

SÍNTESI ESTEREODIVERGENTE DE INDOLICIDINAS PRECURSORAS DE PEPTIDOMIMÉTICOS

Máster en Experimentación en Química
Trabajo de Investigación

Laura Vázquez Jiménez
Directores: Dra. Marta Figueredo Galimany
Dr. Pau Bayón Rueda

Departamento de Química
Facultat de Ciències
Diciembre 2009

Trabajo de Investigación presentado para aspirar al
título de Máster en Experimentación en Química.

Laura Vázquez Jiménez

Visto bueno de los Directores:

Dra. Marta Figueredo Galimany

Dr. Joan Pau Bayón Rueda

Bellaterra, Diciembre 2009

Primero, quisiera agradecer al Dr. Josep Font por haberme dado la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación. A la Dra. Marta Figueredo agradecerle el haberme aceptado como su alumna, su experiencia y su sabiduría, pero sobretodo su sinceridad a lo largo de este tiempo: ha sabido, en todo momento, animarme cuando las cosas se ponían difíciles y en ningún momento ha dejado que me ilusionara más de la cuenta.

Me gustaría también agradecer al Dr. Pau Bayón por hacer tanto de director como de compañero, por saber guiarme cuando estoy perdida, por animarme en todo momento y por los consejos que me da, fruto de su experiencia.

Quiero hacer extensiva mi gratitud al Dr. Ramón Alibés por sus aportaciones químicas y por sus pinceladas de humor. También agradecer al Dr. Félix Busqué, por su inestimable ayuda y por las charlas, siempre estando ahí cuando lo necesito.

Me gustaría destacar la ayuda de los integrantes del personal del *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear*, sin los cuales nuestro trabajo sería muy complicado, particularmente, agradecerles su ayuda y eficacia.

Especialmente quiero dar las gracias a todos mis compañeros que han estado a mi lado a diario, con esas charlas que me han enseñado tanto de química como de la vida, que me han sabido cuidar y con los que no he parado de reír en ningún momento; a mi compañera de “zulo”, por soportar mi desorden y mis diversos estados de ánimo; a los marginales de la torre par por pasar de vez en cuando a saludar y mostrar sus sonrisas; y, sobretodo, a David por estar tan encima mío, mimarme tanto y por ayudarme en todo. ¡Os voy a echar a todos mucho de menos!

Por supuesto, no puede faltar el agradecimiento a todos los que me apoyan y me aguantan desde fuera del mundo de la química. Por soportar mis tonterías, por apoyarme en todo momento, por hacerme reír en los malos momentos, por ofrecerme siempre un hombro donde llorar y una mano en la que apoyarme cuando estoy a punto de caer, por los fines de semana increíbles y por las fiestas en el “piset”... muchas gracias a toda mi familia, mis padres y hermano, mis mejores amigos, mis “Kimikes_7qf” y, sobretodo, mi niño, Jose. ¡Os quiero un montón!

Espero que todos sigáis a mi lado durante el resto de mi vida. Muchísimas gracias.

“Si existe algún conflicto entre el mundo natural y el moral, entre la realidad y la conciencia, la conciencia es la que debe llevar la razón”.

Henry F. Amiel

“En realidad, prefiero la ciencia a la religión. Si me dan a escoger entre Dios y el aire acondicionado, me quedo con el aire”.

Woody Allen

**A mis padres y hermano,
A Jose.**

ÍNDICE

I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.....	3
1. INTRODUCCIÓN GENERAL	3
1.1. Peptidomiméticos rígidos. Giro β	3
1.2. Estructuras de dipéptidos de indolicidina.....	5
1.3. Actividad biológica de indolicidinas y compuestos relacionados.....	6
1.4. Precedentes en la síntesis estereocontrolada de peptidomiméticos de indolicidina	8
2. OBJETIVOS.....	10
2.1. Objetivos y análisis retrosintético	10
III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
1. N-ALQUILACIÓN DE LA SUCCINIMIDA, 8, CON MONÓXIDO DE BUTADIENO, (\pm)-7	13
1.1. Precedentes	13
1.2. Preparación del ligando (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-13	15
1.3. Preparación del ligando (\pm)-12.....	16
1.4. Estudios de N-alkilación enantioselectiva	16
1.5. Determinación del exceso enantiomérico de (+)-16.....	17
2. PROTECCIÓN DEL ALCOHOL (+)-16.....	18
2.1. Protección en forma de éter silílico	18
2.2. Protección en forma de éter metoximetílico.....	18
2.3. Protección en forma de éter metoxibenzílico	18
3. OBTENCIÓN DE LOS AMINALES 24, 25 Y 26	19
3.1. Obtención del amina 24.....	19
3.2. Obtención de los aminales 25 y 26.....	20
4. REACCIÓN DE ALILACIÓN DE LOS AMINALES 24, 25 Y 26	21
4.1. Precedentes	21
4.2. Síntesis de las alilamidas 27, 28 y 29	22
5. OBTENCIÓN DEL BICICLO 33.....	26

5.1. Reacción de metátesis.....	26
5.2. Desprotección de la mezcla de diastereoisómeros 33	27
5.2.1. Caracterización de los diastereoisómeros desprotegidos y separados 34	27
5.3. Protección de los diastereoisómeros 34	29
IV. CONCLUSIONES	31
V. PARTE EXPERIMENTAL	33
1. OBSERVACIONES GENERALES	33
1.1. Espectroscopía	33
1.2. Cromatografía	33
1.3. Poder rotatorio	34
1.4. Disolventes	34
2. REACCIÓN DE OBTENCIÓN DE LOS LIGANDOS DE TROST (\pm)-12 Y (1<i>R</i>,2<i>R</i>)-13	35
2.1. Obtención del ligando (1 <i>RS</i> ,2 <i>RS</i>)-diamino-1 <i>N</i> -bis(2-difenilfosfino-1-benzoil)ciclohexano, (\pm)- 12	35
2.2. Obtención del ligando (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-diamino-1 <i>N</i> ,2 <i>N</i> -bis(2-difenilfosfino-1-naftoil)ciclohexano, (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 14	35
3. <i>N</i>-ALQUILACIÓN DE LA SUCCINIMIDA, 8, CON MONÓXIDO DE BUTADIENO, (\pm)-7	36
3.1. Obtención de 1-[(1 <i>S</i>)-1-(hidroximetil)-2-propenil]-2,5-pirrolidindiona, (+)- 16	36
4. PROTECCIÓN DE LA IMIDA (+)-16	37
4.1. Obtención de 1-{(1 <i>S</i>)-1-[(<i>tert</i> -butildifenilsililoxi)metil]-2-propenil}-2,5-pirrolidindiona, (-)- 21	37
4.2. Obtención de 1-{(1 <i>S</i>)-1-[(metoximetoxi)metil]-2-propenil}-2,5-pirrolidinediona, (+)- 22	38
4.3. Obtención de 1-{(1 <i>S</i>)-1-[(benciloximetoxi)metil]-2-propenil}-2,5-pirrolidinediona, (+)- 23	40
5. REDUCCIÓN DE LAS IMIDAS PROTEGIDAS	41
5.1. Obtención de (5 <i>RS</i>)-5-hidroxi-1-{(1 <i>S</i>)-1-[(<i>tert</i> -butildifenilsililoxi)metil]-2-propenil}-2-pirrolidinona, 24	41
5.2. Obtención de (5 <i>RS</i>)-5-hidroxi-1-{(1 <i>S</i>)-1-[(metoximetoxi)metil]-2-propenil}-2-pirrolidinona, 25	42

5.3. Obtención de (5 <i>RS</i>)-5-hidroxi-1-{(1 <i>S</i>)-1-[(benciloximetoxi)metil]-2-propenil}-2-pirrolidinona, 26	44
6. REACCIÓN DE ALILACIÓN	45
6.1. Obtención de (5 <i>RS</i>)-alil-1-{(1 <i>S</i>)-1-[(<i>terc</i> -butildifenilsililoxi)metil]-2-propenil}-2-pirrolidinona, 27	45
6.2. Obtención de (5 <i>RS</i>)-alil-1-{(1 <i>S</i>)-1-[(metoximetoxi)metil]-2-propenil}-2-pirrolidinona, 28	46
6.3. Obtención de (5 <i>RS</i>)-alil-1-{(1 <i>S</i>)-1-[(bencilmetoxi)metil]-2-propenil}-2-pirrolidinona, 29	48
7. REACCIÓN DE METÁTESIS	49
7.1. Obtención de (5 <i>S</i>)-5-[(<i>terc</i> -butildifenilsililoxi)metil]-1,2,3,5,8,8a-hexahidro-3-indolicinona, 33	49
8. DESPROTECCIÓN DE LA MEZCLA DE DIASTEREOISÓMEROS 33	51
8.1. Obtención de los diastereoisómeros separados (5 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)- y (5 <i>S</i> , 8 <i>aS</i>)-5-(hidroximetil)-1,2,3,5,8,8a-hexahidro-3-indolicinona, 34	51
9. PROTECCIÓN DE LOS COMPUESTOS 34	53
9.1. Protección de diastereoisómero (-)- 34a . Obtención de (5 <i>S</i> ,8 <i>aR</i>)-5-[(<i>terc</i> -butildifenilsililoxi)metil]-1,2,3,5,8,8a-hexahidro-3-indolicinona, (-)- 35a	53
9.2. Protección de diastereoisómero (+)- 34b . Obtención de (5 <i>S</i> ,8 <i>aS</i>)-5-[(<i>terc</i> -butildifenilsililoxi)metil]-1,2,3,5,8,8a-hexahidro-3-indolicinona, (-)- 35b	54

APÉNDICE

ÍNDICE DE FÓRMULAS	I
ÍNDICE DE NOTAS	III
ABREVIATURAS	V
APÉNDICE DE ESPECTROS.....	VII

I. RESUMEN

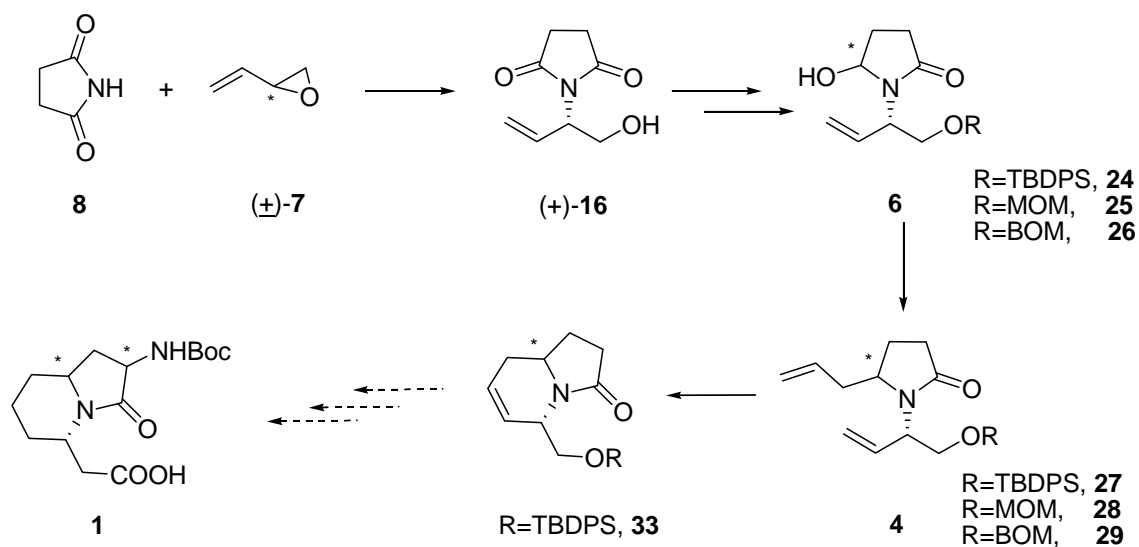
El interés por la síntesis de peptidomiméticos con estructura básica de azabicyclo[x.y.0]alcano ha crecido en los últimos años debido a la similitud estructural de estos compuestos con alcaloides naturales de indolicidina y a la necesidad de obtener fármacos resistentes con las propiedades funcionales de péptido.

En el presente trabajo se ha planteado la síntesis estereocontrolada del compuesto **1**, con esqueleto de 1-aza-9-oxobicyclo[4.3.0]nonano dentro de un proyecto que persigue la síntesis de peptidomiméticos y alcaloides de indolicidina con actividad biológica.

Inicialmente, se ha llevado a cabo una reacción de *N*-alquilación enantioselectiva para obtener el alcohol (+)-**16** a partir de trabajos realizados anteriormente en nuestro grupo de investigación.

Por otro lado, se ha estudiado el efecto de diversos grupos protectores de **6** en la diastereoselectividad de la etapa de alilación siguiente.

Finalmente, se ha realizado una reacción de metátesis de cierre de anillo y la separación de los dos diastereoisómeros bicyclicos **33**, intermedios avanzados para la síntesis **1**.



Esquema 1. Resumen de la síntesis propuesta para los dipéptidos **1**.

II. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

1. INTRODUCCIÓN GENERAL

1.1. *Peptidomiméticos rígidos. Giro β*

Los péptidos son compuestos muy importantes para la vida ya que desempeñan un amplio abanico de funciones en el organismo. Se conoce que pueden actuar como hormonas, neurotransmisores o neuromoduladores, tanto en sistemas de respiración o de reproducción como en sistemas inmunológicos.¹

Por este motivo, muchas investigaciones que se desarrollan en la actualidad, tanto en química como en medicina, relacionadas con la ingeniería de polipéptidos, están destinadas al estudio de estos compuestos como fármacos.^{1a,2} No obstante, su uso como fármaco es limitado debido a la baja estabilidad metabólica y la pobre absorción en el organismo.^{1,2a,3}

El desarrollo de la química de los aminoácidos ha adquirido gran importancia en los últimos años por la aparición de moléculas análogas no naturales con alto potencial terapéutico.⁴ La síntesis de compuestos que mimetizan la conformación y la funcionalidad de los péptidos naturales tiene gran interés en la química biomédica por la posibilidad de mejorar tanto la actividad como la estabilidad de éstos.^{2b}

Desde hace más de veinte años, una de las estrategias más perseguidas para mejorar la estabilidad frente a la biodegradación es la modificación de las proteínas naturales mediante la introducción de una unidad no peptídica.^{1b} Los denominados peptidomiméticos son moléculas que mimetizan la conformación y la funcionalidad de los péptidos naturales con la ventaja adicional de una mayor estabilidad metabólica.^{1,2a,3,4}

La sustitución de unidades de dipéptido natural por otras análogas, que estimulan la estructura de giro β (Figura 1) en el empaquetamiento de los polipéptidos,⁴ se ha convertido en una estrategia útil para el desarrollo de nuevos medicamentos.

¹ (a) Fletcher, M. D.; Campbell, M. M. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 763-795. (b) Fustero, S.; Chiva, G.; Piera, J.; Sanz-Cervera, J. F.; Volonterio, A.; Zanda, M.; Ramírez de Arellano, C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3122-3132.

² (a) Bentz, E. L.; Goswami, R.; Moloney, M. G.; Westaway, S. M. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 2872-2882. (b) Trabocchi, A.; Scarpi, D.; Guarna, A. *Amino Acids* **2008**, 34, 1-24.

³ Souers, A. J.; Ellman, J. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7431-7448.

⁴ Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G.; Lombart, H. -G.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **1997**, 53, 12789-12854.

Los giros β son fragmentos comunes en la organización estructural de péptidos y proteínas, ya que son importantes en la estabilización de la estructura terciaria, la iniciación del empaquetamiento y facilitan el reconocimiento intermolecular.⁵ Estos fragmentos estructurales pueden ser del tipo I o del tipo II dependiendo de los parámetros específicos angulares y de torsión de los enlaces del péptido y de las interacciones por enlaces de hidrógeno existentes entre los residuos.⁴

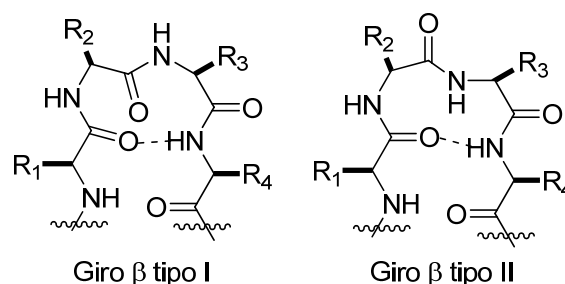


Figura 1 Configuraciones de Giro β tipo I y II.

Las proteínas y los péptidos poseen una alta especificidad en la interacción con centros activos de otros polipéptidos como las enzimas o los receptores de membrana. Por esta razón, uno de los problemas que han surgido a lo largo del estudio de los peptidomiméticos es mantener la especificidad de la proteína natural. Esto hace que uno de los requerimientos en la síntesis de peptidomiméticos sea la rigidez en la estructura. Para conseguir tal restricción conformacional, se han incorporado uno o más anillos en la estructura base, lo que ha llevado al estudio del desarrollo sintético de dipeptidomiméticos bicíclicos.²

La similitud estructural de los compuestos del tipo azabiciclo[x.y.0]alcano (Figura 2a) con productos naturales biológicamente activos, como los alcaloides de pirrolicidina, indolicidina y quinolicidina (Figura 2b), ha atraído a los químicos orgánicos durante muchos años.⁶ Además, el potencial de estas estructuras como unidades de dipéptido bicíclico rígido, que mimetizan tanto la estructura base como la geometría del péptido natural, las hace interesantes como objetivo en la síntesis de peptidomiméticos.^{6,7} La flexibilidad conformacional restringida de estas moléculas está

⁵ Rao, M. H. V. R.; Pinyol, E.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 736-743.

⁶ (a) Polyak, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1171-1180. (b) Gosselin, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7463-7471. (c) Gosselin, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2163-2171.

⁷ (a) Mandal, P. K.; Kaluarachchi, K. K.; Ogrin, D.; Bott, S. G.; McMurray, J. S. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10128-10131. (b) Polyak, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5937-5949. (c) Lombart, H. -G.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6147-6149.

influenciada por la estereoquímica, la presencia de sustituyentes en el sistema heterocíclico y el tamaño del anillo.^{5,8}



Figura 2. (a) Peptidomiméticos tipo azabiciclo[x.y.0]alcano, donde $m=0,1,2,3$ y $n=0,1,2$.
(b) Estructura básica de alcaloides naturales de Pirrolicidina, Indolicidina y Quinolicidina.

1.2. Estructuras de dipéptidos de indolicidina

La estructura general de los dipeptidomiméticos bicíclicos está formada por la fusión de dos anillos (A y B) con un enlace carbono-nitrógeno como puente de unión. En ocasiones, la síntesis de análogos ha llevado a la introducción de grupos carbonilo (azabiciclo[x.y.0]alcanona) e incluso, un tercer anillo C.⁴ Otras veces, se pueden introducir átomos diferentes al carbono (X, Y y Z, que serían básicamente átomos de O, N o S) en el sistema heterocíclico (Figura 3).⁴

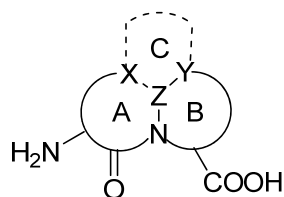


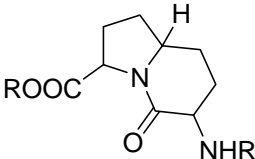
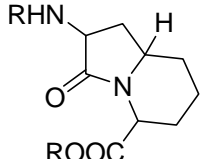
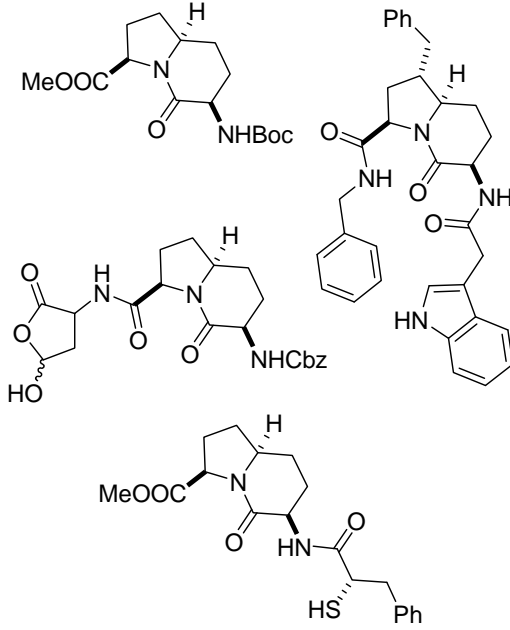
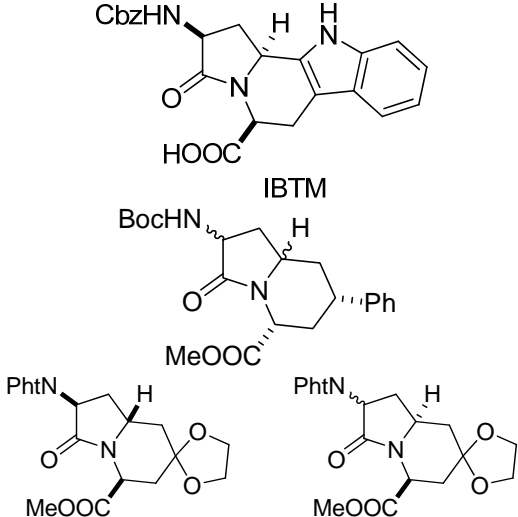
Figura 3. Representación de las diferentes estructuras halladas de aminoácidos del tipo azabiciclo[x.y.0]alcanona.

El anillo A corresponde a una lactama que puede tener un tamaño de cuatro a ocho átomos. Podemos diferenciar los grupos de moléculas: β -, γ -, δ - y ϵ -lactamas, respectivamente, según el tamaño creciente del anillo. El anillo B se compone de cuatro, cinco, seis o siete átomos. Los dos anillos, A y B, se combinan formando una amplia variedad de dipeptidomiméticos.⁴

Los peptidomiméticos de indolicidina, que combinan un anillo de cinco átomos con otro de seis, se pueden clasificar en γ -lactama (indolicidin-9-ona) y δ -lactama (indolicidin-2-ona), dependiendo del tamaño de la lactama. En la Tabla 1 podemos observar ejemplos de peptidomiméticos de indolicidina atendiendo a esta clasificación.

⁸ Cluzeau, J.; Lubell, W. D. *Biopolymers (Peptide Science)* **2005**, 80, 98-150.

Tabla 1. Clasificación de los peptidomiméticos tipo indolicidina y algunos ejemplos sintetizados.^{4,6b,8,9}

 <p style="text-align: center;">δ-lactama</p>	 <p style="text-align: center;">γ-lactama</p>
<p style="text-align: center;">EJEMPLOS</p> 	<p style="text-align: center;">EJEMPLOS</p> 

1.3. Actividad biológica de indolicidinas y compuestos relacionados

Los peptidomiméticos que se estructuran en una conformación de giro β , como los azabicclo[x.y.0]alcanona, son útiles en el desarrollo de inhibidores de enzima y receptores eficientes, tanto agonistas como antagonistas.¹⁰ Algunos presentan también actividad antibacteriana similar a la de la penicilina.⁴

El peptidomimético de la Figura 4 se sintetiza como fármaco para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, ya que posee actividad inhibidora de las metaloproteasas ACE y NEP.¹⁰

⁹ Lombart, H. -G.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9437-9446.

¹⁰ (a) Robl, J. A.; Sun, C. -Q.; Stevenson, J.; Ryono, D. E.; Simpkins, L. M.; Cimarusti, M. P.; Dejneka, T.; Slusarchyk, W. A.; Chao, S.; Stratton, L.; Misra, R. N.; Bednarz, M. S.; Asaad, M. M.; Cheung, H. S.; Abboa-Offei, B. E.; Smith, P. L.; Mathers, P. D.; Fox, M.; Schaeffer, T. R.; Seymour, A. A.; Trippodo, N. *C. J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1570-1577.

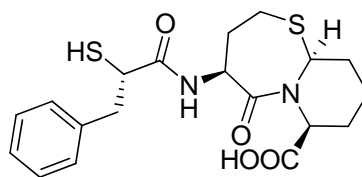


Figura 4. Peptidomimético tioazabicyclo[5.4.0]alcanona inhibidor de metaloproteasas.

El dipéptido de indolicidina 1-azabicyclo[4.3.0]alcanona de la Figura 5 actúa como antagonista de péptidos relacionados con el gen de calcitonina (CGRP) en los humanos, con potencial para el tratamiento y la prevención de enfermedades como la migraña o la diabetes.¹¹

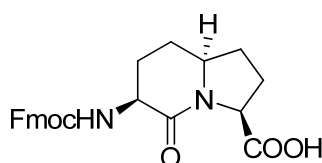


Figura 5. Peptidomimético tipo 1-azabicyclo[4.3.0]alcanona, ejemplo de antagonista de péptidos relacionados con el gen de calcitonina (CGRP).

La necesidad de nuevos antibióticos ha llevado al estudio de análogos de la penicilina, que presentan estructura de azabicyclo[x.y.0]alcanona. De esta manera, se sintetizaron β -lactamas del tipo ácido carbapenemilánico, que mostraron actividad antibacteriana e inhibidora de la β -lactamasa (Figura 6).⁴

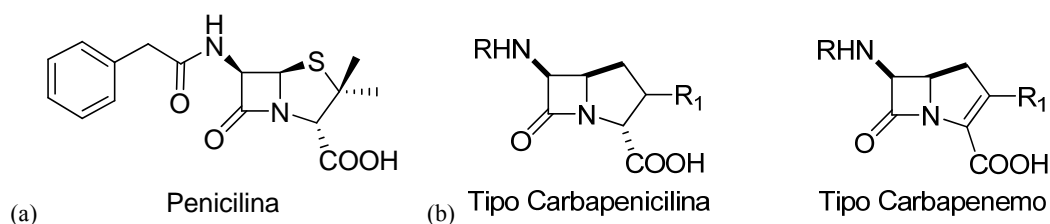


Figura 6. (a) Estructura de la penicilina. (b) Estructuras del tipo ácido carbapenemilánico.

Recientemente, se han identificado compuestos rígidos tipo azabicyclo[x.y.0]alcanona como estructuras base de algunos peptidomiméticos de Smac/diablo.¹² Smac/diablo son proteínas de la familia de las caspasas liberadas por la mitocondria de las células en respuesta al estímulo apoptótico. La apoptosis es un mecanismo que permite, en condiciones normales, la eliminación de las células con

¹¹ Boeglin, D.; Hamdam, F. F.; Melendez, R. E.; Cluzeau, J.; Laperriere, A.; Héroux, M.; Bouvier, M.; Lubell, W. D. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1401-1408.

¹² Sun, H.; Nikolovska-Coleska, Z.; Yang, C. -Y.; Xu, L.; Liu, M.; Tomita, Y.; Pan, H.; Yoshioka, Y.; Krajewski, K.; Roller, P. P.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16686-16687.

alteraciones genéticas del organismo. La inhibición de este sistema causa enfermedades autoinmunes, asociándose a la aparición del cáncer. Por otra parte, un desequilibrio en el mecanismo de apoptosis puede contribuir al desarrollo de enfermedades neurológicas y al SIDA.¹²

Durante la apoptosis se inducen actividades proteolíticas y/o nucleolíticas asociadas a la muerte celular. Esta actividad se encuentra regulada por las proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAPs). Las proteínas Smac/diablo inactivan este mecanismo de inhibición por interacción directa con las IAPs.¹²

De esta manera, los péptidos de Smac/diablo actúan para mantener la resistencia contra células cancerígenas con altos niveles de IAPs. Debido a algunas limitaciones de estos péptidos de caspasas, como la baja permeabilidad celular y la pobre estabilidad *in vivo*, se han sintetizado estructuras rígidas de peptidomiméticos Smac/diablo como medicamentos anticáncer.

Existen estructuras rígidas de azabicyclo[x.y.0]alcanona (Figura 7) que mimetizan la funcionalidad de estos péptidos naturales siendo potentes inductores de la actividad apoptótica.

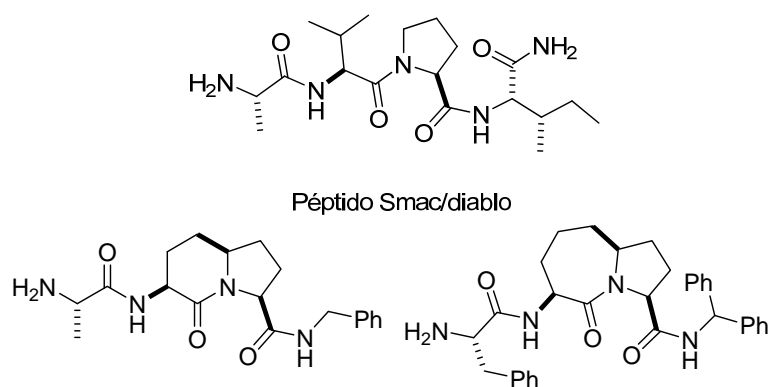
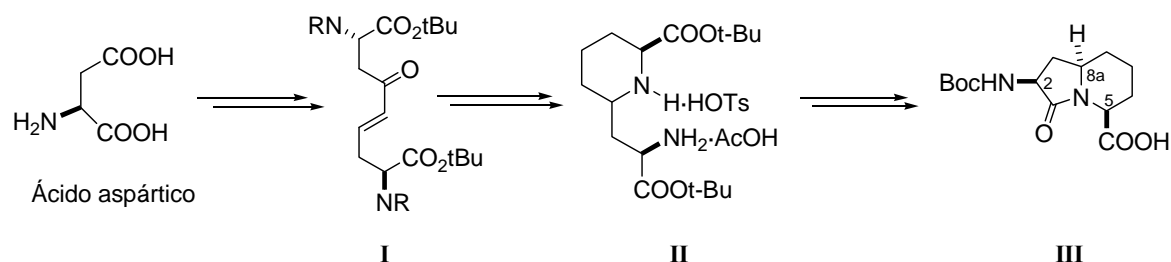


Figura 7. Estructura básica de péptidos Smac/diablo y algunas estructuras de peptidomiméticos Smac/diablo con estructura de azabicyclo[x.y.0]alcanona.

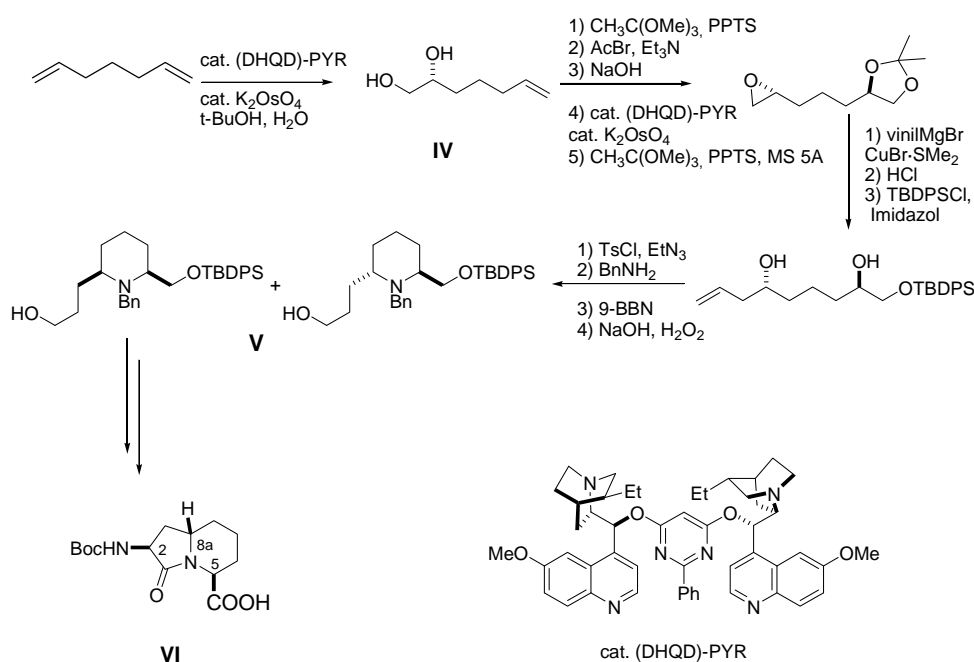
1.4. Precedentes en la síntesis estereocontrolada de peptidomiméticos de indolicidina

Hasta el momento se han descrito pocos ejemplos de síntesis de peptidomiméticos de indolicidin-9-ona (1-aza-9-oxobicyclo[4.3.0]nonano). Esto hace que la síntesis de derivados de esta molécula tenga gran interés.

Lubell y colaboradores publicaron, en 1998, la primera síntesis enantioselectiva del dipéptido **III**,^{6b,13} mediante una metodología ya empleada para la obtención de otros peptidomiméticos y partiendo del ácido (*S*)-aspártico como precursor homociral (Esquema 2).¹⁴ Tras la hidrogenación catalítica del intermedio quiral diaminodicarboxilato **I** se obtiene el 6-alkilpipecolato **II** como mezcla 9:1 de diastereoisómeros. Seguidamente, se continua la síntesis del aminoéster tipo azabicyclo[4.3.0]alcano **III** mediante una serie de pasos sintéticos convencionales.



Esquema 2. Primera síntesis enantioselectiva publicada de **III**.^{6b,13}



Esquema 3. Síntesis asimétrica publicada de **VI**.⁸

Años más tarde, Shimizu y colaboradores publicaron una vía sintética para la obtención asimétrica del dipéptido de indolicidina **VI**,⁸ epímero de **III** en C_{8a}, a partir de (*2R*)-hept-6-en-1,2-diol, **IV**, preparado mediante la dihidroxilación asimétrica del dieno correspondiente (Esquema 3). El diol se convierte en epóxido y a continuación se

¹³ Halab, L.; Gosselin, F.; Lubell, W. D. *Biopolymers (Peptide Science)* **2000**, 55, 101-122.

¹⁴ Se ha utilizado la misma numeración que en el resto de compuestos del presente trabajo para facilitar la lectura.

realiza una segunda dihidroxilación asimétrica. La (5*S*,8*aS*)-indolicidina **VI** diastereoméricamente pura se obtiene tras separar el componente mayoritario de la mezcla de piperidinas 2,6-disustituidas **V** precursoras.

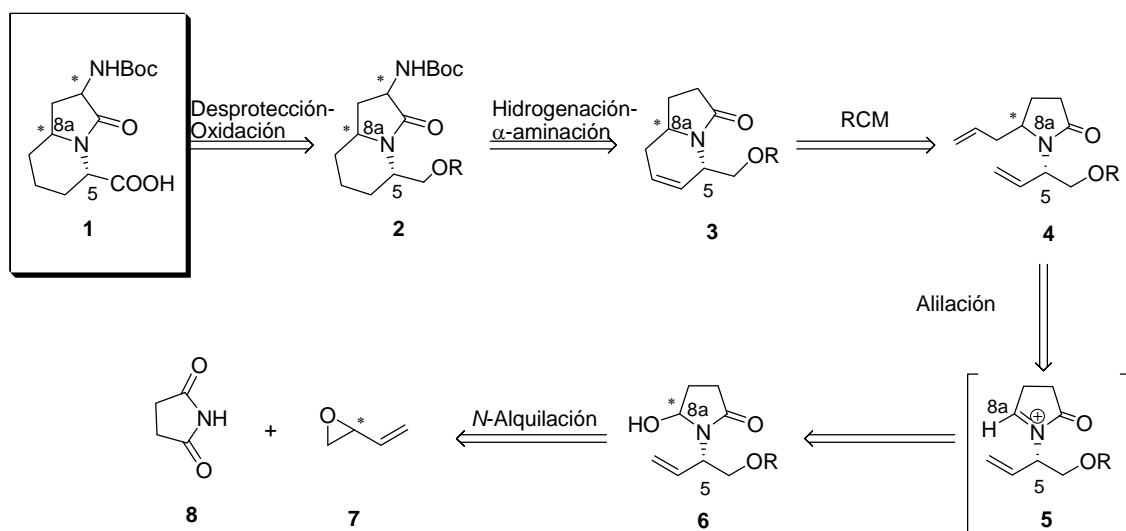
2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos y análisis retrosintético

Como objetivo del presente trabajo de investigación, se planteó abordar la síntesis asimétrica de diversos estereoisómeros de la estructura base 1-aza-9-oxobiciclo[4.3.0]nonano presente en **1**, para la posterior obtención de peptidomiméticos.

Se conoce que los peptidomiméticos de indolicidin-9-ona no poseen actividad biológica. No obstante, el objetivo futuro es obtener derivados de ésta y establecer un protocolo que nos permita la síntesis de análogos de péptidos naturales Smac/diablo.

En el Esquema 4 se recoge el análisis retrosintético planteado para **1**. La síntesis se iniciaría mediante la *N*-alquilación asimétrica de la succinimida, **8**, con el epóxido (\pm)-**7**, ambos compuestos comercialmente asequibles. Así se generaría el centro asimétrico C₅ de forma enantioselectiva. Por reducción del aducto se formaría el precursor **6** del intermedio catiónico aciliminio **5** que actuaría de aceptor en la adición de alilación. En esta etapa de adición se generaría un segundo centro asimétrico C_{8a}. Seguidamente, una reacción de metátesis (RCM) nos permitiría la formación del segundo anillo y la obtención del sistema bicíclico del compuesto objetivo. Una vez obtenido el compuesto bicíclico **3**, se deberían introducir las funcionalidades de amina y ácido carboxílico del dipéptido **1**, mediante una α -aminación y posterior oxidación a ácido carboxílico del grupo –OR.

Esquema 4. Análisis retrosintético de **1**.

A *priori* todos los posibles estereoisómeros de **1** serían candidatos para la evaluación de su actividad biológica, por ello, la síntesis propuesta sería interesante llevarla a cabo de manera estereodivergente.

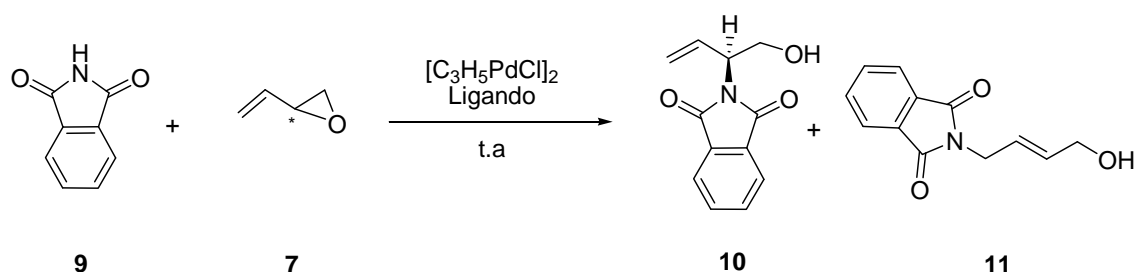
III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. *N*-ALQUILACIÓN DE LA SUCCINIMIDA, **8**, CON MONÓXIDO DE BUTADIENO, (\pm)-**7**

1.1. Precedentes

Existen algunos precedentes bibliográficos donde se estudia la reacción de *N*-alquilación de imidas con 2-viniloxirano como agente alquilante mediante un mecanismo de catálisis asimétrica.¹⁵

En concreto, la reacción de alquilación de la ftalimida, **9**, con el viniloxirano, (\pm)-**7**, fue estudiada por Trost y colaboradores en presencia de diferentes complejos de paladio obteniendo excelentes excesos enantioméricos.



Esquema 5. Reacción de *N*-alquilación de la ftalimida, **9**, con (\pm)-**7**.

La selectividad de esta reacción se caracteriza por dos aspectos principales, la enantio- y la regiodiferenciación.

En la reacción descrita por Trost y colaboradores, la regioselectividad siempre es muy favorable al producto de alquilación en la posición más substituida del viniloxirano llegándose a conseguir una relación 75:1 entre **10** y **11**.

Por otro lado, se estudia el efecto sobre la enantioselectividad de diversos ligandos en la formación del complejo catalizador. Los ligandos utilizados son amidas derivadas del ácido 2-difenilfosfinobenzoico o 2-difenilfosfinonaftoico substituido y de 1,2-diaminas en forma enantiopura, como se muestra en la Figura 8.

¹⁵ (a) Trost, B. M.; Bunt, R.C.; Lemoine, R.C.; Calkins, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5968-5976. (b) Trost, B. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1-14. (c) Trost, B. M. ; Horne, D. B.; Woltering, M. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6607-6620.



En concreto, los mejores resultados obtenidos fueron una regioselectividad entre **10** y **11** de 75:1 y un exceso enantiomérico del 98% para el alcohol **10**, con el ligando (-)-**13**. Según los autores, en presencia de estos complejos de paladio, se produce una apertura del oxirano (\pm)-**7** generándose un nuevo complejo, activado, el cual puede presentar dos formas diastereoisoméricas (A y B) en equilibrio (Figura 9). La formación de estos complejos hace que una de las caras del sustrato sea más accesible para el ataque nucleofílico de la ftalimida y la reequilibración entre los complejos diastereoméricos permite la elevada enantioselectividad del proceso.

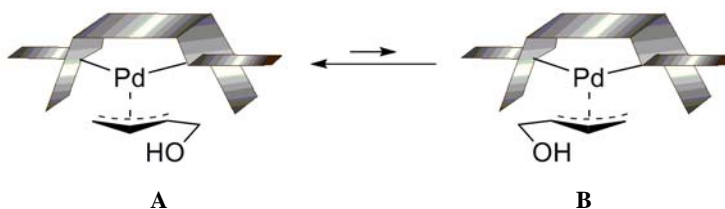
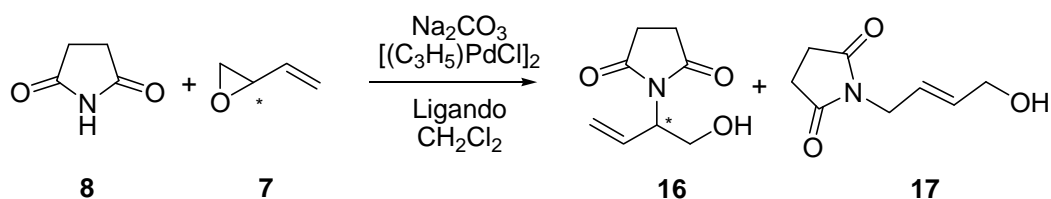


Figura 9. Figura explicativa de la enantioselectividad de la reacción de Trost.

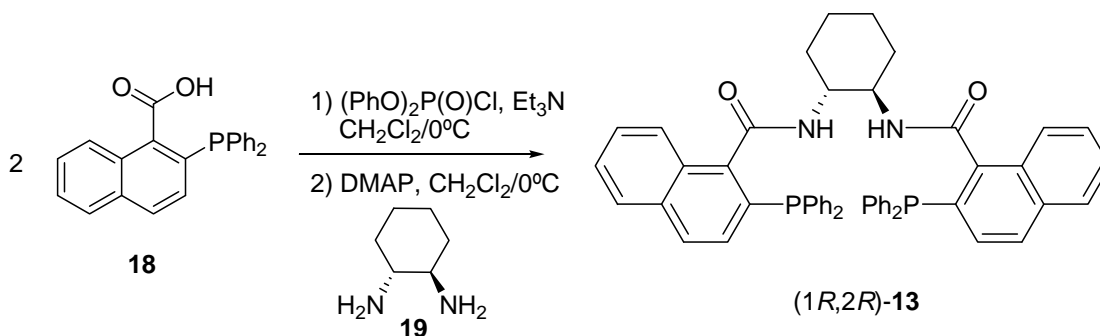
Este protocolo, descrito por Trost y colaboradores para la ftalimida, fue aplicado en nuestro grupo de investigación para la reacción de *N*-alquilación de la succinimida, **8**, con 2-viniloxirano racémico, (\pm)-**7** (Esquema 6). Utilizando 0,4% molar de Pd(II), 1,2% molar de ligando **13** y 5% de Na₂CO₃, se obtenía una relación entre los compuestos **16** y **17** de 12/1, aislándose el alcohol **16** con un 91% de rendimiento y un 87% de exceso enantiomérico.

Esquema 6. Reacción de *N*-alquilación de la succinimida, **8**.

En la primera parte del presente trabajo se procedió a la obtención enantioselectiva del alcohol (+)-**16** siguiendo el mismo protocolo. Para ello, inicialmente se preparó el ligando **13** en forma enantiopura.

1.2. Preparación del ligando (1*R*,2*R*)-**13**

El compuesto (1*R*,2*R*)-**13** se sintetiza por reacción de dos equivalentes molares de ácido 2-difenilfosfino-1-naftoico, **18**, con uno de (1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diamina, **19** (Esquema 7).^{15a}

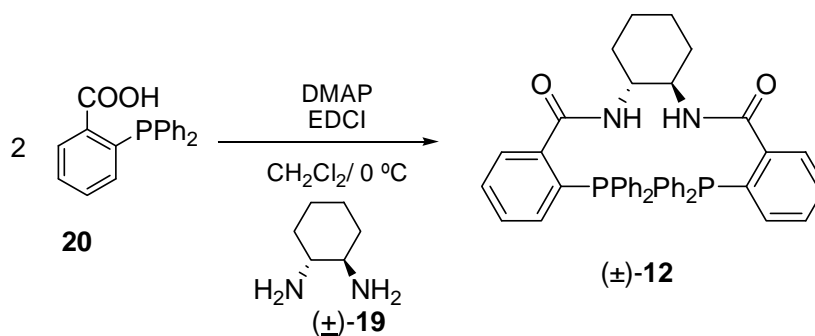
Esquema 7. Reacción de formación del ligando (1*R*,2*R*)-**13**.

Inicialmente, se prepara una solución del ácido naftoico **18** en cloruro de metileno con trietilamina y cloruro de difenilfosforilo a 0 °C. Tras 5 h, se adiciona sobre una disolución de DMAP con (1*R*,2*R*)-**19** en cloruro de metileno a temperatura ambiente. De esta manera, se obtiene, después de 12 h de reacción, la difosfina (1*R*,2*R*)-**13** con un rendimiento del 78%.

Cabe destacar que en el proceso de purificación de (1*R*,2*R*)-**13**, pese a estar descrito mediante cromatografía de gel de sílice, en el presente trabajo se optó por utilizar como fase estacionaria alúmina neutra, debido a que se observó que el compuesto (1*R*,2*R*)-**13** presenta una cierta inestabilidad en medio ácido. De esta manera, se consiguió aumentar el rendimiento descrito de un 51% a un 78%.

1.3. Preparación del ligando (±)-12

El ligando (±)-12 se sintetiza por reacción de dos equivalentes molares de ácido 2-difenilfosfino-1-benzoico, **20**, con uno de la mezcla racémica de *trans*-ciclohexano-1,2-diamina, (±)-19, en presencia de DMAP y EDCI a temperatura ambiente (Esquema 8).¹⁶ Se obtiene así la difosfina (±)-12 con un 99% de rendimiento en forma racémica.



Esquema 8. Reacción de formación del ligando (±)-12.

1.4. Estudios de *N*-alquilación enantioselectiva

Una vez sintetizados los ligandos (±)-12 y (1*R*,2*R*)-13, se procedió a ensayar la reacción de *N*-alquilación de la succinimida **8** (Esquema 6, pàg. 15).

En primer lugar, se llevó a cabo la reacción en presencia del ligando racémico (±)-12, en las condiciones previamente establecidas en nuestro grupo.¹⁷ De esta manera, se obtuvo el alcohol (±)-16, con un 78% de rendimiento y una regioselectividad respecto al alcohol **17** de 4:1.

A la hora de obtener el compuesto (+)-16 de forma enantioselectiva, aunque la reacción fue llevada a cabo estrictamente en las mismas condiciones, excepto por el uso del ligando (1*R*,2*R*)-13, en esta ocasión el exceso enantiomérico del alcohol (+)-16 disminuyó a un 72%, respecto al 87% previamente obtenido en nuestro grupo. No obstante, la regioselectividad de la reacción resultó ser excelente pues casi no se observaron señales del regioisómero **17** por análisis de ¹H-RMN del crudo de la reacción.

Seguidamente, con objeto de aumentar la enantioselectividad, se pensó en diversas posibilidades. Por un lado, la disminución de la temperatura no parecía una buena opción ya que, a temperatura ambiente, eran necesarias 12 h para llegar a una conversión completa. La variación de la polaridad del disolvente, se descartó en base a

¹⁶ Fuchs, S.; Berl, V.; Lepoittevin, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1145-1152.

¹⁷ (a) Alibés, R.; Bayón, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; García-García, E.; González-Gálvez, D. *Org. Let.* **2005**, 7, 5107-5109. (b) González-Gálvez, D.; García-García, E.; Alibés, R.; Bayón, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6199-6211.

estudios precedentes de nuestro grupo, en los que se concluyó que el disolvente utilizado (CH_2Cl_2) era el más conveniente. Finalmente, se optó por la variación de la cantidad de catalizador, duplicándola hasta llegar a un 0,8% molar.

Así, se observó que realizar la reacción en presencia de un 0,8% molar de Pd(II), un 2,4% molar de ligando (1*R*,2*R*)-**13** y un 10% molar de Na_2CO_3 provoca un aumento de más del 10% en el exceso enantiomérico del producto (+)-**16** obtenido, llegándose al 83%, con un rendimiento del 72%. De este modo, se establecieron éstas como las mejores condiciones de reacción.

La configuración absoluta de (+)-**16** se asignó como *S* basándose en estudios previos en nuestro grupo de investigación.

1.5. Determinación del exceso enantiomérico de (+)-**16**

El exceso enantiomérico de (+)-**16**, se determinó por CHPLC por comparación de la muestra de (+)-**16** con muestras racémicas obtenidas al utilizar el ligando (±)-**12** en forma racémica (Figura 10).

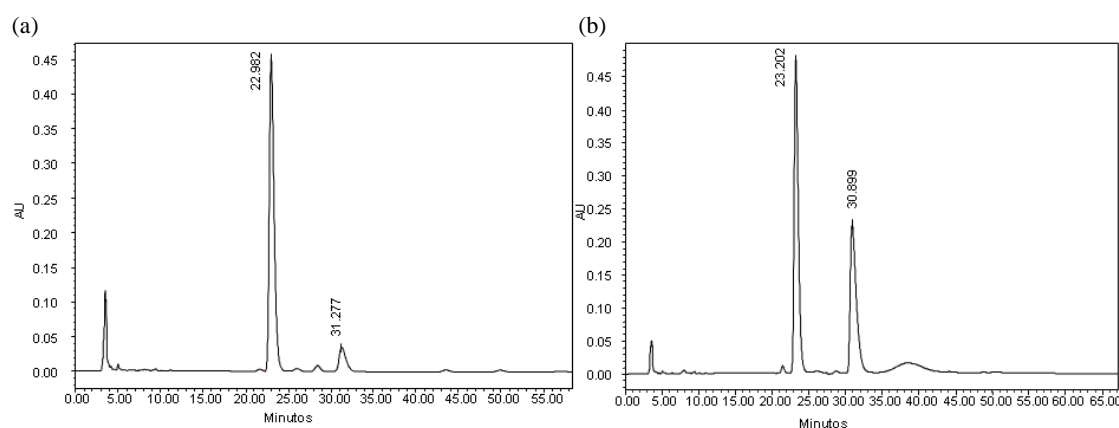


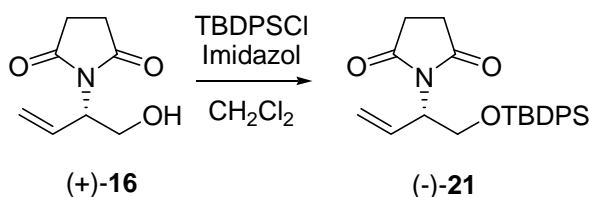
Figura 10. Comparación de cromatogramas obtenidos por CHPLC.
(a) Muestra (+)-**16**. (b) Muestra racémica (±)-**16**.

Al comparar el cromatograma del producto (+)-**16** con el de la mezcla racémica (±)-**16**, se observa que el pico a 23 minutos corresponde al enantiómero dextrorrotatorio y el de 31 minutos al levogiratorio. De esta manera, se puede conocer el exceso enantiomérico del producto de la reacción de *N*-alquilación enantioselectiva de la succinimida, (+)-**16**.

2. PROTECCIÓN DEL ALCOHOL (+)-16

2.1. Protección en forma de éter silílico

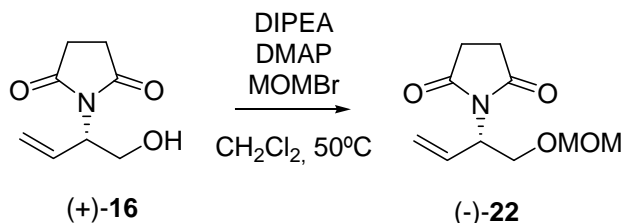
Se hace reaccionar la imida (+)-16 con exceso de cloruro de *tert*-butildifenilsililo en presencia de imidazol, en CH₂Cl₂ como disolvente, para obtener el sililéter (-)-21 con un rendimiento del 69%, después de la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Esquema 9).



Esquema 9. Reacción de protección de (+)-16 en forma de éter silílico.

2.2. Protección en forma de éter metoximetílico

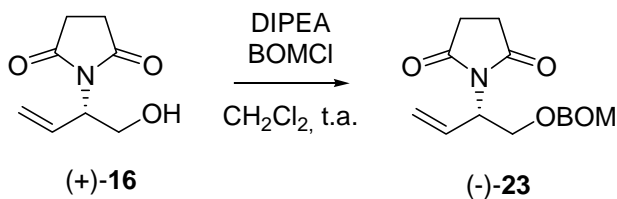
Por reacción de la imida (+)-16 con exceso de bromuro de metoximetilo (MOMBr) en CH₂Cl₂ como disolvente, en presencia de DMAP y DIPEA a reflujo durante 17 h y 45 minutos, se obtiene el metoximetil éter (+)-22 (Esquema 10) con un rendimiento del 77%.



Esquema 10. Reacción de protección de (+)-16 en forma de éter metoximetílico.

2.3. Protección en forma de éter metoxibencílico

La reacción de protección del grupo hidroxilo de la imida (+)-16 con cloruro de metoxibencilo (BOMCl) se realiza en presencia de DIPEA, dejando que la reacción evolucione a temperatura ambiente durante 20 h.¹⁸ Se obtiene así el benciloximetil éter (+)-23 (Esquema 11) con un rendimiento de 97%.



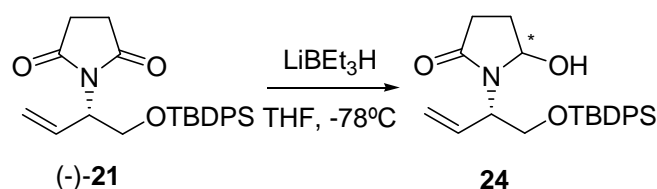
Esquema 11. Reacción de protección de (+)-16 en forma de éter metoxibencílico.

¹⁸ Bajwa, N; Jennings, M.P. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3638-3641.

3. OBTENCIÓN DE LOS AMINALES **24**, **25** Y **26**

3.1. Obtención del aminor **24**

El siguiente paso en la ruta sintética consiste en la síntesis de un precursor del catión *N*-aciliminio **5**, necesario para llevar a cabo la posterior reacción de alilación (Esquema 3, pág. 11). Para ello, se propuso obtener el aminor **24** por reducción selectiva de uno de los grupos carbonilos de la imida (-)-**21** (Esquema 12).



Esquema 12. Reacción de obtención del aminor **24**.

En base a un protocolo anteriormente diseñado en nuestro grupo, el éter silílico (-)-**21** se trató con 1,6 equivalentes molares de LiEt_3BH a -78°C durante 45 minutos obteniéndose, tras la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, un rendimiento del 85% del aminor **24**.

Observamos en la Figura 11 el espectro de ^1H -RMN del crudo de esta reacción. Podemos ver el desdoblamiento de varias señales por la generación de los dos diastereoisómeros. Las señales a 5,96 y 5,81 ppm fueron asignadas a los protones H_2 . Mediante el área relativa de estas señales se determinó una relación diastereoisomérica de 1/4,5. No obstante, tras la purificación del aminor **24** por cromatografía de gel de sílice, se observa en ocasiones que la relación entre diastereoisómeros se iguala, debido a la epimerización del centro C_5 en condiciones ácidas.

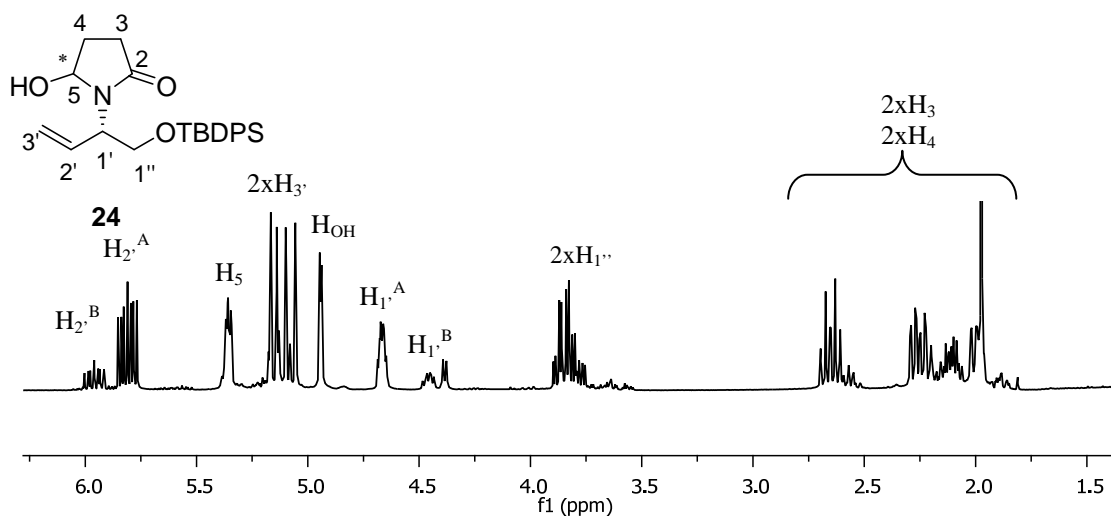
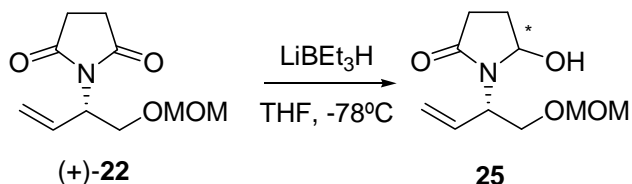


Figura 11. ^1H -RMN de la mezcla de diastereoisómeros **24**. A = diastereoisómero mayoritario.
B = diastereoisómero minoritario

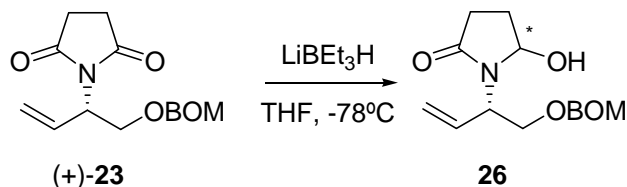
3.2. Obtención de los aminales **25** y **26**

La reducción de la imida (+)-**22** se realizó mediante el mismo procedimiento utilizado para la obtención del aminor **24**, aunque en este caso fueron necesarias 2 h de reacción. Así se obtuvo el aminor **25** (Esquema 13) con un rendimiento del 30% tras una purificación por cromatografía de gel de sílice.



Esquema 13. Obtención del aminor **25**.

La obtención del aminor **26** se realiza por la reducción del sustrato (+)-**23** (Esquema 14) por el mismo procedimiento ya descrito. De la misma manera que con la protección MOM, tras 2 h de reacción a -78 °C se observa la desaparición del sustrato de partida, obteniéndose **26** con un rendimiento del 34% tras una cromatografía en columna de gel de sílice.



Esquema 14. Reacción de obtención del aminor **26**.

En la Figura 12 se muestran los espectros de ^1H -RMN de los aminales **25** y **26**, observándose similitudes con el espectro del aminor **24** (Figura 11, pág. 19). De esta manera, tras la purificación por cromatografía de gel de sílice, a partir del área relativa de las señales de H_2 , a 6,03 y 5,89 ppm para **25**, y 6,06 y 5,91 ppm para **26**, se obtiene una relación diastereoisomérica de 1/1,6 para **25** y 1/1,5 para **26**.

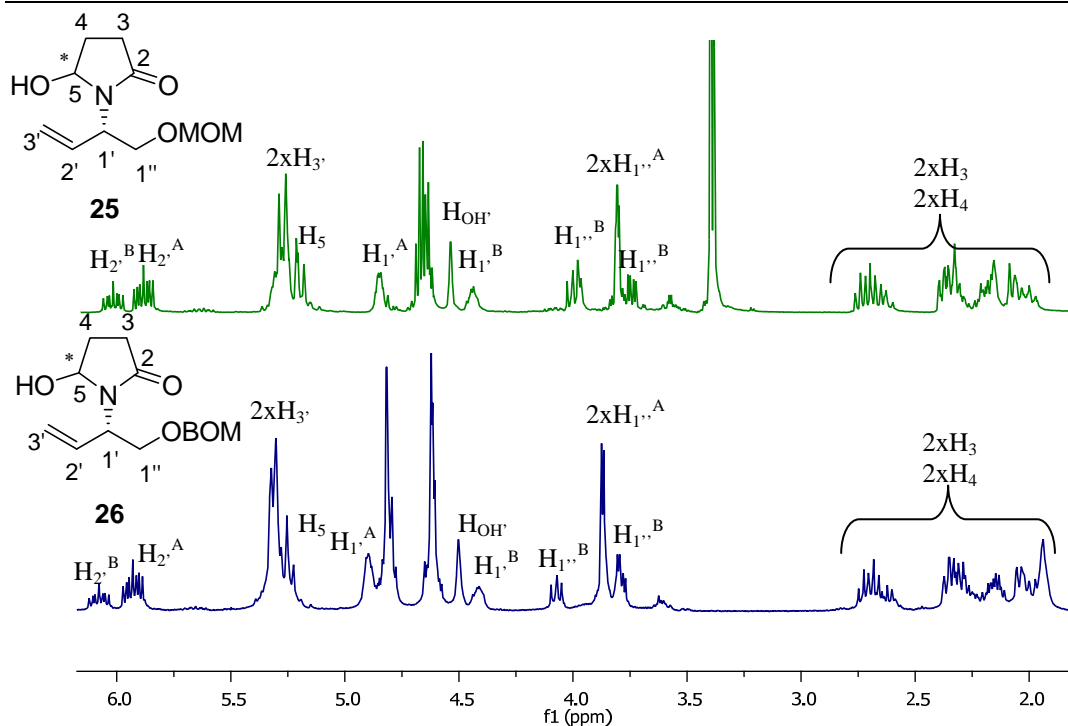


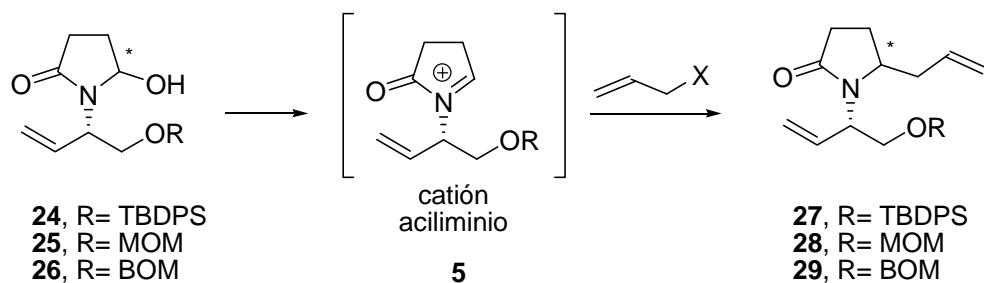
Figura 12. Espectros ^1H -RMN de **25** y **26**.

Dado que la formación del catión iminio **5** conlleva la pérdida del centro estereogéneo resultante en la reducción del carbonilo, la separación de los diastereoisómeros de **24**, **25** y **26** resulta innecesaria.

4. REACCIÓN DE ALILACIÓN DE LOS AMINALES **24**, **25** Y **26**

4.1. Precedentes

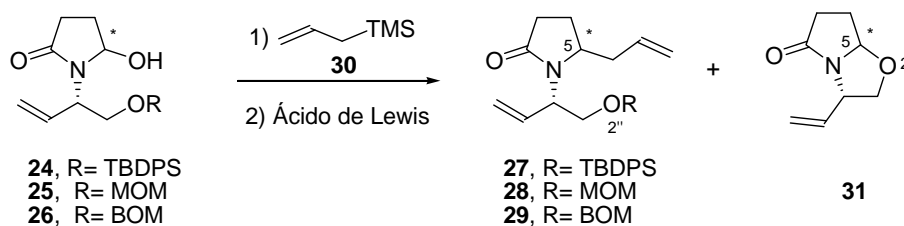
El siguiente paso sintético que se propuso consistía en la adición de un grupo alilo a los cationes aciliminio **5** generados a partir de los aminaless **24**, **25** y **26** (Esquema 15).



Esquema 15. Esquema general de la reacción de alilación.

En la bibliografía^{17,19} aparecen algunos artículos donde se realizan reacciones de alilación sobre aminales con aliltrimetilsilano como nucleófilo. En todos estos casos, las condiciones ácidas necesarias para la generación del intermedio catiónico **5** son debidas a la presencia de un ácido de Lewis, como por ejemplo $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TIPSOTf, etc. Por otro lado, estas especies ácidas también son las responsables de, posteriormente, acelerar el ataque nucleofílico.

4.2. Síntesis de las alilamidas **27**, **28** y **29**



Esquema 16. Síntesis de las amidas **27**, **28** y **29**.

El primer ensayo se realizó partiendo del aminaal **24** en condiciones similares a las descritas en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ en CH_2Cl_2 como disolvente y aliltrimetilsilano, **30**, como agente alilante (Tabla 2, entrada 1). Después de 2 h, la reacción fue tratada con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . De esta manera, se obtuvo un crudo de reacción donde únicamente se observó el aminaal de partida **24** mediante el análisis por ^1H -RMN.

Así pues, se decidió aumentar la temperatura hasta $0\text{ }^\circ\text{C}$ manteniendo las demás condiciones iguales al experimento anterior. Sin embargo, tampoco se observó ninguna evolución hacia el producto alilado **27**, recuperándose, también en este caso, el aminaal **24** (Tabla 2, entrada 2).

Decidimos entonces utilizar otras especies con más carácter ácido de Lewis. En la reacción en presencia de $^n\text{Bu}_2\text{BOTf}$ a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (Tabla 2, entrada 3) se observó la formación del acetal cíclico **31**, formado por desprotección del grupo hidroxilo y posterior ataque nucleofílico a C_5 .

Es sabido que en muchas ocasiones, existe influencia de los disolventes polares en la estabilización de intermedios de reacción iónicos. Por ello se decidió cambiar el disolvente, CH_2Cl_2 por CH_3CN .

¹⁹ (a) Klitzke, C. F.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Letters*. **2001**, 42, 5605-5608. (b) Giardinà, A.; Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8277-8282. (c) Pin, F.; Comesse, S.; Garrigues, B.; Marchalín, S.; Daïch, A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1181-1191.

Tabla 2. Reacción de alilación del amina 24.

Entrada	Disolvente	Ácido de Lewis	T(°C)	% Conversión
1	CH ₂ Cl ₂	BF ₃ ·OEt ₂	-78	0 ^a
2	CH ₂ Cl ₂	BF ₃ ·OEt ₂	0	0 ^a
3	CH ₂ Cl ₂	ⁿ Bu ₂ BOTf	-78	0 ^b
4	CH ₃ CN	BF ₃ ·OEt ₂	-20	100
5	CH ₃ CN	BF ₃ ·OEt ₂	-40	100

En todos los casos se utilizaron 1,2 equivalentes molares de aliltrimetisilano.

(a) Se recuperó el amina 24. (b) Únicamente se obtuvo el producto bicclico 31.

Los resultados obtenidos fueron muy favorables debido a que se observó en el análisis por ¹H-RMN de los crudos de reacción el producto de alilación 27, tanto a -20 °C como a -40 °C (Tabla 2, entrada 4 y 5), obteniéndose un crudo más limpio a -40 °C. En estas últimas condiciones, el producto de alilación pudo ser aislado con un rendimiento del 66% después de purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

En la Figura 13 podemos observar el espectro de ¹H-RMN del producto alilado 27 en forma de mezcla diastereoisomérica. Las señales a 6,11 y 5,90 ppm, fueron asignadas a los protones H_{2'} por su desplazamiento químico. A partir de las integrales relativas de estas dos señales se pudo determinar una relación diastereoisomérica de 1/1,3. En el espectro se observa claramente la presencia de un segundo grupo alilo, siendo la señal a 5,66 ppm correspondiente al protón H_{2'''} para ambos diastereoisómeros.

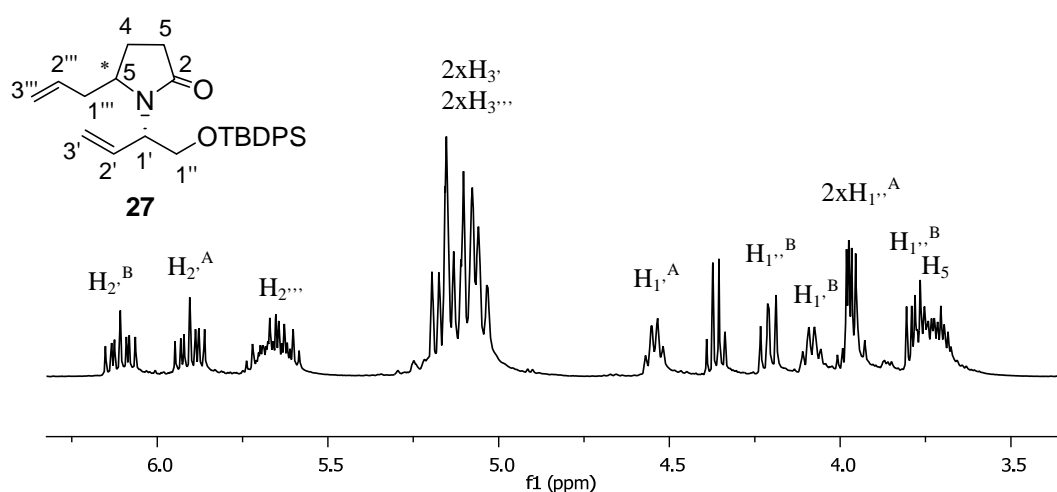


Figura 13. Espectro ¹H-RMN de la mezcla 27.

Una vez se establecieron unas condiciones satisfactorias para la reacción partiendo de **24**, se procedió a realizar la alilación empleando los aminaes **25** y **26** como precursores del catión aciliminio **5**.

Los primeros ensayos con **25** y **26** se realizaron en las condiciones establecidas anteriormente a temperaturas de -20 y -40 °C (Tabla 3, entradas 1, 2, 5 y 6), obteniéndose mejores resultados a -40 que a -20 °C. Se pudo observar que al variar el grupo protector de TBDPS a MOM o BOM la relación diastereoisomérica aumentaba moderadamente, de 1/1,3 hasta 1/1,9. Esto hizo pensar que una posible coordinación de los oxígenos de **25** y **26** con el ácido de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) podía ser la responsable de este hecho. Sin embargo, los rendimientos eran menores.

En la bibliografía existen ejemplos en los que la presencia de cationes modifica la conformación reactiva de algunas moléculas, aumentando la reactividad y estereoselectividad en algunos procesos.²⁰ En el estudio de la reacción de alilación se utilizaron sales de los cationes de K^+ y Cs^+ como aditivos (Tabla 3, entradas 3, 4, 7, y 8).

Los resultados obtenidos fueron mejores para el aditivo del catión Cs^+ que para el K^+ y, a su vez, mejores para la obtención de **29** que para **28**. De esta manera, se obtuvo el compuesto alilado **29** con un rendimiento del 82%, tras purificación mediante cromatografía de gel de sílice, y una relación diastereomérica de 1/1,7 al utilizar el aditivo CsF (Tabla 3, entrada 3). Comparando este resultado con la misma reacción sin aditivo se observa que aunque el rendimiento disminuye la relación diastereoisomérica aumenta (Tabla 3, entradas 2 y 3).

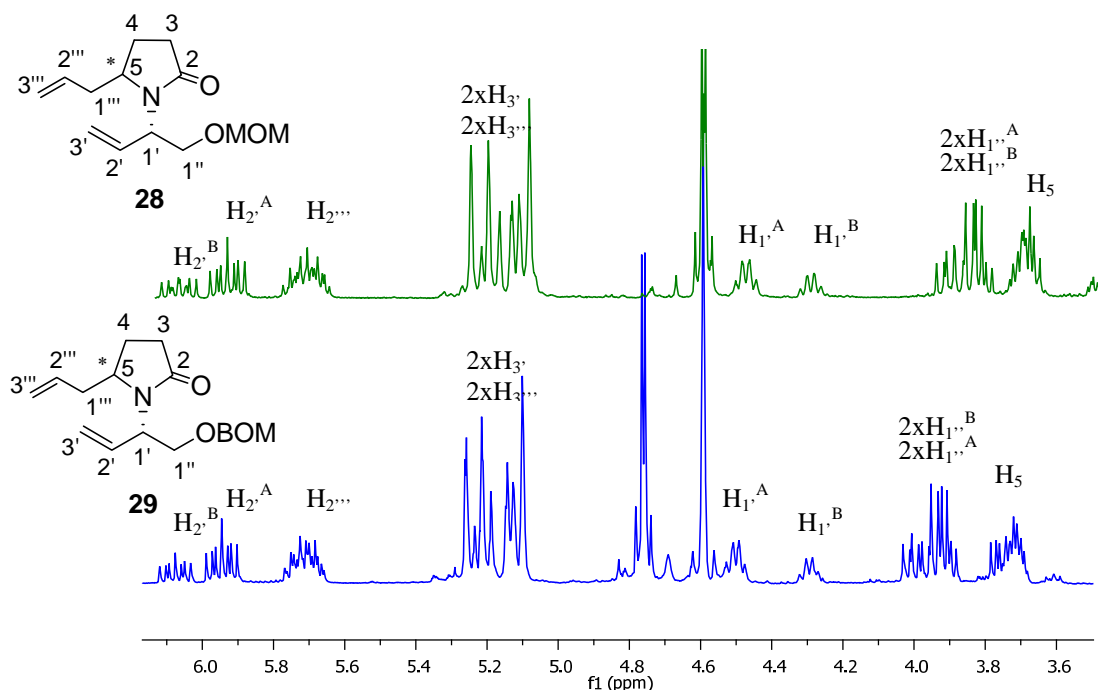
²⁰ (a) Ishikawa, T.; Oku, Y.; Kotake, K. -I.; Ishii, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6484-6485. (b) Cirillo, P. F.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6071-6073.

Tabla 3. Reacción de alilación estudiada con las protecciones BOM y MOM.

Entrada	Grupo Protector	Aditivo	T(°C)	Rdt(%) ^a	Relación diastereomérica
1	BOM	-	-20	14	1/1,8
2	BOM	-	-40	53	1/1,9
3	BOM	CsF	-40	82	1/1,7
4	BOM	KI	-40	-	-
5	MOM	-	-20	27	1/2
6	MOM	-	-40	50	1/1,7
7	MOM	CsF	-40	21	1/1,9
8	MOM	KI	-40	-	-

Condiciones de reacción: en CH₃CN, en presencia de 2,6 equivalentes molares BF₃·Et₂O y 1,2 equivalentes molares de aliltrimetilsilano y 2 equivalentes de aditivo. ^a Producto aislado.

El análisis por ¹H-RMN permitió la asignación de los protones más significativos de las mezclas de isómeros **28** y **29** (Figura 14). Análogamente, el compuesto **28** presenta dos señales a 6,07 y 5,93 ppm para el protón H_{2'} de cada uno de los diastereoisómeros, mientras que para el compuesto **29** las correspondientes señales aparecen a 6,08 y 5,95 ppm.

Figura 14. Comparación de los espectros de ¹H-RMN de los productos **28** y **29**.

A la vista de los resultados obtenidos, se decidió continuar la ruta sintética a partir de la mezcla de isómeros **27**, a pesar de que los mejores resultados de

diastereoselectividad se hubieran obtenido con el grupo protector de BOM a -40 °C y con el aditivo CsF.

Como ya se ha indicado en la Introducción, dado que se pretende evaluar la actividad biológica de los distintos estereoisómeros del compuesto objetivo, la falta de estereoselectividad de la alilación al utilizar el compuesto protegido con TBDPS no resulta inconveniente. Sin embargo, para facilitar las etapas posteriores de la síntesis resultaría más sencillo proceder con diastereoisómeros individuales. Por ello, se intentó separar la mezcla de diastereoisómeros **27** variando las condiciones de la cromatografía en columna, en ningún caso fue posible aislar ninguno de los isómeros. Por este motivo se decidió seguir adelante con la síntesis a la espera de que algún intermedio futuro fuese más apropiado para la separación.

5. OBTENCIÓN DEL BICICLO 33

5.1. Reacción de metátesis

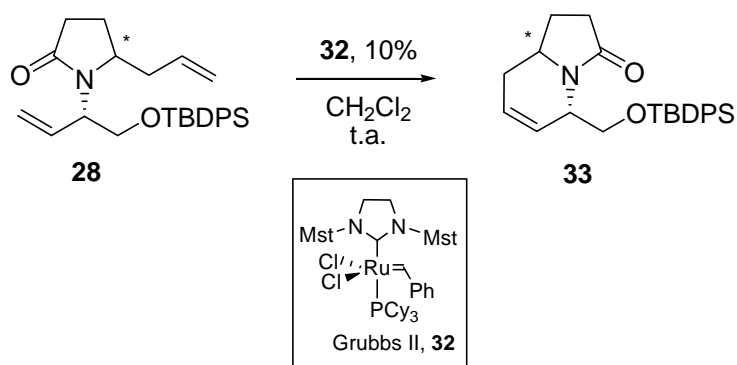
En los últimos años, la reacción de cierre de anillo por metátesis de olefinas ha demostrado ser una importante herramienta sintética.^{19a,21}

En la ruta sintética propuesta en el presente trabajo se creyó muy conveniente aplicar esta metodología para la obtención del producto bicíclico **33**.

Como primera aproximación se realizó la reacción de metátesis en presencia de un 10% de catalizador de Grubbs de 2ª Generación, **32**, ya que, a la vista de numerosos ejemplos de la bibliografía, éste parece ser uno de los catalizadores comerciales más efectivos.

La reacción se llevó a cabo con la mezcla de diastereoisómeros **27** en CH₂Cl₂ como disolvente, adicionando lentamente una solución del catalizador **32** a temperatura ambiente (Esquema 17). La mezcla se dejó reaccionar durante 12 h. De esta manera, se obtuvieron resultados satisfactorios con rendimientos del 99% tras una purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, partiendo de 650 mg de sustrato (+)-**27**.

²¹ (a) Martin, S. F.; Chen, H.-J.; Courtney, A. K.; Liao, Y.; Pätzelt, M.; Ramser, M. N.; Wagman, A. S. *Tetrahedron* **1996**, 52, 7251-7264. (b) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3012-3043. (c) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7117-7140.



Esquema 17. Reacción de Metátesis del producto alilado **27**, como mezcla de estereoisómeros.

Pese a que se intentó separar los diastereoisómeros de **33**, esto no fue posible. Sin embargo, aunque el espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 mostraba solapamiento de los grupos de señales de ambos isómeros, realizando los experimentos de RMN en C_6D_6 , se pudieron observar las señales correspondientes a cada diastereoisómero con mejor resolución (Figura 15).

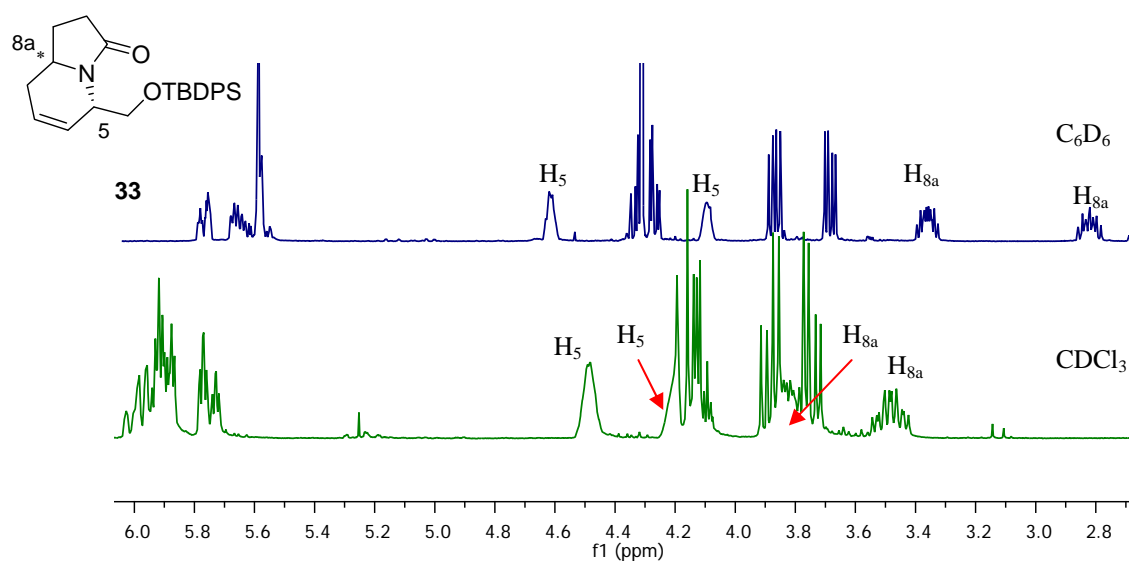
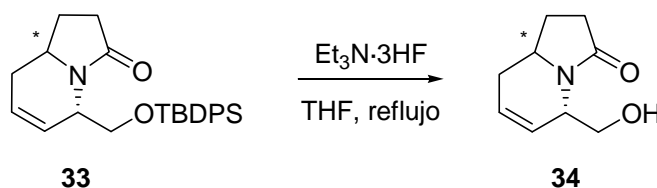


Figura 15. Espectros de ^1H -RMN, 400 MHz, de la mezcla **33**.

5.2. Desprotección de la mezcla de diastereoisómeros **33**

En cualquier caso, a fin de poder separar los isómeros **33**, se pensó en la obtención de los alcoholes libres **34** a través de la hidrólisis del grupo éter silílico (Esquema 18).



Esquema 18. Reacción de desprotección de **33**.

Se realizó la reacción de la mezcla de diastereoisómeros **33** con $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ en THF a reflujo. Tras 5 h, mediante el análisis por cromatografía de capa fina, se observó la desaparición del éter silílico y la formación de los diastereoisómeros desprotegidos **34**. El rendimiento global de esta reacción fue 64%. Finalmente, fue posible el aislamiento de cada uno de los diastereoisómeros puros mediante cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose un 28% del isómero **34** más polar ((-)-**34a**) y un 36% del menos polar ((+)-**34b**).

5.2.1. Caracterización de los diastereoisómeros desprotegidos y separados **34**

Con el fin de determinar la configuración relativa de los isómeros **34**, se procedió a asignar las señales de cada uno de los espectros de ^1H -RMN en función de su desplazamiento químico, para posteriormente realizar experimentos NOE.

En el compuesto más polar ((-)-**34a**) se pueden distinguir las señales características a 5,42 y 5,36 ppm, correspondientes a los protones H_6 y H_7 del sistema olefínico, el protón hidroxílico a 3,70 ppm y el H_{8a} a 3,17 ppm.

En el compuesto menos polar ((+)-**34b**) se observan las señales asignadas a los protones H_6 y H_7 del sistema olefínico a 5,32 y 5,08 ppm, en este caso más separadas que en el isómero ((-)-**34a**). Además, la señal a 2,71 ppm correspondiente al protón H_{8a} posee un desplazamiento químico inferior que en el isómero ((-)-**34a**). Otra característica diferencial a su diastereoisómero es la señal del protón del $-\text{OH}$, que aparece a 6,50 ppm.

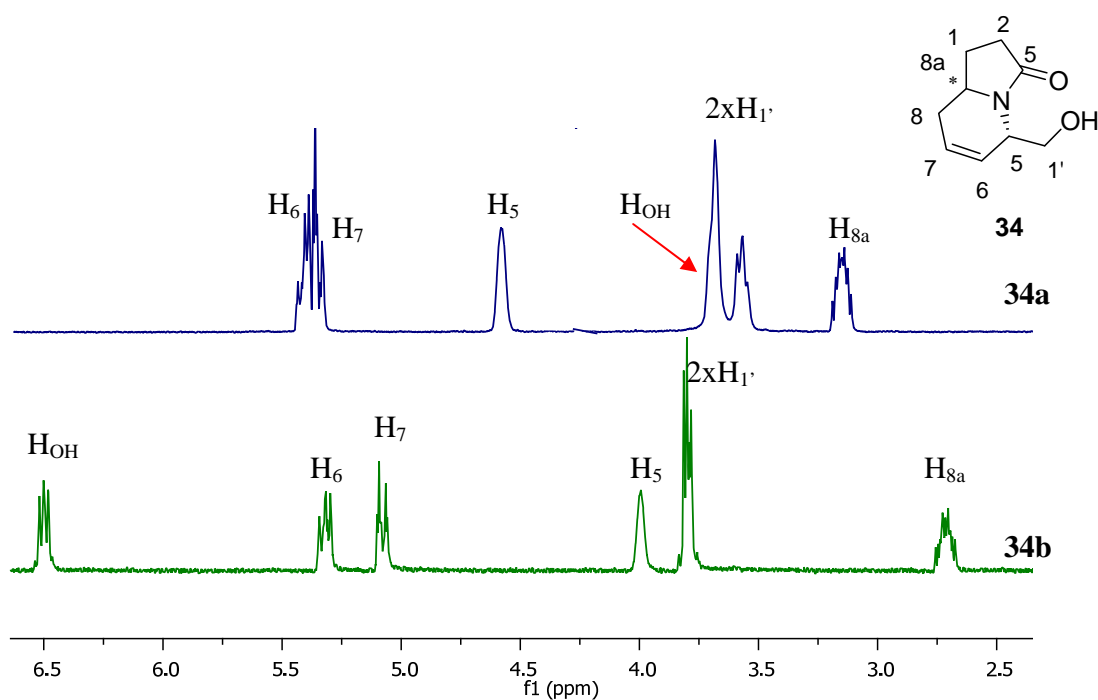
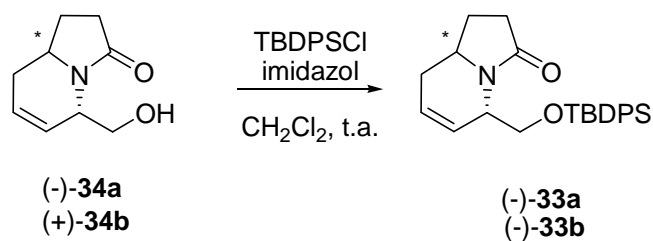


Figura 16. Espectros de ^1H -RMN de los diastereoisómeros **34**.

Seguidamente, se realizaron espectros bidimensionales NOESY pero, desafortunadamente, para ninguna de las dos muestras se identificaron señales que indicasen de una manera concluyente su configuración relativa. Por este motivo, se procedió a la protección como éteres silílicos, a fin de poder comprobar si estos derivados facilitaban el análisis configuracional.

5.3. Protección de los diastereoisómeros **34**

Por reacción de cada diastereoisómero de **34** por separado con cloruro de *tert*-butildifenilsililo, se obtienen, tras 14 h, los éteres silílicos diastereoisoméricos (-)-**33a** y (-)-**33b** (Esquema 19).



Esquema 19. Reacción de protección de los estereoisómeros **34**.

Una vez asignados los picos de cada espectro de ^1H -RMN, se realizó un experimento NOESY para ambas muestras con la intención de poder determinar las

configuraciones relativas. Desafortunadamente, en ninguno de los dos casos se pudo observar ninguna señal que concluyera la estereoquímica de los isómeros **33**.

En cualquier caso, actualmente, en nuestro grupo se sigue investigando la ruta sintética propuesta con ambos isómeros por separado esperando que sea posible la asignación de las configuraciones relativas en alguno de los intermedios más avanzados.

El procedimiento desarrollado permite una nueva síntesis de indolicidinas, y abre la puerta para la preparación de peptidomiméticos tipo Smac/diablo en futuras investigaciones de nuestro grupo.

Por otro lado, la ruta sintética puede ser aplicada a la obtención de nuevos alcaloides de quinolicidina.

V. PARTE EXPERIMENTAL

1. OBSERVACIONES GENERALES

1.1. Espectroscopía

Los espectros de resonancia magnética nuclear se han registrado en el *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*. Los espectros de ^1H -RMN de 250MHz y de ^{13}C -RMN de 62,5MHz se han registrado usando un aparato Bruker DXP 250, los espectros de ^1H -RMN de 360MHz y de ^{13}C -RMN de 90MHz se han registrado en un aparato Bruker AVANCE 360 y los espectros de ^1H -RMN de 400MHz y de ^{13}C -RMN de 100MHz se han registrado en un aparato Bruker AVANCE 400. Todos ellos han sido realizados a una temperatura de 298 K. Los desplazamientos químicos están dados en δ (ppm), utilizando como referencia interna el propio disolvente residual no deuterado. Las abreviaturas utilizadas para describir la multiplicidad de las señales observadas son las siguientes: s (singlete), sa (singlete ancho), d (doblete), da (doblete ancho), t (triplete), dd (doble doblete), ddd (doble doblete), dt (doble triplete), ddt (doble doble triplete), m (multiplete) y J para indicar las constantes de acoplamiento.

Los espectros de infrarrojo (IR) han sido registrados en un espectrofotómetro modelo Tensor 27 (Bruker) equipado con un accesorio ATR modelo MKII Golden Gate (Specac) con ventana de diamante.

El análisis por espectrometría de masas de alta resolución se realizó en el *Servei d'Anàlisi Química* de la *Universitat Autònoma de Barcelona* en el instrumento micrOTOF-Q mediante el método de *esipos 100-600_fi_02-02-09.m* con una introducción de muestra por electrosprai.

1.2. Cromatografía

Las cromatografías en capa fina han sido efectuadas sobre cromofolios de gel de sílice Alugram® Sil G/UV₂₅₄ de 0.25 mm de grosor. El revelado de las mismas se ha realizado bajo una lámpara de ultravioleta a longitud de onda de 254 nm y/o con una disolución acuosa de $\text{KMnO}_4/\text{NaOH}$.

Las cromatografías en columna se han efectuado siguiendo la técnica flash, usando gel de sílice de 230-400 mesh como fase estacionaria, en los casos que no se indica otra. La fase móvil se indica en cada caso.

Para los análisis realizados por cromatografía líquida quiral de alta resolución (CHPLC) se ha utilizado un cromatógrafo Watters 2690 con detector Ultravioleta-Visible Watters 2487. La columna analítica quiral utilizada ha sido la Daicel Chiracel OD 0,46 x 25 cm con relleno de dimetilfenilcarbamato unido a la sílica con celulosa, como fase estacionaria. En todas las ocasiones, se ha utilizado con un flujo de 1 mL/min y una fase móvil de 90:10 hexano:isopropanol. La detección de bandas ha sido realizada a una longitud de onda de 210 nm.

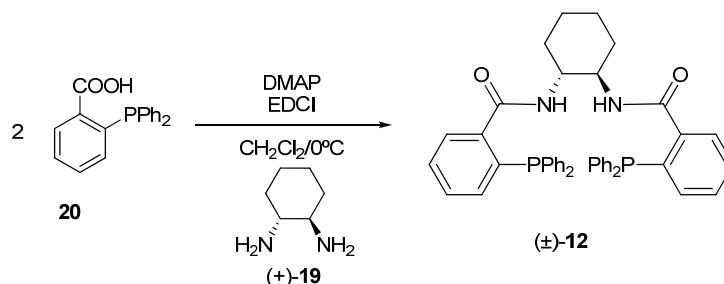
1.3. Poder rotatorio

Las rotaciones específicas $[\alpha]_D$ han sido medidas con el polarímetro Propol Automatisches modelo Dr. Kermchen, mediante una cubeta de cuarzo de 0,05 dm de camino óptico. La concentración y el disolvente utilizados se indican en cada caso.

1.4. Disolventes

Se han utilizado disolventes anhidros en los casos necesarios. Además, en la reacción de metátesis se ha desgasificado el disolvente anhidro.

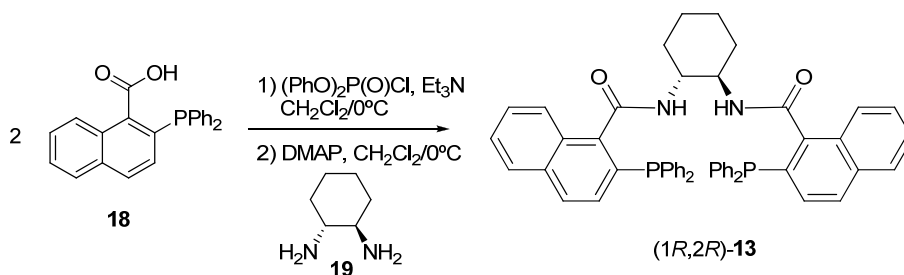
2.1 Obtención del ligando (1*RS*,2*RS*)-diamino-1*N*-bis(2-difenilfosfino-1-benzoil)ciclohexano, (±)-12¹⁶



La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y se evapora a sequedad a presión reducida.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 7,59 (m, 2H), 7,25 (m, 24H), 6,91 (m, 2H), 6,43 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 1,82 (da, J = 12,4 Hz, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,23 (m, 4H).

2.2. Obtención del ligando (1R,2R)-diamino-1N,2N-bis(2-difenilfosfino-1-naftoil)ciclohexano, (1R,2R)-13^{15a}



En un matraz tipo Schlenk de 100 mL, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 1,02 g (2,86 mmol) de ácido 2-difenilfosfino-1-

naftoico, **18**, en 23 mL de CH_2Cl_2 anhidro. Se enfría la solución a 0 °C y se adicionan 1,4 mL (10,04 mmol) de Et_3N , seguido de 0,7 mL (3,36 mmol) de difenilclorofosfito durante 5 min.

Por otro lado, en un matraz tipo Schlenk de 25 mL, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 163 mg (1,43 mmol) de (1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diamina, **19**, en 6 mL de CH_2Cl_2 anhidro a temperatura ambiente, y se añaden 16,7 mg (0,14 mmol) de DMAP a la mezcla.

Después de que la disolución de **18** llegue a temperatura ambiente durante 5 h, ésta se adiciona a la disolución de diamina, **19**. Seguidamente, se mantiene la agitación durante 12 h.

Una vez finalizada la reacción, se adicionan 27 mL de CH_2Cl_2 y se lava la fase orgánica con 27 mL de una solución saturada de NaHCO_3 . Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 anhidro, se evapora a sequedad a presión reducida y se obtienen 2,20 g de residuo.

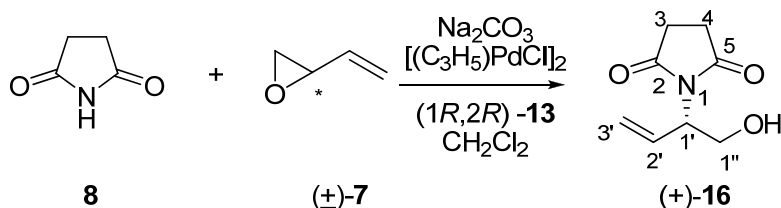
El crudo de reacción se purifica por cromatografía en alúmina neutra (gradiente, hexano:acetato de etilo, de 7:1 hasta 2:1) para obtener 940 mg (1,19 mmol, 78%) del ligando (1*R*,2*R*)-**13**.

$R_f = 0,6$ (hexano:acetato de etilo, 1:1)

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,73 (t, $J = 9,0$ Hz, 5H), 7,30 (m, 21H), 7,07 (m, 4H), 6,54 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 1,73 (m, 3H), 1,60 (m, 3H).

3. *N*-ALQUILACIÓN DE LA SUCCINIMIDA, **8**, CON MONÓXIDO DE BUTADIENO, (\pm)-**7**

3.1. Obtención de 1-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-2-propenil]-2,5-pirrolidindiona, (+)-**16**¹⁷



En un matraz tipo Schlenk de 250 mL, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se prepara una mezcla de 1,31 g (13,20 mmol) de succinimida,

8, 40 mg (0,10 mmol) de dímero de cloruro de π -alilpaladio, 257 mg (0,32 mmol) del ligando (1*R*,2*R*)-**13** y 140 mg (1,32 mmol) de Na₂CO₃. Se añaden 100 mL de CH₂Cl₂ anhidro y la solución se agita a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se añade 1,1 mL (13,10 mmol) de monóxido de butadieno, (\pm)-**7**. La mezcla resultante se deja evolucionar con agitación vigorosa durante 12 h.

El seguimiento de la reacción se realiza mediante cromatografía de capa fina (acetato de etilo al 100%).

La mezcla de reacción se filtra a través de una pequeña cantidad de gel de sílice con acetato de etilo. Seguidamente, se elimina el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite amarillento, que contiene principalmente el compuesto (+)-**16**.

El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (gradiente hexano:acetato de etilo, desde 1:1 hasta 1:3) para dar 1,60 g (9,44 mmol, 72%) de (+)-**16** como un aceite transparente con 83% exceso enantiomérico (determinado mediante análisis por CHPLC, iPOH:hexano 10:90).

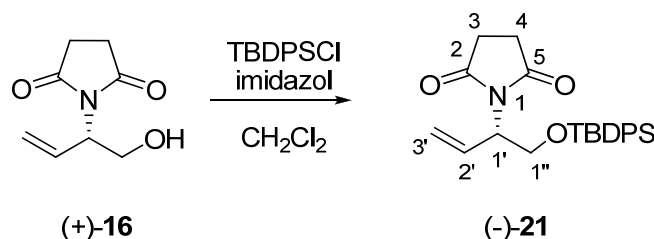
$R_f=0,3$ (acetato de etilo)

$[\alpha]_D^{20} = +38$ (c 1,10, CHCl₃); lit. $[\alpha]_D^{20} = +35$ (c 0,95, CHCl₃)¹⁷

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃): δ 6,07 (ddd, $J=18,2$ Hz, $J'=10,7$ Hz, $J''=7,2$ Hz, 1H:1H₂), 5,25 (m, 2H:2H₃), 4,75 (m, 1H:1H₁), 4,05 (dd, $J=11,6$ Hz, $J'=8,1$ Hz, 1H:1H₁), 3,81 (dd, $J=11,6$ Hz, $J'=4,4$ Hz, 1H:1H₁), 2,73 (s, 4H:2H₃+2H₄).

4. PROTECCIÓN DE LA IMIDA (+)-**16**

4.1. Obtención de 1-[(1*S*)-1-[(*tert*-butildifenilsililo)metil]-2-propenil]-2,5-pirrolidindiona, (-)-**21**¹⁷



En un matraz tipo Schlenk de 250 mL, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 1,06 g (6,28 mmol) del alcohol (+)-**16** en 52 mL de

CH_2Cl_2 anhidro agitando vigorosamente. A la solución resultante, una vez enfriada a $0\text{ }^\circ\text{C}$ mediante un baño de agua/hielo, se le añaden 2,14 g (31,50 mmol) de imidazol, seguido de 3,4 mL (13,10 mmol) de TBDPSCl.

Se retira el baño de hielo y se deja calentar la mezcla hasta temperatura ambiente, manteniendo la agitación durante 10 h. Se puede comprobar la desaparición del sustrato de partida, (+)-**16**, mediante cromatografía de capa fina (hexano:acetato de etilo, 1:1).

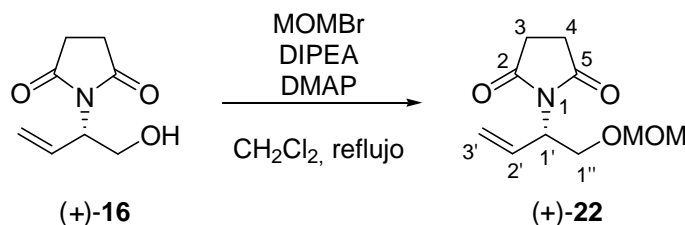
Una vez finalizada la reacción, se elimina el disolvente a presión reducida y se reemplaza por acetato de etilo (50 mL). La mezcla obtenida se agita con intensidad y se filtra el sólido blanco e insoluble (imidazol·HCl) a través de Celite[®], lavando con acetato de etilo (150 mL). Se concentra el filtrado a presión reducida, obteniendo un aceite amarillento que, seguidamente, se purifica mediante cromatografía en columna (gradiente, hexano:acetato de etilo, desde 9:1 hasta 3:2) para dar 1,76 g (0,43 mmol, 69%) de (-)-**21** como un sólido blanco.

$R_f=0,6$ (hexano:acetato de etilo, 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = -20$ (c 0,95, CHCl_3); lit. $[\alpha]_D^{20} = -22$ (c 1,36, CHCl_3)¹⁷

¹H-RMN (250 MHz, CDCl_3): δ 7,65 (m, 4H:4H_{Ph}), 7,38 (m, 6H:6H_{Ph}), 6,05 (ddd, $J=17,9\text{ Hz}$, $J'=10,3\text{ Hz}$, $J''=7,6\text{ Hz}$, 1H:1H_{2'}), 5,16 (m, 2H:2H_{3'}), 4,88 (m, 1H:1H_{1'}), 4,25 (t, $J=10,0\text{ Hz}$, 1H:1H_{1''}), 3,79 (dd, $J=10,1\text{ Hz}$, $J'=5,8\text{ Hz}$, 1H:1H_{1''}), 2,57 (s, 4H:2H₃ + 2H₄), 1,00 (s, 9H:9H_{Me}).

4.2. Obtención de 1-((1S)-1-[(metoximetoxi)metil]-2-propenil)-2,5-pirrolidindiona, (+)-**22**



En un matraz tipo Schlenk de dos bocas de 25 mL, provisto de atmósfera de nitrógeno y agitación magnética, se prepara una solución de 246 mg (1,45 mmol) de (+)-**16** en CH_2Cl_2 anhidro (3,8 mL). Se disminuye la temperatura de la solución a $0\text{ }^\circ\text{C}$ mediante un baño de agua/hielo y, seguidamente, se añaden 1,6 mL (9,20 mmol) de

DIPEA, 57 mg (0,47 mmol) de DMAP y 185 μ L (2,27 mmol) de MOMBr, en este orden.

Durante una hora, se deja que la mezcla llegue a temperatura ambiente de forma lenta y, a continuación, se conecta un refrigerante de reflujo al matraz. La solución se calienta durante toda la noche.

Tras evaporar el disolvente, se obtiene una pasta marrón a la que se le realiza un tratamiento de extracción con 25 mL de salmuera, obteniendo 278 mg del crudo de (+)-**22**.

La purificación del crudo de reacción obtenido se realiza mediante filtración en gel de sílice y lavados con acetato de etilo, obteniendo 238 mg (1,12 mmol, 77%) del producto (+)-**22**.

$R_f = 0,3$ (hexano:acetato de etilo, 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = +15$ (c 0,01, CH_2Cl_2)

IR (ATR): 2922, 2852, 1697, 1383, 1193, 1147, 1107, 1036 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6,05 (ddd, $J=17,5$ Hz, $J'=10,2$ Hz, $J''=7,6$ Hz, 1H:1H_{2'}), 5,24 (m, 2H:2H_{3'}), 4,85 (m, 1H:1H_{1'}), 4,55 (m, 2H: 2H_{OCH₂O}), 4,09 (t, $J=10,1$ Hz, 1H:1H_{1''}), 3,72 (dd, $J=10,6$ Hz, $J'=5,7$ Hz, 1H:1H_{1''}), 3,30 (s, 3H:3H_{MeO}), 2,68 (s, 4H:2H₃ + 2H₄).

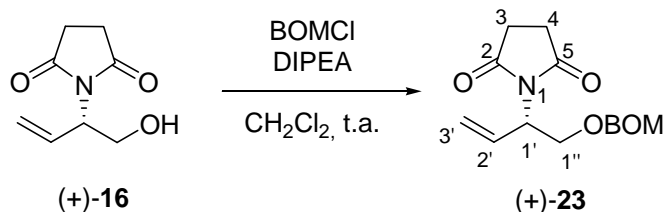
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 176,7 ($\text{C}_2 + \text{C}_5$), 131,4 (C_2'), 119,6 (C_3'), 96,4 (C_{OCH_2O}), 65,7($\text{C}_{1''}$), 55,6 (C_{MeO}), 54,4 ($\text{C}_{1'}$), 28,0 ($\text{C}_3 + \text{C}_4$).

HRMS m/z (CI^+/CH_4):

Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_4$: 236,0893 (MNa^+ , 100,0)

Experimental: 236,0887 (MNa^+ , 100,0)

4.3. Obtención de 1-[(1S)-1-[(benciloximetoxi)metil]-2-propenil]-2,5-pirrolidindiona, (+)-23



En un matraz tipo Schlenk de 25 mL, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se prepara una solución de 144 mg (0,85 mmol) de (+)-16 en CH_2Cl_2 (5 mL) anhidro. Se enfría la mezcla a 0 °C con un baño de agua/hielo y se le añaden 240 μL (1,73 mmol) de BOMCl y 220 μL (1,26 mmol) de DIPEA y se agita la mezcla durante una hora a esta temperatura. Después que alcance la temperatura ambiente, evoluciona durante 14 h, realizándose el seguimiento mediante cromatografía de capa fina (hexano:acetato de etilo, 1:1).

Cuando se observa la total desaparición de sustrato de partida, se diluye la solución en 10 mL de Et_2O y, posteriormente, se lava la fase orgánica con agua (3x30 mL) y salmuera (1x30 mL). La fase orgánica se seca con Na_2SO_4 anhidro y se evapora a presión reducida, obteniéndose 276 mg de crudo de reacción.

La purificación se realiza por filtración de gel de sílice lavando con acetato de etilo, para obtener 240 mg (0,83 mmol; 97%) de (+)-23.

$R_f = 0,5$ (hexano:acetato de etilo, 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = +12$ (c 0,01, CH_2Cl_2)

IR (ATR): 2920, 1774, 1698, 1383, 1254, 1195, 1111, 1040 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,32 (m, 5H:5H_{Ph}), 6,07 (ddd, $J=17,9$ Hz, $J'=10,3$ Hz, $J''=7,7$ Hz, 1H:1H_{2'}), 5,27 (m, 2H:2H_{3'}), 4,88 (m, 1H:1H_{1'}), 4,70 (m, 2H:2H_{CH₂Ph}), 4,55 (s, 2H:2H_{OCH₂O}), 4,17 (t, $J=10,1$ Hz, 1H:1H_{1''}), 3,80 (dd, $J=10,3$ Hz, $J'=5,6$ Hz, 1H:1H_{1''}), 2,66 (s, 4H:2H₃+2H₄).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 177,0 ($\text{C}_2 + \text{C}_5$), 137,6 (C_{Ar}), 131,4 ($\text{C}_{2'}$), 128,4 (C_{Ar}), 127,8 (C_{Ar}), 127,7 (C_{Ar}), 119,6 ($\text{C}_{3'}$), 94,5 ($\text{C}_{\text{CH}_2\text{Ph}}$), 69,6 ($\text{C}_{\text{OCH}_2\text{O}}$), 66,0 ($\text{C}_{1''}$), 54,1 ($\text{C}_{1'}$), 28,1 ($\text{C}_3 + \text{C}_4$).

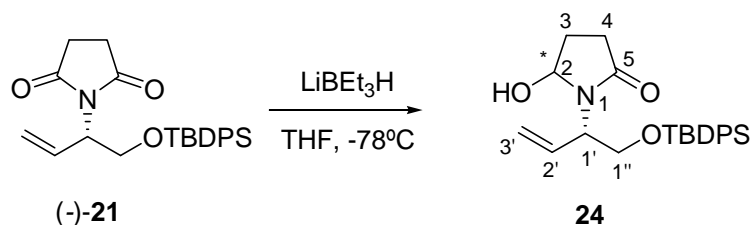
HRMS m/z (Cl^+/CH_4):

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: 312,1206 (MNa^+ , 100,0)

Experimental: 312,1204 (MNa^+ , 100,0)

5. REDUCCIÓN DE LAS IMIDAS PROTEGIDAS

5.1. Obtención de (5RS)-5-hidroxi-1-[(1S)-1-[(*tert*-butildifenilsililo)metil]-2-propenil]-2-pirrolidinona, **24**¹⁹



En un matraz tipo Schlenk de 250 mL, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se prepara una disolución de 1,14 g (2,81 mmol) de **(-)-21** en 12 mL de THF anhidro como disolvente. La solución se enfría a -78°C y se adicionan, con cuidado, 4,6 mL (4,60 mmol) de una disolución 1 M de LiEt_3BH en THF. Se agita a la misma temperatura durante exactamente 45 min, controlando la desaparición del sustrato de partida, mediante cromatografía de capa fina (hexano:acetato de etilo, 1:1).

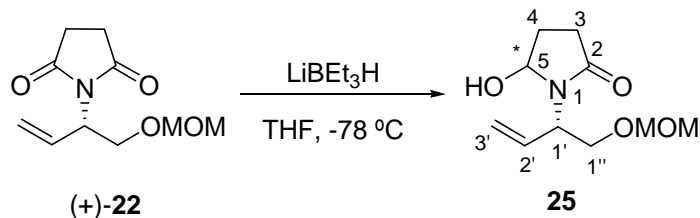
Manteniendo la temperatura a -78°C y la agitación, se adicionan 24 mL de solución de NaHCO_3 saturada y 5 mL de H_2O_2 al 30%, y se deja aumentar la temperatura de la mezcla a temperatura ambiente. Una vez finalizado por completo el burbujeo, se reduce el volumen de disolvente a presión reducida y se filtra a través de Celite[®] lavando con acetato de etilo (40 mL). Se elimina nuevamente el disolvente a presión reducida y se añaden 50 mL de agua. Posteriormente, se extrae con CH_2Cl_2 (5x16 mL), separando la fase orgánica, que se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se evapora a sequedad.

El residuo aceitoso se purifica por cromatografía en columna (gradiente, de hexano 100% a hexano:acetato de etilo 1:1) para dar 979 mg (0,58 mmol, 85%) de una mezcla de los isómeros de **24**, como un aceite incoloro y muy viscoso.

$R_f = 0,2$ (hexano:acetato de etilo, 1:1)

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): Isómero A (mayoritario) y B (minoritario); δ 7,62 (m, $4\text{H}_{\text{Ph}}^{\text{A}} + 4\text{H}_{\text{Ph}}^{\text{B}}$), 7,37 (m, $6\text{H}_{\text{Ph}}^{\text{A}} + 6\text{H}_{\text{Ph}}^{\text{B}}$), 6,06 (ddd, $J=17,5$ Hz, $J'=10,3$ Hz, $J''=7,2$ Hz, 1H_2^{B}), 5,81 (ddd, $J=17,4$ Hz, $J'=10,7$ Hz, $J''=6,2$ Hz, 1H_2^{A}), 5,36 (m, $1\text{H}_5^{\text{A}} + 1\text{H}_5^{\text{B}}$), 5,17 (t, $J=1,3$ Hz, 1H_3^{A}), 5,14 (t, $J=1,4$ Hz, 1H_3^{B}), 5,10 (t, $J=1,4$ Hz, 1H_3^{A}), 5,09 (t, $J=1,4$ Hz, 1H_3^{B}), 4,94 (d, $J=5,6$ Hz, $1\text{H}_{\text{OH}}^{\text{A}}$), 4,67 (m, 1H_1^{A}), 4,45 (m, 1H_1^{B}), 4,39 (d, $J=6,1$ Hz, $\text{H}_{\text{OH}}^{\text{B}}$), 3,83 (m, $2\text{H}_{1''}^{\text{A}} + 2\text{H}_{1''}^{\text{B}}$), 2,65 (dt, $J=17,0$ Hz, $J''=9,2$ Hz, 1H_4^{A}), 2,57 (m, 1H^{B}), 2,14 (m, $1\text{H}_4^{\text{A}} + 2\text{H}_4^{\text{B}} + 2\text{H}_3^{\text{B}} + 2\text{H}_3^{\text{A}}$), 1,04 (s, $9\text{H}_{\text{Me}}^{\text{A}}$), 1,02 (s, $9\text{H}_{\text{Me}}^{\text{B}}$).

5.2. Obtención de (5RS)-5-hidroxi-1-[(1S)-1-[(metoximetoxi)metil]-2-propenil]-2-pirrolidinona, **25**



En un matraz tipo Schlenk de 100 mL, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se prepara una disolución con 490 mg (2,30 mmol) de (+)-**22** en 20 mL de THF anhidro. La solución se enfría a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se adicionan, con cuidado, 3,8 mL (3,80 mmol) de una disolución 1 M de LiBEt_3H en THF. Se agita a la misma temperatura durante 2 h, controlando la desaparición del sustrato mediante cromatografía de capa fina (hexano:acetato de etilo, 1:1).

Manteniendo la temperatura a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y la agitación, se adicionan 24 mL de solución saturada de NaHCO_3 y 5,5 mL de H_2O_2 al 30% y se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente. Una vez finalizado por completo el burbujeo, se reduce el volumen de disolvente a presión reducida y la solución concentrada se filtra a través de gel de sílice, lavando con acetato de etilo (50 mL). Se elimina nuevamente el disolvente

a presión reducida y se añaden 50 mL de agua. Posteriormente, se extrae con CH_2Cl_2 (4x40 mL), separando la fase orgánica, que se seca con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora a sequedad.

El aceite amarillento residual se purifica mediante cromatografía en columna (gradiente, hexano:acetato de etilo, desde 1:1 a 1:9) para dar 146 mg (0,68 mmol, 30%) de una mezcla de los isómeros de **25**.

$R_f = 0,1$ (hexano:acetato de etilo, 1:1)

IR (ATR): 3348, 2934, 1663, 1419, 1280, 1148, 1108, 1036 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): Isómero A (mayoritario) y B (minoritario); δ 6,03 (ddd, $J=17,4$ Hz, $J'=10,5$ Hz, $J''=6,9$ Hz, $1\text{H}_{2'}^{\text{B}}$), 5,89 (ddd, $J=16,9$ Hz, $J'=10,6$ Hz, $J''=6,04$ Hz, $\text{H}_{2'}^{\text{A}}$), 5,23 (m, $2\text{H}_3^{\text{A}} + 2\text{H}_3^{\text{B}} + 1\text{H}_5^{\text{A}} + 1\text{H}_5^{\text{B}}$), 4,82 (m, $1\text{H}_{1'}^{\text{A}}$), 4,63 (m, $+ 2\text{H}_{\text{OCH}_2\text{O}}^{\text{B}}$), 4,51 (sa, $1\text{H}_{\text{OH}}^{\text{A}}$), 4,42 (m, $1\text{H}_{1'}^{\text{B}}$), 3,96 (m, $1\text{H}_{1''}^{\text{B}}$), 3,77 (m, $2\text{H}_{1''}^{\text{A}}$), 3,70 (dd, $J=10,2$ Hz, $J'=4,0$ Hz, $1\text{H}_{1''}^{\text{B}}$), 3,35 (s, $3\text{H}_{\text{MeO}}^{\text{A}}$), 3,33 (s, $3\text{H}_{\text{MeO}}^{\text{B}}$), 2,63 (m, 2H_3^{A}), 2,28 (m, 2H_3^{B}), 2,23 (m, 2H_4^{B}), 2,10 (m, 2H_4^{A}).

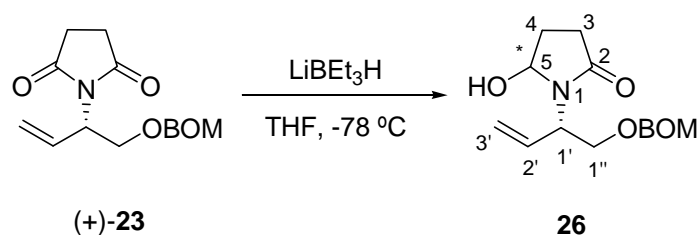
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): Isómero A (mayoritario) y B (minoritario); δ 175,5 (C_2^{A}), 174,9 (C_2^{B}), 133,9 (C_2^{B}), 132,5 (C_2^{A}), 118,8 (C_3^{A}), 118,0 (C_3^{B}), 96,7 ($\text{C}_{\text{OCH}_2\text{O}}^{\text{A}}$), 96,5 ($\text{C}_{\text{OCH}_2\text{O}}^{\text{B}}$), 83,6 (C_5^{B}), 80,5 (C_5^{A}), 68,5 ($\text{C}_{1''}^{\text{A}}$), 66,8 ($\text{C}_{1''}^{\text{B}}$), 55,8 (C_{MeO}), 55,6 (C_1^{B}), 52,7 (C_1^{A}), 29,2 (C_3^{B}), 28,7 (C_3^{A}), 28,1 (C_4^{B}), 27,8 (C_4^{A}).

HRMS m/z (CI^+/CH_4):

Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_4$: 237,0971 (MNa^+ , 100,0)

Experimental: 237,0983 (MNa^+ , 100,0)

5.3. Obtención de (5*RS*)-5-hidroxi-1-[(1*S*)-1-[(benciloximetoxi)metil]-2-propenil]-2-pirrolidinona, **26**



En un matraz tipo Schlenk de 250 mL, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se prepara una disolución de 798 mg (2,76 mmol) de (+)-**23** en 50 mL de THF anhidro. La solución se enfría a -78 °C y se adicionan, con cuidado, 5,2 mL (5,20 mmol) de una disolución 1M de LiEt₃H en THF. Se agita a la misma temperatura durante 1,5 h, controlando la desaparición del sustrato mediante cromatografía de capa fina (hexano:acetato de etilo, 1:1).

Manteniendo la temperatura a -78 °C y la agitación, se adicionan 25 mL de solución saturada de NaHCO₃ y 5,5 mL de H₂O₂ al 30%, y se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente. Una vez finalizado por completo el burbujeo, se reduce el volumen de disolvente y se filtra a través de gel de sílice lavando con acetato de etilo (75 mL). Se elimina nuevamente el disolvente a presión reducida y se añaden 70 mL de agua. Posteriormente, se extrae con CH₂Cl₂ (4x50 mL), separando la fase orgánica, que se seca con Na₂SO₄ anhidro, se filtra y se evapora a sequedad.

El aceite residual obtenido se purifica por cromatografía en columna (gradiente, hexano:acetato de etilo, desde 1:1 a 1:4) para dar 273 mg (0,94 mmol, 34%) de una mezcla de los isómeros de **26**.

R_f = 0,1 (hexano:acetato de etilo, 1:1)

IR (ATR): 3342, 2921, 1663, 1453, 1418, 1279, 1164, 1107, 1039 cm⁻¹.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): Isómero A (mayoritario) y B (minoritario); δ 7,34 (m, 10H_{Ph}), 6,06 (ddd, J=17,0 Hz, J'=10,4 Hz, J''=6,7 Hz, 1H₂^B), 5,91 (ddd, J=17,5 Hz, J'=10,9 Hz, J''=6,4 Hz, 1H₂^A), 5,26 (m, 2H₃^A + 2H₃^B + 1H₅^A + 1H₅^B), 4,86 (m, 1H₁^A), 4,79 (m, 2H_{OCH₂O}^A + 2H_{OCH₂O}^B), 4,60 (s, 2H_{CH₂Ph}^A + 2H_{CH₂Ph}^B), 4,49 (s, 1H_{OH}^A), 4,39

(m, 1H_{1''}^B), 4,06 (m, 1H_{1''}^B), 3,85 (m, 2H_{1''}^A), 3,78 (m, 1H_{1''}^B), 2,66 (m, 1H₄^A + 1H₄^A), 2,28 (m, 1H₃^A + 1H₃^A), 2,07 (m, 2H₄^A + 2H₄^B).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃): Isómero A (mayoritario) y B (minoritario); δ 175,5 (C₂), 174,9 (C₂), 137,3 (C_{Ar}), 137,0 (C_{Ar}), 133,8 (C_{2'}^B), 132,5 (C_{2'}^A), 128,5 (C_{Ar}), 127,8 (C_{Ar}), 119,0 (C_{3'}^A), 118,2 (C_{3'}^B), 94,8 (C_{OCH₂O}), 83,8 (C₅^B), 80,4 (C₅^A), 70,1 (C_{CH₂Ph}), 68,7 (C_{1'}^A), 67,2 (C_{1'}^B), 56,0 (C_{1'}^B), 52,9 (C_{1'}^A), 29,3 (C₃^B), 28,8 (C₃^A), 28,0 (C₄^B), 27,8 (C₄^A).

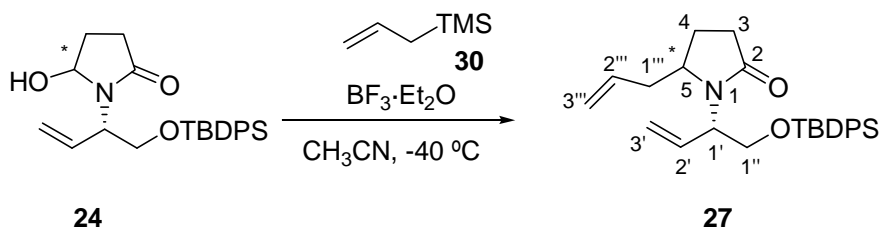
HRMS m/z (CI+/CH₄):

Calculado para C₁₆H₂₁NO₄: 314,1363 (MNa⁺, 100,0)

Experimental: 314,1363 (MNa⁺, 100,0)

6. REACCIÓN DE ALILACIÓN

6.1. Obtención de (5RS)-5-alil-1-[(1S)-1-[(terc-butildifenilsililo)metil]-2-propenil]-2-pirrolidinona, 27



En un matraz tipo Schlenk de 250 mL, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se prepara una disolución de 524 mg (1,28 mmol) de amina **24** en 25 mL de CH₃CN anhidro. Se enfría la disolución hasta -40 °C y se añaden 245 μL (1,54 mmol) de **30**.

A continuación se adicionan 423 μL (3,34 mmol) de BF₃·Et₂O, gota a gota, y se deja reaccionar a la misma temperatura durante 1,5 h, controlándose la evolución por cromatografía de capa fina (hexano:acetato de etilo, 3:2).

Una vez finalizada la reacción, se le añade una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 mL), manteniendo la misma temperatura (-40 °C) y con agitación. Se deja que la temperatura de la solución suba a temperatura ambiente de forma lenta.

Se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ (4x100 mL) y se reúnen las diferentes fases orgánicas. Se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida.

La purificación se realiza por cromatografía en columna (gradiente, hexano:acetato de etilo, desde 3:2 a 3:7), obteniendo 367 mg (0,88 mmol, 66%) de **27** como mezcla de diastereoisómeros.

$R_f = 0,4$ (hexano:acetate de etilo, 3:2)

IR (ATR): 3073, 2932, 2858, 1687, 1428, 1259, 1110 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): Isómero A (mayoritario) y B (minoritario); δ 7,67 (m, 8H_{Ph}), 7,40 (m, 12H_{Ph}), 6,11 (ddd, $J=17,4$ Hz, $J'=10,5$ Hz, $J''=7,1$ Hz, $1\text{H}_{2',\text{B}}$), 5,90 (ddd, $J=17,1$ Hz, $J'=10,5$ Hz, $J''=6,6$ Hz, $1\text{H}_{2',\text{A}}$), 5,66 (m, $1\text{H}_{2'',\text{A}} + 1\text{H}_{2'',\text{B}}$), 5,12 (m, $2\text{H}_{3',\text{A}} + 2\text{H}_{3',\text{B}} + 2\text{H}_{3'',\text{A}} + 2\text{H}_{3'',\text{B}}$), 4,55 (m, $1\text{H}_{1',\text{A}}$), 4,21 (dd, $J=8,4$ Hz, $J'=10,2$ Hz, $1\text{H}_{1',\text{B}}$), 4,08 (m, $1\text{H}_{1',\text{B}}$), 3,97 (dd, $J=6,0$ Hz, $J'=2,7$ Hz, $2\text{H}_{1'',\text{A}}$), 3,75 (m, $1\text{H}_5^{\text{A}} + 1\text{H}_5^{\text{B}} + 1\text{H}_{1'',\text{B}}$), 2,39 (m, $2\text{H}_3 + 2\text{H}_{1'',\text{A}}$), 2,26 (m, $2\text{H}_{1'',\text{A}}$), 2,10 (m, $2\text{H}_4 + 2\text{H}_3$), 1,75 (m, 2H_4), 1,07 (s, $9\text{H}_{\text{Me}}^{\text{B}}$), 1,06 (s, $9\text{H}_{\text{Me}}^{\text{A}}$).

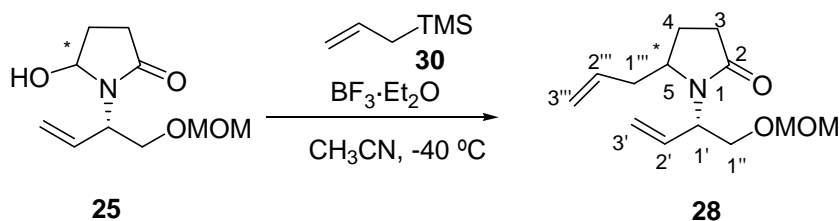
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 175,3 (C_2), 174,6 (C_2), 135,4 (C_{Ph}), 134,4 ($\text{C}_{2'}$), 133,2 ($\text{C}_{2'}$), 130,7 (C_{Ph}), 129,6 (C_{Ph}), 127,6 (C_{Ph}), 118,3 ($\text{C}_{3'}$ o $\text{C}_{3''}$), 118,0 ($\text{C}_{3'}$ o $\text{C}_{3''}$), 117,8 ($\text{C}_{3'}$ o $\text{C}_{3''}$), 117,5 ($\text{C}_{3'}$ o $\text{C}_{3''}$), 63,6 ($\text{C}_{1''}$), 62,8 ($\text{C}_{1''}$), 59,5 (C_5), 59,2 (C_5), 56,9 ($\text{C}_{1'}$), 39,3 (C_4 o C_3 o $\text{C}_{1''}$), 38,7 (C_4 o C_3 o $\text{C}_{1''}$), 30,3 (C_4 o C_3 o $\text{C}_{1''}$), 30,0 (C_4 o C_3 o $\text{C}_{1''}$), 26,6 (C_{Me}), 23,8 (C_4 o C_3 o $\text{C}_{1''}$), 23,6 (C_4 o C_3 o $\text{C}_{1''}$), 19,1 (C_{tBu}).

HRMS m/z (CI^+/CH_4):

Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{NO}_2\text{Si}$: 456,2329 (MNa^+ , 100,0)

Experimental: 456,2326 (MNa^+ , 100,0)

6.2. Obtención de (5*RS*)-5-*alil*-1-[(1*S*)-1-[(metoximetoxi)metil]-2-propenil]-2-pirrolidinona, **28**



En un matraz tipo Schlenk de 25 mL, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se prepara una disolución de 16 mg (0,07 mmol) de aminorial **25** en 1,5 mL de CH₃CN anhidro. Se enfría la disolución hasta -40 °C y se añaden 14,5 µL (0,09 mmol) de **30**.

A continuación se adicionan 24,5 µL (0,19 mmol) de BF₃·Et₂O, gota a gota, y se deja reaccionar a la misma temperatura durante 4 h, controlándose la evolución por cromatografía de capa fina (hexano:acetato de etilo, 2:3).

Una vez finalizada la reacción, se le añade una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL), manteniendo la misma temperatura (-40 °C) y, con agitación, se deja llegar la solución a temperatura ambiente de forma lenta.

Se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ (4x5 mL) y se reúnen las diferentes fases orgánicas. Se secan con Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida.

Tras la purificación por cromatografía en columna (gradiente, hexano:acetato de etilo desde 3:7 a 1:9), se obtiene 9 mg (0,04 mmol, 50%) de la mezcla diastereoisomérica **28** como un aceite amarillento.

$R_f = 0,2$ (hexano:acetate de etilo, 2:3)

IR (ATR): 3079, 2931, 1681, 1417, 1257, 1151, 1111, 1039 cm⁻¹.

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃): Isómero A (mayoritario) y B (minoritario); δ 6,07 (ddd, J=16,5 Hz, J'=10,5 Hz, J''=6,9 Hz, 1H₂^B), 5,93 (ddd, J=17,0 Hz, J'=10,4 Hz, J''=6,6 Hz, 1H₂^A), 5,71 (m, 1H₂^A + 1H₂^B), 5,18 (m, 2H₃^A + 2H₃^B + 2H₃^A + 2H₃^B), 4,61 (m, 4H_{OCH₂O}), 4,50 (m, 1H₁^A), 4,32 (m, 1H₁^B), 3,89 (m, 2H₁^A + 2H₁^B), 3,72 (m, 1H₂^A + 1H₂^B), 3,35 (s, 6H_{MeO}), 2,44 (m, 2H₄ + 2H₃), 2,29 (m, 1H₄), 2,14 (m, 2H₁^A + 1H₄ + 2H₃), 1,78 (m, 2H₁^B).

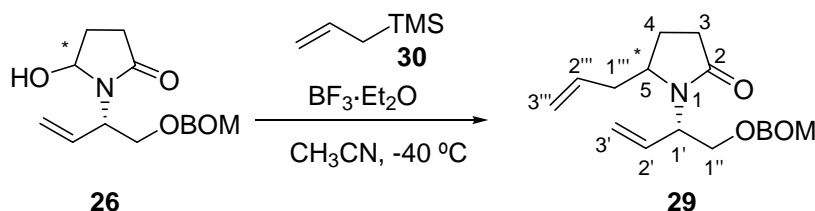
¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃): δ 175,7 (C₂), 175,2 (C₂), 134,5 (C₂[']), 133,4 (C₂^{''}), 118,5 (C₃['] o C₃^{''}), 117,5 (C₃['] o C₃^{''}), 96,4 (C_{OCH₂O}), 67,9 (C₁[']), 66,8 (C₁^{''}), 58,7 (C₅), 57,3 (C₅), 56,4 (C₁[']), 55,4 (C_{MeO}), 55,1 (C₁[']), 39,2 (C₃), 38,9 (C₃), 30,3 (C₄), 30,1 (C₄), 23,8 (C₁^{''}).

HRMS m/z (CI⁺/CH₄):

Calculado para C₁₃H₂₁NO₃: 262,1414 (MH⁺ 100,0)

Experimental: 262,1412 (MH⁺ 100,0)

6.3. Obtención de (5*RS*)-5-*alil*-1-[(1*S*)-1-[(benzilmetoxy)metil]-2-propenil]-2-pirrolidinona, **29**



En un matraz tipo Schlenk de 25 mL, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se prepara una disolución 42 mg (0,15 mmol) de amina **26** en 2,7 mL de CH₃CN anhidro. Se enfría la disolución hasta -40 °C y se añaden 28 µL (0,18 mmol) de **30**.

A continuación se adicionan 49 µL (0,39 mmol) de BF₃·Et₂O, gota a gota, y se deja reaccionar a la misma temperatura durante 4 h, controlándose la evolución por cromatografía de capa fina (hexano:acetato de etilo, 2:3).

Una vez finalizada la reacción, se le añaden 9 mL de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, manteniendo la misma temperatura (-40 °C) y con agitación. Se deja que la temperatura de la solución suba a temperatura ambiente de forma lenta.

Se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ (4x9 mL), y se reúnen las diferentes fases orgánicas. Se secan sobre Na₂SO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida.

La purificación se realiza por cromatografía en columna (gradiente, mezcla de hexano:acetato de etilo desde 3:2 a 3:7), obteniendo 24 mg (0,08 mmol, 53%) de la mezcla de isómeros **29** como un aceite amarillento.

R_f = 0,3 (hexano:acetato de etilo, 2:3)

IR (ATR): 2927, 2879, 1681, 1414, 1255, 1167, 1110, 1040 cm⁻¹.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): Isómero A (mayoritario) y B (minoritario); δ 7,34 (m, 10H_{Ph}), 6,08 (ddd, J=17,3 Hz, J'=10,6 Hz, J''=7,0 Hz, 1H₂^B), 5,95 (ddd, J=17,2 Hz,

$J''=10,4$ Hz, $J'''=6,7$ Hz, $1H_{2'}^A$), $5,72$ (m, $1H_{2'''}^A + 1H_{2'''}^B$), $5,19$ (m, $2H_{3'}^A + 2H_{3'}^B + 2H_{3'''}^A + 2H_{3'''}^B$), $4,77$ (m, $4H_{OCH_2O}$), $4,60$ (m, $4H_{CH_2Ph}$), $4,51$ (m, $1H_{1'}^A$), $4,30$ (m, $1H_{1'}^B$), $3,97$ (m, $2H_{1''}^A + 1H_{1''}^B$), $3,74$ (m, $1H_{1''}^B + 1H_5^A + 1H_5^B$), $2,45$ (m, $2H_3 + 2H_{1''}$), $2,25$ (m, $2H_3 + 2H_{1''}$), $2,09$ (m, $2H_4$), $1,78$ (m, $2H_4$).

^{13}C -RMN (100 MHz, $CDCl_3$): Isómero A (mayoritario) y B (minoritario); δ 175,6 (C_2^A), 175,2 (C_2^B), 137,8 (C_{Ar}), 134,5 ($C_{2'}$), 133,3 ($C_{2''}$), 128,6 (C_{Ar}), 127,8 (C_{Ar}), 118,5 ($C_{3''}$ o $C_{3'}$), 117,8 ($C_{3''}$ o $C_{3'}$), 94,7 (C_{OCH_2O}), 69,7 (C_{CH_2Ph}), 68,0 ($C_{1''}^B$), 67,1 ($C_{1''}^A$), 58,8 (C_5^B), 57,3 (C_5^A), 56,5 ($C_{1'}^B$), 55,1 ($C_{1'}^A$), 39,2 (C_3^A), 38,9 (C_3^B), 30,3 ($C_{1'''}^B$), 30,1 ($C_{1'''}^A$), 23,9 (C_4).

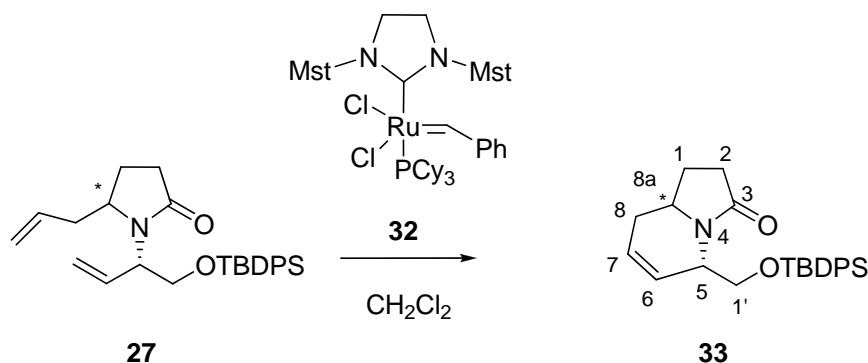
HRMS m/z (CI $^+$ /CH $_4$):

Calculado para $C_{19}H_{25}NO_3$: 338,1727 (MNa $^+$, 100,0)

Experimental: 338,1727 (MNa $^+$, 100,0)

7. REACCIÓN DE METÁTESIS

7.1. Obtención de (5S)-5-[(terc-butildifenilsiloxi)metil]-1,2,8,8a-tetrahidroindolizin-3-(5H)-ona, **33**



En un matraz tipo Schlenk de 250 mL, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 650 mg (1,50 mmol) de la mezcla de diastereoisómeros **27** en 150 mL de CH_2Cl_2 anhidro previamente desgasificado.

Por otro lado, en un matraz tipo Schlenk de 50 mL, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se prepara una disolución de catalizador de Grubbs de 2 a generación, **32**, a partir de 192 mg (0,15 mmol) en 30 mL de CH_2Cl_2 anhidro previamente desgasificado.

Se adicionan 20 mL de la solución de catalizador sobre la solución de sustrato, **27**. La adición se hace a lo largo de 2 h mediante un adicionador automático. Una vez completada, se deja la mezcla reaccionar durante 12 h, controlándose la evolución mediante análisis por cromatografía de capa fina (hexano:acetato de etilo, 3:2).

Al finalizar la reacción, se evapora el disolvente a presión reducida y el aceite marrón resultante se filtra a través de gel de sílice lavando con 80 mL de Acetato de etilo.

La purificación se realiza por cromatografía en columna (gradiente, hexano:acetato de etilo desde 1:1 a 1:9) para dar 602 mg (1,48 mmol, >99%) mezcla de diastereoisómeros **33**, en una proporción 1:1,2.

$R_f = 0,2$ (hexano:acetato de etilo, 3:2)

IR (ATR): 2929, 2855, 1686, 1426, 1263, 1108 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, C_6D_6): Isómero A (mayoritario) y B (minoritario); δ 7,80 (m, $4\text{H}_{\text{Ph}}^{\text{B}}$), 7,74 (m, $4\text{H}_{\text{Ph}}^{\text{A}}$), 7,32 (m, 12H_{Ph}), 5,77 (m, 1H_6^{B}), 5,65 (m, 1H_7^{B}), 5,59 (m, $1\text{H}_6^{\text{A}} + 1\text{H}_7^{\text{A}}$), 4,63 (m, 1H_5^{A}), 4,32 (m, 2H_1^{B}), 4,12 (m, 1H_5^{B}), 3,90 (dd, $J=9,7$ Hz, $J'=5,4$ Hz, 1H_1^{A}), 3,71 (dd, $J=9,9$ Hz, $J'=4,3$ Hz, 1H_1^{A}), 3,39 (m, $1\text{H}_{8\text{a}}^{\text{A}}$), 2,86 (m, $1\text{H}_{8\text{a}}^{\text{B}}$), 2,01 (m, $2\text{H}_2^{\text{A}} + 1\text{H}_2^{\text{B}}$), 1,84 (ddd, $J=16,7$ Hz, $J'=8,1$ Hz, $J''=3,1$ Hz, 1H_2^{B}), 1,70 (m, 1H_8^{B}), 1,65 (m, 1H_8^{A}), 1,58 (m, 1H_1^{A}), 1,38 (m, $1\text{H}_8^{\text{A}} + 1\text{H}_8^{\text{B}} + 1\text{H}_1^{\text{B}}$), 1,17 (s, $9\text{H}_{\text{Me}}^{\text{B}}$), 1,14 (s, $9\text{H}_{\text{Me}}^{\text{A}}$), 0,96 (m, $1\text{H}_1^{\text{A}} + 1\text{H}_1^{\text{B}}$).

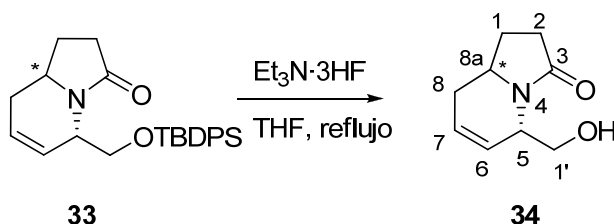
$^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, C_6D_6): Isómero A (mayoritario) y B (minoritario); δ 175,4 (C_3^{B}), 173,4 (C_3^{A}), 136,7 ($\text{C}_{\text{Ph}}^{\text{B}}$), 136,6 ($\text{C}_{\text{Ph}}^{\text{A}}$), 134,8 ($\text{C}_{\text{Ph}}^{\text{B}}$), 134,7 ($\text{C}_{\text{Ph}}^{\text{A}}$), 134,4 ($\text{C}_{\text{Ph}}^{\text{A}}$), 130,7 ($\text{C}_{\text{Ph}}^{\text{A}}$), 130,5 ($\text{C}_{\text{Ph}}^{\text{B}}$), 128,7 (C_6^{B}), 127,1 (C_6^{A} o C_7^{A}), 126,2 (C_6^{A} o C_7^{A}), 126,1 (C_7^{B}), 66,0 (C_1^{A}), 65,1 (C_1^{B}), 55,5 (C_5^{B}), 55,3 ($\text{C}_{8\text{a}}^{\text{B}}$), 52,4 (C_5^{A}), 51,9 ($\text{C}_{8\text{a}}^{\text{A}}$), 32,8 ($\text{C}_8^{\text{B}} + \text{C}_8^{\text{A}}$), 31,7 (C_2^{B}), 30,3 (C_2^{A}), 27,8 (C_{Me}), 27,6 (C_1^{B}), 25,9 (C_1^{A}), 20,3 ($\text{C}_{\text{tBu}}^{\text{B}}$), 20,1 ($\text{C}_{\text{tBu}}^{\text{A}}$).

HRMS m/z (CI^+/CH_4):

Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{Si}$: 428,2016 (MNa^+ , 100,0)

Experimental: 428,2015 (MNa^+ , 100,0)

8. DESPROTECCIÓN DE LA MEZCLA DE DIASTEREOISÓMEROS 33

8.1. Aislamiento de los diastereoisómeros (5*S*,8*aR*)- y (5*S*, 8*aS*)-5-(Hidroximetil)-1,2,8,8*a*-tetrahidroindolicidin-3-(5*H*)-ona, 34

En un matraz de dos bocas tipo Schlenk de 100 mL, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 556 mg (1,37 mmol) de la mezcla de diastereoisómeros **33** en 20 mL de THF anhidro.

Con agitación de la mezcla, se añaden 1,3 mL (7,98 mmol) del compuesto $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ y se calienta a reflujo durante 5 h, momento en el que ya no se observa sustrato de partida por cromatografía de capa fina (hexano:acetato de etilo, 2:3).

Al finalizar la reacción, se añaden 27 mL de CH_2Cl_2 y 27 mL de una disolución saturada de NaHCO_3 . Se separan las fases, se extrae la acuosa con CH_2Cl_2 (3x20 mL) y la fase orgánica, una vez secada con Na_2SO_4 anhidro, se concentra a presión reducida hasta obtener un aceite marrón verdoso.

La purificación final se realiza por cromatografía en columna (gradiente, hexano:acetato de etilo desde 2:3 hasta 100% de acetato de etilo y después cloroformo:metanol 9:1), obteniéndose: 64 mg (0,38 mmol, 28%) del diastereómero más polar (-)-**34a** y 82 mg (0,49 mmol, 36%) del menos polar (+)-**34b**.

Datos físicos y espectroscópicos del diastereoisómero (-)-**34a**:

$R_f^A = 0,1$ (hexano:acetato de etilo, 1:9)

$[\alpha]_D^{20} = -233$ (c 0,03, CH_2Cl_2)

IR (ATR): 3355, 2926, 1662, 1644, 1423, 1265, 1079 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, C_6D_6): δ 5,42 (m, 1H:1H₆), 5,36 (dt, $J=2,6$ Hz, $J''=10,4$ Hz, 1H:1H₇), 4,59 (m, 1H:1H₅), 3,70 (m, 2H:1H_{1'} + 1H_{OH}), 3,58 (m, 1H:1H_{1'}), 3,17 (m,

^1H : 1H_{8a}), 1,98 (m, $2\text{H}:2\text{H}_2$), 1,53 (m, $2\text{H}:1\text{H}_1 + 1\text{H}_8$), 1,31 (m, $1\text{H}:1\text{H}_8$), 0,87 (m, $1\text{H}:1\text{H}_1$).

^{13}C -RMN (90 MHz, C_6D_6): δ 175,8 (C_3), 126,2 (C_6 o C_7), 125,7 (C_6 o C_7), 66,1 (C_1), 54,0 (C_5), 51,4 (C_{8a}), 32,8 (C_8), 30,5 (C_2), 25,9 (C_1).

Datos físicos y espectroscópicos del diastereoisómero (+)-**34b**:

$R_f^B = 0,2$ (hexano:acetato de etilo, 1:9)

$[\alpha]_D^{20} = +62$ (c 0,01, CHCl_3)

IR (ATR): 3352, 3050, 2930, 2857, 1700, 1669, 1648, 1417, 1268, 1105 cm^{-1} .

^1H RMN (360 MHz, C_6D_6): δ 6,50 (t, $J=7,2$ Hz, $1\text{H}:1\text{H}_{\text{OH}}$), 5,32 (m, $1\text{H}:1\text{H}_6$), 5,08 (dt, $J=9,9$ Hz, $J''=2,9$ Hz, $1\text{H}:1\text{H}_7$), 4,00 (m, $1\text{H}:1\text{H}_5$), 3,80 (m, $2\text{H}:2\text{H}_1$), 2,71 (m, $1\text{H}:1\text{H}_{8a}$), 1,94 (ddd, $J=10,3$ Hz, $J'=6,0$ Hz, $J''=2,0$ Hz $1\text{H}:1\text{H}_8$), 1,77 (m, $1\text{H}:1\text{H}_8$), 1,46 (m, $1\text{H}:1\text{H}_2$), 1,40-1,23 (m, $2\text{H}:1\text{H}_1 + 1\text{H}_2$), 0,80 (m, $1\text{H}:1\text{H}_1$).

^{13}C RMN (90 MHz, C_6D_6): δ 177,5 (C_3), 126,6 (C_7), 125,9 (C_6), 67,7 (C_1), 60,2 (C_5), 56,3 (C_{8a}), 32,7 (C_2), 31,2 (C_8), 26, 7 (C_1).

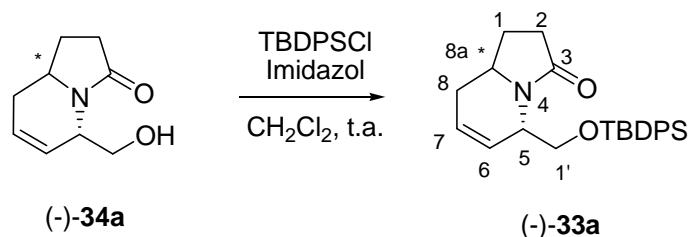
HRMS m/z (CI^+/CH_4):

Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_2$: 190,0838 (MH^+ , 100,0)

Experimental: 190,0843 (MH^+ , 100,0)

9. PROTECCIÓN DE LOS COMPUESTOS 34

9.1. Protección del diastereoisómero (-)-34a. Obtención de (5S,8aR)-5-[(terc-Butildifenilsililo)metil]-1,2,8,8a-tetrahidroindolicidin-3-(5H)-ona, (-)-33a



En un matraz tipo Schlenk de 50 mL, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 50 mg (0,30 mmol) de (-)-34a en 2,5 mL CH₂Cl₂ anhidro.

Manteniendo la mezcla bajo agitación se disminuye la temperatura a 0 °C, con un baño de agua/hielo, y se añaden 173 mg (2,53 mmol) de imidazol y 330 µL (1,27 mmol) de TBDPSCl, en este orden, y se deja a la solución llegar a temperatura ambiente.

La reacción evoluciona durante 14 h, hasta la desaparición del sustrato de partida (-)-34a, se realiza el seguimiento mediante análisis de cromatografía de capa fina (hexano:acetato de etilo, 2:3). Se el disolvente y se añaden 5 mL de acetato de etilo.

Seguidamente, se realiza una filtración a través de Celite® lavando con 8 mL de acetato de etilo, obteniéndose el crudo de reacción de 524 mg.

La purificación se realiza por cromatografía en columna (gradiente, hexano:acetato de etilo, desde 3:2 hasta 1:9). Se obtienen 115 mg (0,30 mmol, 95%) de (-)-33a.

$R_f = 0,3$ (hexano:acetato de etilo, 2:3)

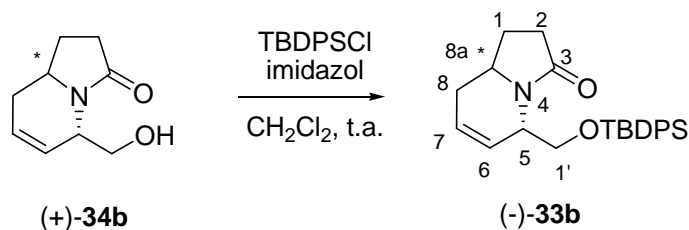
$[\alpha]_D^{20} = -157$ (c 0,04, CHCl₃)

IR (ATR): 3070, 3044, 2929, 2856, 1684, 1421, 1109 cm⁻¹.

¹H-RMN (400 MHz, C₆D₆): δ 7,74 (m, 4H:4H_{Ph}), 7,23 (m, 6H:6H_{Ph}), 5,59 (m, 2H:1H₆ + 1H₇), 4,63 (m, 1H:1H₅), 3,90 (dd, J=9,8 Hz, J'=5,4 Hz, 1H:1H_{1'}), 3,71 (dd, J=9,8 Hz, J'=4,3 Hz, 1H:1H_{1'}), 3,40 (m, 1H:1H_{8a}), 2,01 (m, 2H:2H₂), 1,65 (dt, J=17,0 Hz, J'=3,7 Hz, 1H:1H₈), 1,60 (m, 1H:1H₁), 1,46 (m, 1H:1H₈), 1,13 (s, 9H:9H_{Me}), 0,98 (m, 1H:1H₁).

^{13}C -RMN (100 MHz, C_6D_6): δ 173,4 (C_3), 136,6 (C_{Ph}), 134,7 (C_{Ph}), 134,4 (C_{Ph}), 130,7 (C_{Ph}), 127,1 (C_7 o C_6), 126,2 (C_7 o C_6), 65,9 ($\text{C}_{1'}$), 52,4 (C_5), 52,0 (C_{8a}), 32,8 (C_8), 30,3 (C_2), 27,8 (C_{Me}), 25,9 (C_1), 20,1 (C_{tBu}).

9.2. Protección del diastereoisómero (+)-34b**. Obtención de (5*S*,8*aS*)-5-[(*tert*-Butildifenilsililo)metil]-1,2,8,8*a*-tetrahidroindolicidin-3-(5*H*)ona, (-)-**33b****



En un matraz tipo Schlenk de 25 mL, provisto de agitación magnética y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 29 mg (0,18 mmol) de **34b** en 2,5 mL de CH_2Cl_2 anhidro.

Se disminuye la temperatura de la mezcla a 0 °C, con un baño de agua/hielo, y se añaden 96 mg (1,41 mmol) de imidazol y 180 μL (0,69 mmol) TBDPSCI, en este orden. Se deja a la solución llegar a temperatura ambiente.

Tras 15h, una vez desaparecido el sustrato, se reduce el disolvente a la mínima cantidad y se añaden 2 mL de acetato de etilo. Seguidamente, se realiza una filtración a través de Celite® lavando con 6 mL de acetato de etilo, obteniéndose 212 mg de crudo de reacción.

La purificación del crudo de reacción se realiza mediante cromatografía en columna (gradiente, hexano:acetato de etilo, desde 3:2 hasta 1:9), obteniéndose 68 mg (0,17 mmol, 97%) de (-)-**33b**.

$R_f = 0,3$ (hexano:acetato de etilo, 2:3)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -65$ (c 0,01, CHCl_3)

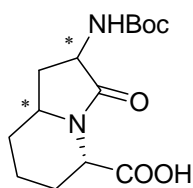
IR (ATR): 3046, 2929, 2857, 1688, 1405, 1263, 1108 cm^{-1} .

^1H -RMN (400 MHz, C_6D_6): δ 7,82 (m, 4H:4 H_{Ph}), 7,23 (m, 6H:6 H_{Ph}), 5,77 (m, 1H:1 H_6), 5,65 (m, 1H:1 H_7), 4,36 (dd, $J=9,3$ Hz, $J'=6,0$ Hz, 1H:1 $\text{H}_{1'}$), 4,29 (dd, $J=9,4$ Hz, $J'=2,9$ Hz, 1H:1 $\text{H}_{1'}$), 4,12 (m, 1H:1 H_5), 2,85 (m, 1H:1 H_{8a}), 2,01 (m, 1H:1 H_1), 1,84 (m,

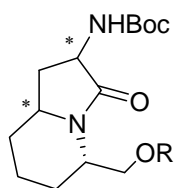
^1H :1H_I), 1,70 (m, 1H:1H₂), 1,39 (m, 2H:1H₂ + 1H₈), 1,14 (s, 9H:9H_{Me}), 1,00 (m, 1H:H₈).

^{13}C -RMN (100 MHz, C₆D₆): δ 175,4 (C₃), 136,7 (C_{Ph}), 134,8 (C_{Ph}), 130,6 (C_{Ph}), 128,6 (C₆), 126,1 (C₇), 65,0 (C_{1'}), 55,5 (C₅), 55,3 (C_{8a}), 32,8 (C₈), 31,7 (C₂), 27,9 (C_{Me}), 27,6 (C₁), 20,3 (C_{tBu}).

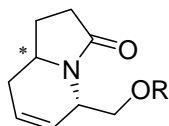
ÍNDICE DE FÓRMULAS



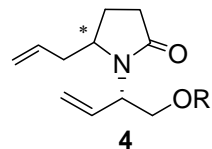
1



2

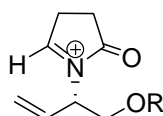


3

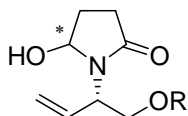


4

R = TBDPS, 27
R = MOM, 28
R = BOM, 29

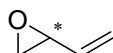


5

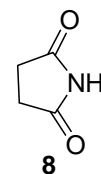


6

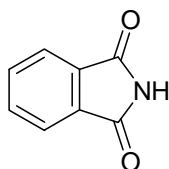
R = TBDPS, 24
R = MOM, 25
R = BOM, 26



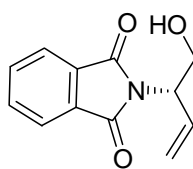
7



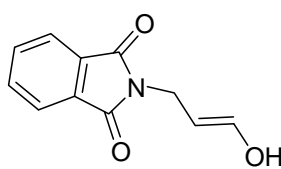
8



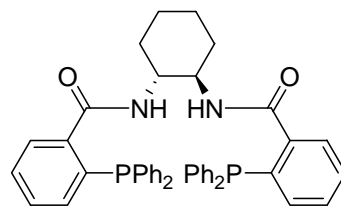
9



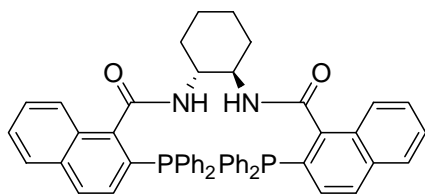
10



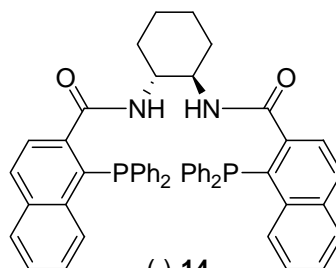
11



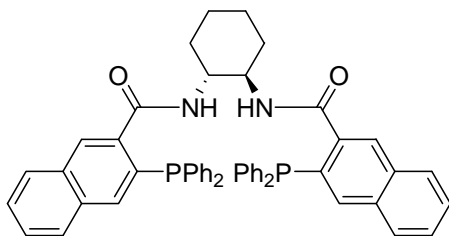
(+)-12



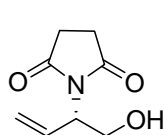
(-)-13



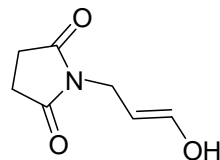
(-)-14



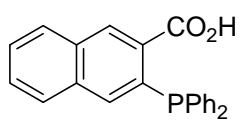
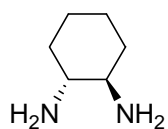
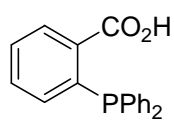
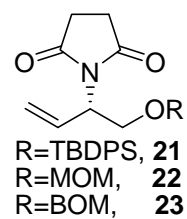
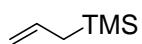
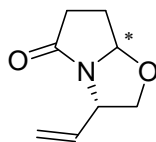
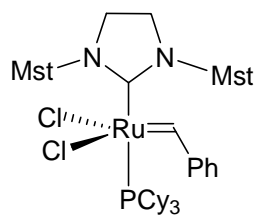
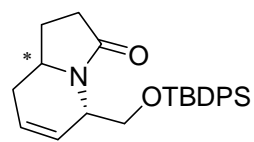
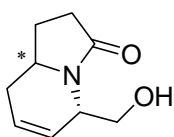
(-)-15



16



17

**18****19****20**R=TBDPS, **21**R=MOM, **22**R=BOM, **23****30****31****32****33a****33b****34a****34b**

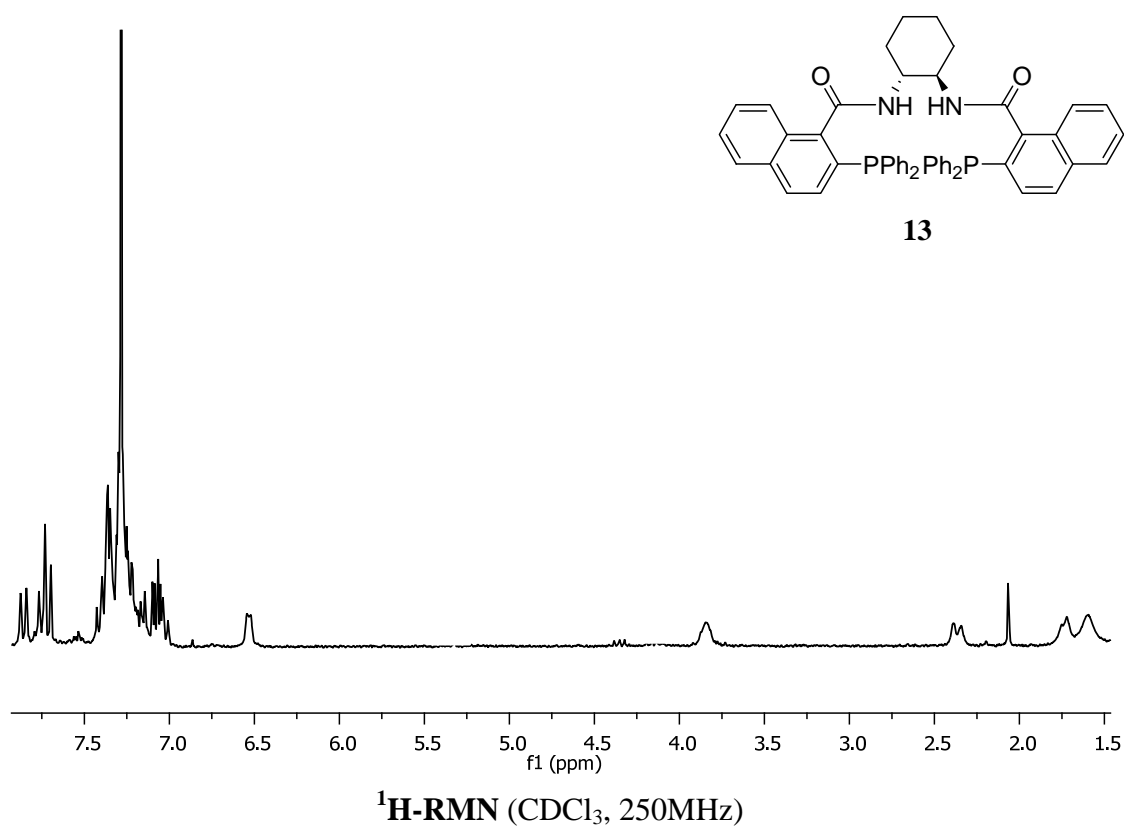
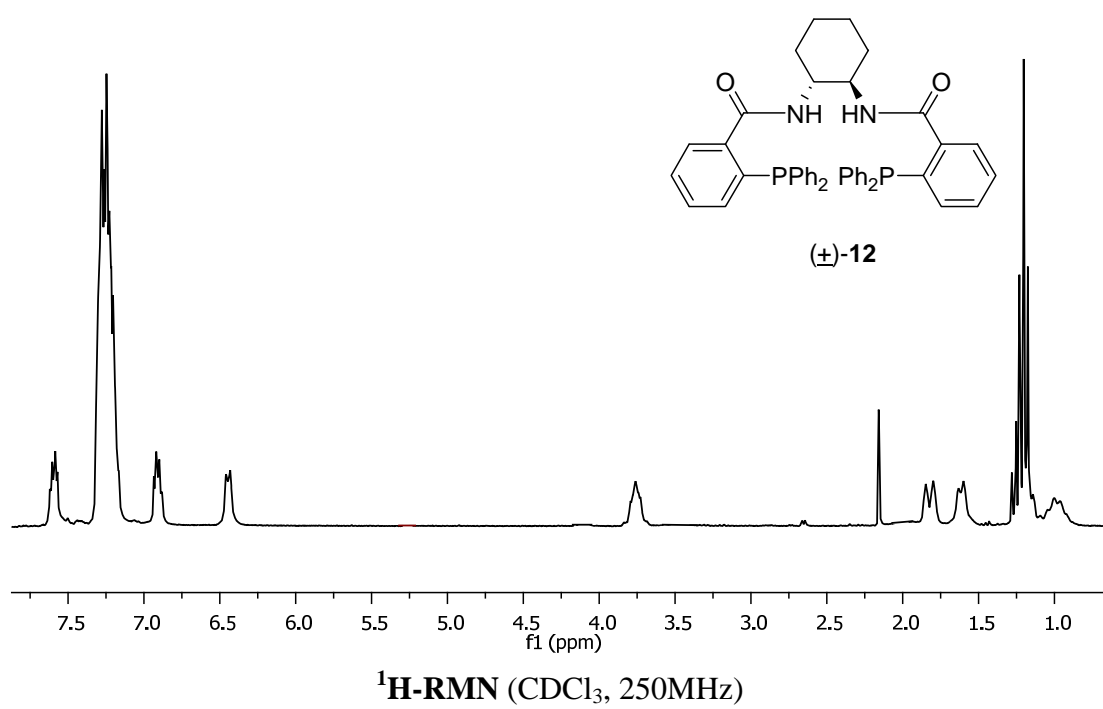
ÍNDICE DE NOTAS

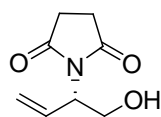
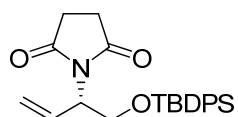
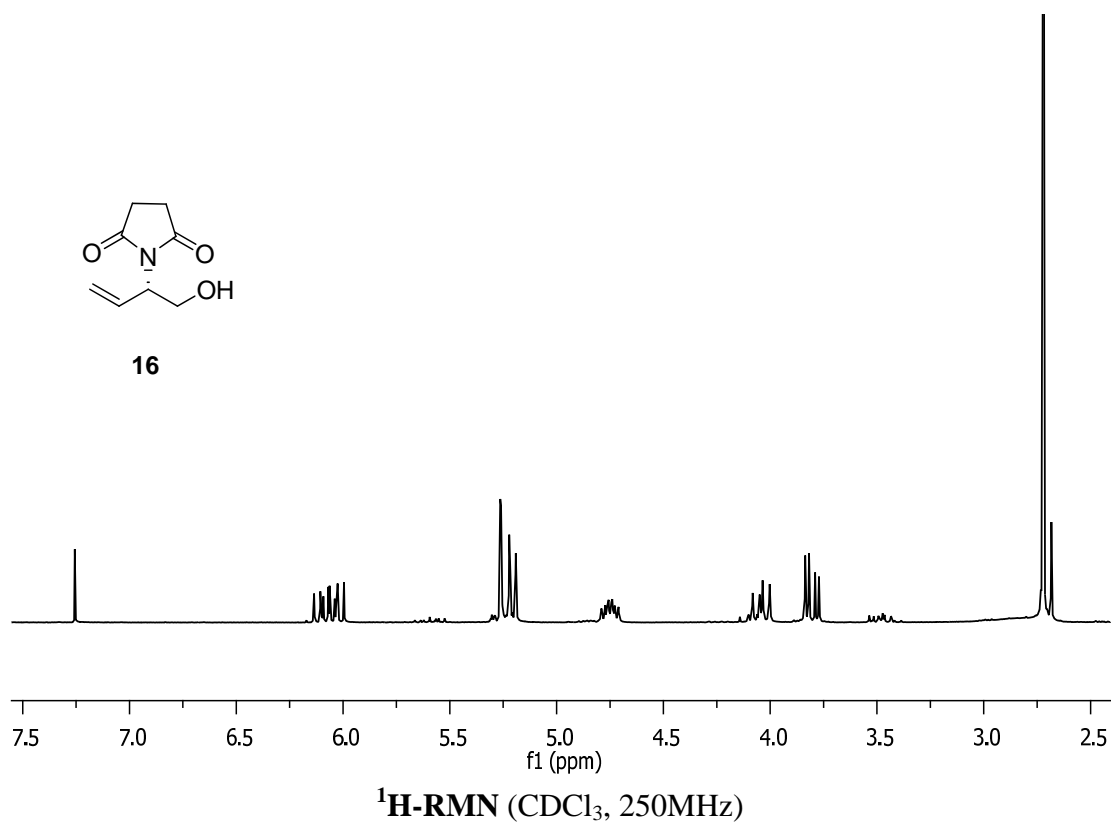
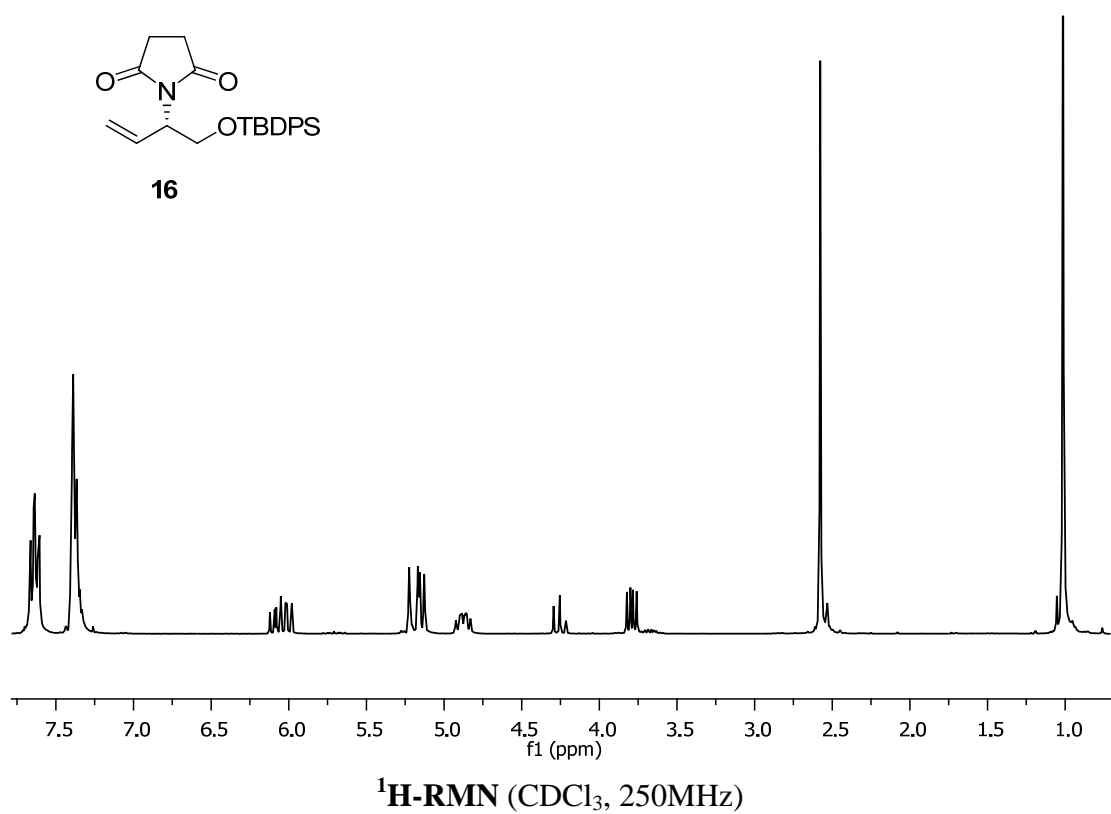
- 1) (a) Fletcher, M. D.; Campbell, M. M. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 763-795. (b) Fustero, S.; Chiva, G.; Piera, J.; Sanz-Cervera, J. F.; Volonterio, A.; Zanda, M.; Ramírez de Arellano, C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3122-3132.
- 2) (a) Bentz, E. L.; Goswami, R.; Moloney, M. G.; Westaway, S. M. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 2872-2882. (b) Trabocchi, A.; Scarpi, D.; Guarna, A. *Amino Acids* **2008**, 34, 1-24.
- 3) Souers, A. J.; Ellman, J. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7431-7448.
- 4) Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G.; Lombart, H. -G.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **1997**, 53, 12789-12854.
- 5) Rao, M. H. V. R.; Pinyol, E.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 736-743.
- 6) (a) Polyak, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1171-1180. (b) Gosselin, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7463-7471. (c) Gosselin, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2163-2171.
- 7) (a) Mandal, P. K.; Kaluarachchi, K. K.; Ogrin, D.; Bott, S. G.; McMurray, J. S. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10128-10131. (b) Polyak, F.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5937-5949. (c) Lombart, H. -G.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6147-6149.
- 8) Cluzeau, J.; Lubell, W. D. *Biopolymers (Peptide Science)* **2005**, 80, 98-150.
- 9) Lombart, H. -G.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9437-9446.
- 10) (a) Robl, J. A.; Sun, C. -Q.; Stevenson, J.; Ryono, D. E.; Simpkins, L. M.; Cimarusti, M. P.; Dejneka, T.; Slusarchyk, W. A.; Chao, S.; Stratton, L.; Misra, R. N.; Bednarz, M. S.; Asaad, M. M.; Cheung, H. S.; Abboa-Offei, B. E.; Smith, P. L.; Mathers, P. D.; Fox, M.; Schaeffer, T. R.; Seymour, A. A.; Trippodo, N. C. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1570-1577.
- 11) Boeglin, D.; Hamdam, F. F.; Melendez, R. E.; Cluzeau, J.; Laperriere, A.; Héroux, M.; Bouvier, M.; Lubell, W. D. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1401-1408.
- 12) Sun, H.; Nikolovska-Coleska, Z.; Yang, C. -Y.; Xu, L.; Liu, M.; Tomita, Y.; Pan, H.; Yoshioka, Y.; Krajewski, K.; Roller, P. P.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16686-16687.
- 13) Halab, L.; Gosselin, F.; Lubell, W. D. *Biopolymers (Peptide Science)* **2000**, 55, 101-122.
- 14) Se ha utilizado la misma numeración que en el resto de compuestos del presente trabajo para facilitar la lectura.

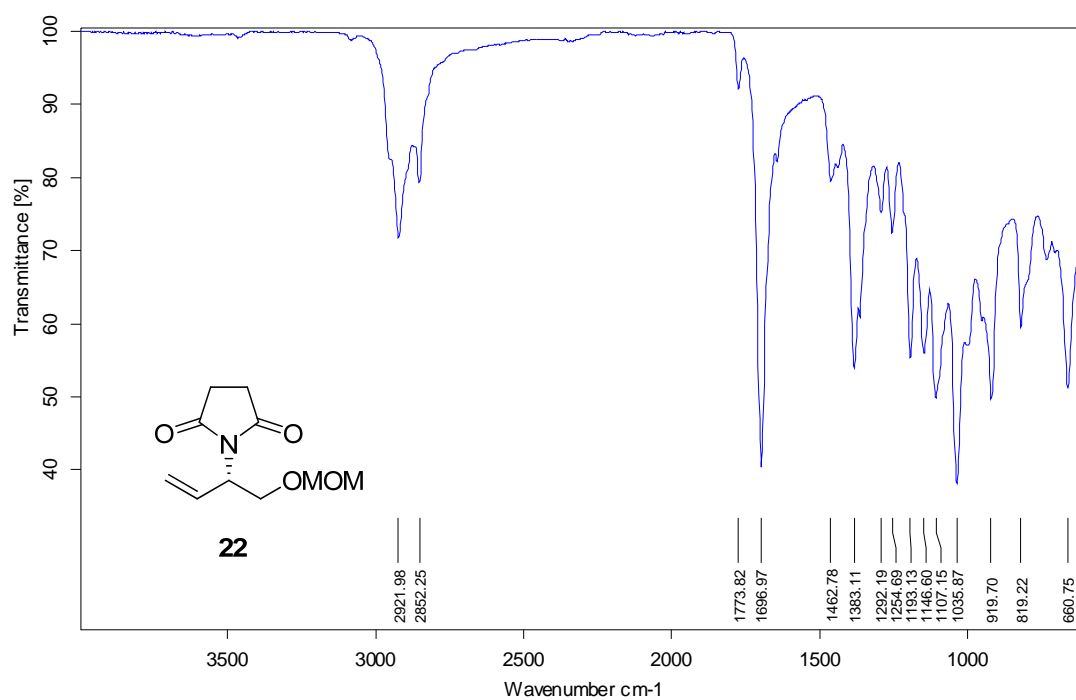
- 15)** (a) Trost, B. M.; Bunt, R.C.; Lemoine, R.C.; Calkins, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5968-5976. (b) Trost, B. M. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 1-14. (c) Trost, B. M. ; Horne, D. B.; Woltering, M. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6607-6620.
- 16)** Fuchs, S.; Berl, V.; Lepoittevin, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1145-1152.
- 17)** (a) Alibés, R.; Bayón, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; García-García, E.; González-Gálvez, D. *Org. Let.* **2005**, *7*, 5107-5109. (b) González-Gálvez, D.; García-García, E.; Alibés, R.; Bayón, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6199-6211.
- 18)** Bajwa, N; Jennings, M.P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3638-3641.
- 19)** (a) Klitzke, C. F.; Pilli, R. A. *Tetrahedron Letters.* **2001**, *42*, 5605-5608. (b) Giardinà, A.; Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8277-8282. (e) Pin, F.; Comesse, S.; Garrigues, B.; Marchalín, S.; Daïch, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1181-1191.
- 20)** (a) Ishikawa, T.; Oku, Y.; Kotake, K. -I.; Ishii, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6484-6485. (b) Cirillo, P. F.; Panek, J. S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6071-6073.
- 21)** (a) Martin, S. F.; Chen, H.-J.; Courtney, A. K.; Liao, Y.; Pätzelt, M.; Ramser, M. N.; Wagman, A. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7251-7264. Para *Reviews* recientes ver: (b) Fürstner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3012-3043. (c) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140.

ABREVIATURAS

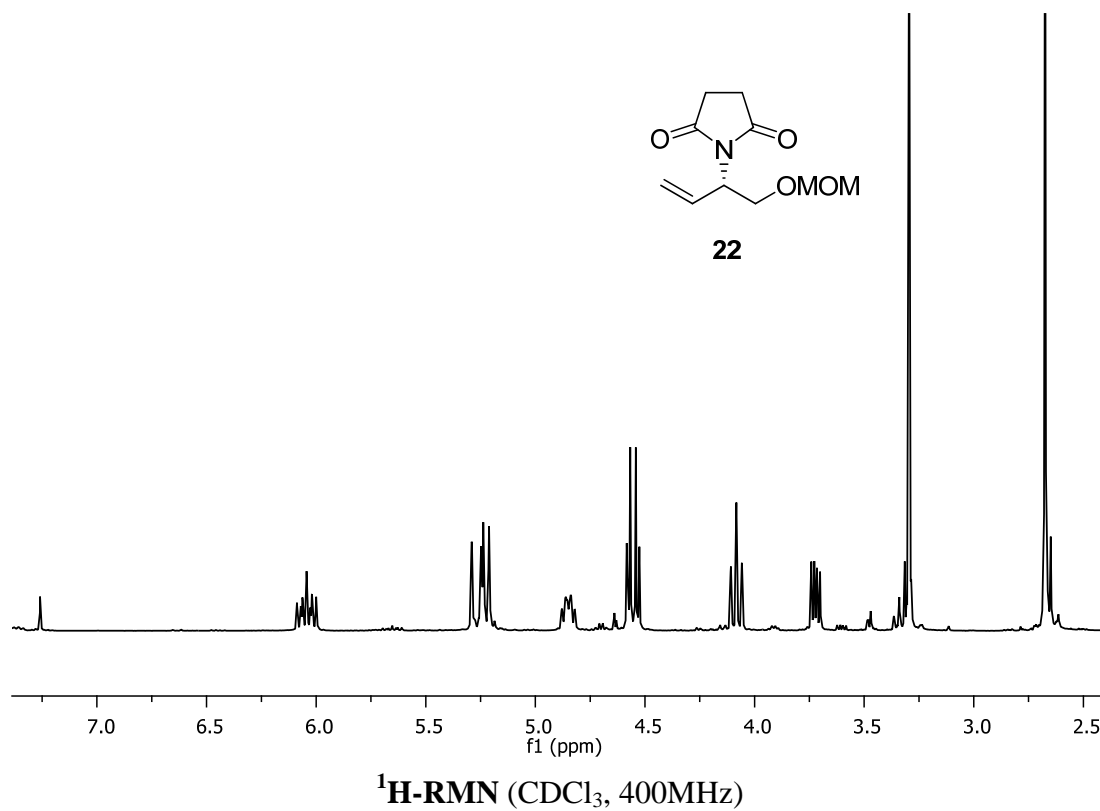
¹ H-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de protón
¹³ C-RMN	Resonancia Magnética Nuclear de carbono
ACE	Angiotensin-converting enzyme
Boc	Butiloxicarbonilo
BOM	Metoxibenzilo
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CH ₃ CN	Acetonitrilo
CHPLC	Chiral High Performance Liquid Chromatography
Cy	Ciclohexilo
DIPEA	Di- <i>iso</i> -propiletilamina
DMAP	Dimetilaminopiridina
EDCI	1-Ethyl-3-(3-Dimethylaminopropyl)carbodiimide
ee	Exceso enantiomérico
IAPs	Inhibitors of Apoptosis Proteins
IR	Infrared
LDA	Litium di- <i>iso</i> -propylamine
LiBEt ₃ H	Trietil borohidruro de litio, Superhydride®
MOM	Metoximetilo
Mst	2,4,6-Trimetilfenilo, Mesitilo
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
NEP	Neutral endopeptidase
NOE	Nuclear Overhauser Effect
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
RCM	Ring Closing Metathesis
Smac/Diablo	Second mitochondria-derived activator of caspase/Direct IAP-binding protein with low pI
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDPS	<i>tert</i> -Butildifenilsililo
THF	Tetrahidrofurano
TIPSOTf	Trifluorometansulfonato de triisopropilsililo

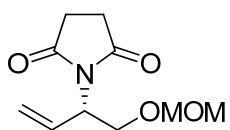
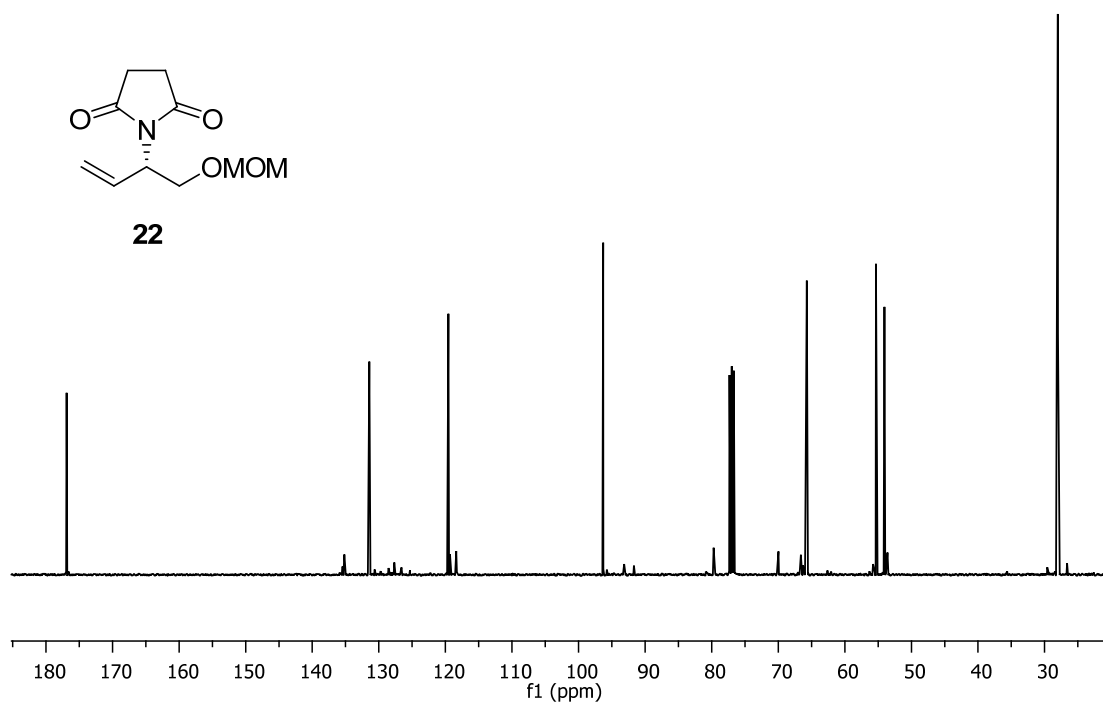
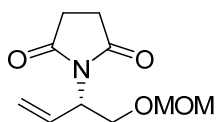
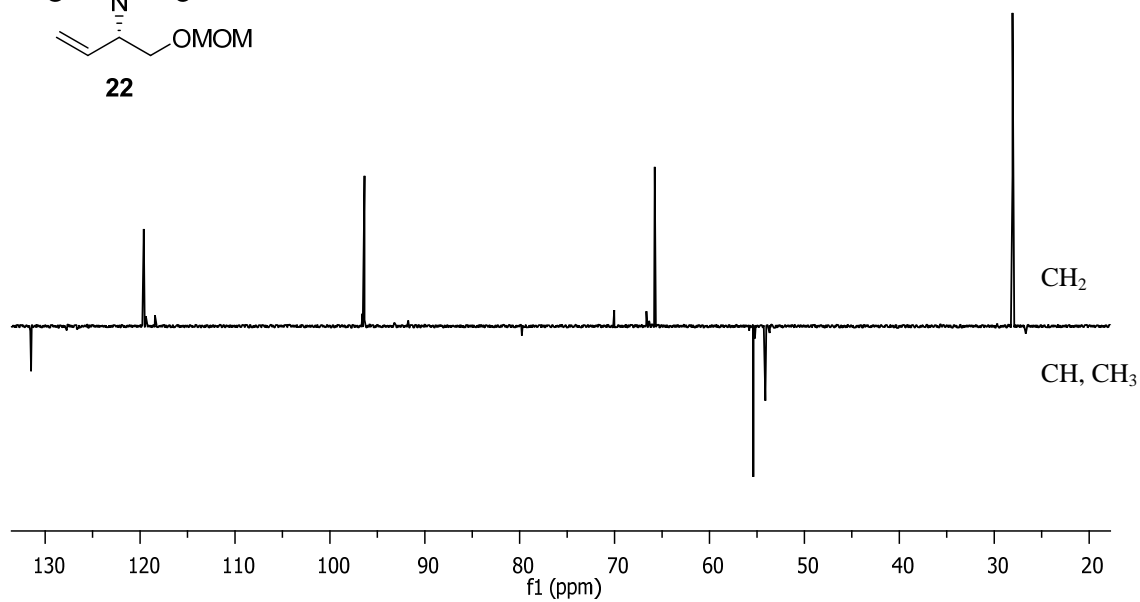


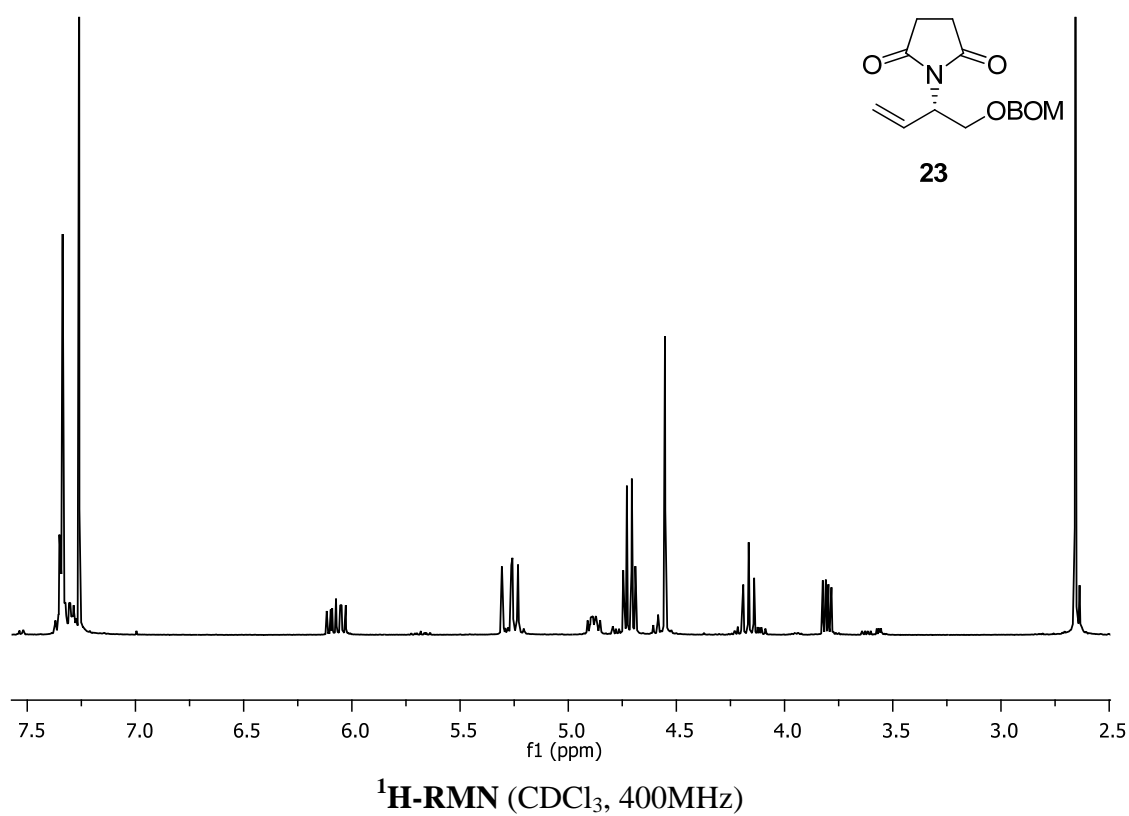
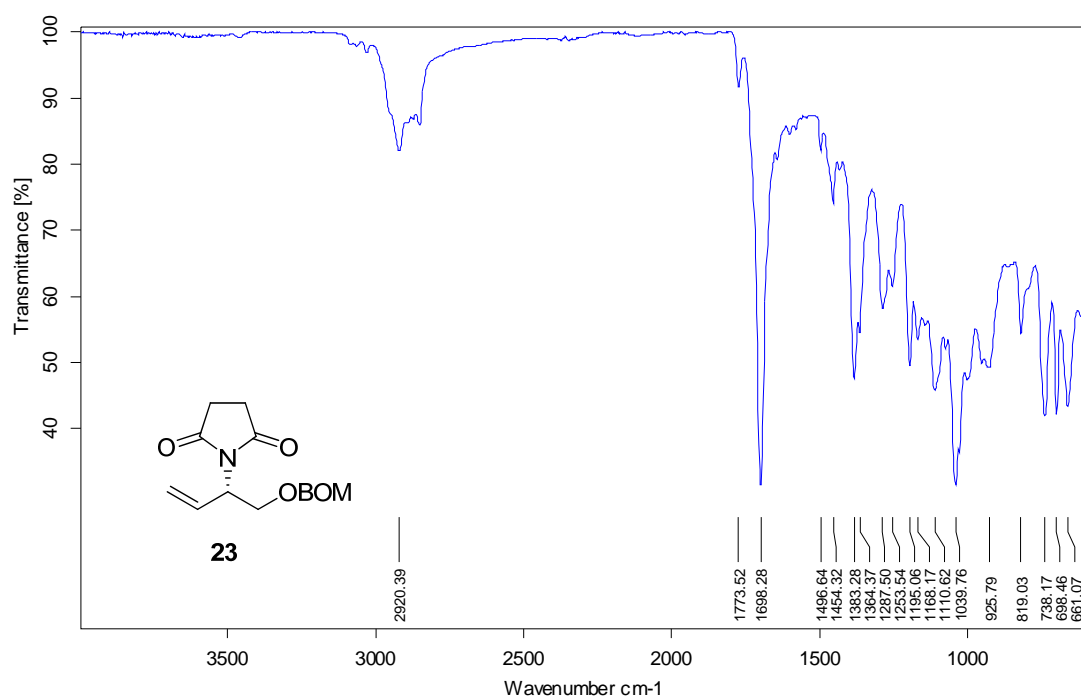
**16****16**

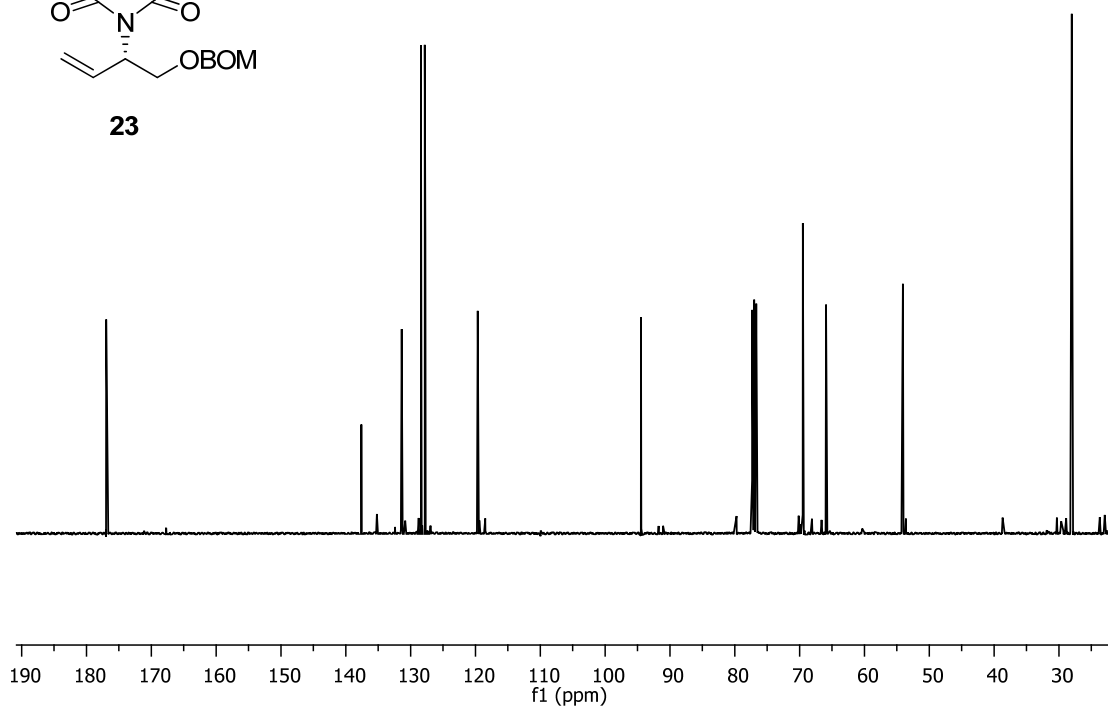
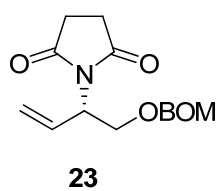


IR (ATR-Zafiro)

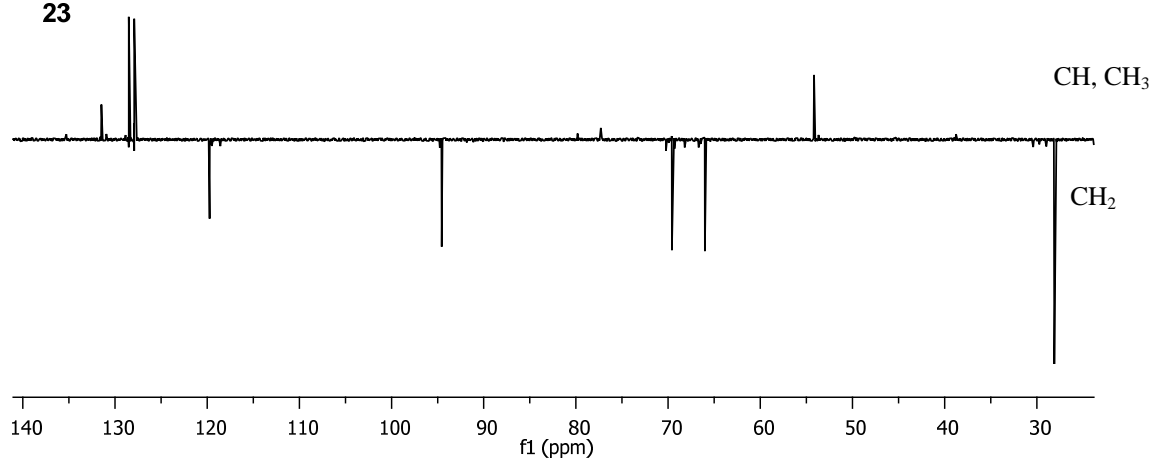
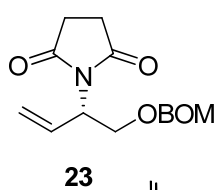


**22** ^{13}C -RMN (CDCl₃, 100MHz)**22**Dept (CDCl₃, 100MHz)

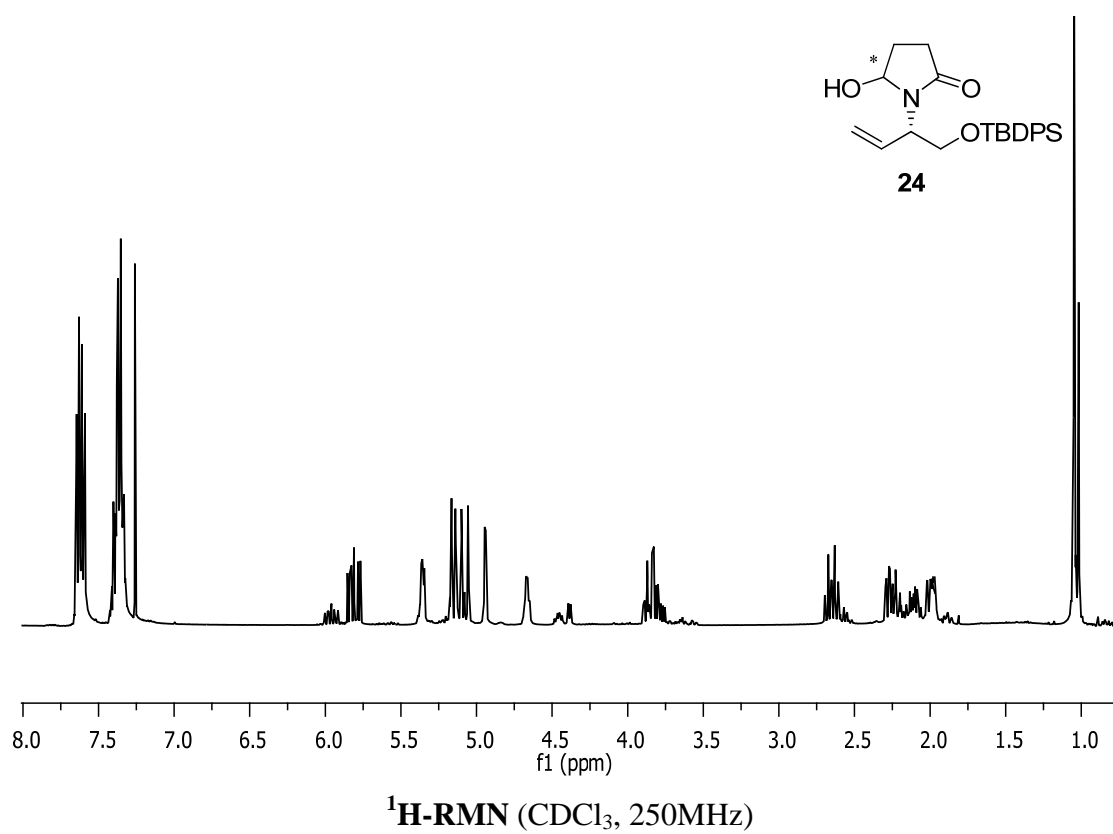


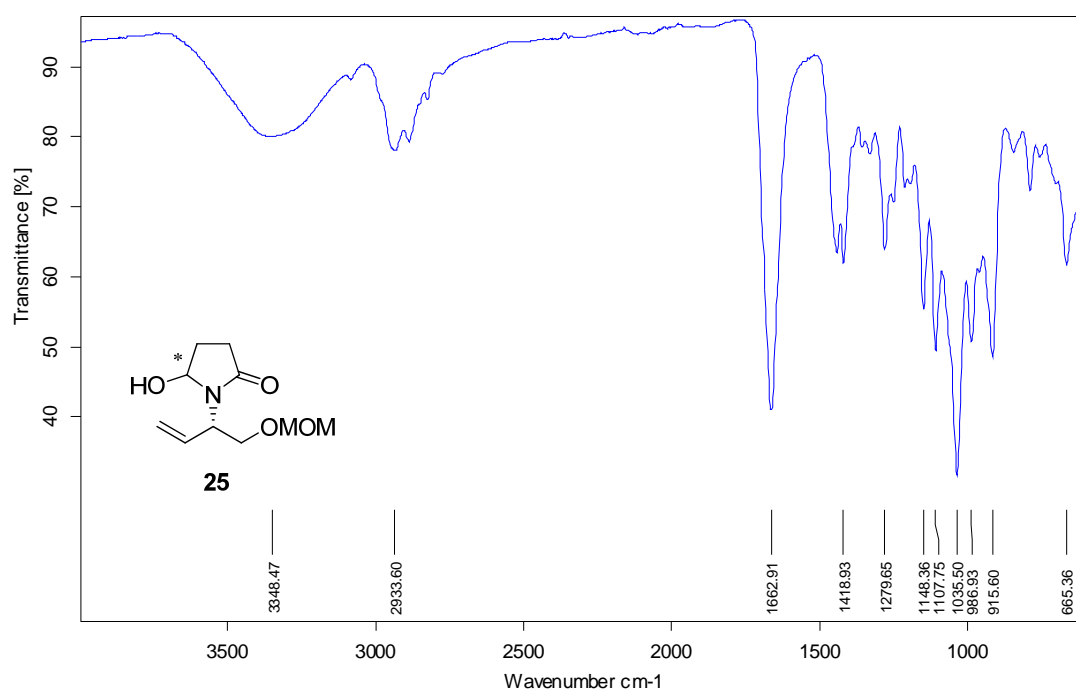


^{13}C -RMN (CDCl₃, 100MHz)

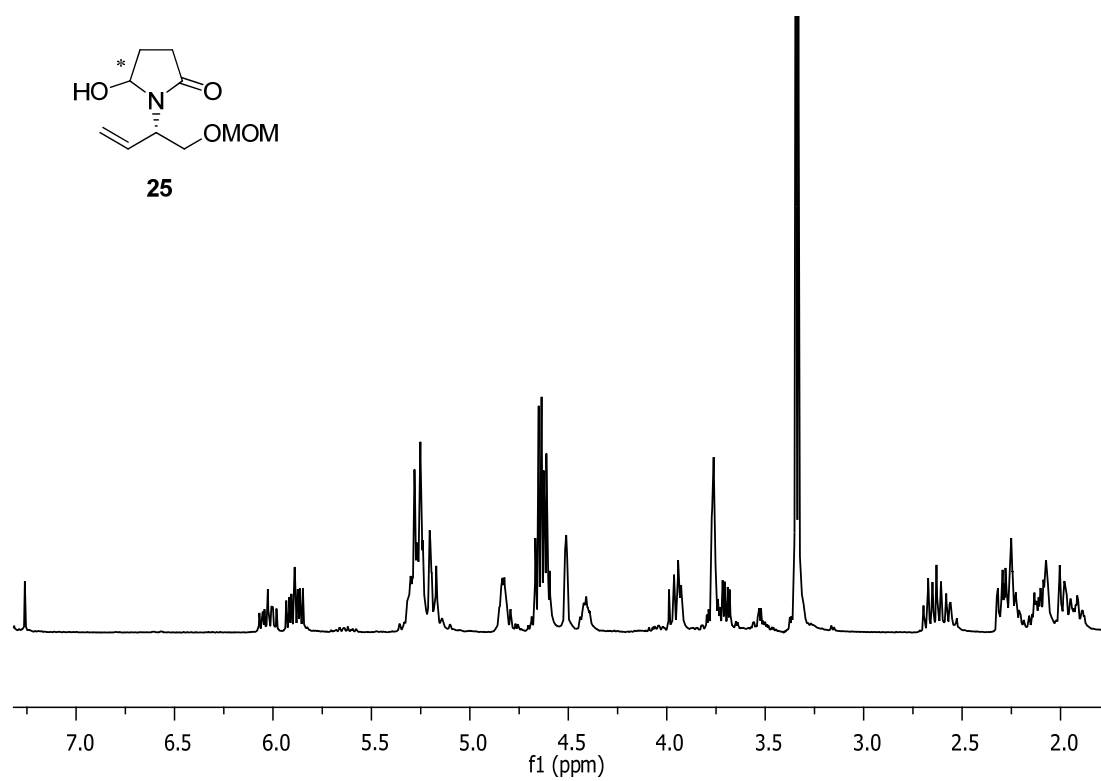


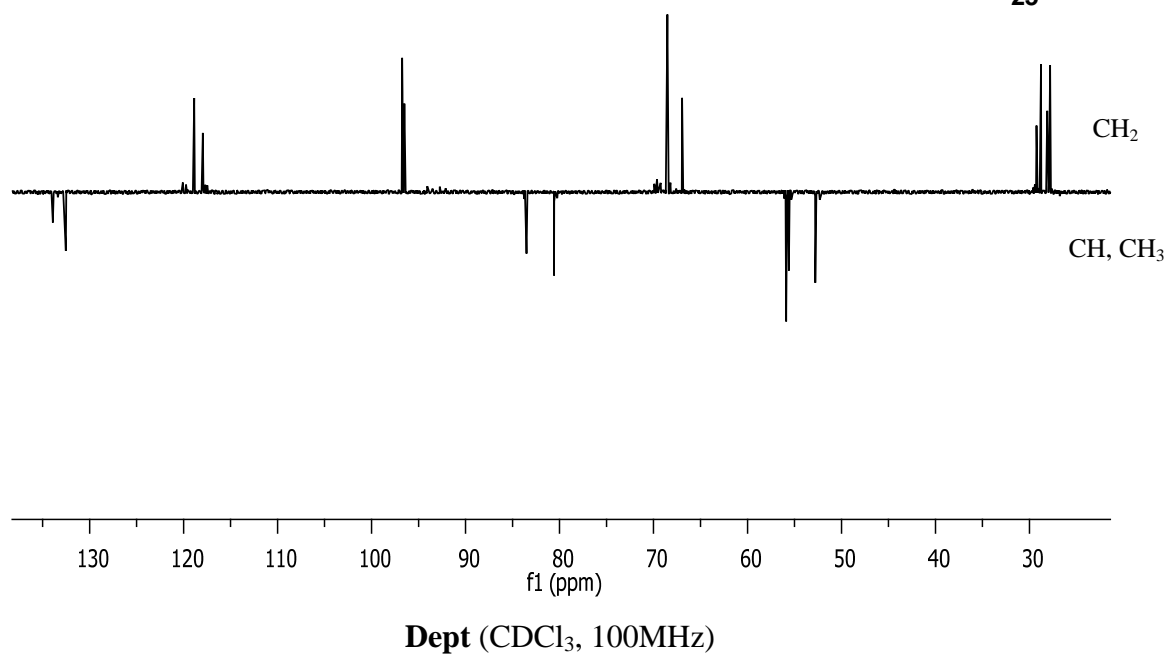
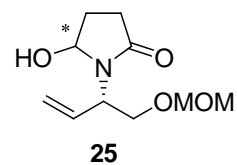
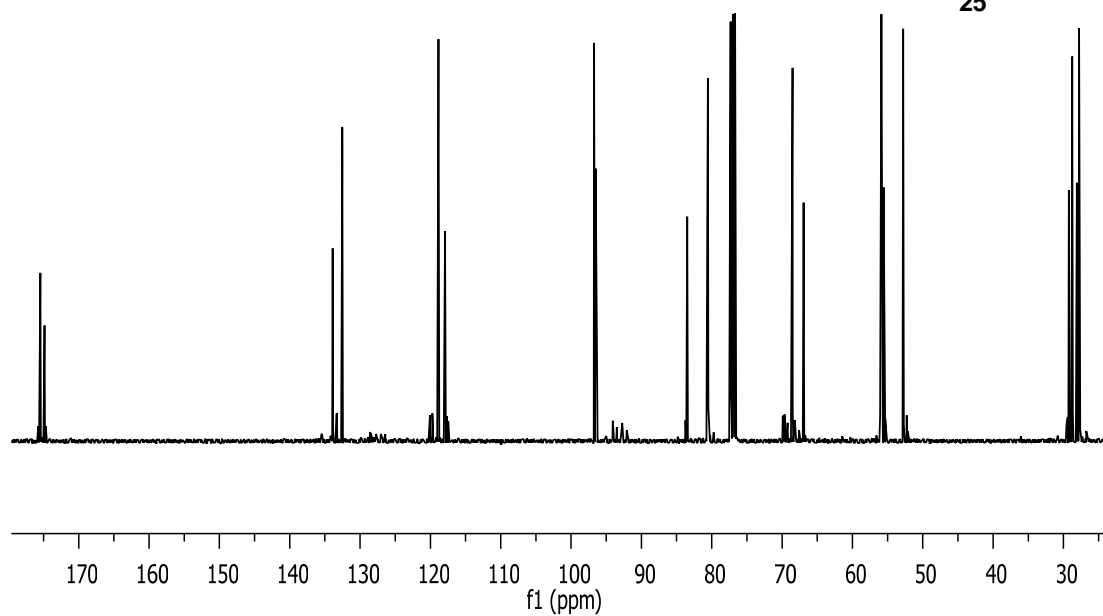
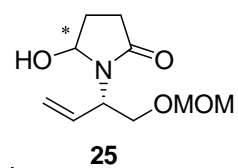
Dept (CDCl₃, 100MHz)

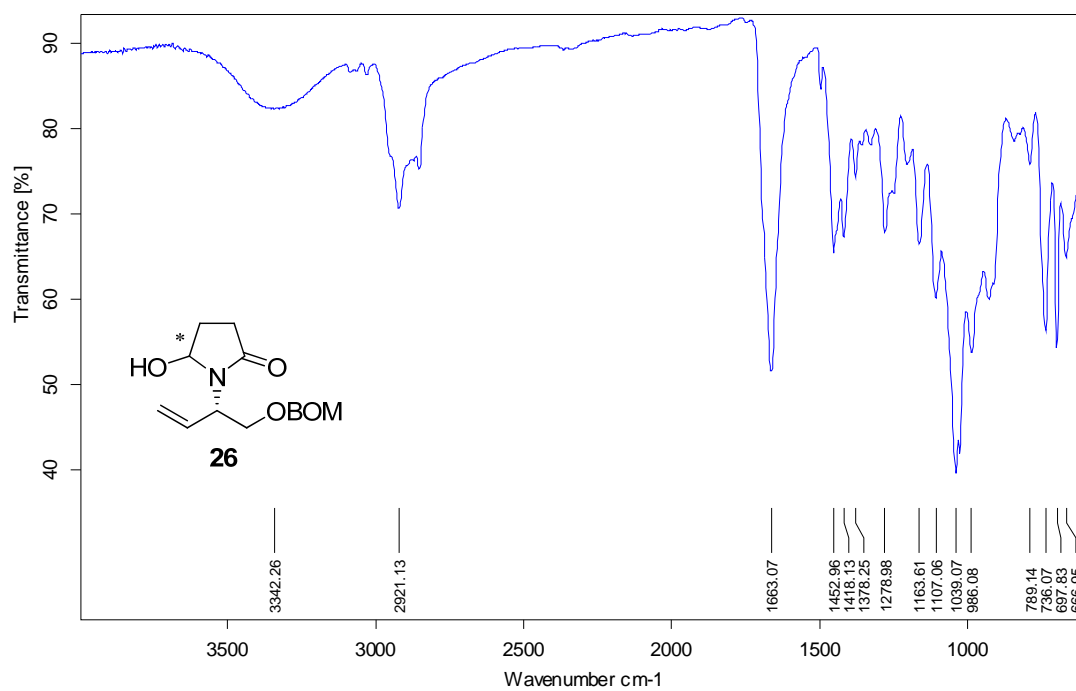




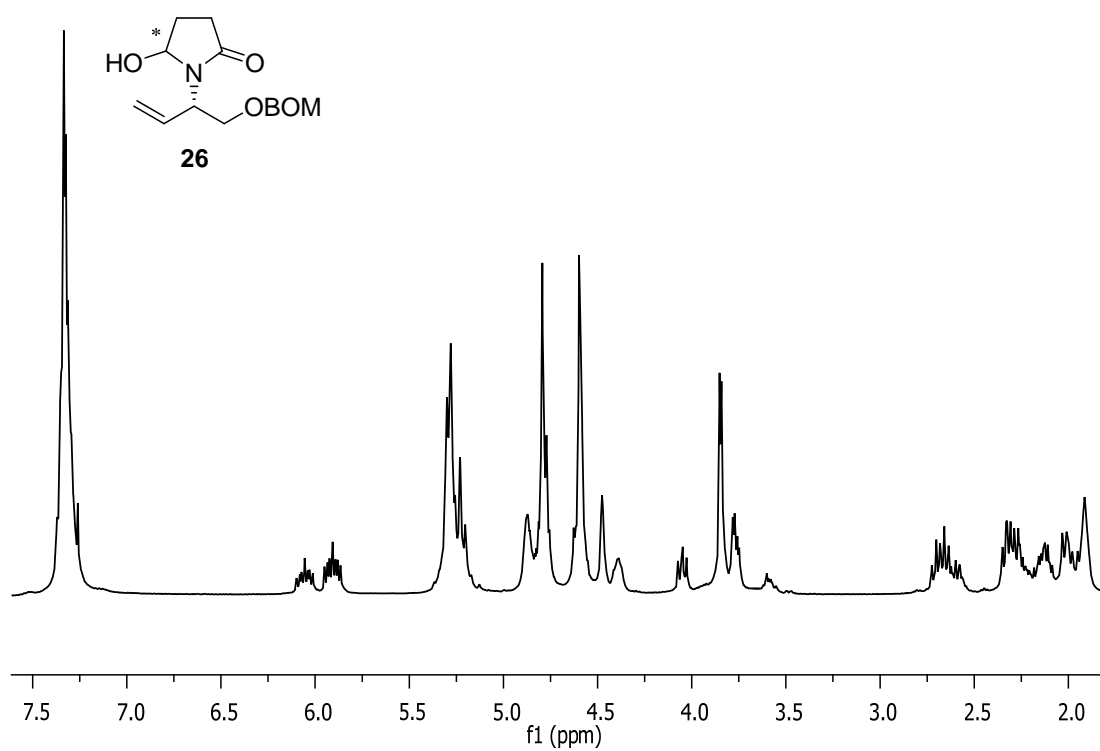
IR (ATR-Zafiro)

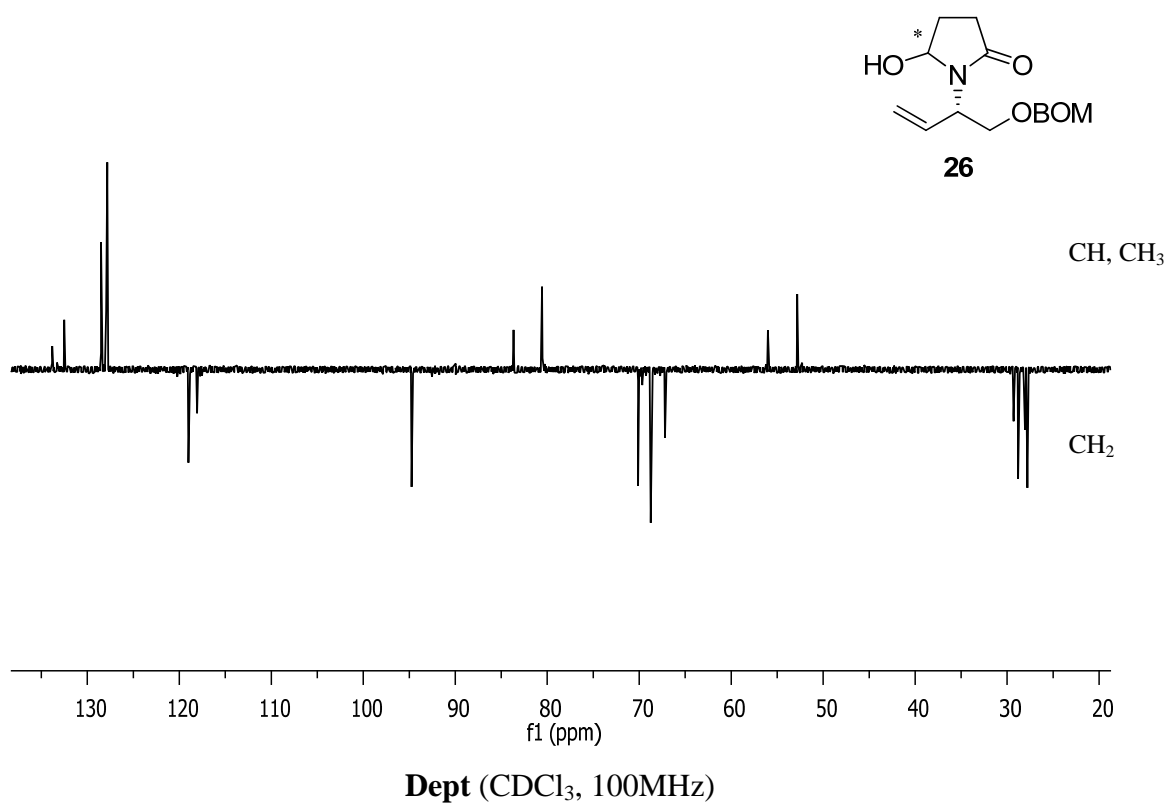
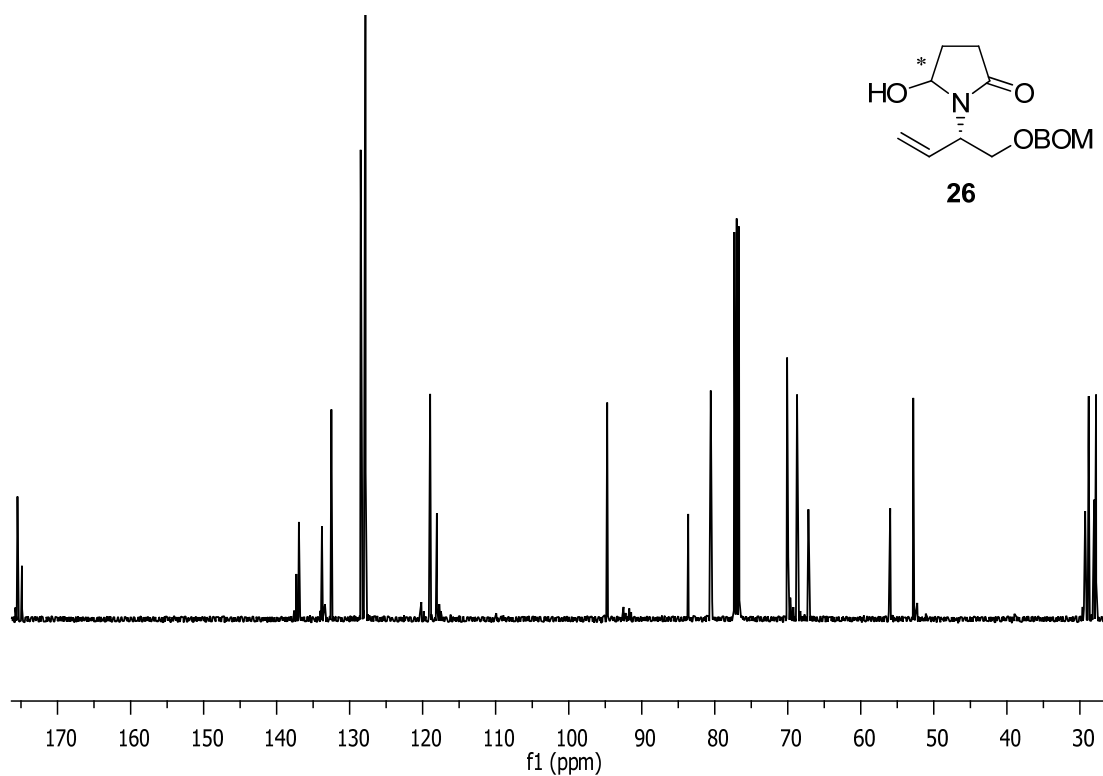
¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz)

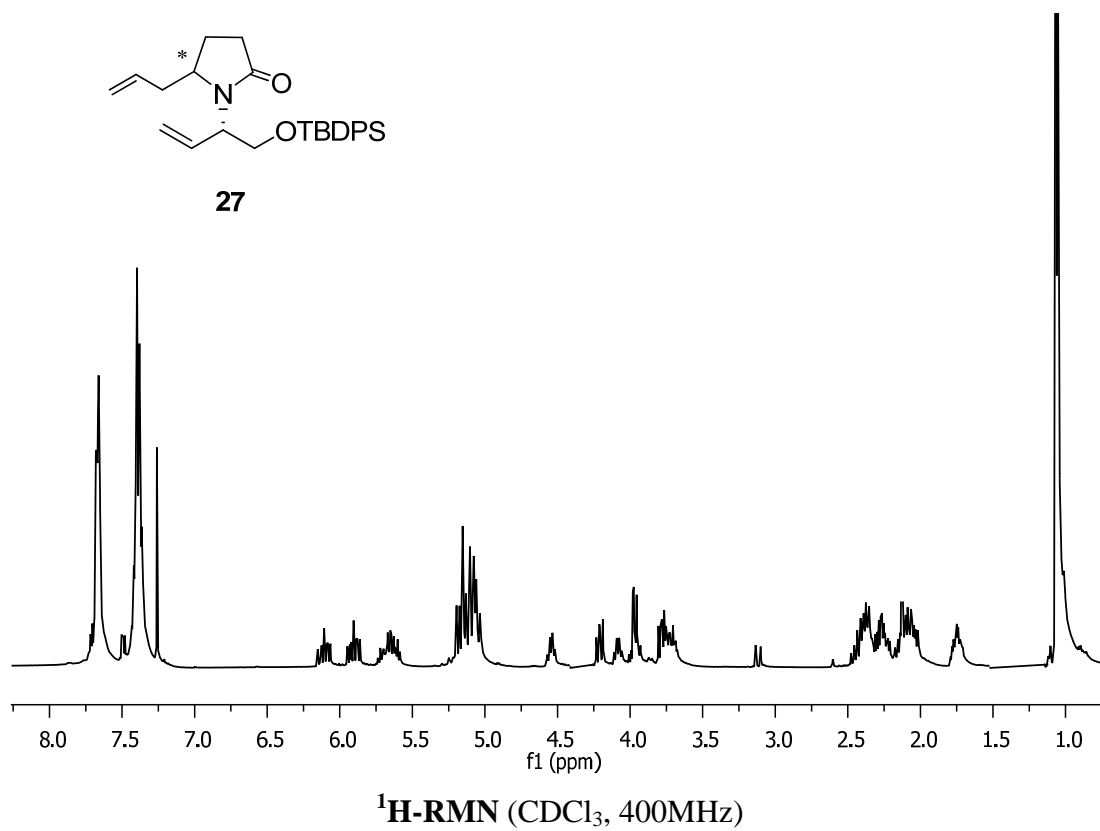
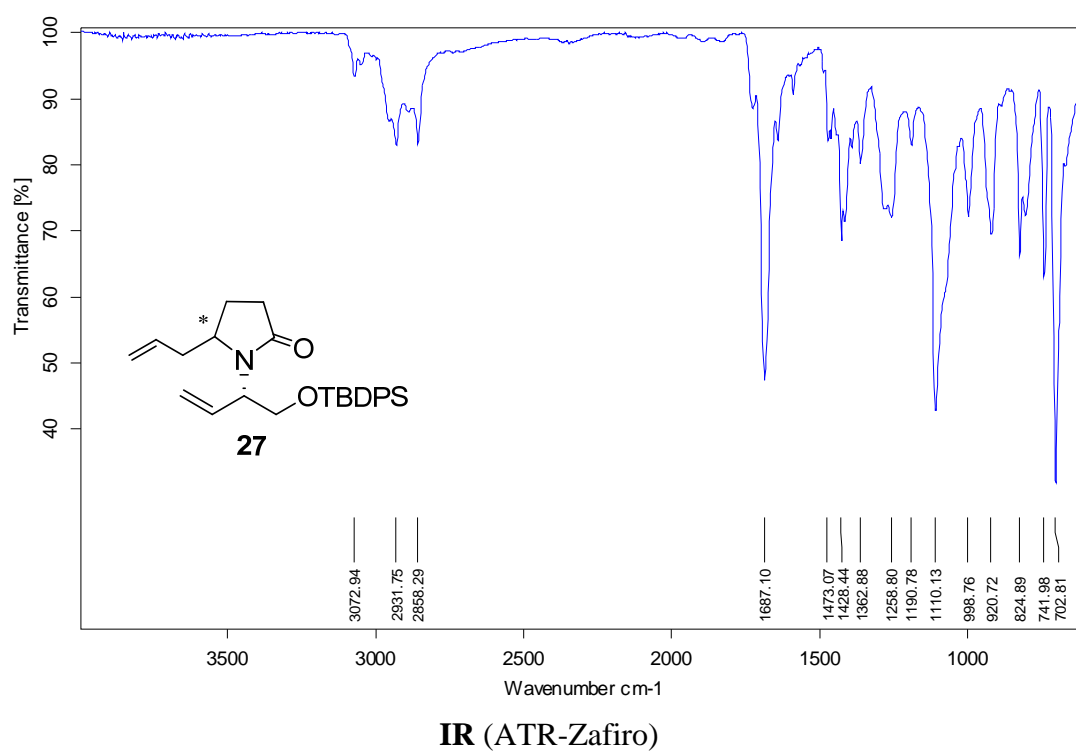


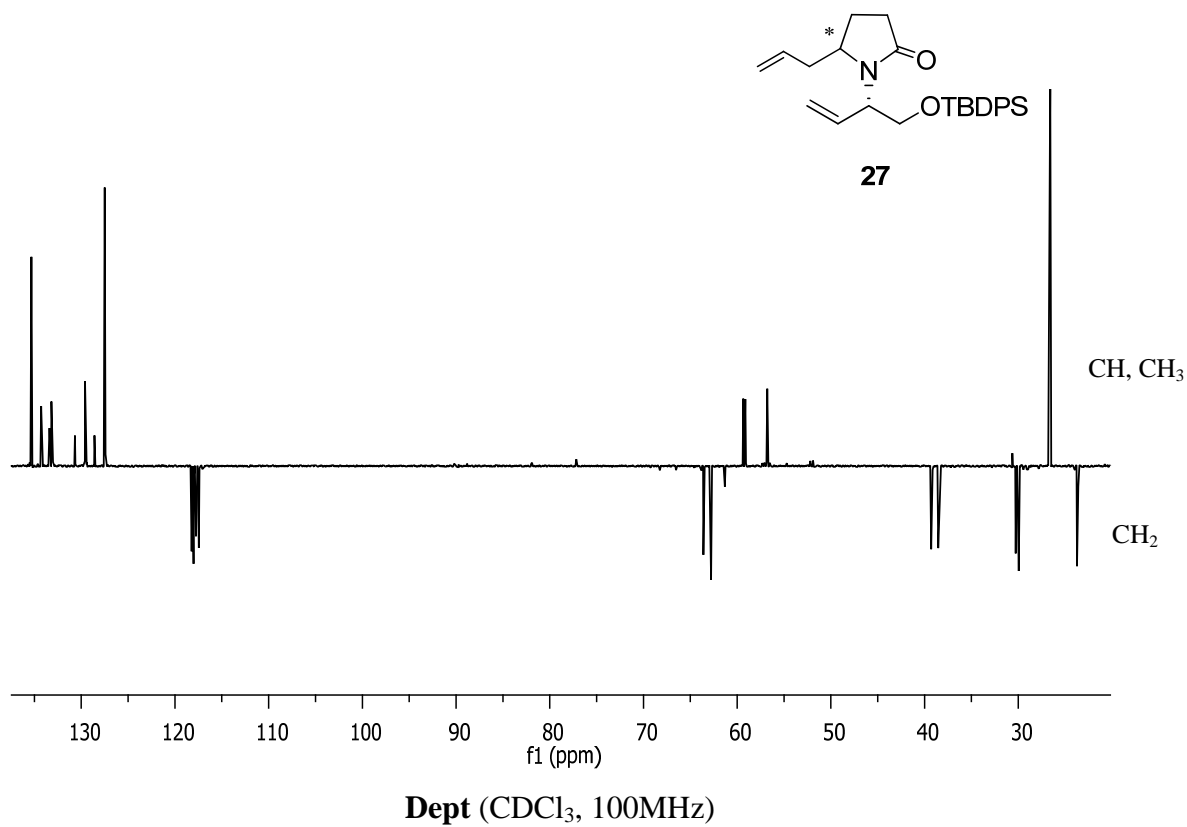
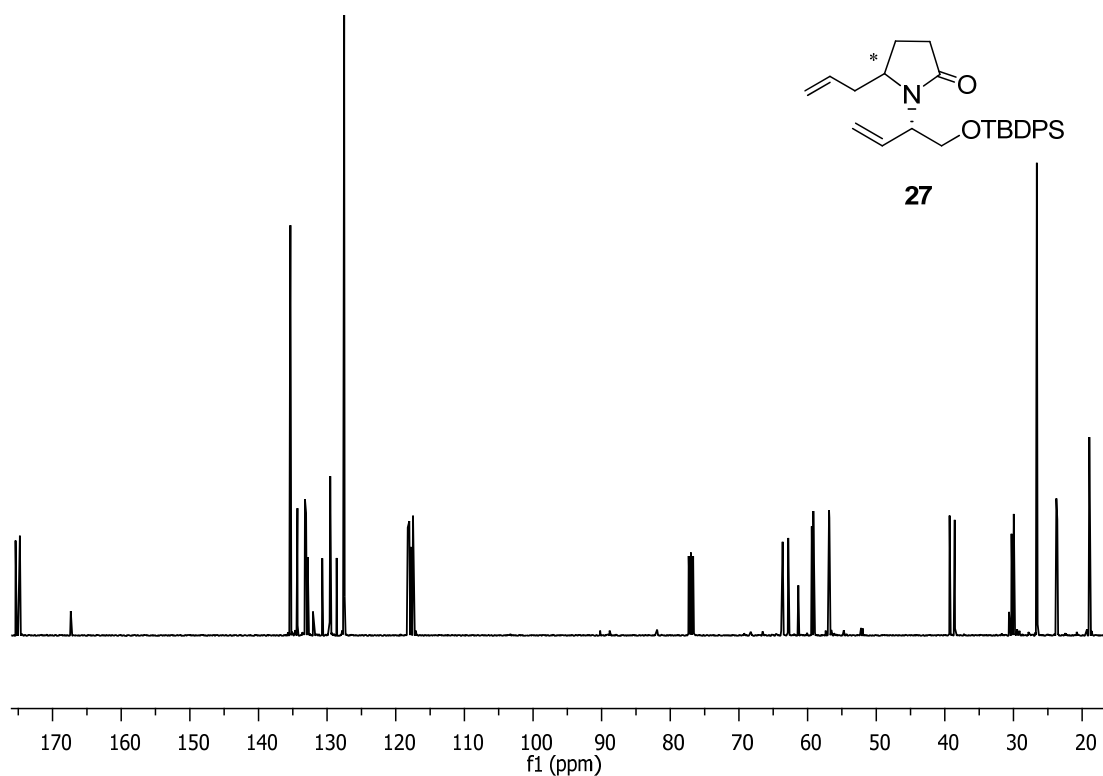


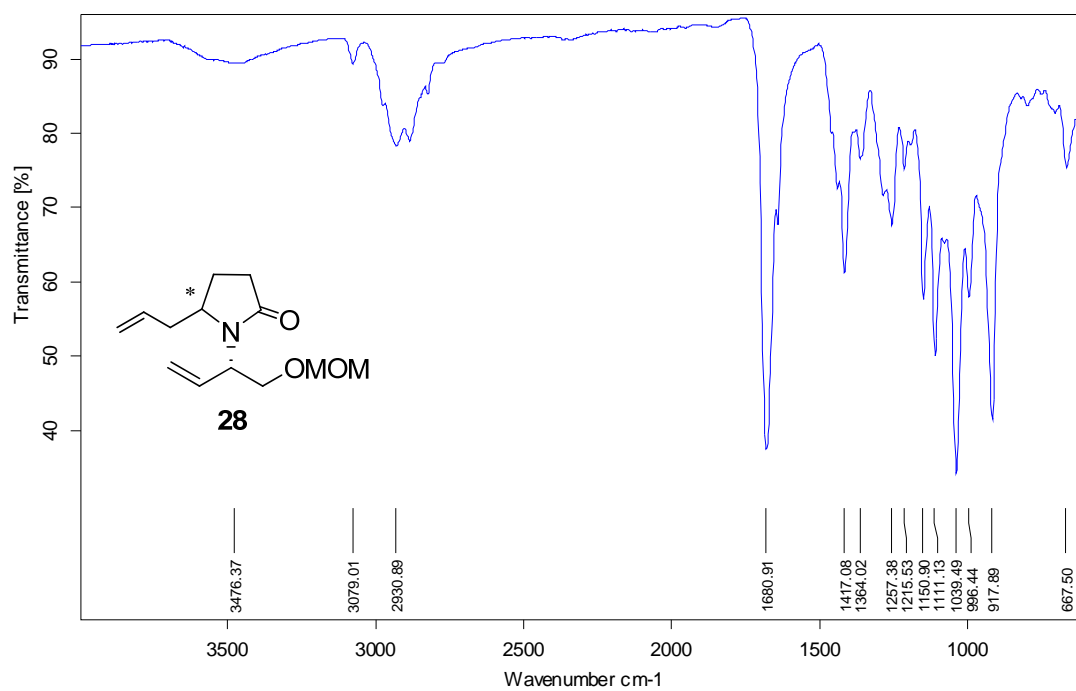
IR (ATR-Zafiro)

¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz)

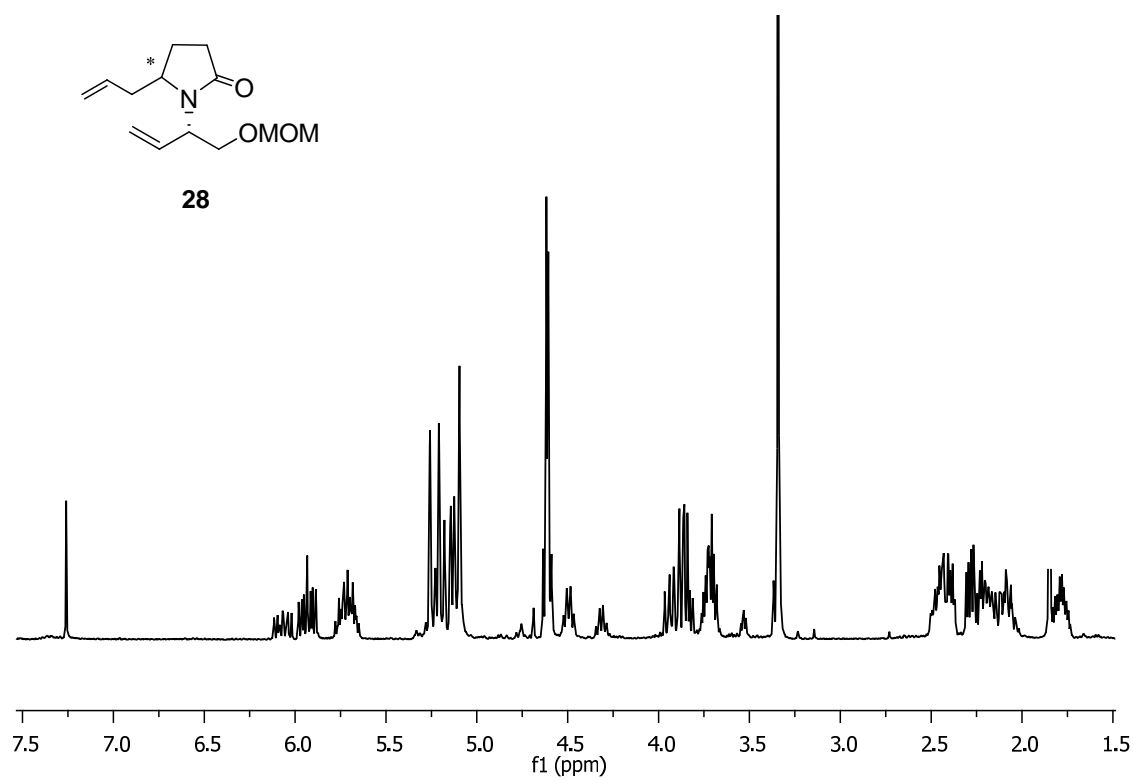


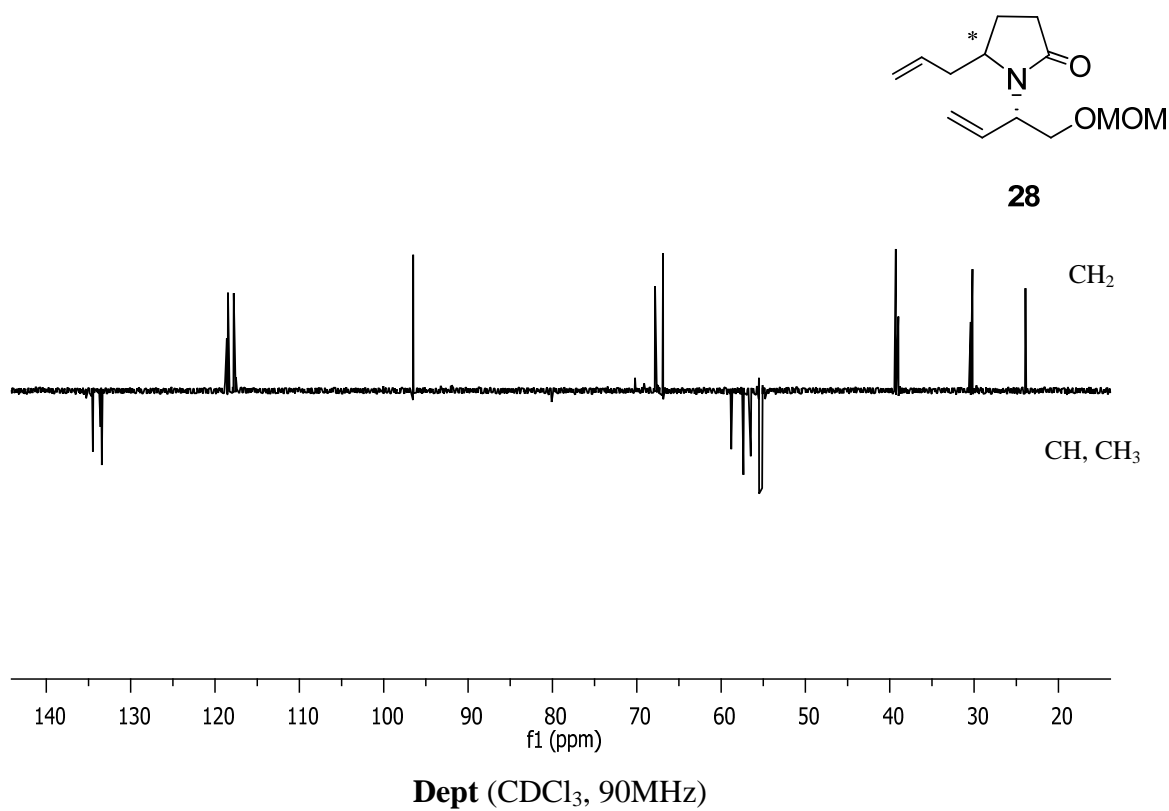
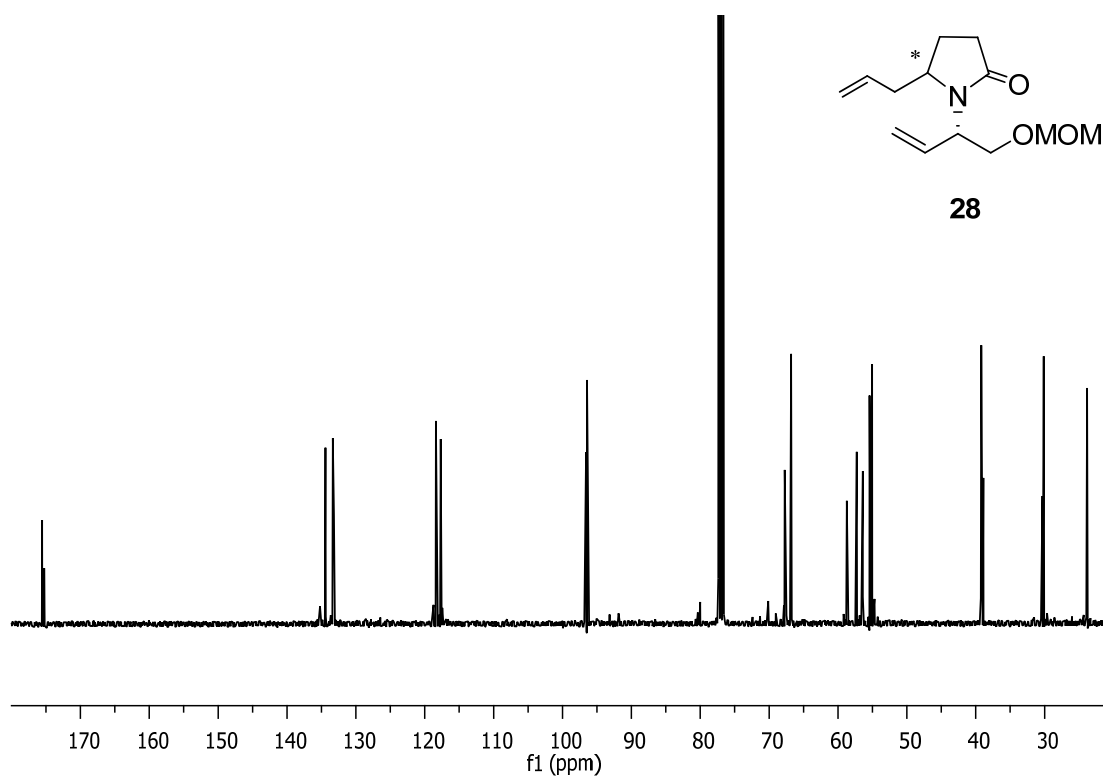


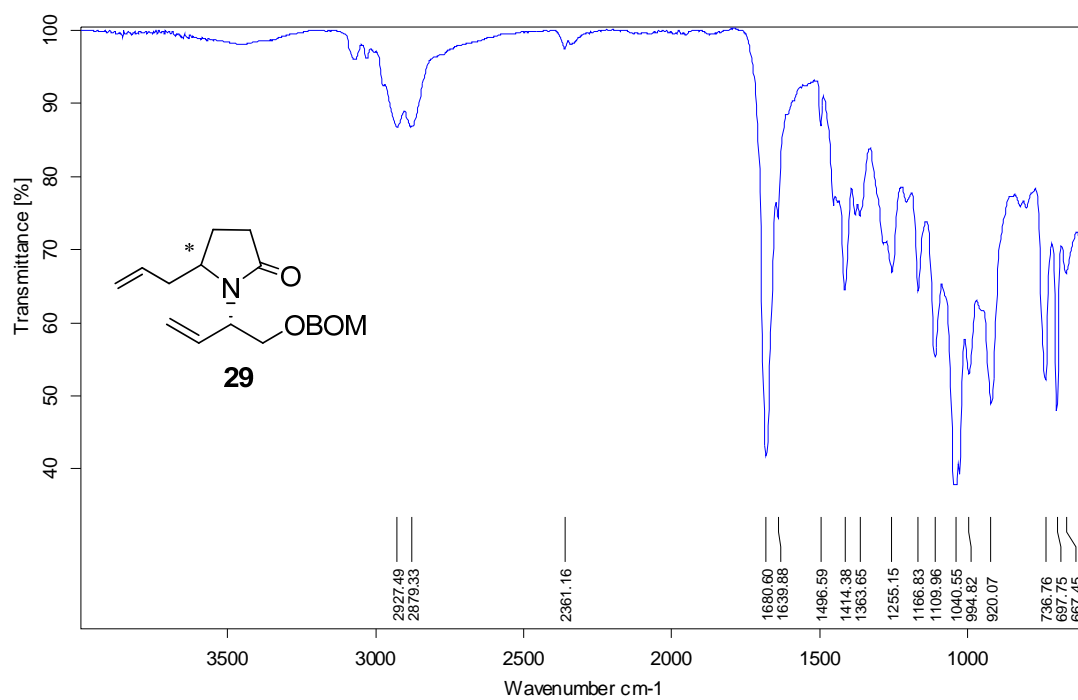




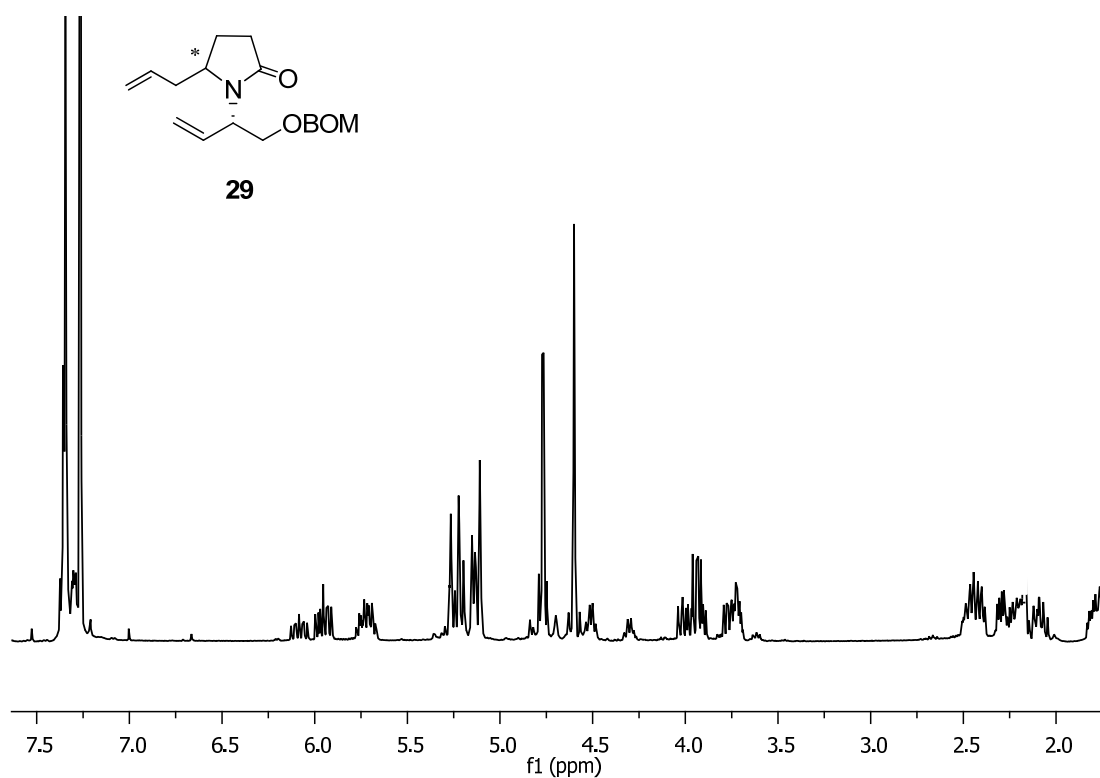
IR (ATR-Zafiro)

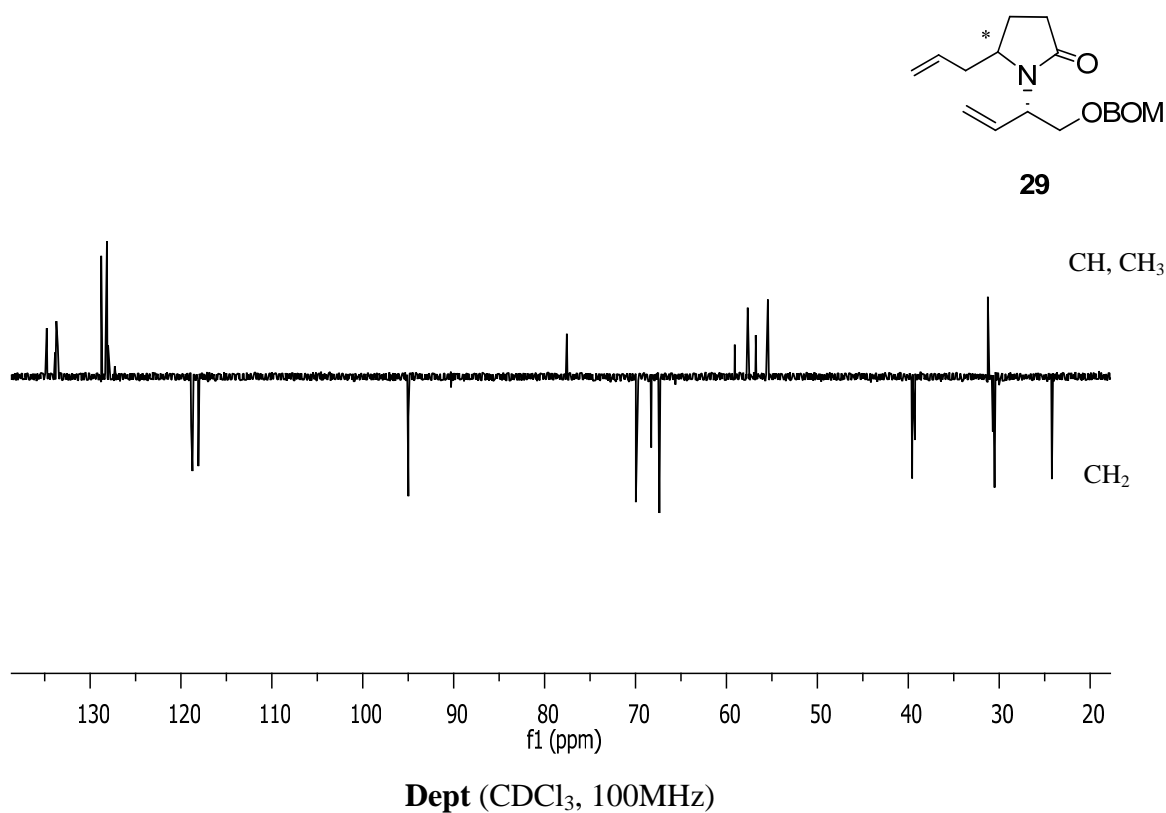
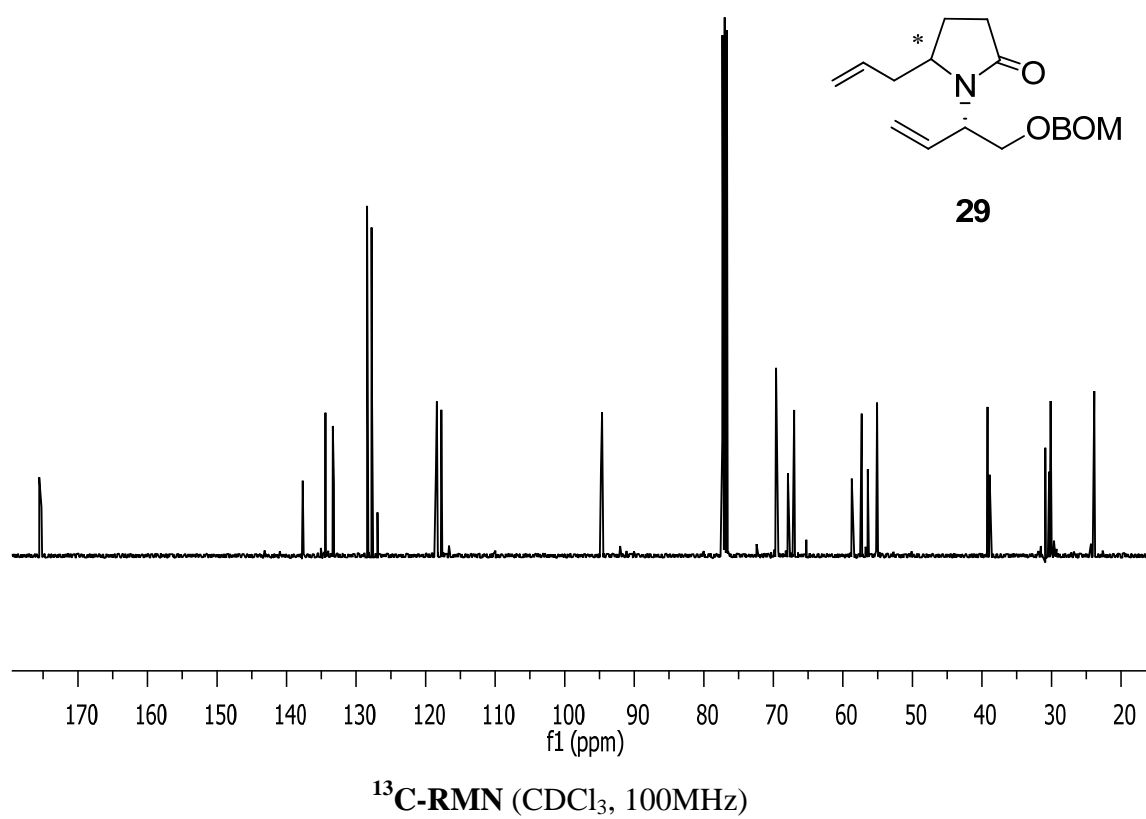
¹H-RMN (CDCl₃, 360MHz)

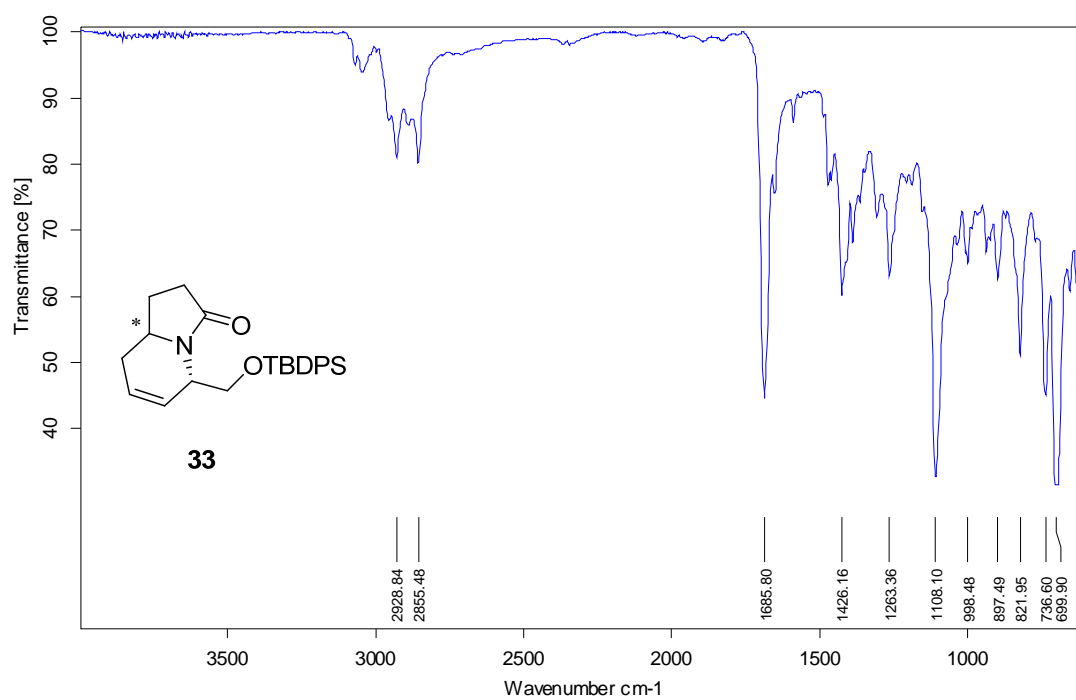




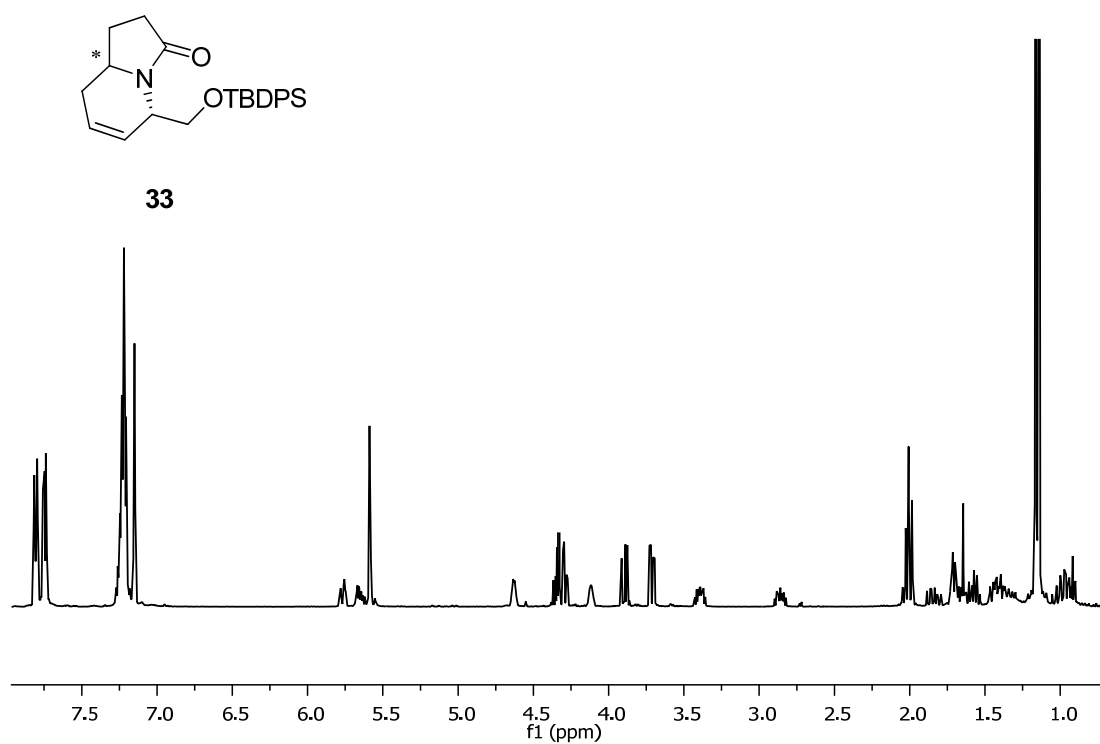
IR (ATR-Zafiro)

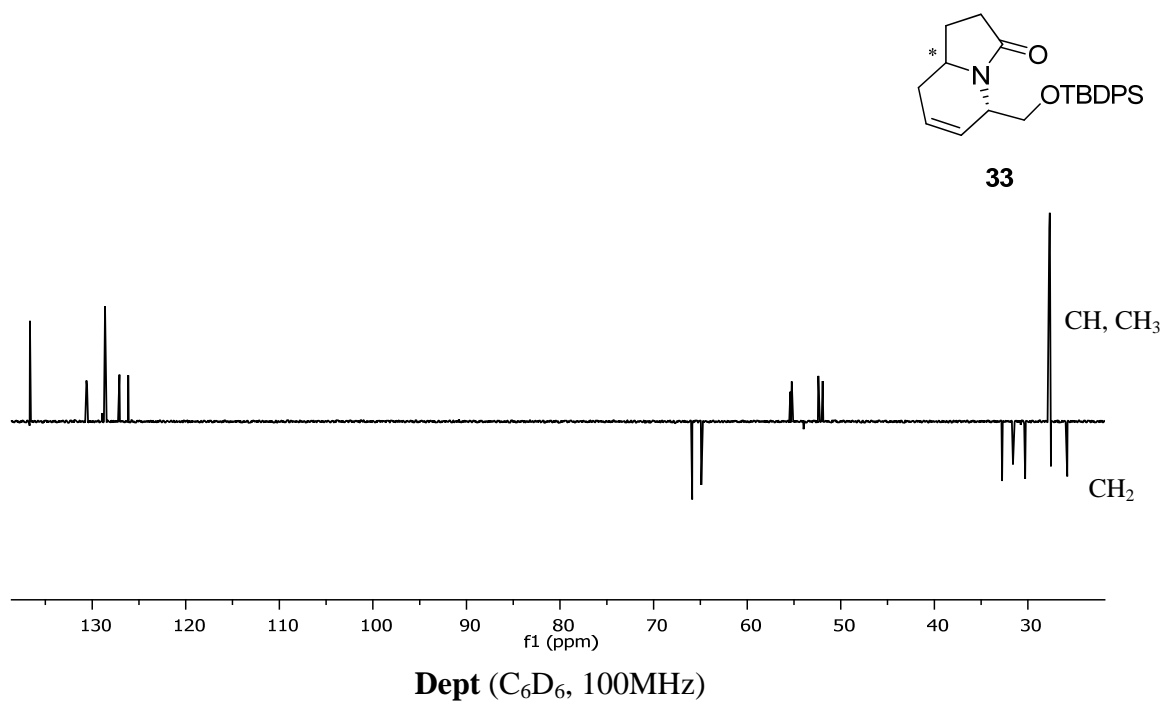
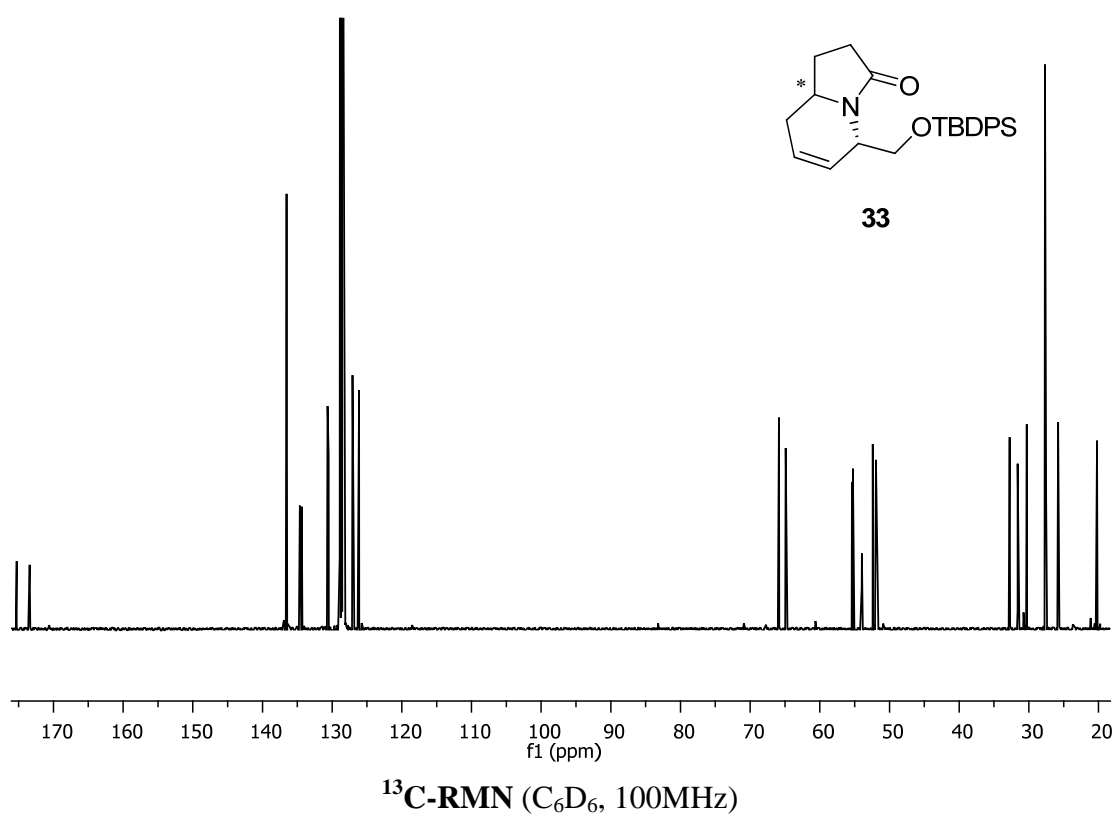
¹H-RMN (CDCl₃, 400MHz)

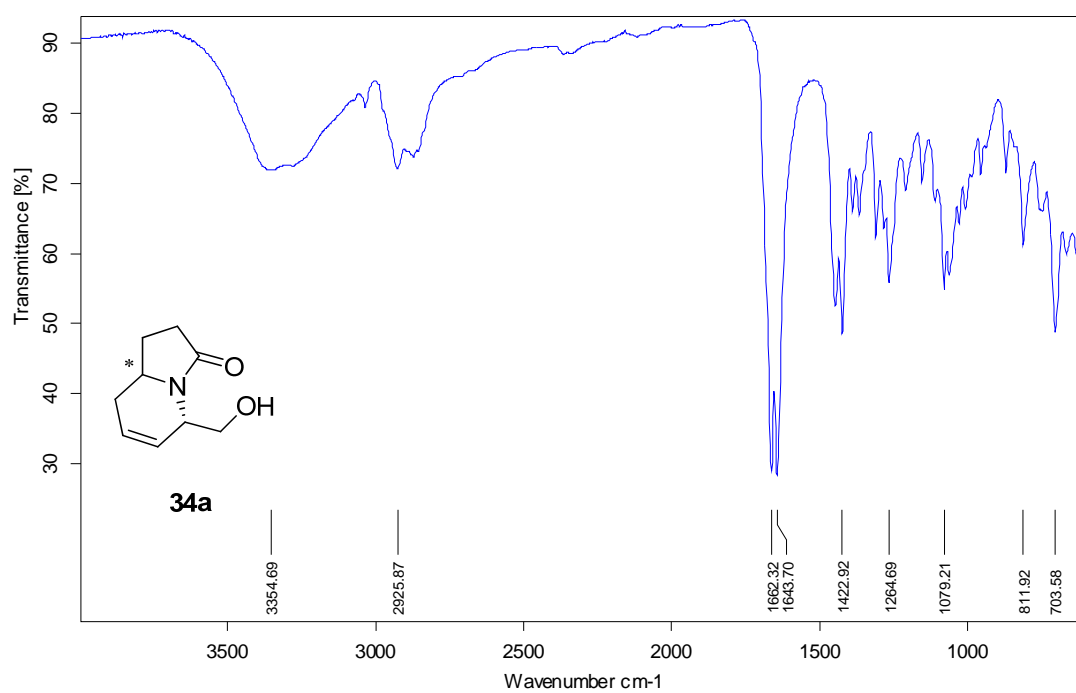




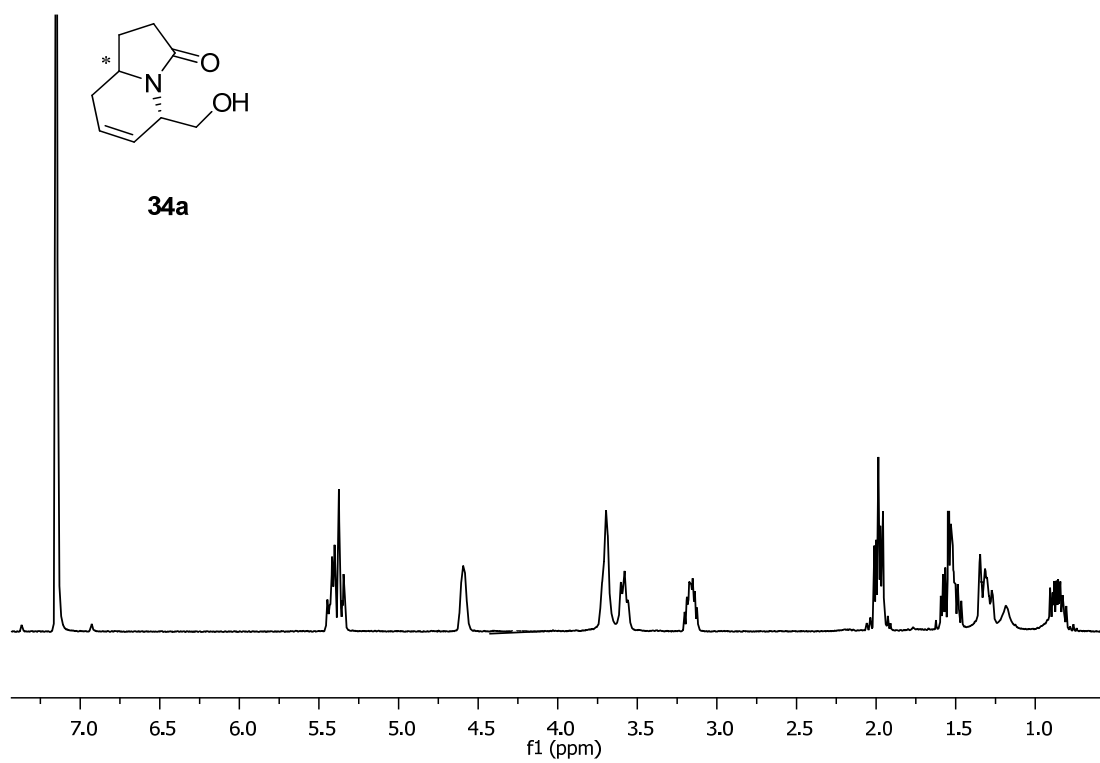
IR (ATR-Zafiro)

¹H-RMN (C₆D₆, 400MHz)





IR (ATR-Zafiro)

¹H-RMN (C₆D₆, 360MHz)

