 9.1) and H1''' at 4.87 ppm (dd, *J* = 9.1 and 3.7 Hz) in **3** and 3.04 ppm (d, *J* = 3.5 Hz); 4.64 ppm (dd, *J* = 10.0 and 3.5 Hz) respectively for **4**.

CARBON	Observed ¹ H (δ)			Observed ¹ H (δ)			Observed ¹ H (δ)		
	δC/ppm	One Bond Correlation	Observed Long Range Correlation	δC/ppm	One Bond Correlation	Observed Long Range Correlation	δC/ppm	One Bond Correlation	Observed Long Range Correlation
1	50.0	3.23, dd, 10.1, 9.3	2, 3, 4, 5, 7	45.1	2.24, m	2	53.0	2.73, t, 9.1	5, 3
2	65.1	3.56, ddd, 9.9, 8.2, 8.2	1, 1', 1'', 3, 4	60.7	2.84, m	1, 1', 3	65.1	3.55, m	1, 1', 3
3	26.6	1.75, m	4	25.7	1.64, m	4	27.1	1.65, m	4
4	28.8	1.55, m	2	28.5	1.75, m	5	30.3	1.75, m	5
5	40.0	2.74, m	1, 3, 4, 7	36.1	2.84, m	1''	39.8	1.80, m	1
6	177.4		1, 2	64.7	3.55, m	2	176.6	2.27, m	1, 2
7	56.5	2.87, dd, 10.0, 3.8	1, 5, OH	57.2	3.44, m	1''	50.6	2.29, m	1
8	172.0		5, 7	173.0	2.83, m	7	63.4	3.51, d, 4.5	5, 7
1'	57.2	3.90, q, 6.8	1'', 2', H _{Ar}	55.4	3.94, q, 6.8	1'', 2'	58.0	3.90, q, 6.8	1'', 2'
2'	15.1	1.28, d, 6.8	1'	12.4	1.38, d, 6.8	1'	15.1	1.34, d, 6.8	1'
1''	49.9	3.85, d, 14.4	H _{Ar} , 1'	50.1	3.91, d, 14.4	H _{Ar} , 1', 2	50.0	3.69, d, 14.6	H _{Ar} , 1', 2
1'''	73.3	3.67, d, 14.4	H _{Ar} , 7	73.3	3.58, d, 14.4	H _{Ar} , 7	75.6	3.77, d, 14.6	8
-CH(CH₂CH₃)₂	77.4	4.67, q, 6.0	CH ₂ , CH ₃	76.8	4.58, q, 6.0	CH ₂ , CH ₃	77.0	4.58, q, 5.9	CH ₂ , CH ₃
	77.1	4.44, q, 6.0							
	25.4	1.08, m							
-CH(CH₂CH₃)₂	25.2	1.35, m	CH ₃	25.3	1.38, m	CH ₃	24.8	1.35, m	CH ₃
	25.0	1.64, m		25.4	1.13, m		25.1	1.41, m	
	24.5	1.75, m							
	9.4	1.00, t, 7.5							
-CH(CH₂CH₃)₂	9.2	0.98, t, 7.5	CH ₂	8.6	0.37, t, 7.5	CH ₂	9.0	0.83, t, 7.6	CH ₂
	9.0	0.73, t, 7.5		9.7	0.78, t, 7.5		9.2	0.89, t, 7.6	
	8.6	0.32, t, 7.5							
OH		3.04, d, 3.5							

Table 1. One bond and long-range 2D 1H-13C correlation for compounds **4**, **5** and **6**.

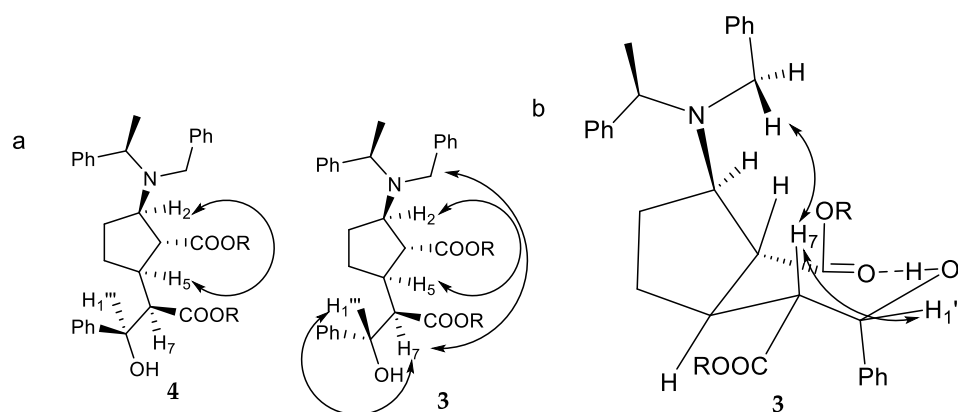
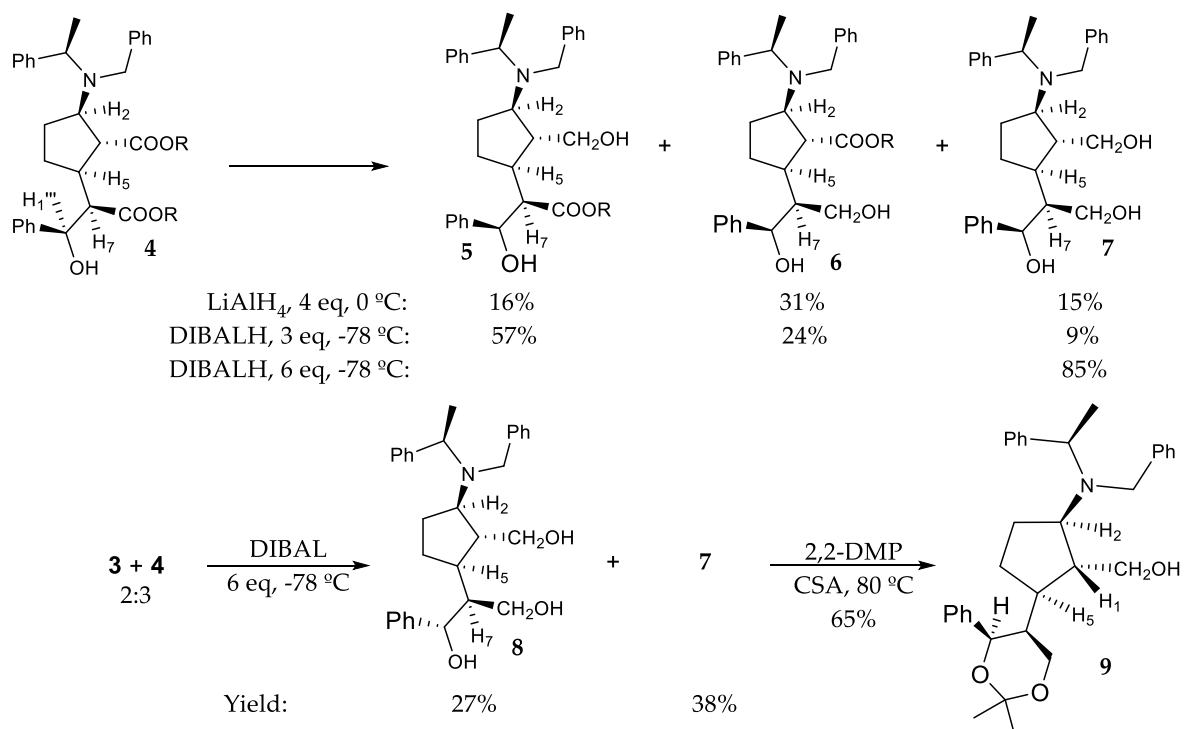


Figure 2. (a) ^1H NMR stereochemical analysis of major and minor diastereoisomers **4** and **3**. (b) Proposed intramolecular H-bond for **3**.

The n.O.e with H1 by saturation of H7 and a hydrogen of the benzyl C2' in **3** allowed us to conclude the existence of a hydrogen bridge in a cyclooctane system formed between the hydroxyl group and the C6 carbonyl as shown in Figure 2b. These observations could be used for the stereochemical determination of the centers generated in the aldol condensations of these systems.

Then, different reductions were performed as shown in Scheme 4. When **4** was treated both with LiAlH_4 (2 eq.) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and with DIBALH (3 eq.) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$; **5**, **6** and the triol **7** were obtained. HMQC and HMBC studies (Table 1) show correlation between H7 and C-8 ester in diol **5**, and correlations between C-6 and H1 and H2 in **6**. Thus, suggesting that the formation of the proposed hydrogen bond (Figure 2b) is favorable at low temperatures, because of both entropic contributions and the Boltzmann distribution, and, therefore, favors the reduction of the C6 ester and, additionally, because of the C-8 ester within this structure is blocked by the phenyl and cyclopentyl groups, bringing on the formation of **5**.



Scheme 4. Reduction reactions of **3** and **4** epimers and dioxane **9** formation.

When the reduction of the mixture **3+4** (2:3 ratio) was performed with excess DIBALH, the triols **7** and **8** were obtained accordingly, and, under these conditions, reduction of **4** afforded **7** in 85% isolated yield that was converted in dioxane derivative **9** (61%) under standard condition when it was treated with dimethoxypropane (Scheme 4).

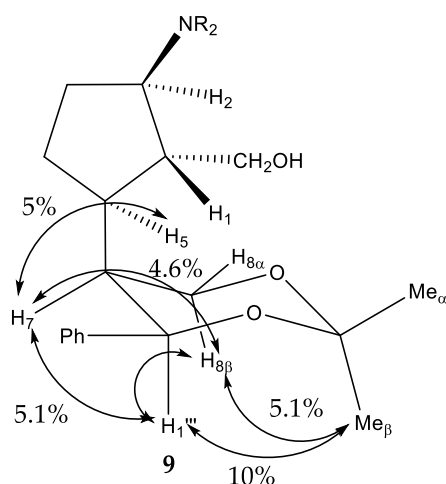
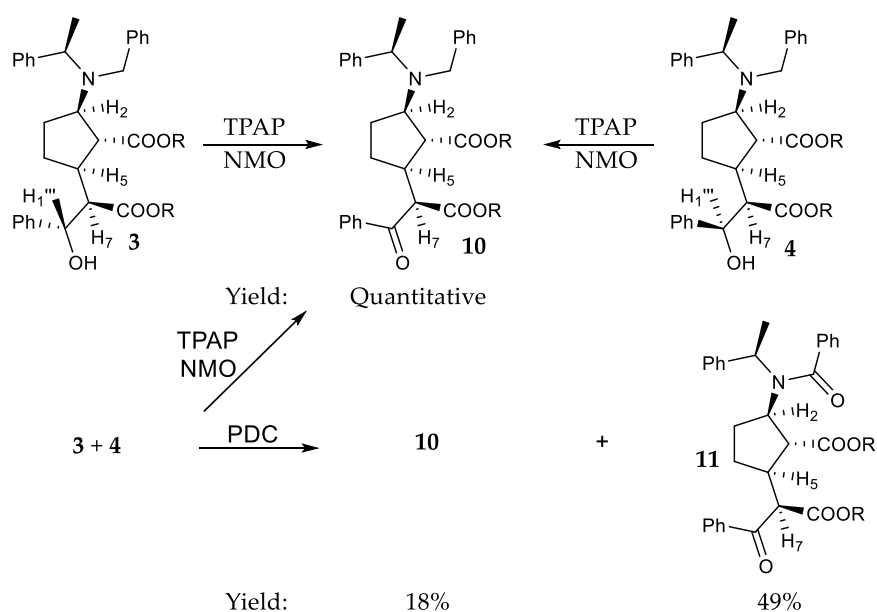


Figure 3. Significant n.O.e correlations observed for **9**.

Homonuclear COSY and n.O.e. (Figure 3) experiments allowed to determine the stereochemistry in the newly generated centers within the dioxane ring (see supporting

information). Coupling constants $J = 12.1$ Hz for $H_{8\beta}$ and $H_{8\alpha}$ and 0 and 2.9 Hz, respectively, for H_7 , therefore indicating an equatorial disposition for these protons (H_7 and $H_{8\alpha}$). The most relevant n.O.es: H_1-H_7 , $H_7-H_{1''}$, $H_{1''}-H_{8\beta}$, $H_{1''}-Me_{\beta}$, $H_{8\beta}-Me_{\beta}$ and $H_7-H_{8\beta}$, indicate a *cis* arrangement for H_7 , $H_{1''}$, $H_{8\beta}$ and Me_{β} (1.49 ppm), thus, fixing all stereocenters for **9** as: ($1R,2R,5S,7R,1'R,1''R$) and the same remains for compounds **7** and **4**.

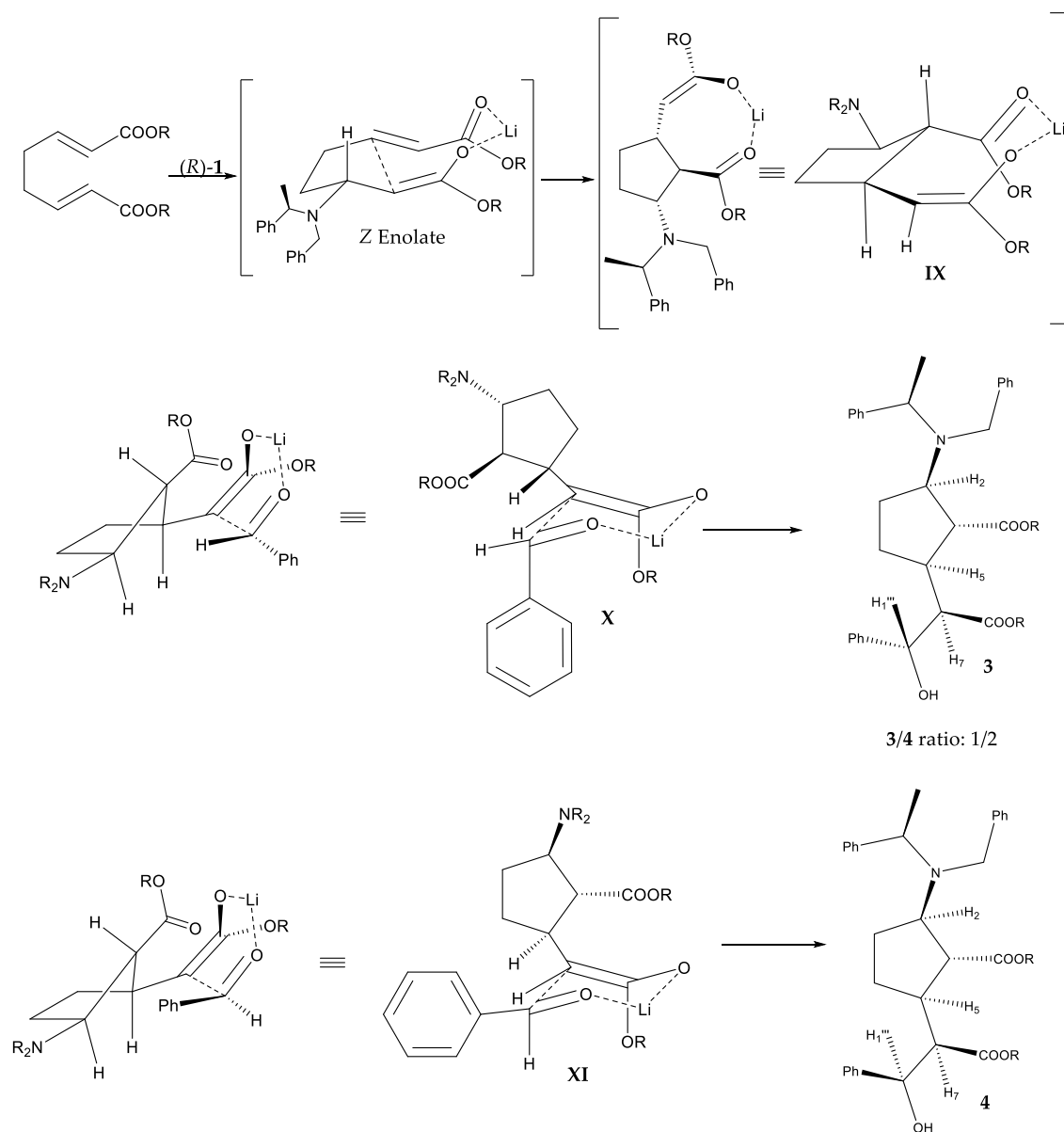


Scheme 5. Oxidation reactions of **3** and **4**.

As **3** (minor adduct) was presumed to be $C_{1''}$ epimer of **4**, both the mixture and each compound separately was oxidized with TPAP, always providing the ketone **10** quantitatively, as shown in scheme 5, so the configuration in **3** was established as ($1R,2R,5S,7R,1'R,1''S$). When a mixture of **3** and **4** was oxidized with PDC the diketone **11** was obtained together with **10**, due to further oxidation of the benzylic carbon.

Thus, in summary, we have corroborated by n.O.e experiments the stereochemistry of the three stereocenters of the cyclopentane (achieved by, and related to, the auxiliary chiral (R)-**1**), that we have already described and settled by X-ray crystallography [36]). Likewise, the stereochemistry of the two new stereocenters generated in the subsequent aldol reaction were established by n.O.e experiments on a dioxane derivative of the major

diastereoisomer. The other diastereoisomer was the C1''' epimer of the previous one, since the same compound was obtained by oxidation of this center in both epimers.



Scheme 6. Mechanistic explanation of the different TS toward 3 and 4 (1:2 ratio).

2.2. Proposed Mechanism.

We have reported an exhaustive mechanistic revision [43] of the originally proposed mechanism [44], developing a quantum mechanics/molecular mechanics protocol for the asymmetric aza-Michael reaction of homochiral lithium benzylamides to α - β -unsaturated esters resulting in a Z-enolate prior to electrophilic quenching [45].

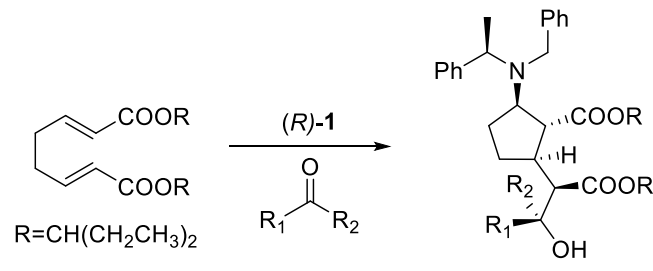
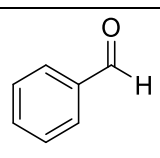
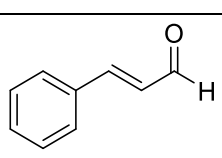
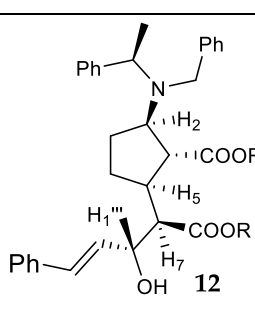
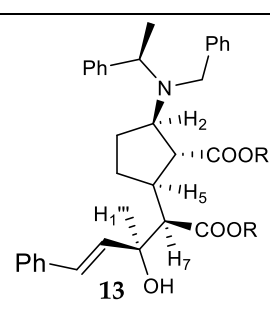
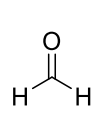
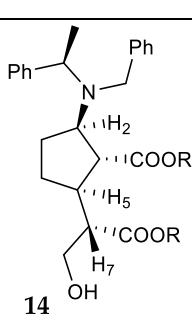
The second Michael addition in the domino reaction gives rise to the living Z-enolate (**IX**, Scheme 6) with the Si face accessible for the electrophile. Two approaches are possible for the incoming benzaldehyde: *like*, throughout its Si face (**X**) or *unlike*, Re face of the aldehyde (**XI**), a 1:2 ratio for **3/4** is observed, probably, due to the contrast of unfavourable axial position of the phenyl group in **X**, over steric impediment of the cycle substituents in **XI**. This ratio changes with the size of the aldehyde (*vide infra*).


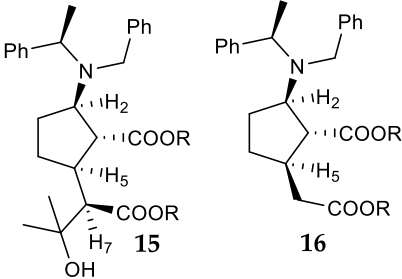
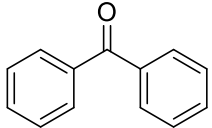
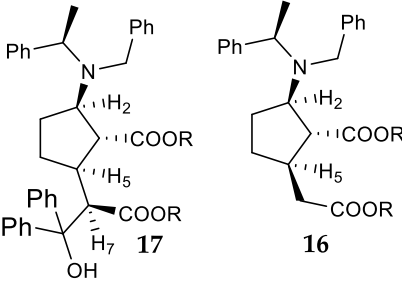
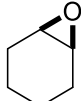
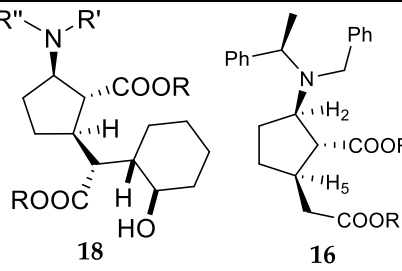
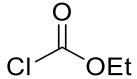
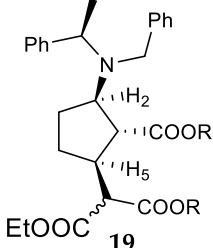
2.3. Reaction Scope.

The next step was to react new electrophiles such as different aldehydes, ketones, epoxide and chloroformate to explore the reaction scope. Formaldehyde is an interesting substrate in regards to this methodology due to the possibility of its applications to the synthesis of iridoid natural products.

Results are shown in the following table:

Table 2. Electrophile additions

Entry	Electrophile	Products	Yield
	 <p>R=CH(CH₂CH₃)₂</p> <p>(<i>R</i>)-1</p> <p>R₁ C(=O) R₂</p>		
1	 <p>Benzaldehyde; R₁=Ph, R₂=H</p>	3 + 4	3: 23%; 4: 45%
2	 <p>Cinnamaldehyde; R₁=PhCH=CH, R₂=H</p>	 12  13	12: 30%; 13: 27%
3	 <p>Formaldehyde; R₁=R₂=H</p>	 14	14: 80%

4	 Acetone; R ₁ =R ₂ =Me		15: 27%; 16: 25%
5	 Diphenylketone; R ₁ =R ₂ =Ph		17: 52%; 16: 15%
6	 1,2-epoxycyclohexane		18: 43%; 16: 10%
7	 Ethyl Chloroformate; R ₁ = Cl; R ₂ = OEt		19: 54%

When using cinnamaldehyde as electrophile (Table 2, entry 2), **12** (30%) and **13** (27%) were obtained. The NMR signals, taking into account the additional double bond, are similar to those of **3** and **4**, and, based on the spectroscopic considerations established above, especially the hydrogen bridge bond, allow us to establish the stereochemistry of these compounds, the hydroxyl proton in **12** at 3.33 ppm (d, $J= 10$ Hz) and in **13** at 2.85 ppm (d, $J= 2.5$ Hz) accordingly. In this case the epimer ratio is close to 1:1, in accordance to the proposed mechanism (Scheme 6) due to increased interaction in TS **XI**.

When formaldehyde was used (entry 3), **14** (80%) was the only compound isolated after column chromatography. Now the C₆ configuration is *S*, contrary to previous one, as

determined in subsequent derivatives (*vide infra*). Due to the small size of the formaldehyde molecule, it approaches the *Re* face probably in a tricoordinate Li TS within **IX**, producing **14**.

To explore the reaction scope acetone and diphenylketone (entry 4 and 5) were used, giving rise to the multicomponent adducts **15** (27%) and **17** (52%) respectively, together with the reported [36] domino adduct **16** in 25% and 15% respectively, due to the lower reactivity of ketones.

Similarly, **18** (43%) and **16** (10%) were obtained when the reaction was performed with 1,2-epoxycyclohexane as electrophile (entry 6).

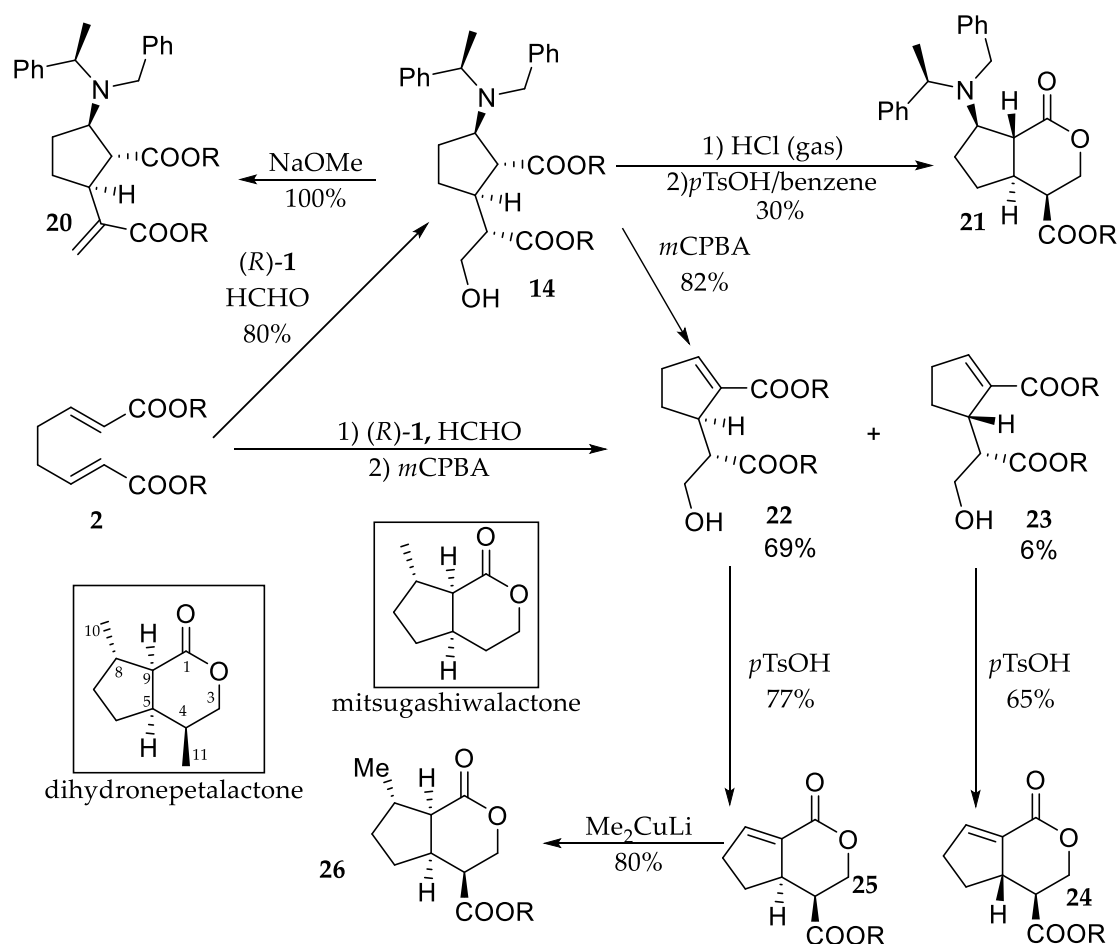
Finally, when ethyl chloroformate was used as electrophile, the mixture of epimers in **C7 19** (54%) was obtained as the only isolable compounds, in this case ¹H- and ¹³C-NMR spectra showed signals corresponding to the mixture. Nevertheless, this could be an interesting triorthogonal derivative to achieve the objectives of the project.

The results obtained indicate that this is an effective methodology capable of supporting the addition of different electrophiles, which allows the incorporation of different potential functionalities in the synthesis of interesting organic molecules and natural products.

2.4. Application to the Synthesis of the Iridoid Natural Product Core.

It was shown in the retrosynthetic Scheme 2 that iridoid natural products are available from intermediate **VII** with cyclopentan[c]pyran skeleton, which is available from intermediate **VIII**, which is the one obtained in the domino reaction and subsequent tandem addition of formaldehyde (compound **14**). Key steps towards achieving the objective are: cyclization reaction and substitution of the amine with a methyl group. The first approach was to try cyclization in an acidic medium (*p*TsOH) but little transformation (5%) was observed, then, when basic conditions were used, either with NaOMe or NaH, the dehydration product **20** was obtained quantitatively (Scheme 7), which is an interesting synthon within this methodology. As from our experience the lone pair electrons in amine

group prevents reactivity in acidic media, we treated the solution with HCl (g) prior to the *p*TsOH acid addition to obtain in 30% yield the lactone **21**, the precursor of iridomyrmecin (Figure 1). COSY 2D correlation experiments and significant n.O.es (Figure 4) have allowed us to establish both the absolute stereochemistry and the conformation of the molecule. Relevant n.O.es are H5 with H9 and H4 and this last one with H3 α , showing that these four hydrogens are *cis*. Also, the H9 with H3 β n.O.e is due to a boat conformation for the δ -lactone with the ester group equatorial and H4 axial (3.08 ppm, ddd, $J = 9.8, 9.8$ and 7.5 Hz), which explains its coupling constants and those of H3 α and H3 β . The (4*S*,5*S*,8*R*,9*R*,1'*R*) stereochemistry assigned for **21** matches those from **14**.



Scheme 7. Synthesis of iridoid derivative **26**.

Taking into account that the lone pair electrons in the amine complicate the cyclization reaction, the stereospecific *syn* concerted elimination reaction of Cope was tried first, so when **14** was treated with *m*CPBA, compound **22** was obtained in 82% isolated yield.

When the reaction was carried out directly from the diunsaturated diester **2** and after the addition of the (*R*)-**1** amide and formaldehyde, and the reaction crude mixture was treated directly with *m*CPBA, **22** and **23** were separated by column chromatography with 69% and 6% yield, respectively. Then, cyclization of each derivative was performed with *p*TsOH, and **24** and **25** were obtained in 77% and 65% yield respectively. The observed n.O.e (Figure 4) sets the stereochemistry for these compounds, which are C4 epimers [36] and therefore corroborates those deduced from adduct **14**.

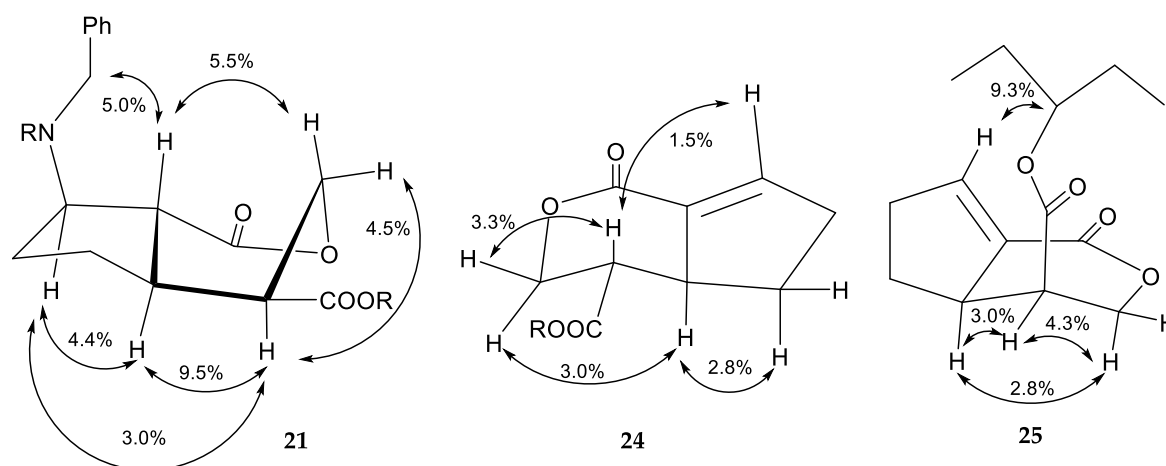


Figure 4. Observed n.O.es for compounds **21**, **24** and **25**.

Finally, the methylation of **25** was performed with Me_2CuLi , so **26** was obtained stereoselectively in 80% yield [46]. The shift of the methyl group at 1.20 ppm is consistent with the one described for mitsugashiwalactone [47] at 1.18 ppm, which presents this stereochemistry, compared to onikalactone [48] at 0.99 ppm with the opposite and it is the compound synthesized by Tanahashi et al. which proves the stereochemistry of natural secoiridoid glucoside from *Fraxinus americana* L. (Figure 1: I) [23].

3. Conclusions

In summary, the total asymmetric synthesis of the iridoid **26**, with a methylcyclopentan[c]pyran skeleton, has been carried out in four reaction steps from the affordable octadiendioate **2** and chiral lithium amide (*R*)-**1** and with an overall yield of 40%. This compound is a very advanced analogue of natural products such as: dihydronepetalactone, deoxyloganin or mitsugashiwalactone (by decarboxylation) [42] and

it is identical to the cyclopentane system of a new secoiridoid isolated from *Fraxinus americana* L., so a very effective asymmetric synthesis methodology of iridoidal natural product is developed, providing access to a great diversity of these derivatives. The key step of the synthesis is the initial multicomponent domino reaction, where six stereocenters are developed in one pot, the initial four in the domino reaction of Michael addition and intramolecular cyclization and the subsequent two by aldol condensation. Importantly, the analogue series of reactions using the enantiomer of lithium amide (*S*)-**1** in the domino reaction step will allow simple access to the corresponding enantiomers of the aforementioned compounds. Spectroscopic analysis, including homo and heteronuclear two-dimensional correlation experiments have allowed full data assignment and n.O.e and ROESY experiments were performed to determine stereochemistry, especially in derivative products such as dioxolane **9**, or in the case of formaldehyde as electrophile by obtaining the δ -lactones: **21**, **24** and **25**. A mechanistic proposal for the reaction course has been postulated and the application to the synthesis of such important natural derivatives as: iridomyrmecin, mitsugashiwalactone and dihydronepetalactone, is underway in our laboratory.

4. Materials and Methods

4.1. General Information

Nuclear Magnetic Resonance: Both proton NMR ($^1\text{H-NMR}$) and carbon NMR ($^{13}\text{C-NMR}$), as well as 2D homo and heteronuclear experiments, were recorded in deuterated solvents, on spectrometers working on 200 MHz or 400 MHz for proton and 50 MHz or 100 MHz for carbon, and are shown in the supporting information. Data shown below is represented as follows: chemical shift, multiplicity, coupling constant, integral and assignment. -Mass Spectroscopy: Mass spectra was recorded using Atmospheric Pressure Chemical Ionization (APCI).

Rotatory Power: Rotatory power data was recorded using CHCl_3 as solvent and sodium D line as polarized light ray.

Infrared Spectrometry: IR data was recorded using liquid IR spectrometer and NaCl crystal as supporting material.

Column chromatography: Silica column chromatography was performed using silica gel 60A (0.060-0.200 mm).

4.2. General Procedure for the Synthesis of Compounds **3-11**.

n-Buli in THF (1.6 M, 1.0 mL, 1.60 mmol) was added under Ar atmosphere and at -78 °C to a solution of (*R*)-**1**, (357 mg, 1.69 mmol) in THF (7.0 mL). After 50 min of reaction, a solution of **2** (238 mg, 0.77 mmol) in THF (2.5 mL) was added. After 1 h, PhCHO (2.7 mL) was added and the reaction mixture was stirred until it reached room temperature. Then, a saturated solution of NH₄Cl (6 mL) was added. The reaction mixture was dissolved in EtOAc and washed with H₂O, brine and 10% aqueous Na₂S₂O₃ solution. Then, the mixture was dried with Na₂SO₄ and, after being filtered, the solvent was evaporated. The resulting mixture (4.41 g) was chromatographed and the desired compounds eluted with hexane/EtOAc 95:5. Yield: 141 mg (23% yield) of **3** and 217 mg (45% yield) of **4**.

Pentan-3-yl (1R,2R,5S)-2-(benzyl((R)-1-phenylethyl)amino)-5-((1S,2R)-1-hydroxy-3-oxo-3-(pentan-3-yloxy)-1-phenylpropan-2-yl)cyclopentane-1-carboxylate (3): $[\alpha]_D^{26} = +5.11$ (CHCl₃, *c* = 0.89). IR (cm⁻¹): 3495, 2969, 1723, 1460, 748, 698. H.R.M.S.: calcd for C₄₀H₅₃NO₅: 627.3924; found: 627.3895. ¹H-NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 0.40 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 0.78 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 0.80 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 0.95 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 1.32 (3H, d, *J* = 7.0 Hz, H-2'), 1.55 (2H, m, H-4), 1.71 (2H, m, H-3), 2.62 (1H, m, H-1), 2.64 (1H, m, H-5), 2.71 (1H, m, H-7), 3.59 (1H, q, *J* = 7.6 Hz, H-2), 3.68 (1H, d, *J* = 14.6 Hz, H-1''A), 3.72 (1H, d, *J* = 14.6 Hz, H-1''B), 3.86 (1H, q, *J* = 7.0 Hz, H-1'), 3.92 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, OH), 4.57 (2H, quintet, *J* = 6.1 Hz, CH(CH₂CH₃)₂ × 2), 4.87 (1H, dd, *J* = 9.1 and 3.7 Hz, H-1'''), 7.23-7.29 (15H, Ar). ¹³C-NMR δ (ppm) (CDCl₃): 8.6 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂), 9.2 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂ × 2), 9.5 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂), 15.2, (CH₃, C-2'), 25.3 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂ × 3), 25.6 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂), 27.3 (CH₂, C-4), 28.8 (CH₂, C-3), 41.5 (CH, C-5), 50.0 (CH₂, C-1''), 52.4 (CH, C-1), 55.1 (CH, C-7), 57.3 (CH, C-1'), 64.8 (CH, C-2), 72.2 (CH, C-1'''), 76.5 (CH,

CH(CH₂CH₃)₂, 77.6 (CH, CH(CH₂CH₃)₂), 125.6 - 128.6 (CHx10, Ar), 141.4 (C, C_{ipso}), 142.4 (C, C_{ipso}), 143.9 (C, C_{ipso}), 174.5 (COOR, C-6), 182.4 (COOR, C-8).

Pentan-3-yl (1R,2R,5S)-2-(benzyl((R)-1-phenylethyl)amino)-5-((1R,2R)-1-hydroxy-3-oxo-3-(pentan-3-yl-oxy)-1-phenylpropan-2-yl)cyclopentane-1-carboxylate (4): $[\alpha]_D^{26} = +0.90$ (CHCl₃, c = 1.29). H.R.M.S.: calcd for C₄₀H₅₃NO₅: 627.3924; found: 627.3864. IR (cm⁻¹): 3495, 2969, 1723, 1495, 1169, 912, 748, 698. ¹H-NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 0.32 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 0.73 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 0.98 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 1.00 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 1.08 (2H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 1.28 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H-2'), 1.35 (2H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 1.55 (1H, m, H-4A), 1.64 (2H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 1.65 (2H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 1.75 (2H, m, H-3), 1.85 (1H, m, H-4B), 2.74 (2H, m, H-5), 2.87 (1H, dd, *J* = 10.0 and 3.8 Hz, H-7), 3.04 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, OH), 3.23 (1H, dd, *J* = 10.1 and 9.9 Hz, H-1), 3.56 (1H, ddd, *J* = 9.9, 8.2 and 8.2 Hz, H-2), 3.67 (1H, d, *J* = 14.4 Hz, H-1''A), 3.85 (1H, d, *J* = 14.4 Hz, H-1''B), 3.90 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, H-1'), 4.44 (1H, quintet, *J* = 6.0 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 4.64 (1H, dd, *J* = 10.0 and 3.5 Hz, H-1'''), 4.67 (1H, quintet, *J* = 6.0 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 7.1 - 7.6 (15H, Ar-H). ¹³C-NMR δ (ppm) (CDCl₃): 8.6 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂), 9.0 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂), 9.2 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂), 9.4 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂), 15.1 (CH₃, C-2'), 24.5 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂), 25.0 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂), 25.2 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂), 25.4 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂), 26.6 (CH₂, C-3), 28.8 (CH₂, C-4), 40.0 (CH, C-5), 49.9 (CH₂, C-1''), 50.0 (CH, C-1), 56.5 (CH₂, C-7), 57.2 (CH, C-1'), 65.1 (CH, C-2), 73.3 (CH, C-1'''), 77.1 (CH, CH(CH₂CH₃)₂), 77.4 (CH, CH(CH₂CH₃)₂), 126.5 - 128.8 (CHx15, Ar), 141.3 (C, C_{ipso}), 141.6 (C, C_{ipso}), 144.1 (C, C_{ipso}), 172.0 (COOR, C-8), 177.4 (COOR, C-6).

To a solution of **3** (121 mg, 0.193 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) under an Ar atmosphere and at -78 °C, 1.5 M DIBALH (0.4 mL, 0.58 mmol) was added. After 2 h of reaction, H₂O (1.5 mL) was added and the resulting mixture was washed in an Erlenmeyer flask with NaHCO₃ and Na₂SO₄ (3 g of each) for 5 h. After being filtered, the solvent was evaporated and 101 mg of crude product were obtained. The desired compounds were subjected to chromatography eluting with hexane/EtOAc 9:1 to afford 59 mg of **5** (yield 57%), 25 mg of **6** (yield 24%) and 8 mg of **7** (yield 9%).

Pentan-3-yl (2*R*,3*R*)-2-((1*S*,2*R*,3*R*)-3-(benzyl(*R*)-1-phenylethyl)amino)-2-(hydroxymethyl)cyclopentyl)-3-hydroxy-3-phenylpropanoate (**5**) : IR (cm⁻¹): 3368, 2969, 1717, 1456, 1169, 1028, 750, 698. H.R.M.S.: calcd for C₃₅H₄₅NO₄: 543.3349; found: 543.3398. ¹H-NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 0.37 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 0.78 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 1.13 (3H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 1.38 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H-2'), 1.35 (3H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 2.24 (1H, m, H-1), 2.24 (1H, m, H-5), 2.84 (1H, m, H-7), 2.84 (1H, m, H-2), 3.44 (1H, m, H-6A), 3.55 (1H, m, H-6B), 3.58 (1H, d, *J* = 14.4 Hz, H-1''A), 3.91 (1H, d, *J* = 14.4 Hz, H-1''B), 3.94 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, H-1'), 4.70 (1H, quintet, *J* = 8 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 4.96 (1H, d, *J* = 11.6 Hz, H-1'''), 7.22-7.40 (15 H, Ar-H). ¹³C-NMR δ (ppm) (CDCl₃): 8.6 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂), 9.7 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂), 12.4 (CH₃, C-2'), 25.3 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂), 25.4 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂), 25.7 (CH₂, C-3), 28.5 (CH₂, C-4), 36.1 (CH, C-5), 45.1 (CH, C-1), 50.1 (CH₂, C-1''), 55.4 (CH, C-1'), 57.2 (CH, C-7), 60.7 (CH, C-2), 64.7 (CH, C-6), 73.3 (CH, C-1'''), 76.8 (CH, CH(CH₂CH₃)₂), 126.8 - 128.9 (CHx15, Ar), 140.8 (C, C_{ipso}), 142.1 (C, C_{ipso}), 144.0 (C, C_{ipso}), 173.0 (COOR, C-8).

Pentan-3-yl (1*R*,2*R*,5*R*)-2-(benzyl(*R*)-1-phenylethyl)amino)-5-((1*R*,2*S*)-1,3-dihydroxy-1-phenyl-propan-2-yl)-cyclopentane-1-carboxylate (**6**): [α]_D²⁶ = -4.5 (CHCl₃, *c* = 0.79). IR (cm⁻¹): 3422, 2969, 1717, 1486, 1028, 750, 667. H.R.M.S.: calcd for C₃₅H₄₅NO₄: 559.3662; found: 543.3293. ¹H-NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 0.83 (3H, t, *J* = 7.6 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 0.89 (3H, t, *J* = 7.6 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 1.26 (1H, m, H-4A), 1.31 (4H, m, CH(CH₂CH₃)₂x2), 1.34 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H-2'), 1.65 (1H, m, H-3A), 1.75 (1H, m, H-3B), 1.80 (1H, m, H-4B), 1.99 (1H, m, H-7), 2.27 (1H, m, H-5), 2.73 (1H, t, *J* = 9.1 Hz, H-1), 3.51 (1H, d, *J* = 4.5 Hz, H-8A), 3.55 (1H, m, H-2), 3.69 (1H, d, *J* = 14.6, H-1''A), 3.77 (1H, d, *J* = 14.6 Hz, H-1''B), 3.82 (1H, m, H-8B), 3.90 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, H-1'), 4.58 (1H, quintet, *J* = 5.9 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 4.86 (1H, d, *J* = 6.5 Hz, H-1''B), 7.2-7.6 (15H, Ar-H). ¹³C-NMR δ (ppm) (CDCl₃): 9.0 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂), 9.2 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂), 15.1 (CH₃, C-2'), 24.8 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂), 25.1 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂), 27.1 (CH₂, C-3), 30.3 (CH₂, C-4), 39.8 (CH, C-5), 50.0 (CH₂, C-1''), 50.6 (CH, C-7), 53.0 (CH, C-1), 58.0 (CH, C-1'), 63.4 (CH₂, C-8), 65.1 (CH, C-2), 75.6 (CH, C-1'''), 77.0 (CH, CH(CH₂CH₃)₂), 125.3 - 128.7 (CHx15, Ar), 141.5 (C, C_{ipso}), 142.7 (C, C_{ipso}), 143.9 (C, C_{ipso}), 176.6 (COOR, C-6).

(1*R*,2*S*)-2-((1*S*,2*R*,3*R*)-3-(benzyl((*R*)-1-phenylethyl)amino)-2-(hydroxymethyl)cyclopentyl)-1-phenyl-propane-1,3-diol (**7**): IR (cm⁻¹): 3339, 2940, 1495, 1028, 737, 700. H.R.M.S.: calcd for C₃₀H₃₇NO₃: 459.2773; found: 459.2735 ¹H-NMR δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 1.26 (1H, m, H-7), 1.36 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H-2'), 1.46-1.87 (2H, m, H-3; 1H, m, H-4A, 1H, m, H-5) 1.92 (1H, m, H-4B), 1.95 (1H, m, H-1), 2.83 (1H, q, *J* = 8 Hz, H-2), 3.28 (1H, m, H-6A), 3.36 (1H, m, H-6B), 3.60 (2H, m, H-8), 3.62 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, H-1''B), 3.90 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, H-1'), 3.94 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, H-1''A), 4.94 (1H, d, *J* = 5.8 Hz, H-1'''), 7.21-7.38 (15 H, Ar-H). ¹³C-NMR δ (ppm) (CDCl₃): 12.9 (CH₃, C-2'), 25.9 (CH₂, C-3), 29.0 (CH₂, C-4), 36.1 (CH, C-5), 46.8 (CH, C-1), 50.3 (CH₂, C-1''), 56.5 (CH, C-1'), 50.7 (CH, C-7), 62.4 (CH, C-2), 62.8 (CH₂, C-8), 66.0 (CH₂, C-6), 75.3 (CH, C-1'''), 126.5 – 129.3 (CHx15, Ar), 140.7 (C, C_{ipso}), 143.4 (C, C_{ipso}), 143.6 (C, C_{ipso}).

Also, to a solution of **3** (147 mg, 0.235 mmol) in dry ether (5 mL) at 0 °C, LiAlH₄ (24 mg) was added and, after 45 min of stirring, dry ether saturated with water (1 mL) was added. The reaction mixture was filtered through Celite-silica and washed with ether and CHCl₃. The solvent was evaporated and 101 mg of crude product were obtained and chromatographed. 20 mg of **5** (yield 16%), 39 mg of **6** (yield 31%) and 16 mg of **7** (yield 15%).

To a solution of **3** + **4** (2:3 ratio) (86 mg, 0.137 mmol) in DCM (3 mL), 1.5 M DIBALH (1.12 mL, 1.680 mmol) was added at -78 °C under an Ar atmosphere. After 1 h, the reaction flask was allowed to reach room temperature and H₂O (1.5 mL) was added. Then, the reaction mixture was placed in an Erlenmeyer flask with ether, NaHCO₃ (3 g) and Na₂SO₄ (3 g) and the resulting mixture left stirring for 5 h. Then, it was chromatographed and the desired products were eluted with hexane/EtOAc 8:2 to give 26 mg of **7** (yield 38%) and 18 mg of **8** (yield 27%).

(1*S*,2*S*)-2-((1*S*,2*R*,3*R*)-3-(benzyl((*R*)-1-phenylethyl)amino)-2-(hydroxymethyl)cyclopentyl)-1-phenyl-propane-1,3-diol (**8**): I.R. (cm⁻¹): 3341, 2930, 1495, 1059, 750, 700. ¹H-NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 1.25 (1H, H-7), 1.39 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, H-2'), 1.44 (1H, m, H-5), 1.67 (1H, m, H-4A), 1.74 (2H, m, H-3), 1.77 (1H, m, H-5), 1.86 (1H, m, H-4B), 2.11 (1H, m, H-1), 2.83 (1H, q, *J* = 8 Hz, H-2), 3.33 (2H, m, H-6), 3.63 (1H, d, *J* = 13.8 Hz, H-1''A), 3.64 (2H, m, H-8), 3.78 (1H, d, *J* = 13.8 Hz, H-1''B), 3.92 (1H, q, *J* = 6.9 Hz, H-1'), 5.00 (1H, d, *J* = 3.1 Hz, H-1'''),

7.21-7.40 (15 H, Ar-H). $^{13}\text{C-NMR } \delta$ (ppm) (CDCl_3): 13.2 (CH_3 , C-2'), 25.9 (CH_2 , C-3), 28.8 (CH_2 , C-4), 36.5 (CH , C-5), 47.3 (CH , C-1), 50.7 (CH_2 , C-1''), 56.5 (CH , C-1'), 50.1 (CH , C-7), 62.3 (CH , C-2), 60.9 (CH_2 , C-8), 66.0 (CH_2 , C-6), 76.5 (CH , C-1'''), 126.6 –129.1 (CHx15 , Ar), 140.8 (C, C_{ipso}), 143.9 (C, C_{ipso}), 144.8 (C, C_{ipso}).

To a solution of **7** (22 mg, 0.048 mmol) in acetone (5 mL), a catalytic amount of camphorsulfonic acid (CSA) and 2,2-DMP (5 mL) were added. The reaction was heated up to reflux for 7 h. The reaction mixture was solved in ether and washed with NaHCO_3 saturated solution, brine and H_2O . The resulting solution was dried with Na_2SO_4 and, after being filtered, 42 mg of crude product were obtained and chromatographed. The desired compound was eluted with hexane/EtOAc 95:5, and 12 mg of **9** were obtained (yield 65%).

((1R,2R,5S)-2-(benzyl((R)-1-phenylethyl)amino)-5-((4R,5S)-2,2-dimethyl-4-phenyl-1,3-dioxan-5-yl)cyclopentyl)methanol (9): IR (cm^{-1}): 3332, 2938, 1451, 1200, 739, 700. H.R.M.S.: calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{NO}_3$: 499.3086; found: 499.3044. $^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 0.22 (1H, m, H-4A), 0.88 (1H, m, H-5), 1.17 (1H, m, H-4B), 1.27 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-2'), 1.28-1.40 (1H, m, H-3A), 1.47 (3H, s, $(\text{CH}_3)_2$), 1.49 (3H, s, $(\text{CH}_3)_2$), 1.57 (1H, m, H-7), 1.68 (1H, m, H-3B), 1.68 (1H, m, H-1), 2.71 (1H, q, $J = 8$, H-2), 3.08 (1H, dd, $J = 10.5$ and 6.5 Hz, H-6A), 3.47 (1H, d, $J = 13.5$ Hz, H-1''A), 3.62 (1H, dd, $J = 10.5$ and 2.4 Hz, H-6B), 3.69 (1H, d, $J = 13.5$ Hz, H-1''B), 3.85 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, H-1'), 3.93 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, H-8A), 4.17 (1H, dd, $J = 12.1$ and 2.9 Hz, H-8B), 5.22 (1H, d, $J = 2$ Hz, H-1'''), 7.1-7.6 (15H, Ar-H). $^{13}\text{C-NMR } \delta$ (ppm) (CDCl_3): 12.6 (CH_3 , C-2'), 18.9 (CH , $(\text{CH}_3)_2$), 25.9 (CH_2 , C-3), 29.5 (CH , $(\text{CH}_3)_2$), 30.1 (CH_2 , C-4), 35.2 (CH , C-5), 43.2 (CH , C-1), 46.6 (CH , C-7), 49.6 (CH , C-1''), 56.0 (CH , C-1'), 62.5 (CH , C-2), 64.2 (CH_2 , C-8), 66.0 (CH_2 , C-6), 73.4 (CH , C-1'''), 99.0 (CH , $(\text{CH}_3)_2$), 125.6 –129.2 (CHx15 , Ar), 140.0 (C, C_{ipso}), 141.0 (C, C_{ipso}), 144.2 (C, C_{ipso}), 143.4 (C, C_{ipso}).

To a solution of **4** (25 mg, 0.04 mmol) in CH_2Cl_2 (3.5 mL), molecular sieves (11 mg) and TPAP (1 mg, 0.004 mmol) were added. After 3 h of stirring, the resulting mixture was filtered through Celite-silica with CH_2Cl_2 and, after solvent evaporation, 23 mg of **10** (yield 91%) were obtained.

Pentan-3-yl (1R,2R,5S)-2-(benzyl((R)-1-phenylethyl)amino)-5-((R)-1,3-dioxo-1-(pentan-3-yloxy)-3-phenylpropan-2-yl)cyclopentane-1-carboxylate (10): H.R.M.S.: calcd for $C_{40}H_{51}NO_5$: 626.3767; found: 626.3903. 1H -NMR δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 0.70 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, $CH(CH_2CH_3)_2$), 0.77 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, $CH(CH_2CH_3)_2$), 0.84 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, $CH(CH_2CH_3)_2$), 0.92 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, $CH(CH_2CH_3)_2$), 1.25 (2H, m, $CH(CH_2CH_3)_2$), 1.31 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, H-2'), 1.41 (2H, m, $CH(CH_2CH_3)_2$), 1.45 (2H, m, $CH(CH_2CH_3)_2$), 1.52 (1H, m, H-4A), 1.64 (2H, m, $CH(CH_2CH_3)_2$), 1.75 (2H, m, H-3), 1.85 (1H, m, H-4B), 2.77 (1H, m, H-5), 2.92 (1H, dd, $J = 8.6$ and 7.3 Hz, H-1), 3.62 (1H, m, H-2), 3.89 (1H, q, $J = 6.9$ Hz, H-1'), 4.3 (1H, d, $J = 10$ Hz, H-7), 3.90 (1H, d, $J = 14.5$ Hz, H-1''A), 3.93 (1H, d, $J = 14.5$ Hz H-1''B), 4.59 (1H, quintet, $J = 5.7$ Hz, $CH(CH_2CH_3)_2$), 4.69 (1H, quintet, $J = 5.7$ Hz, $CH(CH_2CH_3)_2$), 7.1-7.6 (13H, m, Ar-H), 7.9 (2H, d, $J = 7.3$ Hz). ^{13}C -NMR δ (ppm) ($CDCl_3$): 9.5 (CH_3 , $CH(CH_2CH_3)_2 \times 3$), 9.6 (CH_3 , $CH(CH_2CH_3)_2$), 15.8 (CH_3 , C-2'), 25.5 (CH_2 , $CH(CH_2CH_3)_2$), 25.6 (CH_2 , $CH(CH_2CH_3)_2 \times 2$), 26.1 (CH_2 , $CH(CH_2CH_3)_2$), 27.7 (CH_2 , C-3), 28.8 (CH_2 , C-4), 41.5 (CH , C-5), 52.6 (CH , C-1), 50.3 (CH_2 , C-1''), 57.0 (CH_2 , C-7), 57.8 (CH , C-1'), 65.3 (CH , C-2), 77.1 (CH , $CH(CH_2CH_3)_2$), 78.5 (CH , $CH(CH_2CH_3)_2$), 126.7 - 128.8 ($CH \times 15$, Ar), 137.8 (C, C_{ipso}), 141.9 (C, C_{ipso}), 144.7 (C, C_{ipso}), 169.2 (COOR, C-8), 175.1 (COOR, C-6), 194.1 (C, C-1''').

To a solution of **4** + **3** (29 mg, 0.045 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) PDC (26 mg, 0.0687 mmol) was added. After 24 h, saturated NH_4Cl solution (3 mL) was added and the resulting mixture was filtered, dissolved in EtOAc and washed with H_2O and brine. After drying over Na_2SO_4 , filtration and solvent evaporated, the resulting 27 mg were chromatographed and the desired compounds eluted with hexane/EtOAc 95:5 to afford 5 mg of **10** (yield 18%) and 13 mg of **11** (yield 49%).

Pentan-3-yl (1R,2S,5R)-2-((R)-1,3-dioxo-1-(pentan-3-yloxy)-3-phenylpropan-2-yl)-5-(N-((R)-1-phenylethyl)benzamido)cyclopentane-1-carboxylate (11) IR (cm^{-1}): 2969, 1732, 1688, 1456, 1219, 1105, 702. 1H -NMR δ (ppm) (400 MHz, $CDCl_3$): 0.60-0.93 (12H, m, $CH(CH_2CH_3)_2$), 1.26 (3H, d, $J = 7.1$ Hz, H-2'), 1.30-1.62 (8H, m, $CH(CH_2CH_3)_2$), 1.52 - 1.99 (4H, m, H-3 and H-4), 2.48 (1H, dd, $J = 8.6$ and 7.3 Hz, H-1), 3.15 (1H, m, H-5), 3.17 (1H, m, H-7), 3.89 (1H, q, $J = 7.1$ Hz, H-1'), 4.45 (1H, dd, $J = 13.3$ and 7.3 Hz, H-2), 4.71 (2H, m, $CH(CH_2CH_3)_2 \times 2$), 7.1-7.6

(11H, m, Ar-H), 7.9 (4H, m, Ar-H). $^{13}\text{C-NMR } \delta$ (ppm) (CDCl_3): 9.4 (CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 9.5 (CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 9.7 (CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 22.2 (CH_3 , C-2'), 25.7 (CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 26.0 (CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 26.1 (CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 26.2 (CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 29.5 (CH_2 , C-3), 31.1 (CH_2 , C-4), 43.3 (CH , C-5), 53.1 (CH , C-1), 57.9 (CH_2 , C-7), 58.1 (CH , C-1'), 61.5 (CH , C-2), 78.1 (CH , $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 78.5 (CH , $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 128.8–129.5 (CH_x 15, Ar), 133.7 (C, C_{ipso}), 133.8 (C, C_{ipso}), 136.6 (C, C_{ipso}), 168.9 (COOR, C-8), 173.7 (COOR, C-6), 194.7 (C, C-1'''), 195.3 (C, C-1'').

4.3. General Tandem Domino Michael Addition Procedure: Compounds **12-20**.

To a solution of (*R*)-**1** (2.3 equivalents) in THF at -78°C under Ar atmosphere, 1.6 M *n*-BuLi (2.2 equivalents) was added. After 50 min of reaction, **2** (1 equivalent) was added and, after 1 h of reaction, an electrophile (1.5 equivalents) in THF was added. Then, after 3 h, the reaction was quenched with NH_4Cl . The resulting reaction mixture was dissolved with EtOAc and washed with 10% aqueous citric acid solution, H_2O and brine. After being dried over Na_2SO_4 and filtered, the solvent was evaporated and the reaction mixture was chromatographed.

When using benzaldehyde as electrophile, 1.34 g of reaction mixture were obtained and chromatographed to give 63 mg (yield 30%) of **12** and 57 mg (yield 27%) of **13**.

Pentan-3-yl (1R,2R,5S)-2-(benzyl((R)-1-phenylethyl)amino)-5-((2R,3R,E)-3-hydroxy-1-oxo-1-(pentan-3-yl-oxy)-5-phenylpent-4-en-2-yl)cyclopentane-1-carboxylate (12): IR (cm^{-1}): 3503, 2967, 1724, 1458, 1177, 1105, 698. H.R.M.S.: calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{55}\text{NO}_5$: 653.4080; found: 653.4150. $^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm) (200 MHz, CDCl_3): 0.60-0.96 (9H, m, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.12 (3H, m, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.32 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, H-2'), 1.35-1.58 (8H, m, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.55-1.90 (4H, m, H-3 and H-4), 2.53 (1H, d, $J = 7.5$, H-7), 2.61 (1H, m, H-5), 2.82 (1H, t, $J = 6$ Hz, H-1), 3.35 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, OH), 3.63 (1H, d, $J = 4.2$ Hz, H-1''A), 3.77 (1H, ddd, H-2), 3.85 (1H, q, $J = 6.8$ Hz, H-1'), 3.87 (1H, d, $J = 4.2$ Hz, H-1''B), 4.42 (1H, m, H-1'''), 4.55 (1H, q, $J = 6.0$, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 4.71 (1H, quintet, $J = 6.0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 6.18 (1H, dd, $J = 14.2$ and 5.2 Hz, H-2'''), 6.60 (1H, d, $J = 17.4$ Hz, H-3'''), 7.1-7.6 (10H, Ar-H). $^{13}\text{C-NMR } \delta$ (ppm) (CDCl_3): 9.4 (CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 9.8 (CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 15.6 (CH_3 , C-2'), 25.5 (CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$),

25.9 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂), 26.1 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂), 27.5 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂), 28.8 (CH₂, C-3), 29.1 (CH₂, C-4), 41.5 (CH, C-5), 50.3 (CH₂, C-1''), 52.5 (CH, C-1), 53.8 (CH₂, C-7), 57.5 (CH, C-1'), 65.1 (CH, C-2), 71.1 (CH, C-1'''), 76.8 (CH, CH(CH₂CH₃)₂), 77.1 (CH, CH(CH₂CH₃)₂), 126.6-128.8 (CHx15, Ar), 130.4 (CH, Ph-CH=CH-), 130.9 (CH, Ph-CH=CH-), 136.7 (C, C_{ipso}), 141.6 (C, C_{ipso}), 144.3 (C, C_{ipso}), 174.2 (COOR, C-8), 174.9 (COOR, C-6).

Pentan-3-yl (1R,2R,5S)-2-(benzyl((R)-1-phenylethyl)amino)-5-((2R,3S,E)-3-hydroxy-1-oxo-1-(pentan-3-yl-oxy)-5-phenylpent-4-en-2-yl)cyclopentane-1-carboxylate (13): IR (cm⁻¹): 3510, 2969, 1719, 1458, 1105, 698. ¹H-NMR δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 0.63 (3H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 0.73-1.01 (9H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 1.27 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H-2'), 1.38-1.95 (8H, m, CH(CH₂CH₃)₂; 2H, m, H-3; 2H, m, H-4), 2.60 (1H, m, H-5), 2.63 (1H, d, *J* = 8 Hz, H-7), 2.93 (1H, d, *J* = 4.5 Hz, OH), 3.10 (1H, t, *J* = 6 Hz, H-1), 3.63 (1H, d, *J* = 4.2 Hz, H-1''A), 3.77 (1H, m, H-2), 3.85 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, H-1'), 3.87 (1H, d, *J* = 6.8 Hz, H-1''B), 4.31 (1H, m, H-1'''), 4.64 (2H, m, CH(CH₂CH₃)₂x2), 6.18 (1H, dd, H-2'''), 6.53 (1H, d, H-3'''), 7.1-7.6 (10H, Ar-H).

When using formaldehyde as electrophile, 155 mg of crude product were obtained and chromatographed to give after elution with hexane/EtOAc 95:5 140 mg (yield 80%) of **14**.

Pentan-3-yl (1R,2R,5S)-2-(benzyl((R)-1-phenylethyl)amino)-5-((S)-3-hydroxy-1-oxo-1-(pentan-3-yloxy)-propan-2-yl)cyclopentane-1-carboxylate (14): IR (cm⁻¹): 3488, 2969, 1726, 1456, 1105, 748, 700. H.R.M.S.: calcd for C₃₄H₄₉NO₅: 551.3611; found: 551.3573. ¹H-NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 0.83 (9H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 0.96 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 1.30 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H-2'), 1.4-1.6 (8H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 1.63 (2H, m, H-3), 1.72 (2H, m, H-4), 2.46 (1H, m, H-5), 2.62 (1H, d, *J* = 7.5, H-7), 2.76 (1H, t, *J* = 9.5 Hz, H-1), 3.60 (1H, m, H-1'''A), 3.64 (1H, m, H-2), 3.65 (1H, m, H-1'''B), 3.71 (1H, d, *J* = 11.1 Hz, H-1''A), 3.64 (1H, m, H-2), 3.80 (1H, d, *J* = 11.1 Hz, H-1''B), 3.85 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, H-1'), 4.61 (1H, quintet, *J* = 6.0, CH(CH₂CH₃)₂), 4.75 (1H, quintet, *J* = 6 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 7.1-7.6 (10H, Ar-H). ¹³C-NMR δ (ppm) (CDCl₃): 9.4 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂), 9.5 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂), 9.7 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂), 9.8 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂), 15.4 (CH₃, C-2'), 25.4 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂x2), 25.6 (CH₂, C-3), 26.4 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂), 26.6 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂), 41.1 (CH, C-5), 49.5 (CH, C-1), 50.2 (CH₂, C-1''), 51.8 (CH, C-1'), 57.8 (CH, C-7), 61.1 (CH₂, C-1'''), 64.5 (CH₂, C-2), 77.1 (CH, CH(CH₂CH₃)₂), 77.6 (CH,

CH(CH₂CH₃)₂), 126.4 –128 (CHx10, Ar), 141.6 (C, C_{ipso}), 144.3 (C, C_{ipso}), 173.9 (COOR, C–8), 175.3 (COOR, C–6).

When using acetone as electrophile, 160 mg were obtained and chromatographed to obtain 60 mg (yield 27%) of **15** and 100 mg (yield 25%) of **16**.

Pentan-3-yl (1R,2R,5S)-2-(benzyl((R)-1-phenylethyl)amino)-5-((R)-3-hydroxy-3-methyl-1-oxo-1-(pentan-3-yloxy)butan-2-yl)cyclopentane-1-carboxylate (15): ¹H-NMR δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 0.8-0.9 (12H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 1.17 (3H, s, CH₃), 1.18 (3H, s, CH₃), 1.26 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H-2'), 1.41-1.91 (8H, m, CH(CH₂CH₃)₂); 2H, m, H-3; 2H, m, H-4), 2.38 (1H, d, *J* = 5.2 Hz, H-7), 2.63 (1H, m, H-5), 2.83 (1H, t, *J* = 8.8 Hz, H-1), 3.41-3.92 (1H, m, H-1'; 2H, m, H-1''; 1H, m, H-2), 4.50 (1H, quintet, *J* = 6 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 4.75 (1H, quintet, *J* = 6 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 7.1-7.6 (10H, Ar-H). ¹³C-NMR δ (ppm) (CDCl₃): 9.3 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂x2), 9.8 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂x2), 14.7 (CH₃, C-2'), 24.7 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂x2), 26.0 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂), 26.5 (CH₂, C-3), 26.6 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂), 30.3 (CH₂, C-4), 39.0 (CH, C-5), 49.5 (CH, C-1), 50.1 (CH₂, C-1''), 52.1 (CH, C-1), 57.8 (CH, C-7), 61.1 (CH₂, C-1'''), 64.5 (CH₂, C-2), 77.1 (CH, CH(CH₂CH₃)₂), 77.6 (CH, CH(CH₂CH₃)₂), 126.4 –128 (CHx10, Ar), 141.6 (C, C_{ipso}), 144.3 (C, C_{ipso}), 173.9 (COOR, C –8), 175.3 (COOR, C–6).

Pentan-3-yl (1R,2R,5R)-2-(benzyl((R)-1-phenylethyl)amino)-5-(2-oxo-2-(pentan-3-yloxy)ethyl)cyclopentane-1-carboxylate (16): [α]_D²⁶ = -30.1 (CHCl₃, *c* = 1.55). IR (cm⁻¹): 2969, 1728, 1454, 1170, 974, 698. ¹H-NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 0.78 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 0.85 (6H, t, *J* = 7.5, CH(CH₂CH₃)₂x2), 0.94 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 1.28 (3H, d, *J* = 6.8, H-2'), 1.40 - 1.75 (10H, m, CH₂), 1.75 - 1.85 (2H, m), 2.17 (1H, dd, *J* = 14.8 and 9.6 Hz, H-7A), 2.39 (1H, m, H-5), 2.50 (1H, dd, *J* = 9.6 and 3.6 Hz, H-7B), 2.53 (1H, dd, *J* = 10.0 and 10.0 Hz, H-1), 3.71 (1H, m, H-2), 3.75 (2H, m, H-1''), 3.86 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, H-1'), 4.58 (1H, quintet, *J* = 7.5 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 4.71 (1H, quintet, *J* = 7.5 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 7.1-7.5 (10, m, Ar-H). ¹³C-NMR δ (ppm) (CDCl₃): 9.4 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂), 9.5 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂x3), 15.5 (CH₃, C-2'), 25.8 (CH₂, C-3), 26.4 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂x3), 26.7 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂), 31.0 (CH₂, C-4), 39.0 (CH₂, C-7), 39.1 (CH, C-5), 50.0 (CH₂, C-1''), 55.3 (CH, C-1), 58.0 (CH, C-1'),

63.7 (CH, C-2), 76.6 (CH, CH(CH₂CH₃)₂x2), 126.5 - 128.5 (CHx10, Ar), 141.6 (C, C_{ipso}), 144.3 (C, C_{ipso}), 171.7 (COOR, C-8), 174.3 (COOR, C-6).

When using diphenylketone as electrophile, 483 mg of crude product were obtained and chromatographed. The desired compounds were eluted with hexane/EtOAc 95:5 to afford 79 mg (yield 52%) of **17** and 99 mg (yield 15 %) of **16**.

Pentan-3-yl (1R,2R,5S)-2-(benzyl((R)-1-phenylethyl)amino)-5-((R)-1-hydroxy-3-oxo-3-(pentan-3-yloxy)-1,1-diphenylpropan-2-yl)cyclopentane-1-carboxylate (17): IR (cm⁻¹): 3472, 2969, 1728, 1192, 1103, 746, 702. H.R.M.S.: calcd for C₄₆H₅₇NO₅: 703.4237; found: 704.4325. ¹H-NMR δ (ppm) (400 MHz, CHCl₃): 0.66 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 0.72 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 0.85 (4H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 0.98 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 1.06 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 1.23 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H-2'), 1.40 (1H, m, H-4A), 1.53 (4H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 1.65 (2H, m, H-3), 1.75 (1H, m, H-4B), 2.15 (1H, m, H-5), 2.74 (1H, t, *J* = 10.1 Hz, H-1), 3.40 (1H, dd, *J* = 11.2 and 5.5 Hz, H-7), 3.75 (1H, m, H-2), 3.67 (1H, d, *J* = 12.4 Hz, H-1''A), 3.71 (1H, d, *J* = 12.4 Hz, H-1''B), 3.76 (1H, m, H-1'), 4.58 (1H, quintet, *J* = 5.7 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 4.73 (1H, quintet, *J* = 5.7 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 7.1 - 7.6 (20H, Ar-H). ¹³C-NMR δ (ppm) (CDCl₃): 9.3 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂), 9.5 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂), 9.8 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂), 9.9 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂), 14.3 (CH₃, C-2'), 25.4 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂), 25.8 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂), 25.9 (CH₂, C-3), 26.1 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂x2), 26.2 (CH₂, C-3), 28.5 (CH₂, C-4), 41.2 (CH, C-5), 50.0 (CH, C-1''), 52.6 (CH₂, C-1), 54.7 (CH, C-7), 57.2 (CH, C-1'), 61.8 (CH₂, C-2), 77.9 (CH, CH(CH₂CH₃)₂), 78.6 (CH, CH(CH₂CH₃)₂), 79.3 (CH, C-1'''), 125.2 - 128.8 (CHx20, Ar), 141.3 (C, C_{ipso}), 144.0 (C, C_{ipso}), 144.2 (C, C_{ipso}), 148.2 (C, C_{ipso}), 174.4 (COOR, C-8), 174.7 (COOR, C-6).

When using 1,2-epoxycyclohexane, 160 mg of crude product were obtained and chromatographed to obtain 86 mg (yield 43%) of **18** and 17 mg (yield 10%) of **16**.

Pentan-3-yl (1*R*,2*R*,5*R*)-2-(benzyl((*R*)-1-phenylethyl)amino)-5-((*R*)-1-((1*S*,2*R*)-2-hydroxycyclohexyl)-2-oxo-2-(pentan-3-yloxy)ethyl)cyclopentane-1-carboxylate (**18**): IR (cm⁻¹): 3511, 2969, 1726, 1458, 1117, 748, 700. ¹H-NMR δ (ppm) (200 MHz, CDCl₃): 0.78-0.96 (9H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 1.11 (3H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 1.29 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H-2'), 1.42-1.93 (8H, m, CH(CH₂CH₃)₂); 2H, m, H-3; 2H, m, H-4; 1H, H-1'''), 2.43 (1H, dd, H-7), 2.94 (1H, m, H-5), 3.04 (1H, t, *J* = 7.1 Hz, H-1), 3.61 (1H, q, *J* = 7.7 Hz, H-2), 3.67 (1H, d, *J* = 14.3, H-1''A), 3.87 (1H, d, *J* = 14.3, H-1''B), 3.89 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, H-1'), 4.17 (1H, -OH), 4.75 (2H, m, CH(CH₂CH₃)₂x2), 7.1-7.6 (10H, Ar-H).

When using ClCOOEt as electrophile, 275 mg of crude product were obtained and chromatographed. The desired product was eluted in hexane/EtOAc 95:5 to furnish 80 mg (yield 54%) of **19**.

1-Ethyl-3-(pentan-3-yl) 2-((1*S*,2*R*,3*R*)-3-(benzyl((*R*)-1-phenylethyl)amino)-2-((pentan-3-yloxy)carbonyl)-cyclopentyl)malonate (**19**): IR (cm⁻¹): 2972, 1732, 1462, 1113, 1030, 910, 748. H.R.M.S.: calcd for C₃₆H₅₁NO₆: 593.3716; found: 593.3793. ¹H-NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 0.82 (3H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 0.84 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, CH(CH₂CH₃)₂x2), 0.86 (3H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 1.21 (3H, t, COOCH₂CH₃) 1.31 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, H-2'), 1.35-1.47 (4H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 1.52-1.58 (4H, m, CH(CH₂CH₃)₂) 1.55 (1H, m, H-4A), 1.75 (2H, m, H-3), 1.87 (1H, m, H-4B), 2.68 (1H, m, H-5), 2.62 (1H, d, *J* = 7.5, H-7), 2.76 (1H, t, *J* = 7 Hz, H-1), 3.32 (1H, d, *J* = 6Hz, H-7), 3.40 (1H, d, *J* = 6Hz, H-7), 3.68 (1H, d, *J* = 4.2 Hz, H-1''A), 3.71 (1H, d, *J* = 4.2 Hz, H-1''B), 3.89 (1H, q, *J* = 6.8 Hz, H-1'), 4.12 (2H, m, COOCH₂CH₃), 4.64 (1H, quintet, *J* = 6.0, CH(CH₂CH₃)₂), 4.76 (1H, quintet, *J* = 6 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 7.1-7.6 (10H, Ar-H). ¹³C-NMR δ (ppm) (CDCl₃): 9.7 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂ × 2), 9.8 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂x2), 15.4 (CH₃, C-2'), 14.3 (CH₃, COOCH₂CH₃), 15.6 (CH₃, C-2'), 25.6 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂x2), 26.4 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂x2), 27.8 (CH₂, C-3), 27.9 (CH₂, C-4), 27.5 (CH₂, C-4), 41.1 (CH, C-5), 50.2 (CH₂, C-1''), 50.3 (CH₂, C-1''), 52.8 (CH, C-1), 53.0 (CH, C-1), 54.3 (CH₂, C-7), 55.0 (CH₂, C-7), 57.7 (CH, C-1'), 61.3 (CH₂, COOCH₂CH₃), 64.5 (CH, C-2), 64.8 (CH, C-2), 76.6 (CH, CH(CH₂CH₃)₂), 76.8 (CH, CH(CH₂CH₃)₂), 77.9 (CH, CH(CH₂CH₃)₂), 78.3 (CH, CH(CH₂CH₃)₂), 124.4 (CH₂, C-1'''), 126.1 -

128.8 (CHx10, Ar), 141.8 (C, C_{ipso}), 141.8 (C, C_{ipso}), 144.4 (C, C-7), 168.7 (COOR, C-8), 174.6 (COOR, C-6).

4.4. Synthesis of Nepetalactone Derivative **26**.

We started the synthesis similarly to the preparation of **14**, so 49 mg of this compound were obtained. Then, to a solution of **14** in benzene (3.5 mL), NaOMe (4.8 mg, 0.089 mmol) was added and the reaction mixture heated up to reflux for 4 h. Then, the mixture was extracted with ether and washed with H₂O and brine. After being dried with Na₂SO₄ and filtered, the solvent was evaporated and 48 mg (yield 100%) of **20** were thus obtained. A quantitative amount of **20** was also obtained when treating **14** (47 mg) with NaH (2.5 mg, 0.103 mmol) under an Ar atmosphere for 6 h. Then, the reaction mixture was washed with H₂O and dissolved in ether. After being dried with Na₂SO₄, filtered and the solvent evaporated, 46 mg of **20** (100% yield) were obtained.

Pentan-3-yl (1R,2R,5S)-2-(benzyl((R)-1-phenylethyl)amino)-5-(3-oxo-3-(pentan-3-yloxy)prop-1-en-2-yl)-cyclopentane-1-carboxylate (20): IR (cm⁻¹): 2969, 2940, 2880, 1724, 1495, 1464, 1373, 1271, 1161, 1117, 1028, 943, 746, 698. ¹H-NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 0.71 (3H, t, *J* = Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 0.83 (6H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 0.90 (3H, t, *J* = Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 1.30 (3H, d, *J* = Hz, NCHCH₃), 1.54 (4H, m, H-3, H-4), 2.94 (2H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 3.03 (2H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 3.63 (2H, m, NCH₂Ph), 3.71 (1H, quintet, *J* = Hz NCHCH₃), 4.57 (1H, m, H-5), 4.79 (1H, m, H-1), 5.53 (1H, s, CCH₂-A), 6.08 (1H, s, CCH₂-B), 7.16-7.31 (10H, Ar). RMN ¹³C δ (ppm) (CDCl₃): 9.4 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂x4), 15.0 (CH₃, NCHCH₃), 25.6 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂x2), 26.6 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂ × 2), 31.8 (CH₂, C-3, C-4), 45.4 (CH, C-5), 50.2 (CH₂, NCH₂Ph), 53.5 (CH, C-1), 57.7 (CH, NCH), 63.6 (CH, NCHCH₃), 77.9 (CH, CH(CH₂CH₃)₂), 124.4 (CH₂, CCH₂), 141.7 (C_{ipso}x2), 144.4 (C, C-7), 166.6 (C, COOR), 174.5 (C, COOR).

To a solution of **14** (38 mg, 0.07 mmol) in benzene (3 mL), HCl gas was added at 0 °C and then, a catalytic amount of *p*TsOH was added and the reaction mixture was heated up to 60 °C for 24 h. Then, the resulting mixture was extracted with ether and washed with NaHCO₃ saturated solution and H₂O. After being dried with Na₂SO₄, filtered and the solvent

evaporated, the desired compound **21** was eluted with hexane/EtOAc 95:5. 7 mg (yield 30%) were obtained.

Pentan-3-yl (4*S*,4*aS*,7*R*)-7-(benzyl((*R*)-1-phenylethyl)amino)-1-oxooctahydrocyclopenta[*c*]pyran-4-carboxylate (**21**): H.R.M.S.: calcd for C₂₉H₃₇NO₄: 479.3036; found: 363.2764. ¹H-NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 0.83 (3H, t, *J* = 5.0 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 0.86 (3H, t, *J* = 5.0 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 1.34 (3H, d, *J* = 6.9 Hz, H-2'), 1.51 (1H, m, H-6A), 1.53 (1H, m, H-7A), 1.55-1.79 (4H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 1.79 (1H, m, H-6B), 1.82 (1H, m, H-7B), 2.74 (1H, dd, *J* = 11.6 and 4.6 Hz, H-9), 2.94 (1H, m, H-5), 3.07 (1H, ddd, *J* = 9.8, 9.8 and 7.5 Hz, H-4), 3.73 (1H, m, H-8), 3.76 (1H, d, *J* = 15.1 Hz, H-1''A), 3.85 (1H, m, H-1'), 3.89 (1H, d, *J* = 15.1 Hz, H-1''B), 4.11 (1H, dd, *J* = 17.9 and 7.5 Hz, H-3B), 4.30 (1H, dd, *J* = 11.7 and 9.8 Hz, H-3A), 4.74 (1H, quintet, *J* = 6 Hz, CH(CH₂CH₃)₂) 7.1-7.6 (10H, Ar-H). ¹³C-NMR δ (ppm) (CDCl₃): 9.5 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂×2), 17.3 (CH₃, C-2'), 25.9 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂×2), 27.3 (CH₂, C-7), 27.8 (CH₂, C-6), 40.0 (CH, C-5), 115 40.8 (CH, C-4), 46.3 (CH, C-8), 49.8 (CH₂, C-1''), 58.2 (CH, C-1'), 59.8 (CH, C-9), 67.3 (CH₂, C-3), 77.9 (CH, CH(CH₂CH₃)₂), 126.4-128.1 (10C, Ar), 142.8 (C, C_{ipso}), 144.8 (C, C_{ipso}), 170.8 (C, C-1), 173.9 (COOR, C-11).

Also, to a solution of **14** (85 mg) in CH₂Cl₂ (4 mL), *m*CPBA (66 mg, 0.385 mmol) was added. After 6 h of stirring, saturated Na₂S₂O₃ solution (4 mL) was added and the resulting mixture was eluted with CH₂Cl₂ and washed with H₂O, NaHCO₃ and saturated Na₂S₂O₃ solution. The resulting mixture was dried with Na₂SO₄ and, after being filtered, it was chromatographed. The desired compound was eluted with hexane/EtOAc 95:5 to give 31 mg (yield 82%) of **22**. Also, when the reaction was performed in one pot, starting from compound **2** and adding (*R*)-**1**, HCHO and then, directly at the reaction mixture, *m*CPBA was added, both **22** (yield 69%) and **23** (yield 6%) were obtained.

Pentan-3-yl (*R*)-5-((*S*)-3-hydroxy-1-oxo-1-(pentan-3-yloxy)propan-2-yl)cyclopent-1-ene-1-carboxylate (**22**): [α]_D²⁶ = + 9.6 (CHCl₃, *c* = 1.00). IR (cm⁻¹): 3524, 2880, 1709, 1098, 920. H.R.M.S.: calcd for C₁₉H₃₂O₅: 340.2250; found: 340.2218. ¹H-NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 0.90 (12H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 1.59 (8H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 1.88 (1H, m, H-4B), 2.08 (1H, m, H-4A), 2.44 (1H, m, H-3B), 2.49 (1H, m, H-3A), 3.29 (1H, q, *J* = 4.4 Hz, H-7), 3.57 (1H, dd, *J* =

11.6 and 4.1 Hz, H-1''A), 3.62 (1H, m, H-5), 3.80 (1H, dd, $J = 11.6$ and 8.1 Hz, H-1''B), 4.83 (2H, q, $J = 6.0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 6.86 (1H, dd, $J = 2.4$ Hz, H-2). $^{13}\text{C-NMR } \delta$ (ppm) (CHCl_3): 10.1 (CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2 \times 4$), 26.8 (CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2 \times 2$), 26.9 (CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2 \times 2$), 27.0 (CH_2 , C-4), 32.8 (CH_2 , C-3), 44.5 (CH, C-5), 49.4 (CH, C-7), 60.3 (CH_2 , C-1''), 76.9 (CH, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 77.6 (CH, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 137.2 (C, C-1), 146.1 (C, C-2), 165.3 (C, C-6), 175.1 (C, C-8).

Pentan-3-yl (S)-5-((S)-3-hydroxy-1-oxo-1-(pentan-3-yloxy)propan-2-yl)cyclopent-1-ene-1-carboxylate (23): IR (cm^{-1}): 3493, 2969, 2880, 1711, 1632, 1462, 1383, 1267, 1202, 1101, 1047, 934, 752. $^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 0.90 (12H, m, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.51 (8H, m, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.85 (1H, m, H-4A), 2.15 (1H, m, H-4B), 2.44 (1H, m, H-3A), 2.62 (1H, m, H-3B), 3.05 (1H, q, $J = 4.4$ Hz, H-7), 3.33 (1H, dd, $J = 11.6$ and 4.1 Hz, H-1''A), 3.75 (1H, m, H-5), 3.79 (1H, dd, $J = 11.6$ and 8.1 Hz, H-1''B), 4.76 (2H, quintet, $J = 6.0$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2 \times 2$), 6.80 (1H, m, H-2). $^{13}\text{C-NMR } \delta$ (ppm) (CHCl_3): 9.82 (CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2 \times 4$), 26.53 (CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2 \times 4$), 27.9 (CH_2 , C-4), 31.8 (CH_2 , C-3), 43.3 (CH, C-5), 50.3 (CH, C-7), 63.1 (CH_2 , C-1''), 77.0 (CH, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 77.5 (CH, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 138.2 (C, C-1), 145.2 (C, C-2), 165.6 (C, C-6), 173.9 (C, C-8).

To a solution of **23** (8.5 mg, 0.025 mmol) in benzene (3 mL), a catalytic amount of *p*TsOH was added and the reaction mixture was heated up to 60°C for 24 h, then, it was extracted with ether and washed with saturated NaHCO_3 solution and H_2O . The resulting mixture was dried with Na_2SO_4 , filtered and the solvent evaporated. After chromatography, 5 mg (yield 65%) of the desired compound **24** were eluted with hexane/EtOAc 9:1.

Pentan-3-yl (4S,4aR)-1-oxo-1,3,4,4a,5,6-hexahydrocyclopenta[c]pyran-4-carboxylate (24): IR (cm^{-1}): 3445, 2969, 1728, 1636, 1464, 1402, 1256, 1157, 1092, 1057, 910, 733. $^1\text{H-NMR } \delta$ (ppm) (400 MHz, CDCl_3): 0.87 (6H, m, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2 \times 2$), 1.55 – 1.62 (4H, m, $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.78 (1H, m, H-6B), 2.31 (1H, m, H-6A), 2.48 (2H, m, H-7), 2.69 (1H, ddd, $J = 11.5$, 11.5 and 3.1 Hz, H-4), 3.19 (1H, m, H-5), 4.32 (1H, dd, $J = 11.9$ and 3.5 Hz, H-3A), 4.52 (1H, dd, $J = 11.9$ and 2.9 Hz, H-3B), 4.80 (1H, quintet, $J = 6$ Hz $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 7.07 (1H, m, H-8). RMN $^{13}\text{C } \delta$ (ppm) (CDCl_3): 9.5 (CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2 \times 2$), 26.3 (CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2 \times 2$), 31.7 (CH_2 , C-6), 31.9

(CH₂, C-7), 45.0 (CH, C-4), 47.0 (CH, C-5), 69.6 (CH₂, C-3), 77.9 (CH, CH(CH₂CH₃)₂), 132.4 (C, C-9), 147.4 (C, C-8), 162.3 (C, C-1), 170.2 (COOR, C-11).

To a solution of **22** (13 mg, 0.038 mmol) in benzene (3 mL), a catalytic amount of *p*TsOH was added and the reaction flask was heated to 60 °C for 24 h. Then, the reaction mixture was diluted with ether and washed with saturated NaHCO₃ solution and H₂O. The resulting mixture was dried with Na₂SO₄ and, after being filtered and the solvent evaporated, it was chromatographed and the desired compound was eluted with hexane/EtOAc 9:1 to give 6 mg (yield 77%) of **25**.

Pentan-3-yl (4S,4aR)-1-oxo-1,3,4,4a,5,6-hexahydrocyclopenta[c]pyran-4-carboxylate (25): [α]_D²⁶ = -0.56 (CHCl₃, c = 0.89). IR (cm⁻¹): 2969, 1728, 1256, 1157, 910, 733. H.R.M.S.: calcd for C₁₄H₂₀O₄: 252.3062; found: 252.2386. RMN ¹H δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 0.84 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 0.87 (3H, t, *J* = 7.4 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 1.53 – 1.60 (4H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 1.91 (1H, m, H-6A), 2.31 (1H, m, H-6B), 2.51 (1H, m, H-7A), 2.51 (1H, m, H-7B), 3.02 (1H, ddd, *J* = 11.5, 11.5 and 3.1 Hz, H-4), 3.31 (1H, m, H-5), 4.35 (1H, dd, *J* = 11.9 and 3.5 Hz, H-3A), 4.55 (1H, dd, *J* = 11.9 and 2.9 Hz, H-3B), 4.80 (1H, quintet, *J* = 6 Hz CH(CH₂CH₃)₂), 6.98 (1H, m, H-8). RMN ¹³C δ (ppm) (CDCl₃): 9.2 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂), 9.8 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂), 26.4 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂ × 2), 29.3 (CH₂, C-6), 31.9 (CH₂, C-7), 43.1 (CH, C-4), 43.8 (CH, C-5), 69.8 (CH₂, C-3), 78.2 (CH, CH(CH₂CH₃)₂), 132.7 (C, C-9), 145.3 (C, C-8), 163.2 (C, C-1), 170 (COOR, C-11).

Finally, when it comes to the syntheses of nepetalactone derivative **26**, first, a lithium dimethyl-cuprate solution was prepared by adding MeLi 1.6 M (0.13 mL, 0.21 mmol) to a solution of CuI (20 mg, 0.103 mmol) in ether (2.50 mL) at 0 °C. Then, **25** (13 mg, 0.05 mmol) in ether (1.50 mL) was added and, after 90 min of stirring, 3.00 mL of NH₄Cl saturated solution were added. The resulting reaction mixture was diluted with ether and dried with Na₂SO₄. After being filtered, 11 mg of crude product were obtained and chromatographed. The desired nepetalactone was eluted in hexane/EtOAc 95:5 To afford 10 mg (yield 80%) of **26**.

Pentan-3-yl (4S,4aS,7S,7aR)-7-methyl-1-oxooctahydrocyclopenta[c]pyran-4-carboxylate (**26**): IR (cm⁻¹): 2967, 1736, 1196, 1034, 909. H.R.M.S.: calcd for C₁₅H₂₄O₄: 268.1675; found: 269.1768. ¹H-NMR δ (ppm) (400 MHz, CDCl₃): 0.88 (3H, t, *J* = 5.0 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 0.89 (3H, t, *J* = 5.0 Hz, CH(CH₂CH₃)₂), 1.20 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, H-10), 1.50 (1H, m, H-6A), 1.54–1.60 (4H, m, CH(CH₂CH₃)₂), 1.88 (1H, m, H-6B), 1.98 (1H, m, H-7A), 2.07 (1H, m, H-8), 2.26 (1H, m, H-7B), 2.51 (1H, dd, *J* = 10.5 and 10.3 Hz, H-9), 2.94 (1H, m, H-5), 3.06 (1H, ddd, *J* = 10.4, 6.1 and 4.6 Hz, H-4), 4.37 (1H, m, H-3A), 4.41 (1H, m, 1.5 Hz, H-3B), 4.78 (1H, quintet, *J* = 6 Hz, CH(CH₂CH₃)₂). ¹³C-NMR δ (ppm) (CDCl₃): 9.8 (CH₃, CH(CH₂CH₃)₂ × 2), 19.0 (CH₃, C-10), 26.4 (CH₂, CH(CH₂CH₃)₂ × 2), 28.1 (CH₂, C-7), 35.3 (CH₂, C-6), 37.4 (CH, C-8), 42.1 (CH, C-5), 42.7 (CH, C-4), 50.5 (CH, C-9), 64.7 (CH₂, C-3), 78.0 (CH, CH(CH₂CH₃)₂), 170.4 (C, C-1), 173.2 (COOR, C-11).

Supplementary Materials: The following are available online. Characterization data, IR, ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS Spectra of products and HMQC, HMBC, COSY and ROESY, where it has been carried out.

Author Contributions: Conceptualization, N.M.G., methodology, N.M.G. and D.D., experiments, A.M. and V.E.R., writing-original draft preparation, N.M.G., writing-review and editing, D.D. and A.M.

Funding: We are indebted to European Regional Development Fund (FEDER), Spanish Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO) for its support (CTQ 2015-68175-R), Junta de Castilla y León (UIC 21), and the Universidad de Salamanca. A.M.C. thanks European Social Fund (FSE) and USAL for his grant.

Acknowledgments: The authors thank also for support from Servicios de la Universidad de Salamanca (Nucleus): A.M. Lithgow for the NMR spectra and César Raposo for the mass spectra.

References

1. Dinda, B.; Debnath, S.; Harigaya, Y. Naturally Occurring Secoiridoids and Bioactivity of Naturally Occurring Iridoids and Secoiridoids. A Review, Part 2. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 689–728. doi:10.1248/cpb.55.689.
2. Dinda, B.; Roy Chowdhury, D.; Mohanta, B.C. Naturally Occurring Iridoids, Secoiridoids and Their Bioactivity. An Updated Review, Part 3. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 765–796. doi:10.1248/cpb.57.765.
3. Dinda, B.; Debnath, S.; Harigaya, Y. Naturally Occurring Iridoids. A Review, Part 1. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 159–222. doi:10.1248/cpb.55.159.
4. Xiong, J.; Wu, X.Y.; Wang, P.P.; Lau, C.; Fan, H.; Ma, G.L.; Tang, Y.; Li, J.; Hu, J.F. Acylated Iridoid Diglycosides from the Cultivated Endangered Ornamental Tree *Gmelina Hainanensis*. *Phytochem. Lett.* **2018**, *25*, 17–21. doi:10.1016/j.phytol.2018.03.012.
5. Lee, D.H.; Shin, J.S.; Kang, S.Y.; Lee, S. Bin; Lee, J.S.; Ryu, S.M.; Lee, K.T.; Lee, D.; Jang, D.S. Iridoids from the Roots of *Patrinia Scabra* and Their Inhibitory Potential on LPS-Induced Nitric Oxide Production. *J. Nat. Prod.* **2018**, *81*, 1468–1473. doi:10.1021/acs.jnatprod.8b00229.
6. Lee, D.H.; Shin, J.S.; Lee, J.S.; Kang, S.Y.; Han, H.S.; Ryu, S.M.; Lee, K.T.; Lee, D.; Jang, D.S. Non-Glycosidic Iridoids from the Roots of *Patrinia Scabra* and Their Nitric Oxide Production Inhibitory Effects. *Arch. Pharm. Res.* **2019**, *42*, 766–772. doi:10.1007/s12272-019-01117-0.
7. Fu, N.; Yang, Z.-L.; Pauchet, Y.; Paetz, C.; Brandt, W.; Boland, W.; Burse, A. A Cytochrome P450 from the Mustard Leaf Beetles Hydroxylates Geraniol, a Key Step in Iridoid Biosynthesis. *Insect Biochem. Mol. Biol.* **2019**, *113*, 103212. doi:10.1016/j.ibmb.2019.103212.
8. Vedachalam, S.; Muruges, N.; Chakraborty, P.; Karvembu, R.; Liu, X.W. NHC Catalyzed Enantioselective Coates-Claisen Rearrangement: A Rapid Access to the Dihydropyran Core for Oleuropein Based Secoiridoids. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 1832–1839. doi:10.1039/c7nj04057a.
9. Morikawa, T.; Xie, H.; Pan, Y.; Ninomiya, K.; Yuan, D.; Jia, X.; Yoshikawa, M.; Nakamura, S.; Matsuda, H.; Muraoka, O. A Review of Biologically Active Natural Products from a Desert Plant *Cistanche Tubulosa*. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **2019**, *67*, 675–689. doi:10.1248/cpb.c19-00008.
10. Win, N.N.; Kodama, T.; Lae, K.Z.W.; Win, Y.Y.; Ngwe, H.; Abe, I.; Morita, H. Bis-Iridoid and Iridoid Glycosides: Viral Protein R Inhibitors from *Picrorhiza Kurroa* Collected in Myanmar. *Fitoterapia* **2019**, *134*, 101–107. doi:10.1016/j.fitote.2019.02.016.
11. Luca, S.V.; Miron, A.; Ignatova, S.; Skalicka-Woźniak, K. An Overview of the Two-Phase Solvent Systems Used in the Countercurrent Separation of Phenylethanoid Glycosides and Iridoids and Their Biological Relevance. *Phytochem. Rev.* **2019**, *18*, 377–403. doi:10.1007/s11101-019-09599-y.
12. Pang, X.; Zhao, J. yuan; Yu, H. yang; Yu, L. yan; Wang, T.; Zhang, Y.; Gao, X. mei; Han, L. feng. Secoiridoid Analogues from the Fruits of *Ligustrum Lucidum* and Their Inhibitory Activities against Influenza A Virus. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 1516–1519. doi:10.1016/j.bmcl.2018.03.080.
13. Dimitrova, P.; Alipieva, K.; Grozdanova, T.; Simova, S.; Bankova, V.; Georgiev, M.I.; Popova, M.P. New Iridoids from *Verbascum Nobile* and Their Effect on Lectin-Induced T Cell Activation and Proliferation. *Food Chem. Toxicol.* **2018**, *111*, 605–615. doi:10.1016/j.fct.2017.11.060.
14. de Souza, A. da S. L.; Peret, A.C.; Hamoy, M.; de Souza, R.A.L.; Torres, M.F.; Barbas, L.A.L. Propofol and Essential Oil of *Nepeta Cataria* Induce Anaesthesia and Marked Myorelaxation in *Tambaqui Colossoma Macropomum*: Implications on Cardiorespiratory Responses. *Aquaculture* **2019**, *500*, 160–169. doi:10.1016/j.aquaculture.2018.10.017.

15. Boros, C.A.; Stermitz, F.R.. Iridoids. An Updated Review, Part II. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1173–1246. doi:10.1021/np50077a001.
16. Aydin, S.; Beis, R.; Öztürk, Y.; Hüsni, K.; Baser, C. Nepetalactone: A New Opioid Analgesic from *Nepeta Caesarea* Boiss. *J. Pharm. Pharmacol.* **1998**, *50*, 813–817. doi:10.1111/j.2042-7158.1998.tb07145.x.
17. Valimehr, S.; Sanjarian, F.; Sabouni, F.; Hashemi, H.; Sharafi, A. Anti-Inflammatory Effects of Essential Oil, Aerial Parts and Hairy Roots Extracts of *Nepeta Pogonosperma* on Rat Brain Mixed Cells. *Res. J. Pharmacogn.* **2015**, *2*, 5–10.
18. Salehi, B.; Valussi, M.; Jugran, A.K.; Martorell, M.; Ramírez-Alarcón, K.; Stojanović-Radić, Z.Z.; Antolak, H.; Kręgiel, D.; Mileski, K.S.; Sharifi-Rad, M.; et al. *Nepeta* Species: From Farm to Food Applications and Phytotherapy. *Trends Food Sci. Technol.* **2018**, *80*, 104–122. doi:10.1016/j.tifs.2018.07.030.
19. Süntar, I.; Nabavi, S.M.; Barreca, D.; Fischer, N.; Efferth, T. Pharmacological and Chemical Features of *Nepeta*, L. Genus: Its Importance as a Therapeutic Agent. *Phyther. Res.* **2018**, *32*, 185–198. doi:10.1002/ptr.5946.
20. Calixto, J.B.; Beirith, A.; Ferreira, J.; Santos, A.R.S.; Filho, V.C.; Yunes, R.A. Naturally Occurring Antinociceptive Substances from Plants. *Phyther. Res.* **2000**, *14*, 401–418. doi:10.1080/21691401.2017.1354303.
21. Lenardão, E.J.; Savegnago, L.; Jacob, R.G.; Victoria, F.N.; Martinez, D.M. Antinociceptive Effect of Essential Oils and Their Constituents: An Update Review. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27*, 435–474. doi:10.5935/0103-5053.20150332.
22. Birkett, M.A.; Hassanali, A.; Hoglund, S.; Pettersson, J.; Pickett, J.A. Repellent Activity of Catmint, *Nepeta Cataria*, and Iridoid Nepetalactone Isomers against Afro-Tropical Mosquitoes, Ixodid Ticks and Red Poultry Mites. *Phytochemistry* **2011**, *72*, 109–114. doi:10.1016/j.phytochem.2010.09.016.
23. Takenaka, Y.; Tanahashi, T.; Shintaku, M.; Sakai, T.; Nagakura, N.; Parida. Secoiridoid Glucosides from *Fraxinus Americana*. *Phytochemistry* **2000**, *55*, 275–284. doi:10.1016/S0031-9422(00)00319-8.
24. Wei, X.; Xie, H.; Ge, X.; Zhang, F. Iridoids from *Dunnia Sinensis*. *Phytochemistry* **2000**, *53*, 837–840. doi:10.1016/S0031-9422(99)00581-6.
25. Candish, L.; Lupton, D.W. The Total Synthesis of (-)-7-Deoxyloganin via N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Rearrangement of α,β -Unsaturated Enol Esters. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4836–4839. doi:10.1021/ol101983h.
26. Davies, S.G.; Smith, A.D.; Price, P.D. The Conjugate Addition of Enantiomerically Pure Lithium Amides as Homochiral Ammonia Equivalents: Scope, Limitations and Synthetic Applications. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 2833–2891. doi:10.1016/j.tetasy.2005.08.006.
27. Davies, S.G.; Fletcher, A.M.; Roberts, P.M.; Thomson, J.E. The Conjugate Addition of Enantiomerically Pure Lithium Amides as Chiral Ammonia Equivalents Part II: 2005–2011. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23*, 1111–1153. doi:10.1016/j.tetasy.2012.08.009.
28. Davies, S.G.; Fletcher, A.M.; Roberts, P.M.; Thomson, J.E. The Conjugate Addition of Enantiomerically Pure Lithium Amides as Chiral Ammonia Equivalents Part III: 2012–2017. *Tetrahedron Asymmetry* **2017**, *28*, 1842–1868. doi:10.1016/j.tetasy.2017.10.031.
29. Nieto, C.T.; Eames, J.; Garrido, N.M. 8.1.6 Product Subclass 6: Lithium Amides. In *Knowledge Updates 2019/1*; 2019; *1*, 66. doi:10.1055/sos-sd-108-00298.
30. Urones, J.G.; Garrido, N.M.; Díez, D.; Dominguez, S.H.; Davies, S.G. Conjugate Addition to $(\alpha,\beta)(\alpha,\beta)$ -Diendioate Esters by Lithium (α -Methylbenzyl)Benzylamide: Tandem Addition–Cyclisation versus Double Addition. *Tetrahedron Asymmetry* **1999**, *10*, 1637–1641. doi:10.1016/S0957-4166(99)00170-6.

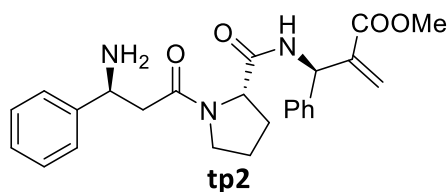
31. Rubia, A.G.; Salgado, M.M.; Nieto, C.T.; Manchado, A.; Díez, D.; Sanz, F.; Garrido, N.M. Asymmetric Synthesis of Tert-Butyl ((1*R*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-1-Hydroxyoctahydro-1*H*-Isochromen-8-yl)Carbamate. *Tetrahedron Asymmetry* **2017**, *28*, 1394–1400. doi:10.1016/j.tetasy.2017.10.005.
32. Nieto, C.T.; González-Núñez, V.; Rodríguez, R.E.; Díez, D.; Garrido, N.M.; Design, Synthesis, Pharmacological Evaluation and Molecular Dynamics of β -Amino Acids Morphan-Derivatives as Novel Ligands for Opioid Receptors. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *101*, 150–162. doi:10.1016/j.ejmech.2015.06.025.
33. Garrido, N.M.; Díez, D.; Domínguez, S.H.; García, M.; Sánchez, M.R.; Davies, S.G. Asymmetric Synthesis of Pent-3-yl (*R*)-6-Methyl-Cyclohex-1-Ene Carboxylate. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 2183–2186. doi:10.1016/j.tetasy.2006.06.048.
34. Garrido, N.M.; Nieto, C.T.; Díez, D. Enantioselective Synthesis of a (1*R*,5*R*,9*R*)-2-Azabicyclo [3.3.1]Nonane-9-Carboxylic Acid with an Embedded Morphan Motif: A Multipurpose Product. *Synlett* **2013**, *24*, 169–172. doi:10.1055/s-0032-1317950.
35. Urones, J.G.; Garrido, N.M.; Díez, D.; Domínguez, S.H.; Davies, S.G. Asymmetric Synthesis of (*R*)- and (*S*)-Methyl (2-Methoxy-Carbonylcyclopent-2-Enyl)Acetate and (*R*)- and (*S*)-2-(2-Hydroxy-Methyl-Cyclopent-2-Enyl)Ethanol. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2683–2685. doi:10.1016/S0957-4166(97)00340-6.
36. Urones, J.G.; Garrido, N.M.; Díez, D.; El Hammoumi, M.M.; Domínguez, S.H.; Casaseca, J.A.; Davies, S.G.; Smith, A.D. Asymmetric Synthesis of the Stereoisomers of 2-Amino-5-Carboxymethyl-Cyclopentane-1-Carboxylate. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 364–372. doi:10.1039/b313386a.
37. Garrido, N.M.; El Hammoumi, M.M.; Díez, D.; García, M.; Urones, J.G. A Novel Strategy towards the Asymmetric Synthesis of Orthogonally Functionalised 2-N-Benzyl-*N*- α -Methylbenzyl-Amino-5-Carboxymethyl-Cyclopentane-1-Carboxylic Acid. *Molecules* **2004**, *9*, 373–382. doi:10.3390/90500373.
38. Garrido, N.M.; Sánchez, M.R.; Díez, D.; Sanz, F.; Urones, J.G. Enantioselective Synthesis of Cis-(2*S*,3*R*)- and Trans-(2*S*,3*S*)-Piperidinedicarboxylic Acids Using Domino: Allylic Acetate and Ireland-Claisen Rearrangements and Michael Addition as the Key Steps. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, *22*, 872–880. doi:10.1016/j.tetasy.2011.04.015.
39. Garrido, N. M.; García, M.; Sánchez, M.R.; Díez, D.; Urones, J.G. Enantioselective Synthesis of (+)-L-733,060 and (+)-CP-99,994: Application of an Ireland-Claisen Rearrangement/Michael Addition Domino Sequence. *Synlett* **2010**, *2010*, *3*, 387–390. doi:10.1055/s-0029-1219200.
40. Garrido, N.M.; García, M.; Díez, D.; Sánchez, M.R.; Sanz, F.; Urones, J.G. Diastereoselective Synthesis of δ -Aminoacids through Domino Ireland-Claisen Rearrangement and Michael Addition. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1687–1690. doi:10.1021/ol8001464.
41. Salgado, M.M.; Manchado, A.; Nieto, C.T.; Díez, D.; Garrido, N.M. Asymmetric Synthesis of 2,3,6-Trisubstituted Piperidines via Baylis–Hillman Adducts and Lithium Amide through Domino Reaction. *Synlett* **2019**, *30* A-E, 1–5. doi:10.1055/s-0039-1690990.
42. Manchado, A.; García, M.; Salgado, M.M.; Díez, D.; Garrido, N.M. A Novel Barton Decarboxylation Produces a 1,4-Phenyl Radical Rearrangement Domino Reaction. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5240–5247. doi:10.1016/j.tet.2018.05.043.
43. Nieto, C.T.; Díez, D.; Garrido, N.M. To Be or Not to Be Butterfly: New Mechanistic Insights in the Aza-Michael Asymmetric Addition of Lithium (*R*)-*N*-Benzyl-*N*-(α -Methylbenzyl)Amide. *J. Comput. Chem.* **2014**, *35*, 1846–1853. doi:10.1002/jcc.23694.
44. Costello, J.F.; Davies, S.G.; Ichihara, O. Origins of the High Stereoselectivity in the Conjugate Addition of Lithium(α -Methylbenzyl)Benzylamide to *t*-Butyl Cinnamate. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1999–2008. doi:10.1016/S0957-4166%2800%2986275-8.

45. Davies, S.G.; Garrido, N.M.; Ichihara, O.; Iain, A. S. W. Asymmetric Syntheses of β -Phenylalanine, α -Methyl- β -Phenylalanines and Derivatives. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 8, 1153–1155. doi:10.1039/C39930001153.
46. Taylor, R.J.K. Organocopper Conjugate Addition-Enolate Trapping Reactions. *Synth. (Stuttg)*. **1985**, 1985, 364–392. doi:10.1055/s-1985-31212.
47. Sakan, T.; Murai, F.; Isoe, S.; Hayash, S.B. The Biologically Active C9-, C10-, and C11-Terpenes from *Actinidia Polygama* Miq., *Boschniakia Rossica* Hult, and *Menyanthes Trifoliata*, L. *J. Chem. Soc. Jpn. Pure Chem. Sect.* **1969**, 90, 507–528. doi: org/10.1246/nikkashi1948.90.6_A29
48. Ohta, H.; Kobori, T.; Fujisawa, T. Regiospecific Introduction of Two Carbon Moieties into the Vicinal Positions of Cyclopentadiene and Synthesis of C9-Terpene Lactones. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1231–1235. doi:10.1021/jo00427a029.

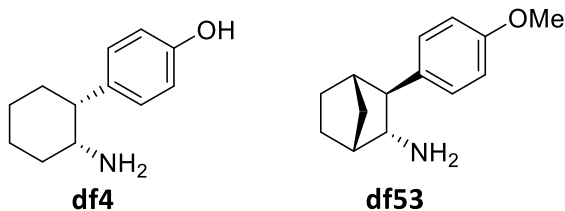
CAPÍTULO 9: CONCLUSIONES

- La metodología del presente trabajo ha permitido obtener diferentes β -aminoácidos que forman parte de una serie de tripéptidos, los cuales son análogos de endomorfinas, compuestos con importantes propiedades opioides en el organismo. Además, también han sido sintetizados derivados simplificados de morfina, fenetilaminas y análogos de fencamfamina. De estas síntesis se deriva el estudio de modelización molecular realizado, del que se extraen las siguientes conclusiones:

-Para los derivados de endomorfinas, en la primera posición del tripéptido, los compuestos con un grupo aromático obtienen los mejores resultados, de hecho, cuanto más aromático sea el radical, mejores valores obtienen. En cuanto a la segunda posición, los compuestos con estructura restringida obtienen los mejores resultados, siendo el aminoácido prolina el mejor en este caso. En cuanto a la tercera posición, siempre y cuando conserve las unidades estructurales básicas descritas en el trabajo, el grupo aromático en el carbono 3 y el grupo metilideno en el carbono 2, los valores entran dentro de los rangos preestablecidos. Se muestra como ejemplo de ello el tripéptido **tp2**, el más representativo de este estudio.

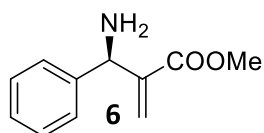


-Para los derivados de fencamfamina, se observa que los compuestos con anillos aromáticos con sustituyentes donadores de carga, como lo son grupos hidroxilo o metoxilo, obtienen los mejores valores, así como los compuestos con aminas poco impedidas, primarias o secundarias con grupos etilo. Se muestran algunos candidatos con mejores resultados.

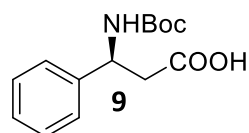


-Para los derivados simplificados de morfina, ninguno de ellos ha obtenido valores lo suficientemente buenos como para resaltar en el estudio, pero hay compuestos prometedores, aunque no se puede diferir ninguna conclusión. Se proseguirá el estudio con más candidatos.

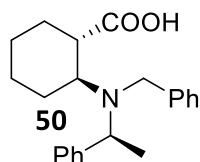
Por otra parte, se han realizado las síntesis de diferentes compuestos, precursores de tripéptidos, fenetilaminas y análogos de morfina, respectivamente.



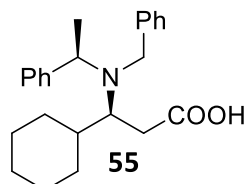
Rendimiento: 24%



Rendimiento: 28%



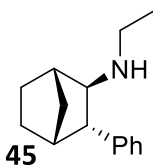
Rendimiento: 18%



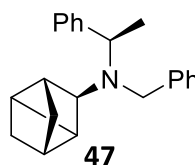
Rendimiento: 5%

- Se ha conseguido realizar la descarboxilación de δ -aminoácidos a través de la reacción de descarboxilación de Barton. También se ha realizado la síntesis de diferentes fenetilaminas a partir de β -aminoácidos, formados por la adición estereoespecífica de un amiduro de litio quiral, a través de una nueva metodología que se basa en una reacción dominada por la descarboxilación de Barton a la que le sigue un reordenamiento radicalario 1,4-fenílico. Se ha realizado una propuesta mecanística basada en la estabilidad relativa de radicales con la que explicar este nuevo reordenamiento, así como ensayado diferentes condiciones y optimizado dicha reacción, con donadores de hidrógeno lentos como Et_3SiH o Bu_3SnH . Además, se ha ampliado el alcance de esta reacción a la síntesis de derivados de fencamfamina y análogos de amantadina, aminas restringidas conformacionalmente. Dicha metodología permite discriminar entre estos dos últimos productos hidrogenando o no el doble enlace presente en el ciclohexano, dado que el sustrato bajo las condiciones de descarboxilación de Barton reordena a fenetilaminas si dicho

doble no existe y evoluciona a derivados de amantadina y la insaturación está presente.

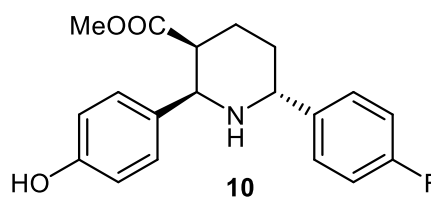
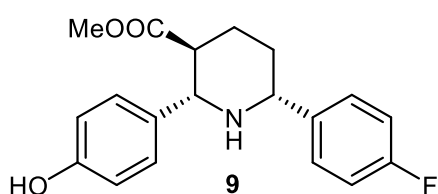


Rendimiento: 6%



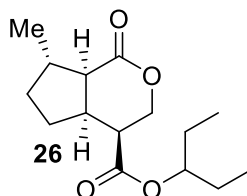
Rendimiento: 12%

- La metodología basada en una reacción dominó iniciada con una reacción estereoespecífica de Ireland-Claissen seguida de la adición asimétrica de un amiduro de litio, permite obtener δ -aminoácidos que conducen a la síntesis de dos diferentes piperidinas 2,3,6-trisustituidas con grupos arilos en la posición dos y seis. Se utilizan como reactivos el aducto de Baylis-Hillman derivado de *p*-benciloxibenzaldehído para obtener un δ -aminoácido que incorpora un grupo hidroxilo enmascarado a partir del que pueden obtenerse las piperidinas trisustituidas en tres pasos de reacción y un rendimiento global del 39%, siendo el paso clave de la reacción la formación de la amida de Weinreb para obtener el *p*-fluorfenilcarbonyl derivado que en un solo paso de hidrogenolisis e hidrogenación produce la piperidina objetivo, siendo esta familia de compuestos muy interesantes en la medicina actual debido a las importantes actividades biológicas que poseen, tales como: buena permeabilidad, pKa adecuado y restricción conformacional de los sustratos.



- En el estudio que incluye la síntesis de esqueletos de nepetalactonas e iridoides, se extraen las siguientes conclusiones: Se ha llevado a cabo la reacción dominó multicomponente iniciada por adición asimétrica de Michael de amiduro de litio quiral a (*E,E*)-octa-2,6-diendioato de dipent-3-ilo y posterior condensación con benzaldehído, cinamaldehído, formaldehído y otros electrófilos, llegando a controlarse la estereoquímica de hasta cinco centros estereogénicos en un único paso de reacción (*one-pot*). Se ha obtenido un excelente control en la

selectividad π -facial del enolato en todos los casos, siendo el curso estereoquímico contrario en el caso de benzaldehído y formaldehído, lo que indica que en una reacción donde en un solo paso se generan cuatro o cinco nuevos centros estereogénicos, existe un poderoso control sobre los cuatro primeros y moderado en el último, que implica el ataque por las caras proR y proS del aldehído. Se han asignado inequívocamente las señales de los espectros de RMN ^1H y ^{13}C a través de experimentos de correlación bidimensional homo y heteronuclear: HMQC y HMBC. Así como su estereoquímica por experimentos n.O.e y ROESY. Esto ha permitido establecer la estereoquímica de los nuevos estereocentros, realizar el análisis conformacional de los productos y una propuesta mecanística del transcurso de reacción. Se ha llevado a cabo la síntesis asimétrica total del iridoide **26**, con esqueleto metilciclopentan[c]pirano, en cuatro pasos de reacción a partir de los reactivos tan asequibles como octadiendioato y el amiduro de litio quiral (*R*)-**1**, con un rendimiento global del 40%. Esta metodología se revela muy interesante, al existir gran variedad y diversidad de derivados iridoidales en lo referente a la configuración de sus centros estereogénicos, lo que le confiere propiedades biológicas muy diferentes.



- Junto con los artículos anteriormente presentados, el trabajo de estos años también ha servido para realizar una serie de contribuciones a congresos, tanto nacionales como internacionales, que se presentan a continuación:

-International Symposium on Synthesis and Catalysis, Évora 2015:

Póster: *Novel endomorphins based in a β -aminoacid morphan core as opioid ligands.*

-International Symposium on Synthesis and Catalysis, Évora 2017:

Póster: *Straightforward asymmetric synthesis of orthogonally protected aspartic acid by oxidation of β -amino acids.*

Comunicación Flash: *Molecular docking study of the complex between novel β -amino acid tripeptide based ligands and μ -opioid receptor.*

-XXVII Reunión Bienal de Química Orgánica, Santiago de Compostela, 2018:

Póster: *Novel 1,4-phenyl radical rearrangement by Barton decarboxylation.*

-XXXVII Reunión Bienal de la Sociedad Española de Química, San Sebastián 2019:

Póster: *Asymmetric Synthesis of Phenethylamines by 1,4-phenyl Radical Rearrangement Domino Reaction.*

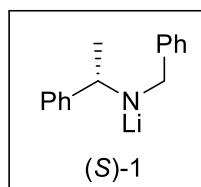
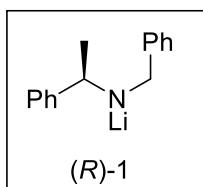
-International Symposium on Synthesis and Catalysis, Évora 2019:

Comunicación Flash: *A new 1,4-phenyl radical rearrangement (1,4-PhRR): insight and perspectives.*

-International Symposium on Synthesis and Catalysis, Évora 2021:

Póster: *An Expeditious Asymmetric Synthesis of Constrained Amine: Tricyclo[3.2.0.0^{3,6}]heptan-4-amine.*

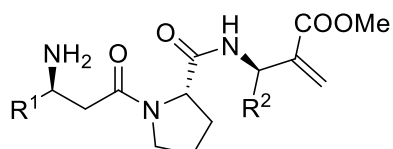
CAPÍTULO 10: GUÍA DE ESTRUCTURAS



10.1 Capítulo 5: Artículo 1

A continuación, se recogen de manera general las estructuras modelizadas en el Capítulo 5, así como las del anexo del mismo. Se agruparán por esqueletos y no se mostrarán todas ellas, ya que serían demasiadas.

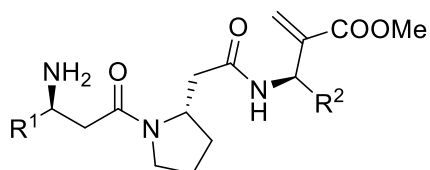
- Tripéptidos: tp1, tp2, tp7, tp8, tp21, tp22, tp23, tp24, tp25, tp27, tp28, tp29, tp31 y tp32.



R¹= Fur, Ph, PhOH, dmPhOH.

R²= Fur, Ph, THF(R), THF(S).

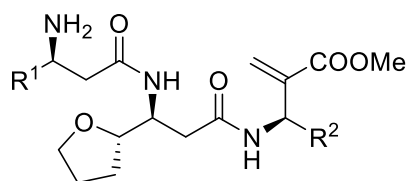
- Tripéptidos: tp3, tp4, tp9, tp10, tp26 y tp30.



R¹= Fur, Ph, PhOH.

R²= Fur, Ph.

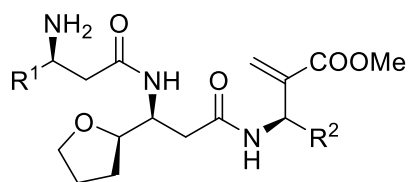
- Tripéptidos: tp13, tp15, tp17 y tp19.



R¹= Fur, Ph.

R²= Fur, Ph.

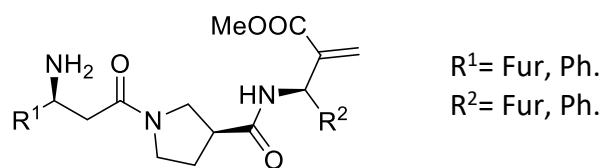
- Tripéptidos: tp14, tp16, tp18 y tp20.



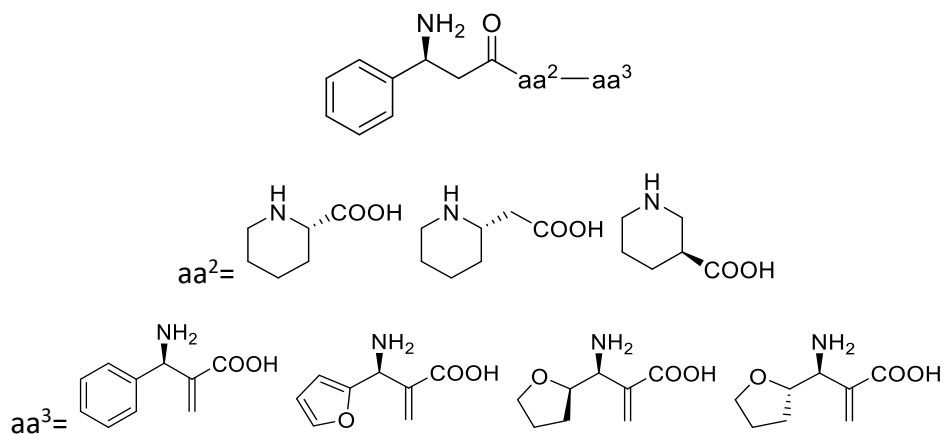
R¹= Fur, Ph.

R²= Fur, Ph.

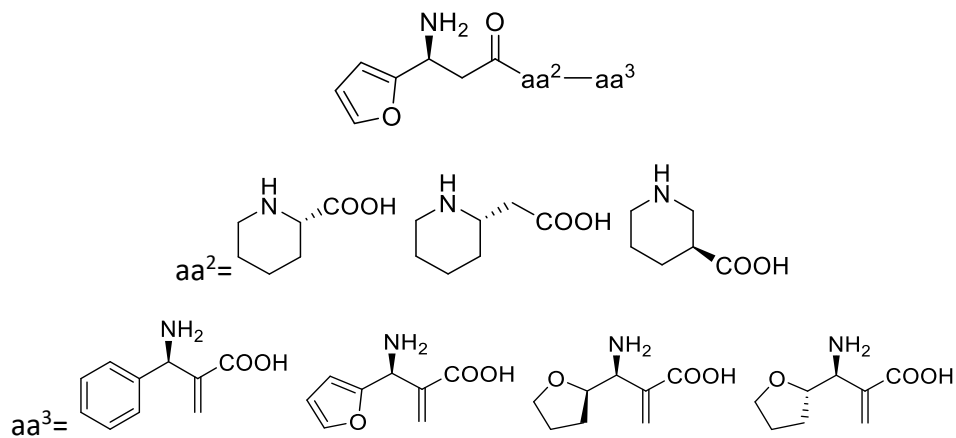
- Tri péptidos: tp5, tp6, tp11 y tp12.



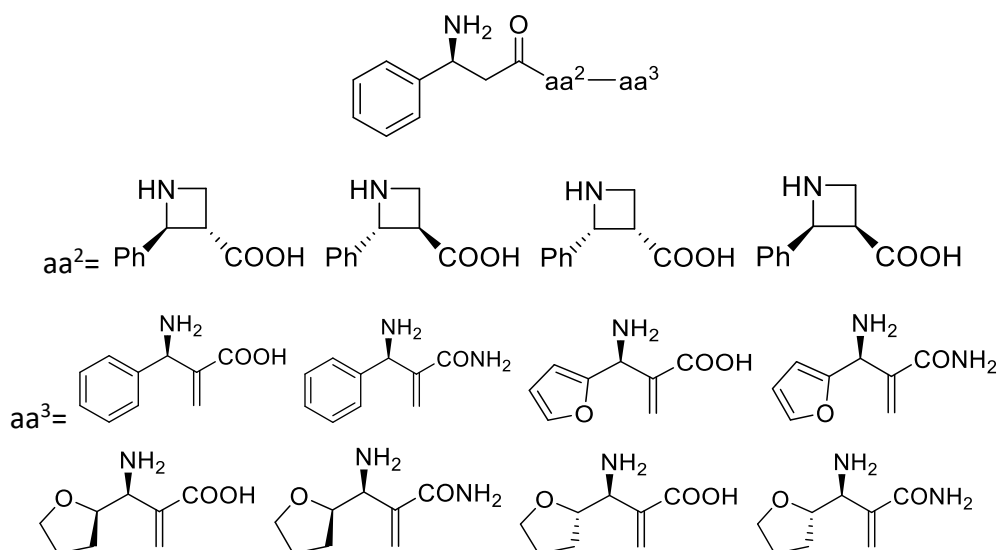
- Tri péptidos: tp33-tp56.



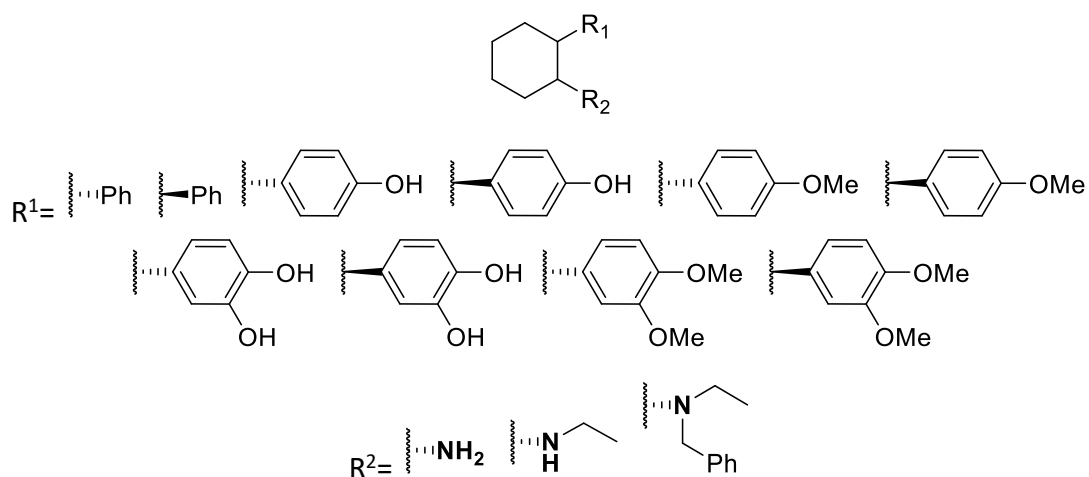
- Tri péptidos: tp57-tp80.



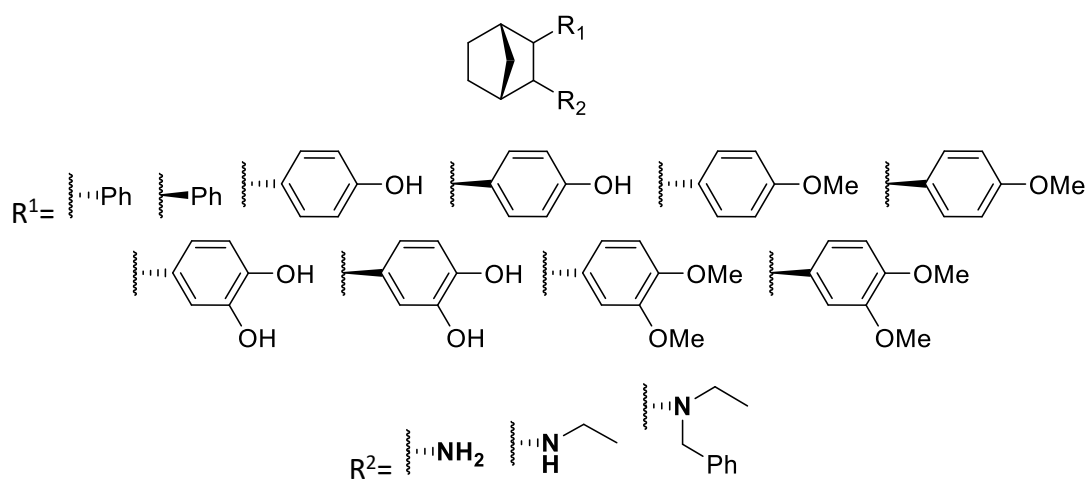
- Tripéptidos: tp81-tp112.



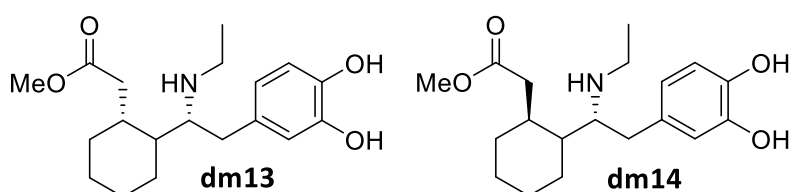
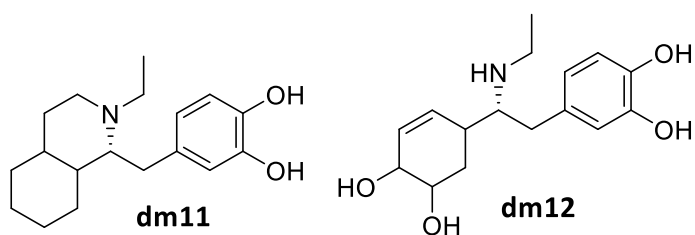
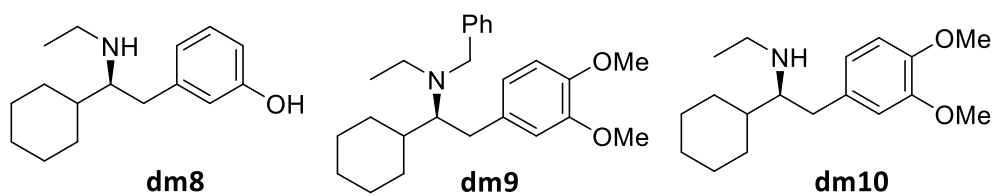
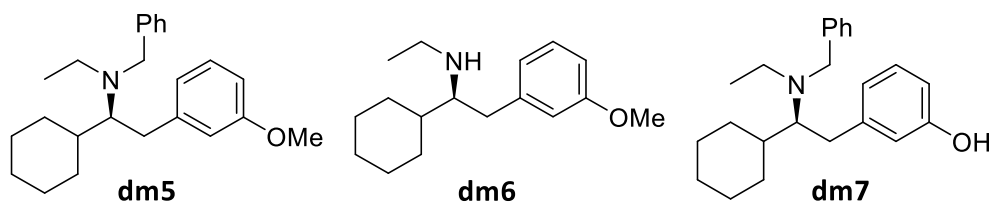
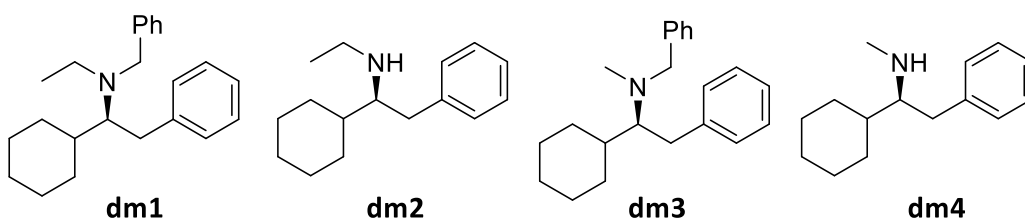
- Derivados de fencamfamina: df1-df30.



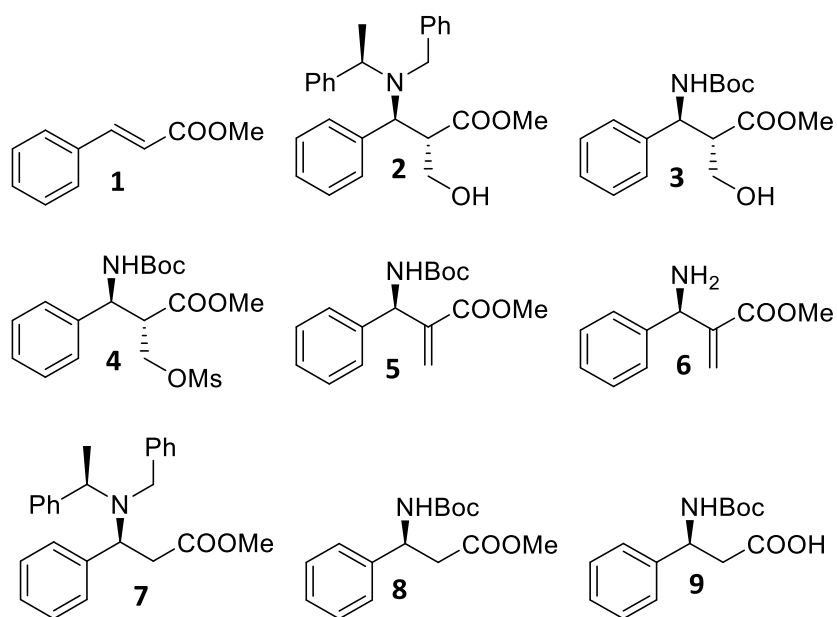
- Derivados de fencamfamina: df31-df60.



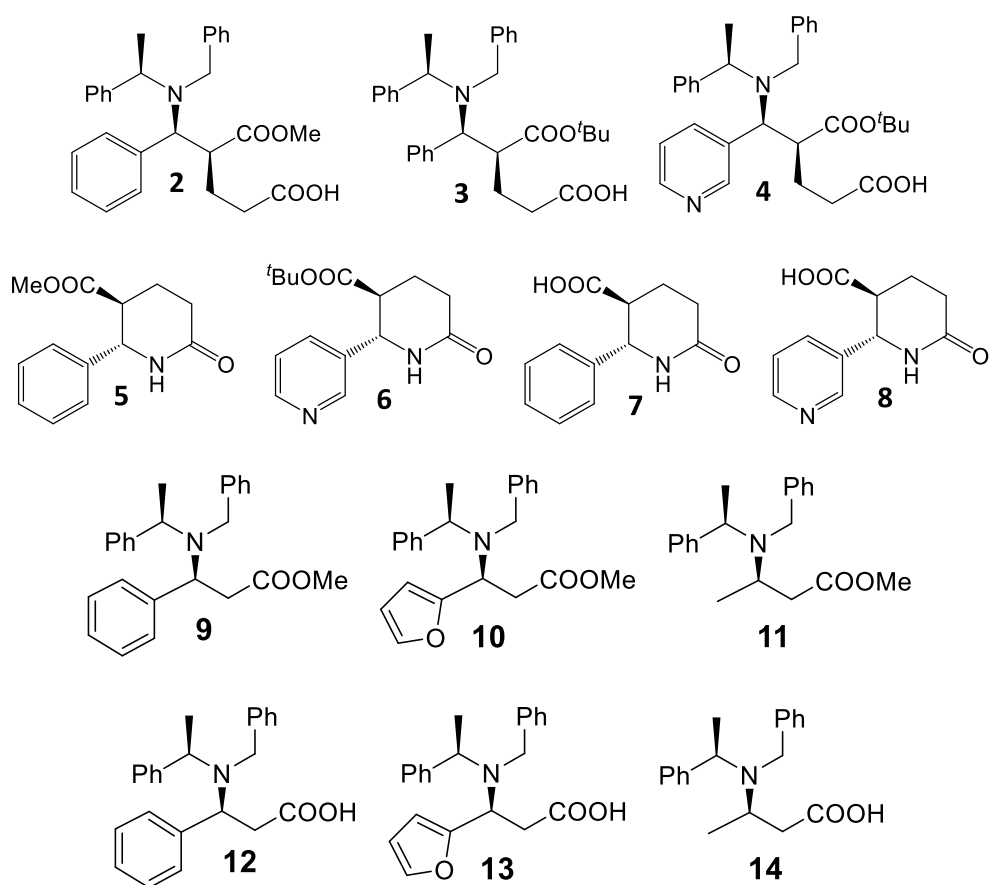
- Derivados de morfina: dm1-dm14.

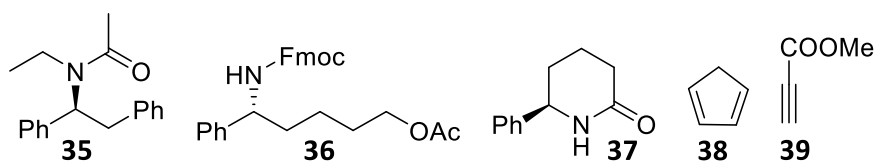
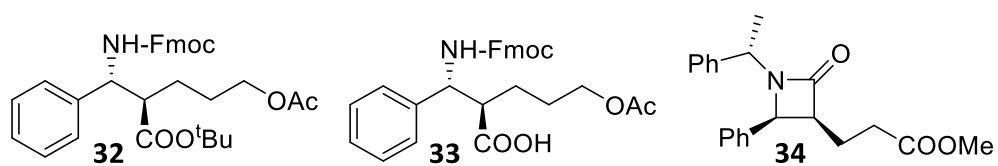
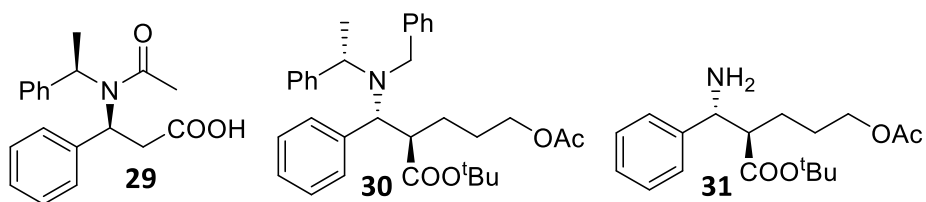
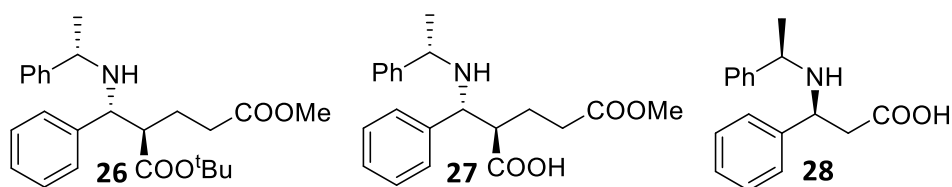
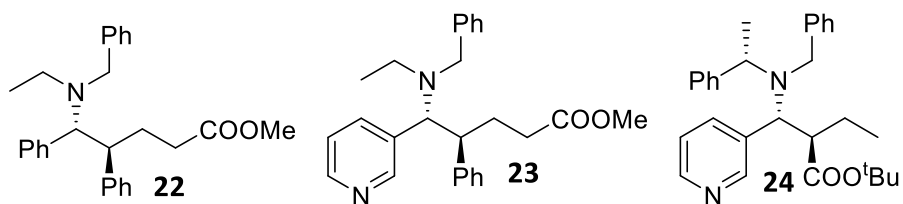
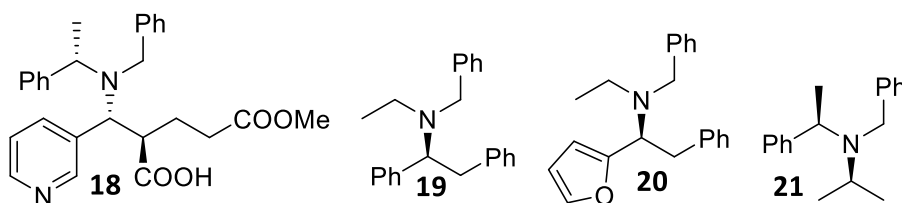
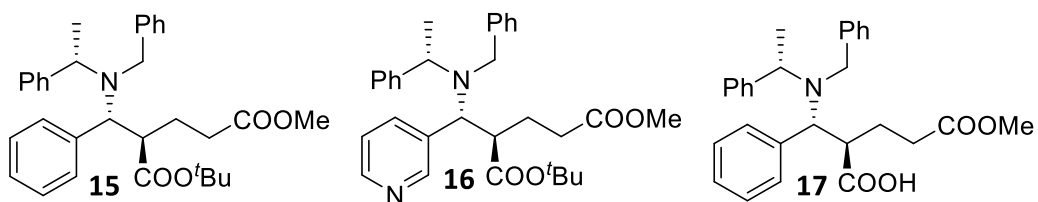


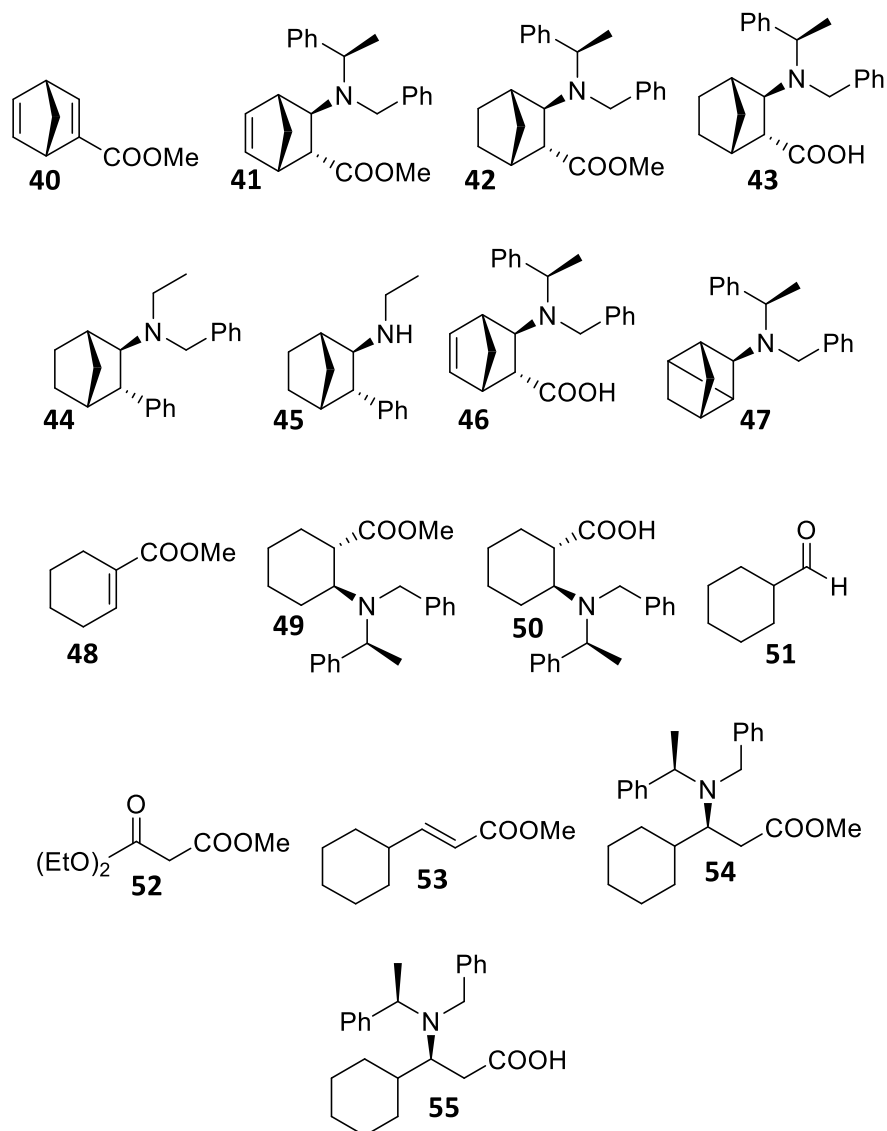
- Anexo



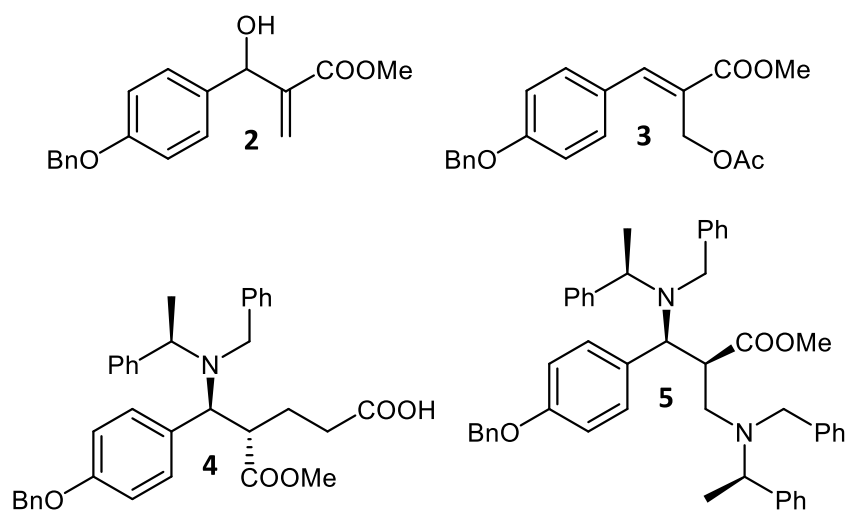
10.2 Capítulo 6: Publicación 2

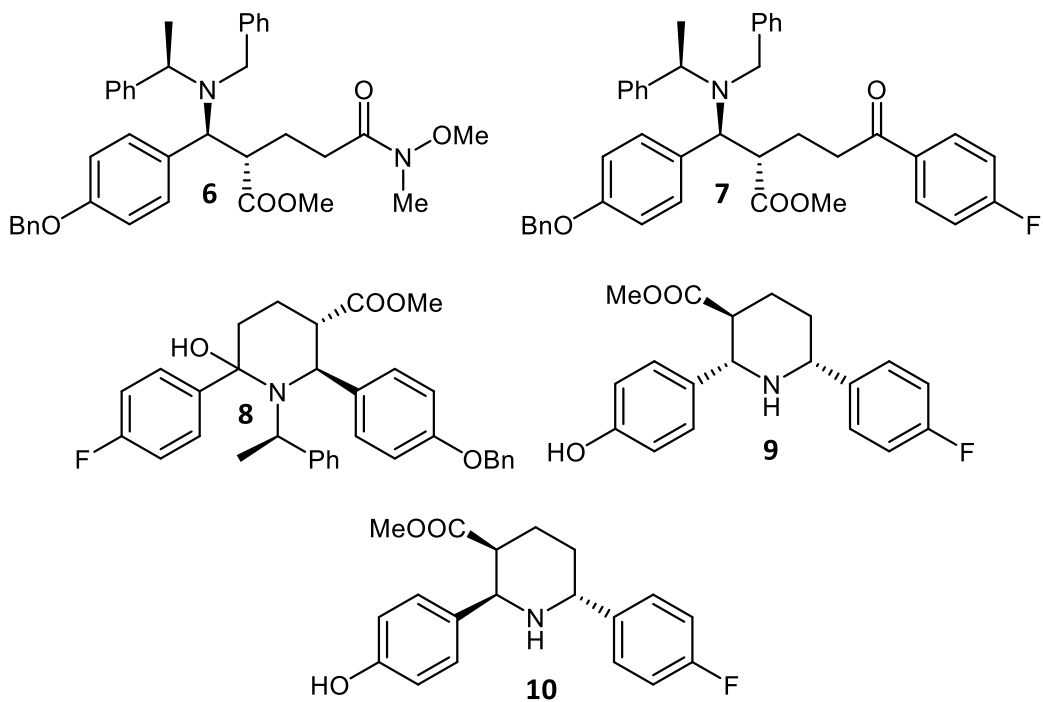






10.3 Capítulo 7: Publicación 3





10.4 Capítulo 8: Publicación 4

