



BIOSIGMA

 Universidad
de La Laguna

Nuevos métodos para convertir sustratos de bajo coste en compuestos de alto valor añadido, por su interés químico y farmacéutico

Carmen Carro Sabina

2019

Directora: Alicia Boto Castro

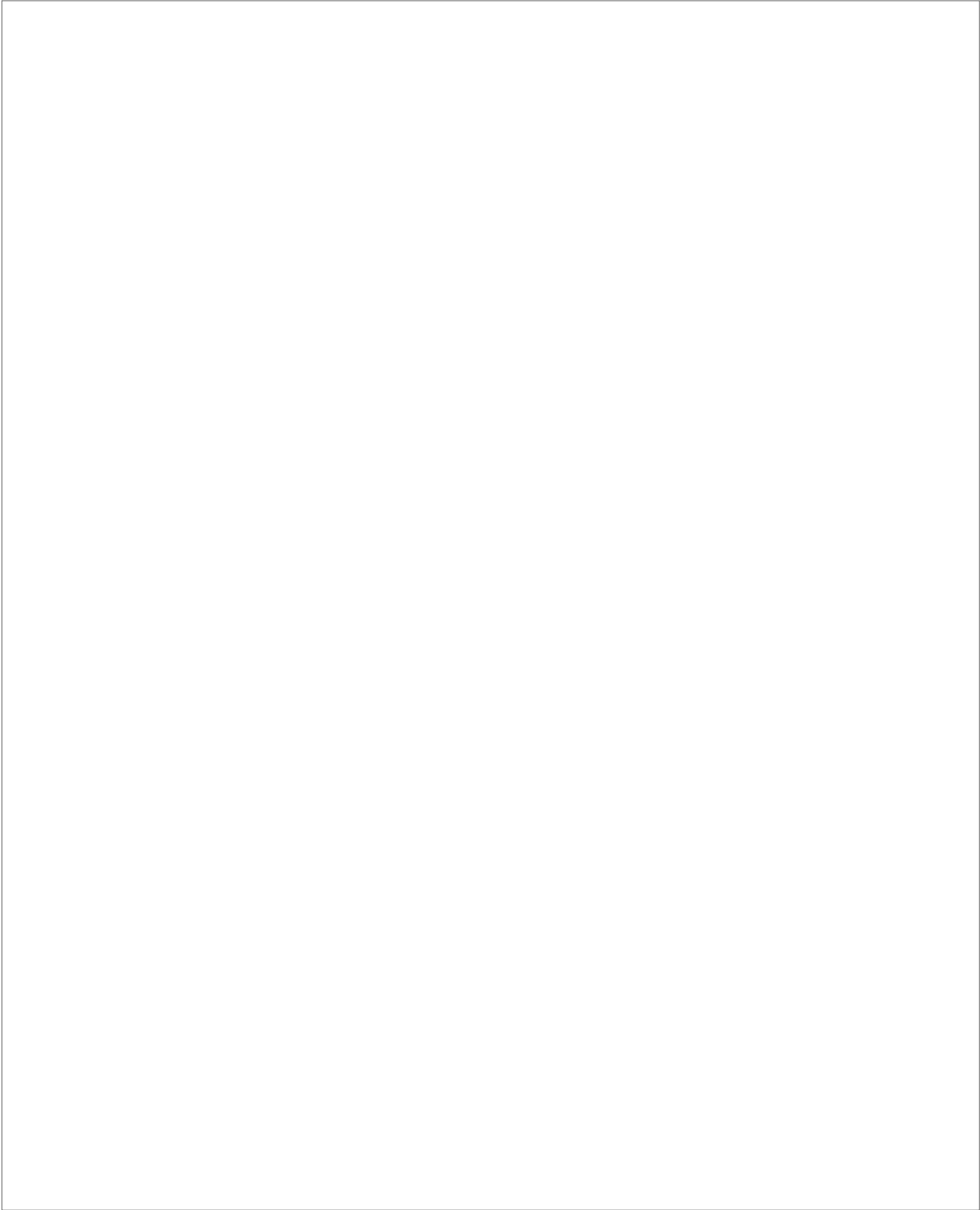
Codirectores: Gabriel García Llanos, Dácil Hernández Mesa

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Los Dres. Alicia Boto Castro, Científica Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, Gabriel García Llanos, investigador de BIOSIGMA SL en el Programa de doctorados industriales, y Dácil Hernández Mesa, investigadora postdoctoral contratada del CSIC

AUTORIZAN:

La presentación de la memoria de tesis titulada " **Nuevos métodos para convertir sustratos de bajo coste en compuestos de alto valor añadido, por su interés químico y farmacéutico**", que ha sido realizada en el Instituto de Productos Naturales y Agrobiología del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y BIOSIGMA S.L. en la modalidad de "Doctorados Industriales" durante el período enero 2016-enero 2019 bajo nuestra dirección, dado que reúne los requisitos de calidad necesarios para constituir la Tesis Doctoral que la Graduada en Química Carmen Carro Sabina presenta para aspirar al grado de Doctora en Química por la Universidad de La Laguna.

La Laguna a 15 de febrero de 2019

Fdo: Alicia Boto Castro, Fdo. Gabriel García Llanos, Fdo. Dácil Hernández Mesa

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

A mi familia

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

La realización de esta tesis doctoral ha sido posible gracias a la financiación del Programa de Doctorado Industrial del MINECO y al apoyo de BIOSIGMA S.L. y el grupo de Síntesis de Fármacos y Compuestos Bioactivos del IPNA-CSIC.

Asimismo, quiero agradecer a mi directora la Dra. Alicia Boto, a mi codirector Gabriel García-Llanos por su dedicación, apoyo y porque sin ellos la realización de esta tesis no hubiera sido posible y a la Dra. Dácil Hernández, por su paciencia y su apoyo incondicional y desinteresado como compañera y como codirectora.

Agradezco también, al Dr. Iván Romero su colaboración y su implicación en el desarrollo de esta memoria.

Y a los compañeros de BIOSIGMA S.L. y del IPNA-CSIC que me han apoyado durante estos años.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

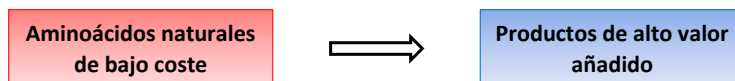
Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

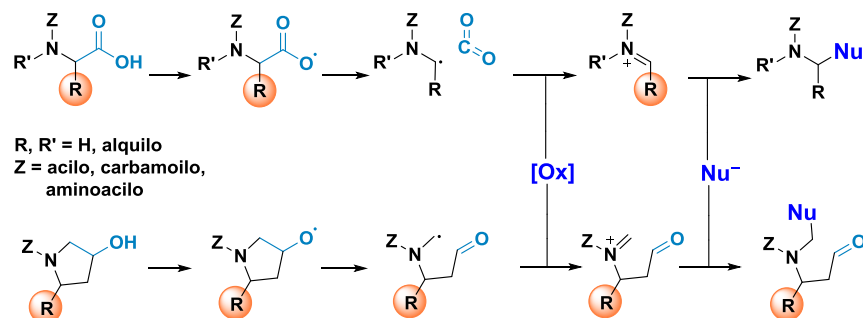
Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

RESUMEN

En esta memoria se describe el desarrollo de procesos dominó y secuenciales para convertir aminoácidos naturales de bajo coste en productos de alto valor añadido, como β-aminoácidos, β-aminoaldehídos, N-alkil derivados y heterociclos de nitrógeno derivados de tetrahidropiridina (**Esquema I**).



En todos los casos, el paso clave es un proceso en cadena iniciado por la generación y β-escisión de O-radicales (**Esquema I**). Los O-radicales se generan a partir de los grupos carboxilo de los aminoácidos (R-C(O)-O[•]) o del grupo hidroxilo de la hidroxiprolina (R-O[•]), por tratamiento del sustrato con reactivos de yodo hipervalente de baja toxicidad, bajo irradiación con luz visible y/o calentando. La β-escisión del O-radical da lugar a un C-radical, que está estabilizado por la función nitrogenada adyacente. Este C-radical se oxida en el medio de reacción a un ion aciliminio, que es atrapado por nucleófilos (si se trata de dienos, se produce una cicloadición 4+2). Es de destacar que el proceso no requiere promotores metálicos.



Esquema I. Procesos secuenciales de escisión radicalaria–oxidación–adición de nucleófilos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

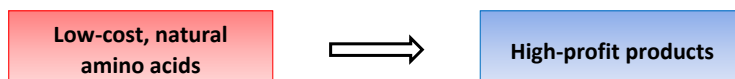
Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

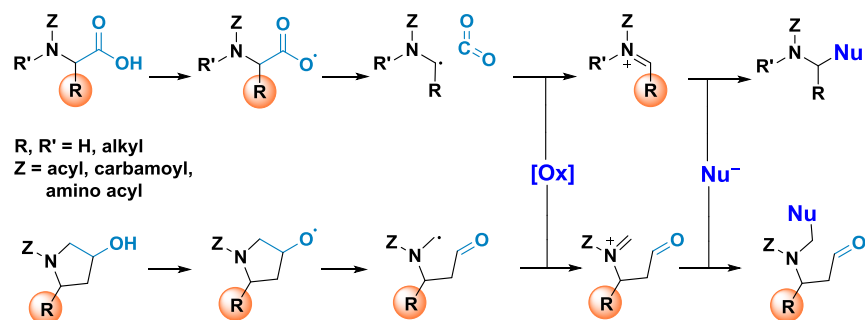
Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

SUMMARY

This PhD work describes the development of domino and sequential processes that allow the conversion of inexpensive, natural amino acid derivatives into high-profit products, such as β -amino acids, β -amino aldehydes, *N*-alkyl derivatives and nitrogen heterocycles (tetrahydropyridine derivatives, **Scheme I**).



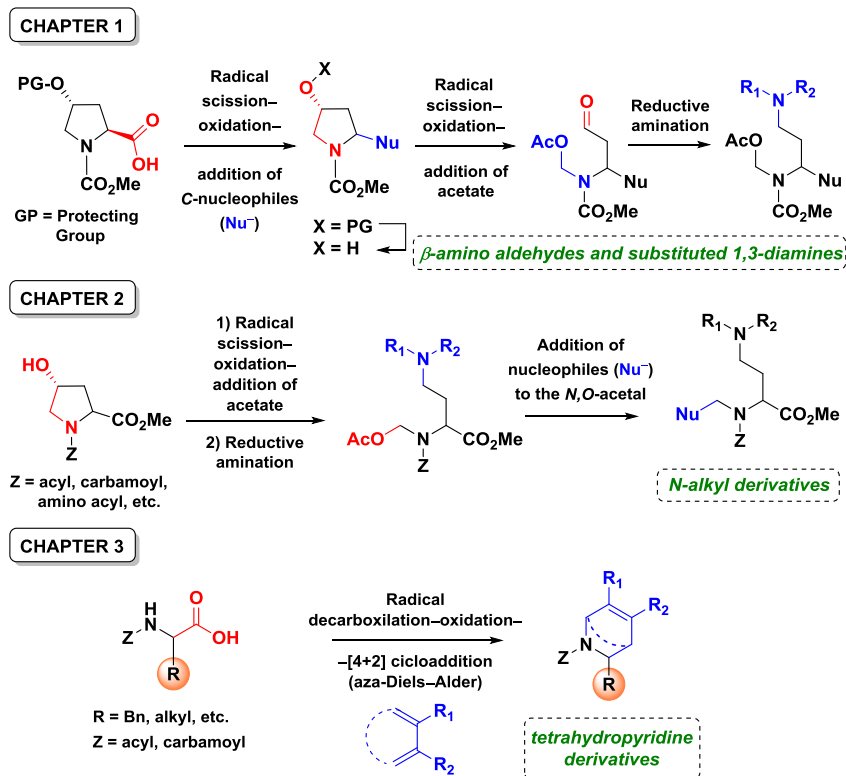
In all cases, the key step is a chain process initiated by the generation of *O*-radicals and their subsequent β -scission (**Scheme I**). The *O*-radicals are generated from the carboxyl group of the amino acids ($R-C(O)-O^{\cdot}$) or from the hydroxyl group of hydroxyproline ($R-O^{\cdot}$), by treatment of the substrate with low-toxicity hypervalent iodine reagents, under irradiation with visible light and/or heating. The β -scission of the *O*-radical produces a *C*-radical, which is stabilized by the adjacent nitrogen function. This *C*-radical is oxidized in the reaction medium to an acyliminium ion, which is trapped by nucleophiles (in the case of dienes, a [4+2] cycloaddition takes place). Remarkably, the process does not require metal promoters.



Scheme I. Sequential processes using radical scission–oxidation–addition of nucleophiles

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

The products of these sequential processes can be readily transformed into a diversity of commercially valuable compounds (**Scheme II**).



Scheme II. Preparation of high-profit products from inexpensive, natural amino acids

Índice de abreviaturas

Ac	Acetil
ac.	Acuoso
ác.	Ácido
ac. sat.	Acuoso saturado
AcOEt	Acetato de etilo
API	Ingrediente farmacéutico activo (Active pharmaceutical ingredient)
b. a.	Banda ancha
Bn	Bencil
Bz	Benzoil
d	Doblete
d. a.	Doblete ancho
Cbz	Benciloxicarbonil
CITBDMSi	Cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsilano
COSY	Espectroscopía de correlación de núcleos de la misma especie (Correlation Spectroscopy)
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
dd	Doble doblete
ddd	Doble doble doblete
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo
DIB	(Diacetoxiyodo)benceno
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina

i

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

DMF	Dimetilformamida
δ	desplazamiento químico en RMN (en ppm)
EM	Espectrometría de masas
EMAR	Espectrometría de masas de alta resolución
ESI	Ionización por electroespray (electrospray ionization)
Et	Etil
g	Gramo
GP	Grupo protector
HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfonato
HSQC	Correlación heteronuclear cuántica simple (heteronuclear single quantum correlation)
hν	Luz visible
Hz	Hercios
IE	Impacto electrónico
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
kcal	Kilocaloría
μL	Microlitro
m	Multiplete
Me	Metil
mg	Miligramo
MHz	Megahercios

ii

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Índice de abreviaturas

mL	Mililitro
mmol	Milimol
MTDA	1-Metoxi-2-metil-1-(trimetilsiloxi)propeno (Methyl trimethylsilyl dimethylketene acetal)
m/z	Relación masa/carga
NOESY	Espectroscopía de efecto nuclear Overhauser (Nuclear Overhauser effect spectroscopy)
Nu	Nucleófilo
n/a	No corresponde en el caso (not applicable)
OAc	Acetato
Ox	Oxidación
pf	Punto de fusión
Ph	Fenil
ppm	Partes por millón
py	Piridina
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Singlete
s. a.	Singlete ancho
t	Triplete
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDPS	<i>terc</i> -butildifenilsilil
TBS	<i>terc</i> -butildimetilsilil
^tBu	<i>terc</i> -butil

iii

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsilil
TMSOTf	Trifluorometansulfonato
W	Vatio

iv

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	1
Producción de reactivos químicos finos	3
Procesos secuenciales y dominó: aprendiendo de la naturaleza	5
Procesos secuenciales y dominó iniciados por radicales	7
ANEXO A LA INTRODUCCIÓN	17
OBJETIVOS	27
RESULTADOS Y DISCUSIÓN. CAPÍTULO 1	31
Introducción capítulo 1	33
Preparación de sustratos derivados de la hidroxiprolina	34
Descarboxilación radicalaria oxidativa de derivados de hidroxiprolina—adición de C-nucleófilos	39
Preparación de 2-alil- y 2-alkil-4-hidroxipirrolidinas	42
Escisión radicalaria oxidativa de 4-hidroxipirrolidinas	43
Transformación de la cadena en C _α por aminación reductiva	44
RESULTADOS Y DISCUSIÓN. CAPÍTULO 2	47
Introducción capítulo 2	49
Discusión de resultados	55
Preparación de los precursores con unidades de hidroxiprolina	55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Fragmentación de las unidades de hidroxiprolina	56
Modificación de la cadena lateral en C α mediante aminación reductiva	58
Modificación del grupo N-acetoximetilo: N-alkil aminoácidos	59
Reducción del grupo N-acetoximetilo	59
Adición de C-nucleófilos al grupo N-acetoximetilo	60
RESULTADOS Y DISCUSIÓN. CAPÍTULO 3	63
Introducción capítulo 3	65
Resultados	69
PARTE EXPERIMENTAL. TÉCNICAS GENERALES	73
TÉCNICAS GENERALES	75
PARTE EXPERIMENTAL. CAPÍTULO 1	81
PARTE EXPERIMENTAL. CAPÍTULO 2	135
PARTE EXPERIMENTAL. CAPÍTULO 3	177
CONCLUSIONES	199

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

INTRODUCCIÓN

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

PRODUCCIÓN DE REACTIVOS QUÍMICOS FINOS

Los compuestos químicos se clasifican en función del sistema de producción. Si son fabricados en grandes cantidades, generalmente con una estructura muy sencilla y precio reducido, se denominan **productos químicos básicos** o *bulk chemicals*, como la lejía, el tolueno, etc., en cambio, si se producen en pequeñas cantidades, y tienen un alto valor añadido reciben el nombre de **productos químicos finos**, o *fine chemicals*. Entre ellos se encuentran componentes de fármacos o sondas médicas, catalizadores, productos naturales, ciertos agroquímicos, etc. y, a menudo, tienen una estructura relativamente compleja.

Un ejemplo clásico es la producción de intermedios para la síntesis de los antagonistas de los receptores de histamina H₂, Tagamet (cimetidina [1], **Figura 1**) y Zantac (hidrocloruro de ranitidina [2]).^{1,2} La fuerte demanda de estos fármacos fomentó la subcontratación de otras empresas para producir intermedios químicos avanzados, por parte de las compañías propietarias, Smith-Kline y Glaxo. A las grandes farmacéuticas les resultaba rentable subcontratar a otras empresas que llevaran a cabo las etapas iniciales, dado que el valor añadido de los productos se incrementaba enormemente en las etapas finales, que las propias farmacéuticas controlaban. El valor añadido se define como el valor económico adicional que adquieren los bienes al ser transformados en un proceso productivo.²

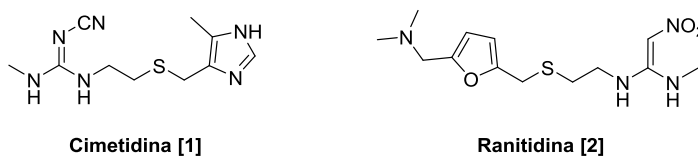


Figura 1. Antagonistas de histamina H₂

¹ Tagamet: *The Discovery of Histamine H₂-receptor Antagonists, an International Chemical Landmark.* Revisión conmemorativa, American Chemical Society (ACS), en *National Historic Chemical Landmarks*: <https://www.acs.org/content/dam/acsorg/education/whatischemistry/landmarks/cimetidinetagamet/tagamet-discovery-of-histamine-h2-receptor-antagonists-commemorative-booklet.pdf>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

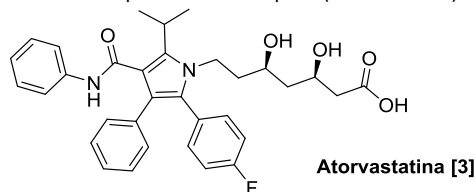
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Un ejemplo que ilustra cómo aumenta el valor añadido al pasar de productos químicos básicos a productos químicos finos cada vez más complejos y específicos se muestra en la producción de la atorvastatina [3] (Tabla 1), el API (ingrediente farmacéutico activo, *del inglés Active Pharmaceutical Ingredient*) del fármaco Lipitor, utilizado para disminuir los niveles de colesterol en sangre y prevenir enfermedades cardiovasculares.²

Tabla 1. Cadena de valor añadido: producción de Lipitor (Atorvastatina)¹



Parámetro	Productos químicos básicos		Productos químicos finos			Productos comerciales
			Intermedios		API ^a	
Ejemplo	Metanol	Ácido acético	(I)	(II)	(III)	Lipitor
Fórmula molecular	CH ₄ O	C ₂ H ₄ O ₂	C ₇ H ₁₁ NO ₃	C ₁₄ H ₃₀ NO ₄	C ₃₃ H ₃₅ FN ₂ O ₅	n/a
Aplicaciones	>100	>50	10	1	1	n/a
Precio (€/kg)	0.16	0.80	80	160	1600	64000
Producción (T/año)	32 × 10 ⁶	8 × 10 ⁶	200	300	400	400
Pasos de preparación	1	2	5	15	20	+20

^aIngrediente farmacéutico activo

(I) 4-ciano-3-hidroxibutanoato de etilo

(II) Acetato de *terc*-butil-(4*R*,6*R*)-2-[6-(2-aminoetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4-ilo]

(III) Ac. 2-(4-fluorofenil)-β,δ-dihidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-[(fenilamino)carbonil]-1*H*-pirrol heptanoico

Con el tiempo, la creciente complejidad de las moléculas farmacéuticas y agroquímicas y el desarrollo de productos biofarmacéuticos propiciaron la evolución de la química fina,³ con nuevas metodologías más eficaces y sostenibles.

² Pollak, P. *Fine Chemicals: The Industry and the Business*, John Wiley & Sons, Inc.; Hoboken, New Jersey, 2007, y referencias allí citadas.

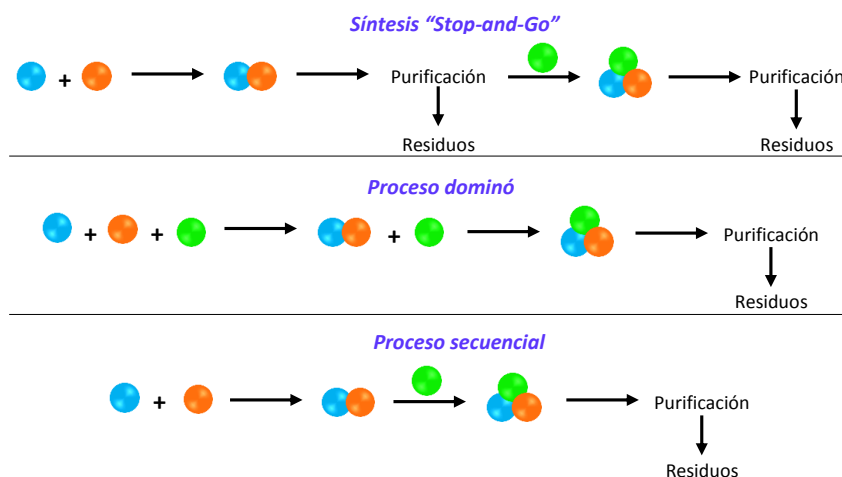
³ *Handbook of Chiral Chemicals*, 2nd ed. (Ed.: Ager, D. J.), Marcel Dekker, New York, 2006.

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Introducción

PROCESOS SECUENCIALES Y DOMINÓ: APRENDIENDO DE LA NATURALEZA

El diseño de rutas sintéticas eficientes, estables, seguras y escalables es fundamental en la producción de reactivos químicos finos. En muchos casos, el desarrollo y mejora de procesos está dirigido a reducir el número de pasos de aislamiento y purificación de intermedios, disminuyendo así los costes de producción. Mientras en la síntesis química tradicional cada intermedio sintético se aísla antes de proseguir su transformación (“*Stop-and-Go*”, **Esquema 1**), en muchos procesos biomiméticos se trata de imitar a la naturaleza realizando reacciones en cadena, donde varios intermedios sintéticos se transforman de forma secuencial, sin necesidad de aislarlos.^{3,4} Estos procesos en cadena se pueden clasificar como procesos dominó y procesos secuenciales (**Esquema 1**). En ambos casos, los intermedios de reacción no se aíslan, lo que disminuye la generación de residuos, permite ahorrar materiales de purificación, y aumenta la eficacia del proceso.



Esquema 1. Descripción esquemática de procesos “*Stop-and-Go*”, dominó y secuenciales

⁴ a) Walji, A. M.; MacMillan, D. W. C. *Synlett.* **2007**, 1477–1489; b) Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 131–163; c) Otero, J.; Granja J. R. *An. Quím.* **2012**, *108*(2), 106–113.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

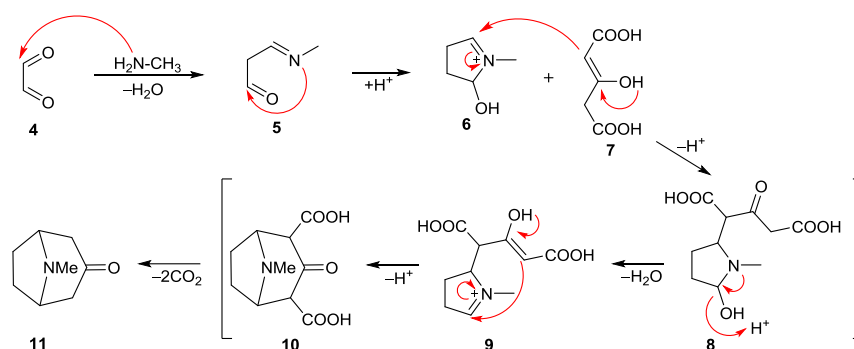
Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Ahora bien, en un proceso dominó, todos los reactivos se añaden al principio y las condiciones de reacción (temperatura, irradiación, etc.) no varían durante el mismo.⁵ En cambio, en un proceso secuencial, las condiciones de reacción sí varían (por ejemplo, por adición de un nuevo reactivo, o por variación de temperatura, pH, irradiación, agitación, etc.). Estos procesos en cadena permiten crear compuestos con estructuras complejas de forma altamente selectiva.

Un ejemplo clásico de proceso dominó es la síntesis de Robinson de la tropinona, en 1917 (**Esquema 2**, conversión **4**→**11**).⁶



Esquema 2. Síntesis de Robinson de la tropinona usando un proceso dominó biomimético

Muchas de estas metodologías en cadena se adecúan a los principios de la Química Sostenible, ya que permiten obtener productos de alto valor añadido a partir de sustratos de bajo coste, sin necesidad de purificar los productos intermedios, lo que favorece la economía de átomos, el ahorro de tiempo, mano de obra y materiales empleados y una menor generación de residuos, contribuyendo así a la protección del medio ambiente.⁵

⁵ *Domino Reactions: Concepts for Efficient Organic Synthesis*, 1st ed. (Ed.: L. F. Tietze), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Germany, 2014.

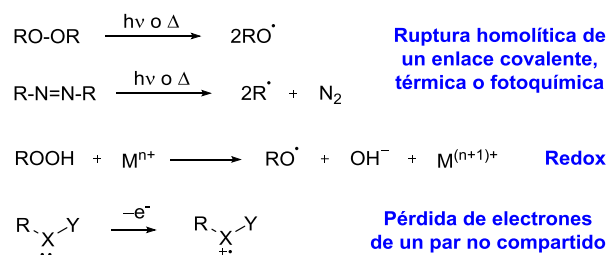
⁶ Robinson, R. J. *Chem. Soc. Trans.* **1917**, 111, 762–768.

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Introducción

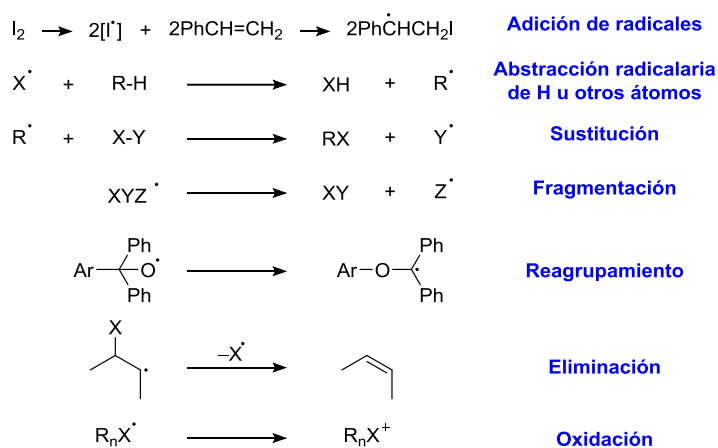
PROCESOS SECUENCIALES Y DOMINÓ INICIADOS POR RADICALES

Los radicales son especies reactivas que poseen electrones desapareados. Pueden generarse por ruptura homolítica de un enlace, o por pérdida de uno de los electrones de un par electrónico no compartido. En el **Esquema 3** se comentan varios ejemplos en que se generan estas especies reactivas.⁶



Esquema 3. Ejemplos de formación de radicales

A continuación, los radicales pueden evolucionar de distintas formas (**Esquema 4**):⁷



Esquema 4. Evolución de especies radicalarias

⁷ Davies, D. I.; Parrott, M. J. *Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry*, (Ed.: Hafner, K.; Charles, W. R.; Barry, M. T.; Lehn, J. M.; von Ragué Schleyer, P.; Zahradník, R.) Springer-Verlag, Berlín, Heidelberg, New York, **1978**, Vol. 7.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

La evolución de los radicales depende de factores como su naturaleza o las condiciones de reacción. Afortunadamente, en muchos casos, una de las vías está favorecida frente a las restantes, con lo que se obtienen métodos sintéticos útiles. Es de destacar que los radicales, a menudo, permiten iniciar procesos en cadena para obtener rápidamente productos de gran valor añadido.⁵

En esta tesis se describen procesos dominó y secuenciales iniciados por la generación de un *O*-radical (alcoxilo si se genera a partir de un alcohol y acetal o carboxilo si deriva de un ácido).⁸ Como la energía de los enlaces O–H es elevada (104 kcal/mol),⁹ los *O*-radicales no se preparan por ruptura homolítica de dicho enlace. En cambio, los sustratos R–O–H se transforman en compuestos R–O–X (X = heteroátomo como N, O, halógeno) con energías de enlace O–X inferiores a 70 kcal/mol. Esta menor energía del enlace O–X permite que se rompa homolíticamente bajo activación térmica o fotoquímica (**Esquema 5**).¹⁰

Como se puede ver en el último ejemplo del **Esquema 5**, un método muy eficaz para generar *O*-radicales es la descomposición térmica o fotoquímica de hipohalogenitos, como los hipoyoditos de alquilo.¹¹ Existen muchos métodos para generar hipoyoditos, algunos de los cuales utilizan metales pesados (Pb[OAc]₄/I₂, HgO/I₂).^{8,11} En nuestro grupo, para generar hipoyoditos se trata el alcohol, acetal o

⁸ a) Brun, P.; Waegell, B. *Synthetic Applications and Reactivity of Alkoxy Radicals in Reactive Intermediates* (Ed.: R. A. Abramovitch), Plenum Press, New York, **1983**, vol. 3, pp. 367–426; b) Togo, H.; Katohgi, M. *Synlett* **2001**, 565–581; c) Hartung, T. Gottwald, K. Spehar, *Synthesis* **2002**, 1469–1498; d) Cekovic, Z. *Tetrahedron* **2003**, 59, 8073–8090;

⁹ a) J. Fossey, D. Lefort, J. Sorba, *Free Radicals in Organic Chemistry*, Wiley, Chichester, **1995**. b) Ver también: Hartung, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 619–632. b) Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 255–263.

¹⁰ a) Harris, T.; Gomes, G.; Clark, R. J.; Alabugin, I. V. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6007–6017. b) Banks, J. T.; Scaiano, J. C. *J. Phys. Chem.* **1995**, 99, 3527–3531. c) Wiebe, H. A.; Heicklen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 1. d) Kalvoda, J.; Heusler, K. *Synthesis*, **1971**, 501–526. e) Concepción, J. I.; Francisco, C. G.; Hernández, R.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1953–1956.

¹¹ a) Suárez, E.; Rodríguez, M. S. en *Radicals in Organic Synthesis* (Eds.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, vol. 2, pp. 440–454; b) Zhdankin, V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 5299–5358; c) Ver también: Abet, V.; Castillo, R. R.; Aquino, M.; Gandara, Z.; Arseniyadis, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, 26, 981–1035; d) Hansen, S. G.; Skrydstrup, T. *Top. Curr. Chem.* **2006**, 264, 135–162; e) Varvoglis, A. *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1997**.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

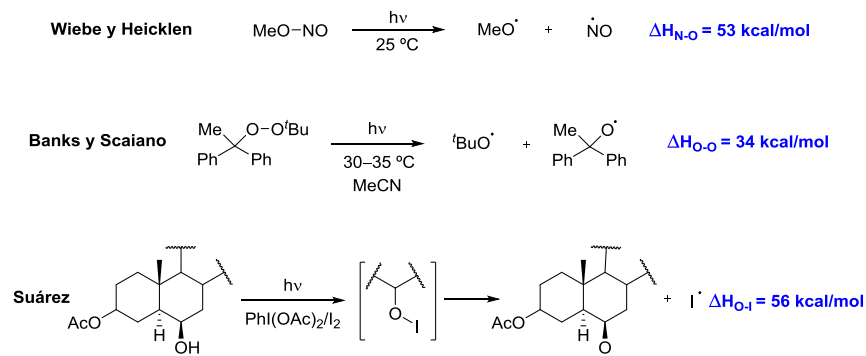
Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por:	Fecha:
CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

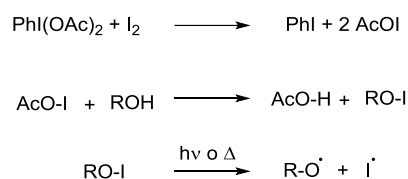
Introducción

ácido con reactivos de yodo hipervalente (por ejemplo, (diacetoyodo)benceno [DIB]) y yodo. Este sistema es seguro y de baja toxicidad, y permite una fácil purificación de los productos de reacción.^{11a,b}



Esquema 5. Generación de *O*-radicales por ruptura homolítica de enlaces *O*-heteroátomo

En el **Esquema 6** se muestra el mecanismo de esta reacción. Los hipoyoditos tienen una energía de enlace O-I de 56 kcal/mol,^{9a} por lo que pueden experimentar descomposición fotoquímica (la luz visible posee una energía de 35–70 kcal/mol), o descomposición térmica, dando lugar al *O*-radical.



Esquema 6. Mecanismo de formación de un *O*-radical utilizando DIB y I₂

Como se puede ver, la generación de hipoyoditos seguida de la generación de *O*-radicales es un proceso en cadena, que continúa al convertirse el *O*-radical en distintas especies reactivas, hasta llegar a los productos finales. En el **Esquema 7** se muestra un ejemplo; la primera parte del proceso (conversión **12**→**16/17**) es dominó (no se aíslan los intermedios y no cambian las condiciones de reacción); pero en la conversión

9

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

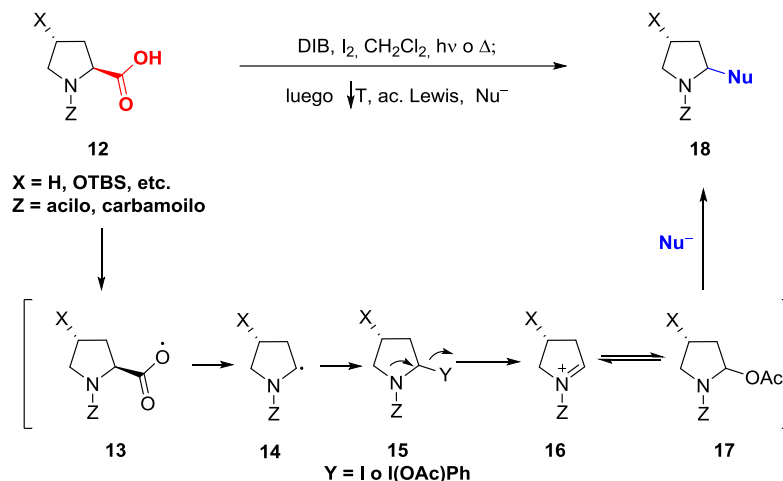
ALICIA BOTO CASTRO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

16/17→18 varían las condiciones de reacción (adición de nucleófilos, cambio de temperatura) por lo que el proceso global es secuencial.¹²



Esquema 7. Conversión *one-pot* de derivados de prolina en pirrolidinas 2-sustituidas

La descarboxilación se efectúa por tratamiento del ácido **12** con (diacetoxiyodo)benceno (DIB) y yodo, generándose un hipoyodito que, en presencia de luz visible (luz solar o lámparas de filamentos de tungsteno de 80 W), se transforma en un *O*-radical **13**. Este evoluciona por β-fragmentación para dar un *C*-radical **14**, que reacciona bien con yodo o con DIB dando lugar a un intermedio **15**. Este intermedio es inestable, ya que Y es un buen grupo saliente. La función nitrogenada puede donar su par de electrones libres para crear un nuevo enlace N–C, produciéndose la extrusión del grupo Y y la generación de un ion aciliminio **16**. Este ion existe en equilibrio con el *N,O*-acetal **17**, resultante de la adición de iones acetato del DIB. Cuando se añade un

¹² a) Boto, A.; Hernández, R.; de León, Y.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7796–7803; b) Boto, A.; Hernández, D.; Hernández, R.; Montoya, A.; Suárez, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 325–334; c) Boto, A.; Hernández, R.; de León, Y.; Murguía, J. R.; Rodríguez-Afonso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 673–682.

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Introducción

ácido de Lewis se regenera el ion aciliminio **16**, que reacciona con nucleófilos, originando los productos finales **18**.^{12,13}

En trabajos anteriores del grupo se han desarrollado distintos procesos de descarboxilación radicalaria–oxidación–adición de nucleófilos para transformar α -aminoácidos en compuestos de alto valor añadido, como muestra el **Esquema 8**.

El primer ejemplo (conversión **19**→**20**), ilustra un proceso en cadena complejo, consistente en la reacción de descarboxilación radicalaria–oxidación del C-radical a ion iminio, isomerización de este a un encarbamato, yodación del encarbamato, y adición de nucleófilos de nitrógeno (derivados sililados de bases nitrogenadas).¹⁴ En él se generan 3-yodo azanucleósidos que pueden ser transformados a su vez en otros análogos de nucleósidos de interés biomédico. Por otra parte, la adición de nucleófilos de fósforo en un proceso de descarboxilación radicalaria–oxidación–fosforilación se ilustra en la transformación **21**→**22**, generando α -amino fosfonatos, que han sido usados para generar bioisómeros de fármacos, herbicidas, etc.¹⁵

¹³ a) Miguelez, J.; Boto, A.; Diaz, M.; Marín, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *66*, 540–554; b) Romero-Estudillo, I.; Boto, A.; Batchu, V. R. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3742–3748; c) Para revisiones sobre la adición de nucleófilos a iminas o iones iminio, ver: c) Yazici, A.; Pyne, S. G. *Synthesis* **2009**, 339–368 (part I); d) Yazici, A.; Pyne, S. G. *Synthesis* **2009**, 513–541 (part 2); e) Ferraris, D. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9581–9597; f) Friestad, G. K.; Mathies, A. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2541–2569; g) Schaus, S. E.; Ting, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797–5815; h) Petrini, M. *Chem Rev* **2005**, *105*, 3949–3977.

¹⁴ a) Boto, A.; Hernández, D.; Hernández, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6633–6642; b) Para una revisión, ver: Hernández, D.; Boto, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2201–2220. c) Ver también: Boto, A.; Hernández, D.; Hernández, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3847–3857; c) Boto, A.; Hernández, D.; Hernández, R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 455–458.

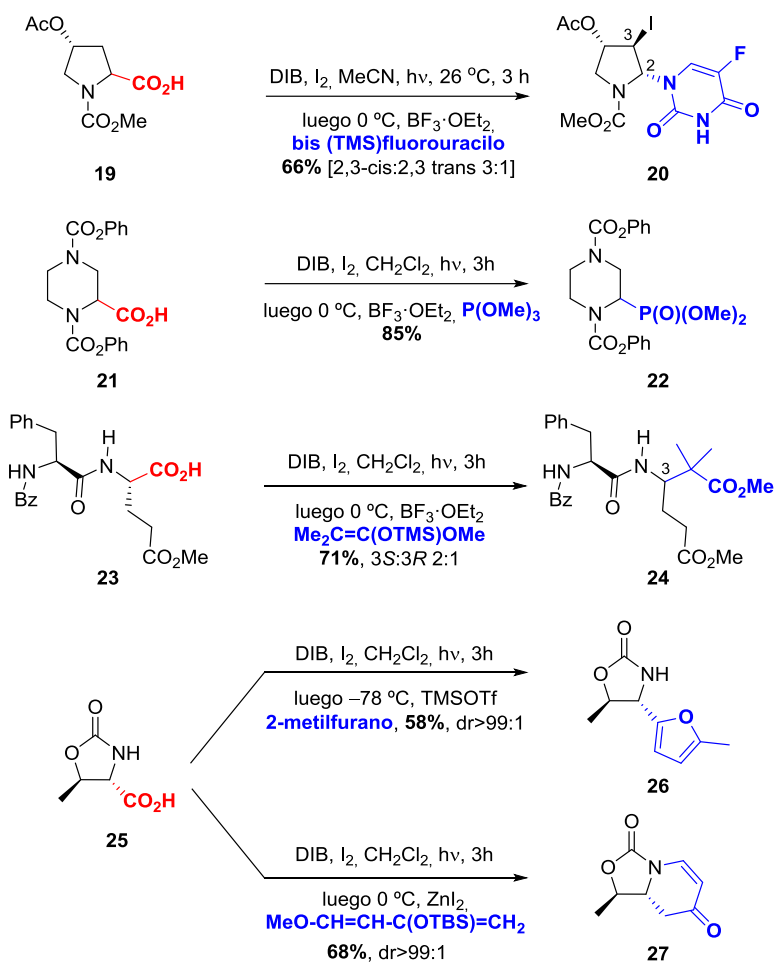
¹⁵ Boto, A.; Gallardo, J. A.; Hernández, R.; Saavedra, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7807–7811.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por:	Fecha:
CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19



Esquema 8. Precedentes de procesos de descarboxilación radicalaria–oxidación–adición de nucleófilos y de descarboxilación radicalaria–oxidación–cicloadición

Introducción

Los α -aminofosfonatos son análogos de aminoácidos. Otros análogos son los β - y los γ -aminoácidos, que a menudo se utilizan para formar péptidos híbridos α , β - o α , γ - con potente actividad biológica y mayor resistencia a la degradación de proteasas.¹⁶ La conversión **23**→**24** sirve para ilustrar la formación de ambos tipos de aminoácidos con estos procesos secuenciales.¹⁷

Por otra parte, también se han desarrollado procesos de descarboxilación radicalaria-oxidación-arilación, como muestra la formación del furil carbinol quiral **26** a partir del derivado cíclico de treonina **25**, consiguiéndose un producto de alto valor comercial a partir de un sustrato de bajo coste.¹⁸ Es interesante destacar que cuando se utilizan dienos no aromáticos como nucleófilo, a veces se produce alquilación y otras una cicloadición aza Diels-Alder, dependiendo del dieno de partida y de las condiciones de reacción.¹⁹ Así, al usar el dieno de Danishefsky en el proceso secuencial, en la última etapa se produce una cicloadición, con lo que el derivado de treonina **25** se transforma en el compuesto bicíclico **27**. Cabe resaltar la excelente estereoselectividad del proceso y el alto valor del 1,2-aminoalcohol final.¹⁹

La escisión de *O*-radicales derivados de alcoholes o de acetales también resulta muy útil en procesos dominó o secuenciales, como se muestra en el **Esquema 9**.

En el primer ejemplo (conversión **28**→**30**), se produce la β -fragmentación de un *O*-radical derivado del hemiacetal **28**, dando lugar a un ion iminio que es atrapado por el

¹⁶ a) Ordóñez, M.; Cativiela, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 3–99; b) Aguilar, M. I.; Purcell, A. W.; Devi, R.; Lew, R.; Rossjohn, J.; Smith, A. I.; Perlmutter, P. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2884–2890; c) Kastin, A. J., Ed. *Handbook of Biologically Active Peptides*; Academic Press: San Diego, CA, 2006; d) Sieburth, S. M.; Chen, C. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 311–322; e) Sewald, N.; Jakubke, H. D. *Peptides: Chemistry and Biology*; Wiley-VCH: Weinheim, 2002.

¹⁷ a) Hernández, D.; Boto, A.; Guzmán, D.; Álvarez, E. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 7736–7742; b) Saavedra, C. J.; Boto, A.; Hernández, R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3542–3545; c) Saavedra, C. J.; Boto, A.; Hernández, R.; Miranda, J. I.; Aizpurua, J. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5907–5913; d) Saavedra, C. J.; Boto, A.; Hernández, R. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4448–4461; e) Saavedra, C. J.; Hernández, R.; Boto, A.; Alvarez, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4655–4665.

¹⁸ a) Boto, A.; Hernández, D.; Hernández, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1721–1724. b) Boto, A.; Hernández, D.; Hernández, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5287–5297.

¹⁹ Boto, A.; Romero-Estudillo, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3426–3429.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

nucleófilo de carbono. El intermedio resultante **29** evoluciona por ciclación intramolecular para dar lugar a la oxazina **30**.²⁰

De forma similar, aminoácidos hidroxilados como la serina,^{21,22} treonina²² o hidroxiprolina²³ pueden utilizarse como “unidades transformables” para obtener una gran cantidad de productos. En la conversión **31**→**32** se genera un *O*-radical a partir del derivado de serina **31**, y este evoluciona por escisión radicalaria oxidativa para dar lugar a un catión glicilo, que puede ser atrapado por nucleófilos de carbono.²⁴ Es de destacar que incluso los nucleófilos aromáticos dan buenos resultados en estos procesos, pese a que su reactividad suele ser inferior a la de otros C-nucleófilos. De esta forma, se obtuvo la arilglicina **32**, que puede unirse a otros aminoácidos a través del grupo carboxilo de su cadena lateral, e inducir giros en la cadena peptídica.^{24b}

²⁰ Boto, A.; Gallardo, J. A.; Álvarez, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 391–397.

²¹ a) Para una revisión ver: Ebran, J. P.; Jensen, C. M.; Johannesen, S. A.; Karaffa, J.; Lindsay, K. B.; Taaning, R.; Skrydstrup, T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3553–3564. b) Ver también: Blakskjaer, P.; Gavrilá, A.; Andersen, L.; Skrydstrup, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9091–9094. c) Dialer, H.; Steglich, W.; Beck, W. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4855–4861. d) Schumann, S.; Zeitler, K.; Jäger, M.; Polborn, K.; Steglich, W. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4187–4195.

²² a) Saavedra, C. J.; Boto, A.; Hernández, R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3788–3791. b) Saavedra, C. J.; Hernández, D.; Boto, A. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 599–607.

²³ Romero-Estudillo, I.; Boto, A., *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5778–5781.

²⁴ a) Romero-Estudillo, I.; Saavedra, C.; Boto, A.; Alvarez, E. *Biopolymers (Pept Sci)* **2015**, *104*, 650–662. b) Boto, A.; Gallardo, J. A.; Hernández, D.; Hernández, R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7260–7269. c) Boto, A.; Gallardo, J. A.; Hernández, R.; Ledo, F.; Muñoz, A.; Murguía, J. R.; Menacho-Márquez, M.; Orjales, A.; Saavedra, C. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6073–6077.

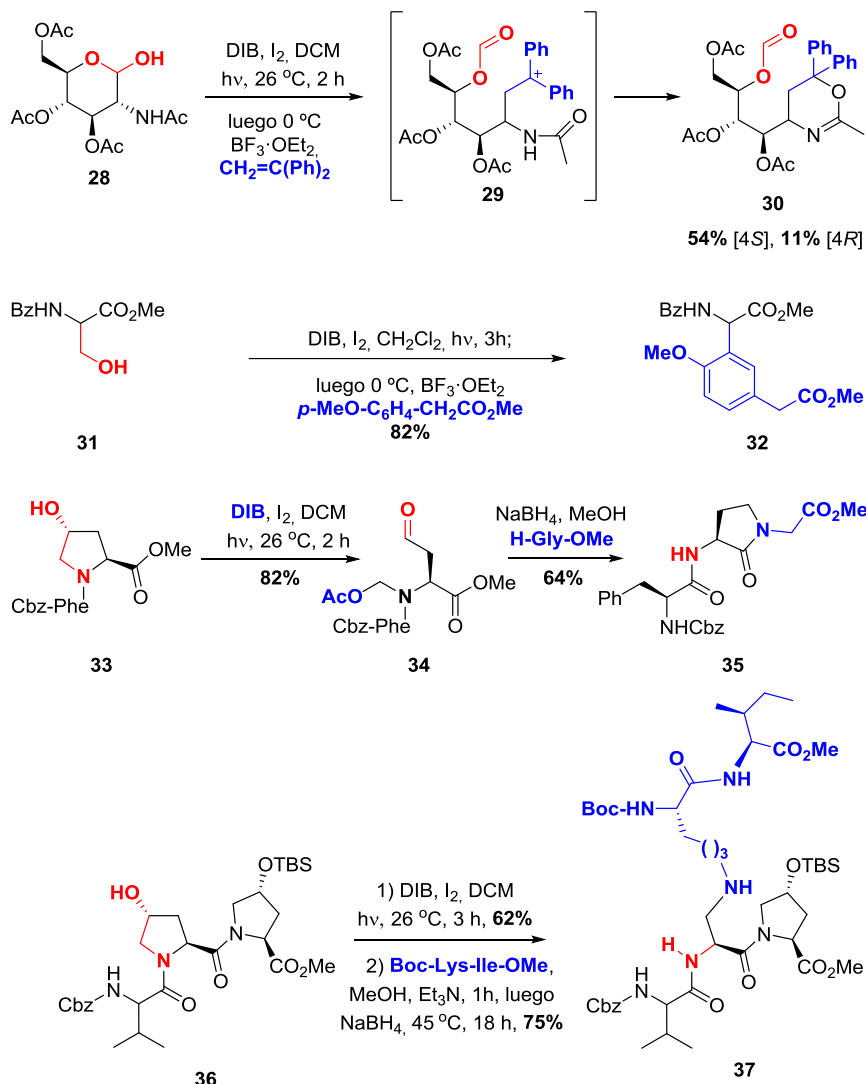
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Introducción



Esquema 9. Precedentes de procesos de escisión radicalaria oxidativa de radicales alcoxilo

Por su parte, la transformación **33**→**34** utiliza la L-hidroxiprolina como “unidad modificable”.^{23,25} La escisión de este aminoácido transcurre a través del enlace 4–5, de forma que el C-radical inicial es estabilizado por la función nitrogenada. La oxidación del mismo a un ion iminio y la reacción de este con iones acetato del reactivo generan el *N,O*-acetal **34**, que conserva la estereoquímica de la unidad original. El producto **34** puede a su vez ser transformado fácilmente en otros aminoácidos; en el ejemplo **34**→**35** se realiza una aminación reductiva que genera unidades Agl (α -amino gamma-lactamas), muy usadas para introducir rigidez en las cadenas peptídicas y modular así la bioactividad de las mismas.²⁵

Estos versátiles procesos de escisión radicalaria oxidativa de unidades de hidroxiprolina permiten realizar la modificación selectiva de distintas posiciones de la cadena peptídica, incluso de posiciones internas, como muestra la transformación **36**→**37**. En primer lugar, se realiza el proceso secuencial de escisión radicalaria–oxidación–adición de acetato, para dar lugar a un intermedio similar al del ejemplo anterior. Este intermedio experimenta una aminación reductiva con el péptido Boc-Lys-Ile-OMe, para generar el péptido ramificado **37**. Estos péptidos ramificados a menudo permiten interacciones múltiples con dianas biológicas, por lo que son de interés en química médica.²⁵

En esta tesis se estudiarán distintos procesos secuenciales de escisión radicalaria–oxidación–adición de nucleófilos (o cicloadiciones), usando como sustratos de partida alcoholes o ácidos. La optimización de las condiciones de activación de estos procesos de escisión se realizó al principio de esta tesis y se ha publicado, por lo que se incluye al final de esta introducción como un Anexo.²⁶

²⁵ Romero-Estudillo, I.; Boto, A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9379–9391 y referencias citadas allí.

²⁶ Carro, C.; Romero, I.; Boto, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 373–380.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

ANEXO A LA INTRODUCCIÓN

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19



DOI: 10.1002/ejoc.201601034



Microwaves in Organic Synthesis

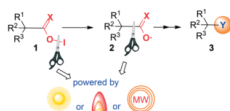
Microwave versus Conventional Light Activation of O-Radical Scission Processes

Carmen Carro,^{[a][†]} Iván Romero,^{[a][††]} and Alicia Boto^{*[a]}

Abstract: Domino or sequential processes initiated by cleavage of O radicals has led to the conversion of low-cost, readily available substrates into high-profit products. The optimization of these processes by using different activation sources (irradiation with visible light, microwaves, and conventional heating) is described herein, as well as their application to the conversion of carbohydrates, amino acids, peptides, and terpenes into valuable derivatives.

Introduction

In recent years, our group has reported different domino or sequential processes for the direct conversion of readily available amino acids, hydroxy amines, and carbohydrates into a diversity of products, such as amino acid or nucleoside analogues and alkaloid precursors.^[1] The initial step is the transformation of an alcohol, acetal, or carboxylic acid (R-OH) into a hypolodite **1** (R-OI; Scheme 1).^[1,2] The subsequent homolytic cleavage of the O-I bond generates an O radical, **2**, which can undergo β scission to afford the final product **3**.^[1-3]



Scheme 1. One-pot oxidative radical scission processes.

The conversion of the R-OH substrate into the hypolodite R-OI is carried out by treatment with (diacetoxyiodo)benzene (DIB) and iodine.^[1-3] The scission energy of the O-I bond is about 44 kcal/mol, which can be achieved by irradiation with visible light (35–70 kcal/mol) from sunlight or lamps.^[4] Although the procedure works well in the laboratory, the use of light in larger reactors could pose problems that complicate the scale-up of the processes.

[a] Instituto de Productos Naturales y Agrobiología CSIC, Avda. Astrofísico Fco. Sánchez 3, 38206 La Laguna, Tenerife, Spain
 E-mail: alicia@ipna.csic.es
 www.ipna.csic.es/ter/depto/spsn/sfcb

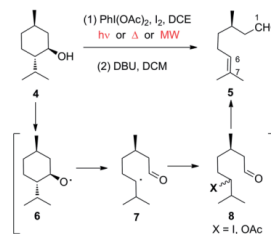
[†] Current address: BIOSIGMA SL, c/ A. Domínguez Alfonso 16, 38003-S/C Tenerife, Spain
 [††] Current address: Centro de Investigaciones Químicas-ICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Mexico

Supporting information and ORCID(s) from the author(s) for this article are available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/ejoc.201601034>.

A suitable alternative could be the use of heating, either by conventional methods or by microwave irradiation.^[5] In recent years, the utility of microwaves to activate many chemical processes, from sp^2 - sp^2 couplings to aldol condensations, has been highlighted.^[5,6] Although in most organic reactions their effect is purely thermal,^[5,6] microwaves present advantages over traditional heating such as reaching the desired temperature in a very short time, easy control of the reaction conditions, and short reaction times. We wondered whether microwave irradiation could offer advantages over traditional heating or light in these radical scission processes, from an operational standpoint. We report herein a comparison of these activation sources, as well as their application to the conversion of low-cost, readily available substrates (carbohydrates, amino acids, peptides, and terpenes) into high-profit products.

Results and Discussion

The first studies were dedicated to the scission of O radicals derived from terpenes. Inexpensive (-)-menthol (**4**; Scheme 2) was used as substrate, because its fragmentation would likely afford the valuable aldehyde (R)-(+)-citronellal (**5**).^[7]



Scheme 2. Radical scission processes with terpenes (menthol).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

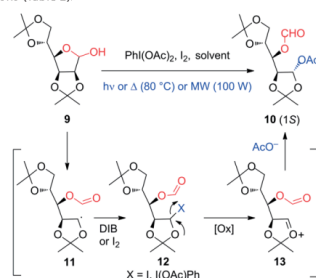
In this reaction, three activation sources were compared: Visible light at 26 °C and conventional and microwave heating both at 80 °C. In the three cases, a complex product mixture was initially formed (conversion **4** → **8**). The mixture presumably consisted mainly of diastereomeric scission products **8**, but could also contain products from side-reactions such as hydrogen abstraction or oxidation.^{2,3} To clarify this point, the reaction mixture was treated with base, and **5** was isolated as the main product by elimination from the scission products **8**. Interestingly, the three activation sources afforded similar yields (47–55 %; Table 1); the variations probably resulted from the high volatility of the product.⁸ However, the reaction time was drastically reduced with microwave or conventional heating.

Table 1. Radical scission of (-)-menthol (**4**).

Entry	Activation conditions ^[a]	t [min]	Yield of 5 ^[b] [%]
1	hv (visible), 26 °C	150	47
2	MW (100 W), 80 °C	15	48
3	80 °C	15	55

[a] Substrate **4** (0.2 mmol), PhI(OAc)₂ (1.5 equiv.), I₂ (0.5 equiv.), 1,2-dichloroethane (DCE), time t, followed by workup; the residue was treated with 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), CH₂Cl₂, 3 h. [b] Yields for products purified by chromatography.

The process was then applied to the scission of O radicals derived from carbohydrates, as shown by the stereoselective conversion of commercial mannose derivative **9** (Scheme 3) into the acetal **10**.⁹ The scission afforded the C radical, **11**, stabilized by the α-oxygen function, precursor of the unstable intermediate **12**, the halogenated group X of which was readily extruded to give the oxycarbenium ion **13**. Finally, this ion reacted with acetate ions from DIB to give the acetal **10**. The direct conversion **9** → **10** was carried out under different conditions (Table 2).



Scheme 3. One-pot oxidative radical scission of carbohydrate substrate **9**.

By using the same solvent (DCE) and quantities of reagent (Table 2, Entries 1, 2, and 5), and carrying out the reaction until the disappearance of substrate **9**, the three methods of activation gave similar yields (74–78 %). However, with microwaves (Entry 2), the reaction was completed in 15 min and with con-

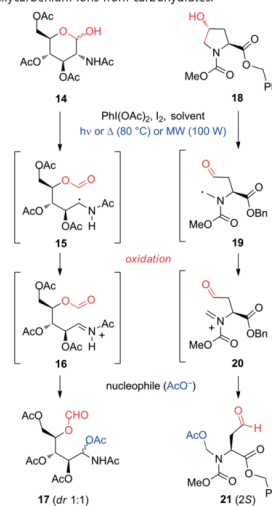
Table 2. One-pot oxidative radical scission of substrate **9** to give product **10**.

Entry	DIB/I ₂ [equiv.]	Solvent	Energy source	t [min]	Yield of 10 [%] ^[a]
1	1.5/0.5	DCE	hv (visible), 26 °C	150	74
2	1.5/0.5	DCE	MW (100 W), 80 °C	15	77
3	1.5/0.5	MeCN	MW (100 W), 70 °C	15	79
4	1.5/0.3	DCE	MW (100 W), 80 °C	15	53
5	1.5/0.5	DCE	80 °C	30	78

[a] Yields for products purified by chromatography.

ventional heating (Entry 5) in 30 min, in contrast to the reaction with visible-light activation, which took 150 min (Entry 1). The effect of solvent and reagent amount was also studied by using microwave irradiation. When the apolar solvent DCE was replaced by polar MeCN (Entries 2 and 3), the results were similar. However, when the amount of iodine was reduced from 0.5 to 0.3 equiv. (Entries 2 and 4), the yield decreased considerably.

The sequential process was then studied with 2-amino sugars and β-hydroxyamines (conversions **14** → **17** and **18** → **21**; Scheme 4). In these cases the scission generated a C radical stabilized by a nitrogen function (such as intermediates **15** and **19**), which underwent oxidation to an acyliminium ion (i.e., **16** and **20**). The mechanism is similar to that for the formation of the oxycarbenium ions from carbohydrates.^{1b,1c,10}



Scheme 4. One-pot oxidative radical scission of β-hydroxy amines.

Once formed, the acyliminium ion reacted with acetate ions to afford N,O-acetals **17** and **21**. The formation of N,O-acetals

Anexo a la Introducción



is particularly interesting, because their reduction can afford *N*-alkyl compounds; the reduction of compound **19** gives a valuable *N*-methylhomoserine lactone.^[1b]

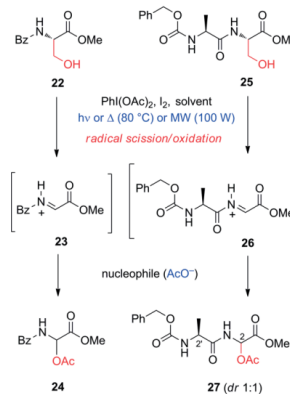
The transformations **14** → **17** and **18** → **21** were studied under different conditions (Table 3). In the case of the 2-amino sugar **14**, the optimized reagent and solvent conditions were used with visible light (Entry 1), microwaves (Entries 3 and 4), and conventional heating (Entry 6). The reactions were carried out until the disappearance of the starting material. Microwave and conventional heating gave similar yields (91 and 86 %, respectively), and superior to the yield obtained with visible light (69 %). In addition, the reaction proceeded in only 30 min with microwave and conventional heating, whereas the reaction time with visible light was 150 min. In the case of microwave heating, the yields at different times were compared (Entries 3 and 4); the optimum yield was obtained after 30 min (91 %), but after 15 min a good result was still obtained (79 %).

In an attempt to increase the yield of the reaction activated by visible light, the reagent amounts were increased (Entries 1 and 2), but the results were similar. However, when the amounts of iodine were reduced (Entries 4 and 5 with MW), the yields dropped significantly.

In the case of *L*-hydroxyproline substrate **18**, good yields were obtained with the three activation sources (77–81 %; Entries 7–9), but again, with microwave or conventional heating, the reaction times were significantly reduced (Entries 8 and 9). *L*-Hydroxyproline was recently introduced as a versatile “customizable unit” in the site-selective modification of peptides,^[1b] and thus these results are particularly interesting.

Another “customizable unit” in peptide chemistry is serine,^[1a,2d] because its hydroxymethyl group can be cleaved and replaced by other chains. Scheme 5 shows the fragmentation of the serine derivative **22**; the glycol cation intermediate **23** was initially generated, which was trapped by acetate ions from the reagent to give the final product **24**.^[1c,11] The scission of the serine customizable units in peptides can be challenging, because side-reactions such as hydrogen abstraction or oxidation could take place. Nevertheless, the scission of dipeptide **25**^[12] via the glycol cation **26** proceeded to give mainly the desired scission product **27** as a diastereomeric mixture.

Again, the activation with visible light was compared with the activation with microwave and conventional heating



Scheme 5. One-pot oxidative radical scission of serine derivatives **22** and **25**.

(Table 4). In the case of the conversion **22** → **24**, the optimized reagent and solvent conditions under irradiation with visible light for 3 h (Entry 1) afforded the (acetoxyl)glycine derivative **24** in very good yield. The reaction with microwave irradiation (Entry 2) gave a similar yield in a shorter time (15 min). When conventional heating (80 °C) was used (Entry 3), the results were similar to the reaction with microwave irradiation.

In the case of the conversion **25** → **27**, the best results were obtained with microwave (Entry 5) and conventional heating (Entry 6). The reaction was not allowed to proceed until completion to minimize the formation of side-products; good yields with respect to the transformed starting material (71–78 %) were obtained.

The cleavage of amino acids by oxidative radical decarboxylation using different activation sources was studied next. Decarboxylation of the simple proline derivative **28** (Scheme 6)

Table 3. One-pot oxidative radical scission of β-hydroxy amines.

Entry	Substrate	DIBAL ^[a] [equiv.]	Energy source	t [min]	Yield of product ^[b] [%]
1	14	1.5/0.5	hv (visible), 26 °C	150	17 (69, dr 1:1)
2	14	2.0/1.0	hv, 26 °C	150	17 (72)
3	14	1.5/0.5	MW (100 W), 80 °C	15	17 (79)
4	14	1.5/0.5	MW (100 W), 80 °C	30	17 (91)
5	14	1.5/0.3	MW (100 W), 80 °C	30	17 (52)
6	14	1.5/0.5	80 °C	30	17 (86)
7	18	1.5/0.5	hv, 26 °C	120	21 (81)
8	18	1.5/0.5	MW (100 W), 80 °C	15	21 (77)
9	18	1.5/0.5	80 °C	15	21 (79)

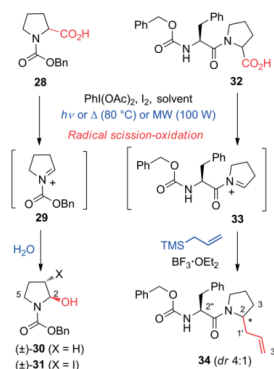
[a] Reactions in DCE. [b] Yields for products purified by chromatography.

Table 4. One-pot oxidative radical scission of serine derivatives.

Entry	Substrate	Energy source ^[a]	t [min]	Yield of product ^[b] [%]
1	22	hr (visible), 26 °C	180	24 (8/9)
2	22	MW (100 W), 80 °C	15	24 (8/7)
3	22	80 °C	15	24 (8/4)
4	25	hr (visible), 26 °C	60	27 (3/8)
5	25	MW (100 W), 80 °C	15	27 (5/3), 25 (3/4)
6	25	80 °C	15	27 (5/0), 25 (3/1)

[a] Reactions in 1,2-dichloroethane with a substrate/DIB/iodine ratio of 1.0:1.5:0.5. [b] Yields of products purified by chromatography. [c] Yields of products with respect to the transformed starting material.

afforded iminium intermediate **29**, which presumably gave an unstable 2-acetoxypyrrolidine that was transformed into the 2-hydroxypyrrolidine **30** during aqueous workup.^[13] The iodinated **31** was also obtained as a minor product as a result of the isomerization of the iminium intermediate **29** to an enecarbamate and β -iodination.^[14]



Scheme 6. One-pot oxidative radical decarboxylation of proline derivatives.

This iodination process was previously observed in the decarboxylation of proline carbamates,^[14] and was favored in polar aprotic solvents and with excess iodine. As shown in Table 5 (Entries 1–3), although a nonpolar solvent (DCE) and a substoichiometric amount of iodine were used, the iodinated product **31** was obtained in all the cases. Longer reaction times favored iodination, which may explain the higher yields of iodopyrrolidine **31** and the lower yields of non-halogenated product **30** with visible-light irradiation (Table 5, Entry 1) compared with the reactions carried out under microwave or conventional heating (Entries 2 and 3). Again, the reaction times were considerably reduced with the new activation sources (10 min; Entries 2 and 3).

Eur. J. Org. Chem. 2017, 373–380

www.eurjoc.org

376

© 2017 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Table 5. One-pot oxidative radical decarboxylation of proline derivatives.

Entry	Substrate	Energy source ^[a]	t [min]	Yield of product ^[b] [%]
1	28	hr, 26 °C	90	30 (5/6), 31 (1/4)
2	28	MW (100 W), 80 °C	10	30 (7/6), 31 (7/7)
3	28	80 °C	10	30 (8/2), 31 (3/3)
4	32	hr, 26 °C ^[c]	90	34 (6/6) ^[d]
5	32	MW (100 W), 80 °C ^[c]	15	34 (7/1) ^[d]
6	32	80 °C ^[c]	15	34 (7/8) ^[d]

[a] Reactions in DCE with a substrate/DIB/iodine ratio of 1.0:1.5:0.5. [b] Yields of products purified by chromatography. [c] After the scission step, the reaction mixture was cooled to 0 °C, allyl-TMS (3 equiv) and BF₃·OEt₂ (2 equiv) were added, and the mixture was stirred for 3 h. [d] Yields after the addition of the C nucleophile.

As shown in the next example, proline amides are less prone to iodination. Interestingly, in the scission of the dipeptide model **32**,^[15] the cationic intermediate **33** was trapped by C nucleophiles to give the 2-allylpyrrolidine derivative **34**. This example highlights the fact that the selective modification of the C-terminal residues in peptides can afford interesting derivatives; for example, the allyl group in compound **34** can be used to link two peptide chains by olefin metathesis.^[16]

As shown in Table 5, the best results for the one-pot decarboxylation/allylation process were obtained by using microwave irradiation (Entry 5; 71 %) and conventional heating (Entry 6; 78 %) for the scission step. The reaction times for scission were also reduced with the new activation sources (15 min).

The scale-up of the reactions was studied with carbohydrate and amino acid derivatives, namely the *N*-acetylglucosamine **14** and the serine ester **22**. The reactions proceeded in good yields to give compounds **17** and **24** (71 and 84 %, respectively), allowing the ready preparation of 300–600 mg of these compounds. Moreover, because the microwave-activated reaction is fast, it is possible to prepare several batches in a short time and then to carry out a combined purification. The use of continuous-flow microwave equipment could further enhance the applications of this methodology.^[17]

Conclusions

Low-cost substrates such as terpenes, carbohydrates, and amino acid derivatives have been converted into high-profit products by using metal-free sequential processes initiated by

Anexo a la Introducción



O-radical scissions. The classical activation source, visible-light irradiation (at room temperature), was successfully replaced by microwaves or conventional heating, which provided similar or superior yields and shorter reaction times. The similar results obtained with microwave and conventional heating suggest that microwaves do not have specific effects but a thermic effect. The scale-up of the reaction with glucosamine and serine derivatives proceeded in good yields. Therefore, although comparisons between light and other activation sources should be taken with caution, the current results suggest that from a production and operational standpoint, microwave and conventional heating could be excellent alternatives to visible-light irradiation, facilitating the scale-up of the process using conventional reactors.

Experimental Section

General Methods: Microwave experiments were carried out in a CEM Discover System (100 W at 80 °C). Visible-light irradiation was performed with an 80 W tungsten-filament lamp at 26 °C. All reactions involving air- or moisture-sensitive materials were carried out under nitrogen. Merck silica gel 60 PF₂₅₄ and 60 (0.063–0.2 mm) were used for preparative TLC and column chromatography, respectively. For product characterization, optical rotations were measured at the sodium line at ambient temperature (26 °C) in CHCl₃ solutions by using a Perkin-Elmer 241 Plus polarimeter. Melting points were determined with a hot-stage apparatus (Bibby Stuart SMP10). NMR spectra were recorded with a Bruker Avance II instrument at 500 MHz for ¹H and 125.7 MHz for ¹³C in the presence of TMS as internal standard, unless otherwise stated. Mass spectra were recorded at 70 eV with a Vg-Micromass Zab2F spectrometer, and the elemental analyses were carried out with a Fisons CHNS/O analyzer, model EA 1108.

Method A (Irradiation with Visible Light): A solution of the substrate (0.2 mmol) in dry solvent (3 mL) was treated with (diacetoxyiodo)benzene (97 mg, 0.3 mmol) and iodine (25 mg, 0.10 mmol) under irradiation with visible light (80 W tungsten-filament lamp) at 26 °C for the time given in Tables 1–5. The reaction mixture was then poured into 10 % aqueous Na₂S₂O₅ and extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate, filtered, and then the solvent was evaporated under vacuum. The residue was purified by column or rotatory chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc) to give the scission products.

Method B (Microwave Irradiation): A solution of the substrate (0.2 mmol) in dry solvent (3 mL) was treated with (diacetoxyiodo)benzene (97 mg, 0.3 mmol) and iodine (25 mg, 0.10 mmol) in a sealed microwave tube in the dark. The reaction mixture was heated at 80 °C and irradiated with microwaves (100 W) for the time given in Tables 1–5. After the usual workup, the residue was purified as described in Method A to give the scission products.

Method C (Conventional Heating): (Diacetoxyiodo)benzene (97 mg, 0.3 mmol) was added to a solution of the substrate (0.2 mmol) in dry solvent (3 mL) in a flask attached to a condenser, and the mixture was heated to 80 °C before iodine (25 mg, 0.10 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at 80 °C for the time given in Tables 1–5. After the usual workup, the residue was purified as described in Method A to give the scission products.

(R)-Citronellal (5):²⁷ Table 1, Entry 1: A solution of (–)-menthol (**4**; 32 mg, 0.2 mmol) in dry dichloromethane (3 mL) was treated according to Method A during 150 min. After the usual workup, the

residue was dissolved in dry CH₂Cl₂ (2 mL), and DBU (0.02 mL) was added. The solution was stirred at 26 °C for 3 h and then poured into 5 % aqueous HCl and extracted with CH₂Cl₂. After the usual drying and concentration of the organic layer, the residue was purified by rotatory chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 95:5) to give the scission product **5** (14 mg, 47 %). Table 1, Entry 2: A solution of (–)-menthol (**4**; 32 mg, 0.2 mmol) in dry dichloromethane (3 mL) was treated according to Method B during 15 min. After the usual workup, the residue was dissolved in dry CH₂Cl₂ (2 mL) and treated with DBU (0.02 mL) according to the previous procedure. After workup and product purification, the scission product **5** (15 mg, 48 %) was obtained. Table 1, Entry 3: A solution of (–)-menthol (**4**; 32 mg, 0.2 mmol) in dry dichloromethane (3 mL) was treated according to Method C during 15 min. After the usual workup, the residue was dissolved in dry CH₂Cl₂ (2 mL) and treated with DBU (0.02 mL) according to the previous procedure. After workup and product purification, (R)-citronellal (**5**; 17 mg, 55 %) was obtained.²⁷

(1S)-5-[(R)-[(R)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl](formyloxy)methyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl Acetate (10): Table 2, Entry 1: A solution of 2,3,5,6-di-O-isopropylidene-α-D-mannofuranose (**9**; 50 mg, 0.2 mmol) in 1,2-dichloroethane (3 mL) was treated according to Method A during 150 min. After the usual workup, the residue was purified by rotatory chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 80:20) to give the scission product **10** (47 mg, 74 %). Table 2, Entry 2: A solution of substrate **9** (50 mg, 0.2 mmol) in 1,2-dichloroethane (3 mL) was treated according to Method B during 15 min. After the usual workup, the residue was purified according to the previous procedure to afford the scission product **10** (49 mg, 77 %). Table 2, Entry 3: A solution of substrate **9** (50 mg, 0.2 mmol) in dry MeCN (3 mL) was treated according to Method B during 15 min. After the usual workup, the residue was purified according to the previous procedure to afford the scission product **10** (50 mg, 79 %). Table 2, Entry 4: A solution of substrate **9** (50 mg, 0.2 mmol) in dry DCE (3 mL) was treated with (diacetoxyiodo)benzene (97 mg, 0.3 mmol) and iodine (15 mg, 0.06 mmol) and was irradiated according to Method B during 15 min. After the usual workup, the residue was purified according to the previous procedure to afford the scission product **10** (34 mg, 53 %). Table 2, Entry 5: A solution of 2,3,5,6-di-O-isopropylidene-α-D-mannofuranose (**9**; 50 mg, 0.2 mmol) in 1,2-dichloroethane (3 mL) was treated according to Method C during 30 min. After the usual workup, the residue was purified according to the previous procedure to afford the scission product **10** (49.6 mg, 78 %) as a colorless oil. [α]_D²⁰ = –40.1 (c = 0.007, CHCl₃). IR (CHCl₃): ν = 3026, 2989, 2939, 1733 cm^{–1}. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 26 °C): δ = 1.36 (s, 3 H, Me), 1.41 (s, 3 H, Me), 1.50 (s, 6 H, 2 Me), 2.09 (s, 3 H, Me), 3.87 (dd, J = 6.0, 8.8 Hz, 1 H, 5-H), 4.06 (dd, J = 6.3, 8.8 Hz, 1 H, 5-H), 4.27 (ddd, J = 6.0, 6.0, 6.2 Hz, 1 H, 4-H), 4.48 (dd, J = 2.5, 3.2 Hz, 1 H, 2-H), 5.28 (dd, J = 3.3, 6.2 Hz, 1 H, 3-H), 6.12 (d, J = 2.2 Hz, 1 H, 1-H), 8.16 (s, 1 H, CHO) ppm. ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 26 °C): δ = 21.0 (CH₃), 25.2 (CH₃), 26.4 (CH₃), 26.7 (CH₃), 27.0 (CH₃), 66.2 (CH₂), 71.1 (CH), 74.1 (CH), 81.3 (CH), 96.7 (CH), 109.7 (C), 113.6 (C), 159.9 (CH), 170.0 (C, Ac) ppm. MS (EI, 70 eV): m/z (%) = 303 (26) [M – CH₃]⁺, 201 (12) [M – OCHO – C₄H₉O]⁺, 101 (100) [C₅H₉O]⁺. HRMS: calcd. for C₁₃H₁₉O₅ 303.1080; found 303.1074; calcd. for C₅H₉O₂ 101.0603; found 101.0605. C₁₄H₂₂O₈ (318.32): calcd. C 52.82, H 6.97; found C 52.67, H 7.00.

(2S,3R,4R)-1-Acetamido-1,2,3,5-tetraacetoxy-4-(formyloxy)pentane (17): Table 3, Entry 1: A solution of 2-acetamido-2-deoxy-3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucopyranose (**14**; 69 mg, 0.2 mmol) in 1,2-dichloroethane (3 mL) was treated according to Method A during 150 min. After the usual workup, the residue was purified by rotatory chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 30:70) to give

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19



the diastereomeric acetates **17a** (30 mg, 37 %) and **17b** (26 mg, 32 %; 69 % global yield). Table 3, Entry 2: A solution of substrate **14** (69 mg, 0.2 mmol) in 1,2-dichloroethane (3 mL) was treated as in Entry 1 but with different amounts of DIB (130 mg, 0.4 mmol) and iodine (50 mg, 0.2 mmol). The usual workup and purification afforded the diastereomeric acetates **17a** (32 mg, 39 %) and **17b** (31 mg, 33 %; 72 % global yield). Table 3, Entry 3: A solution of substrate **14** (69 mg, 0.2 mmol) in 1,2-dichloroethane (3 mL) was treated according to Method B during 15 min. After the usual workup, the residue was purified as before to give the diastereomeric acetates **17a** (33 mg, 41 %) and **17b** (31 mg, 38 %; 79 % global yield). Table 3, Entry 4: The reaction was performed as in Entry 3, but by using a longer reaction time (30 min). After the usual workup, the residue was purified as before to give the diastereomeric acetates **17a** (37 mg, 46 %) and **17b** (36 mg, 45 %; 91 % global yield). Table 3, Entry 5: The reaction was performed as in Entry 4, but with less iodine (15 mg, 0.06 mmol). After stirring for 30 min, the usual workup and purification afforded the diastereomeric acetates **17a** (20 mg, 25 %) and **17b** (21 mg, 27 %; 52 % global yield). Table 3, Entry 6: A solution of substrate **14** (69 mg, 0.2 mmol) was treated according to Method C during 30 min. The usual workup and purification afforded the diastereomeric acetates **17a** (36 mg, 44 %) and **17b** (34 mg, 42 %; 86 % global yield).

Compound 17a: Colorless oil, $[\alpha]_D^{25} = +21.1$ ($c = 0.007$, CHCl_3). IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3672, 3431, 3368, 3026, 1738, 1699 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 26 °C): $\delta = 1.98$ (s, 3 H, Ac), 2.00 (s, 3 H, Ac), 2.06 (s, 3 H, Ac), 2.10 (s, 3 H, Ac), 2.14 (s, 3 H, Ac), 4.08 (dd, $J = 6.3, 12.6 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H_a), 4.29 (dd, $J = 2.8, 12.6 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H_b), 5.30 (m, 1 H, 4-H), 5.46 (dd, $J = 2.8, 7.9 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 5.60 (dd, $J = 2.8, 8.2 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 6.36 (dd, $J = 8.4, 10.2 \text{ Hz}$, 1 H, 1-H), 7.01 (d, $J = 10.4 \text{ Hz}$, 1 H, NH), 8.01 (s, 1 H, CHO) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3 , 26 °C): $\delta = 20.5$ (CH_3), 20.5 (CH_3), 20.5 (CH_3), 20.8 (CH_3), 23.0 (CH_3), 61.7 (CH_2), 67.8 (CH), 68.0 (CH), 69.4 (CH), 73.8 (CH), 159.6 (CH), 169.7 (C), 169.8 (C), 169.9 (C), 170.0 (C), 170.4 (C) ppm. MS (EI, 70 eV): $m/z = 243$ (9) [M + H - 2 OAc - OCHO]⁺, 183 (29) [M - 3 OAc - OCHO]⁺, 156 (100) [M - C₅H₇O₄ - 2 OAc]⁺, 143 (69) [M - C₈H₁₁O₆ - OAc]⁺, 114 (84) [M - H - OAc - CHO - C₈H₁₃NO₂]⁺. HRMS: calcd. for C₁₁H₁₇NO₅ 243.1107; found 243.1107; calcd. for C₇H₉NO₃ 156.0661; found 156.0659. C₁₆H₂₃NO₁₁ (405.36); calcd. C 47.41, H 5.72, N 3.46; found C 47.75, H 5.79, N 3.28.

Compound 17b: Colorless oil, $[\alpha]_D^{25} = +36.8$ ($c = 0.007$, CHCl_3). IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3617, 3431, 3018, 2973, 2895, 1740, 1701 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 26 °C): $\delta = 2.00$ (s, 3 H, Ac), 2.02 (s, 3 H, Ac), 2.07 (s, 3 H, Ac), 2.11 (s, 3 H, Ac), 2.14 (s, 3 H, Ac), 4.15 (dd, $J = 5.8, 12.4 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H_a), 4.27 (dd, $J = 3.0, 12.4 \text{ Hz}$, 1 H, 5-H_b), 5.31 (m, 1 H, 4-H), 5.38 (dd, $J = 3.4, 6.6 \text{ Hz}$, 1 H, 2-H), 5.42 (dd, $J = 3.2, 7.9 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H), 6.41 (br. d, $J = 10.1 \text{ Hz}$, NH), 6.55 (dd, $J = 6.6, 10.1 \text{ Hz}$, 1 H, 1-H), 8.00 (s, 1 H, CHO) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3 , 26 °C): $\delta = 20.5$ (CH_3), 20.6 (CH_3), 20.6 (CH_3), 20.7 (CH_3), 23.2 (CH_3), 61.5 (CH_2), 67.5 (CH), 67.8 (CH), 69.4 (CH), 72.1 (CH), 159.3 (CH), 168.9 (C), 169.4 (C), 169.9 (C), 170.3 (C), 170.4 (C) ppm. MS (EI, 70 eV): $m/z = 243$ (14) [M - OAc - NHAc - OCHO]⁺, 183 (43) [M - 3 OAc - OCHO]⁺, 156 (100) [M - C₅H₇O₄ - 2 OAc]⁺, 143 (81) [M - C₈H₁₁O₆ - OAc]⁺, 114 (95) [M - H - OAc - CHO - C₈H₁₃NO₂]⁺, 101 (99) [M - H - CHO - C₁₁H₁₉NO₂]⁺. HRMS: calcd. for C₁₁H₁₇O₅ 243.0869; found 243.0869; calcd. for C₇H₉NO₃ 156.0661; found 156.0653. C₁₆H₂₃NO₁₁ (405.36); calcd. C 47.41, H 5.72, N 3.46; found C 47.25, H 5.95, N 3.76.

Scale-Up of the Reaction (MW): A solution of glucosamine derivative **14** (346 mg, 1.0 mmol) in 1,2-dichloroethane (7 mL) was treated with (diacetyloxydolo)benzene (485 mg, 1.5 mmol) and iodine (127 mg, 0.5 mmol) according to Method B (MW) at 80 °C for

15 min. It was then allowed to cool to room temperature, poured into sodium thiosulfate solution, and extracted with dichloromethane. A second batch was prepared in the same way (15 min) and, after the usual workup, the two organic layers were combined and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 30:70) to give the diastereomeric acetates **17a** (299 mg, 37 %) and **17b** (274 mg, 34 %; 573 mg, 71 % global yield).

Benzyl N-(Acetoxymethyl)-N-(methoxycarbonyl)-4-oxo-L-homalanine (21): Table 3, Entry 7: A solution of MeO₂C-Hyp-OBn (**18**; 56 mg, 0.2 mmol) in 1,2-dichloroethane (3 mL) was treated according to Method A during 120 min. After the usual workup, the residue was purified by rotary chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 85:15) to give the acetate **21** (55 mg, 81 %). Table 3, Entry 8: A solution of MeO₂C-Hyp-OBn (**18**; 56 mg, 0.2 mmol) in 1,2-dichloroethane (3 mL) was treated according to Method B during 15 min. After the usual workup, the residue was purified as before to give the acetate **21** (52 mg, 77 %). Table 3, Entry 9: A solution of MeO₂C-Hyp-OBn (**18**; 56 mg, 0.2 mmol) in 1,2-dichloroethane (3 mL) was treated according to Method C during 15 min. After the usual workup, the residue was purified as before to give the acetate **21** (53 mg, 79 %) as an oil. IR (CHCl_3): $\tilde{\nu} = 3024, 1727, 1480, 1447, 1203 \text{ cm}^{-1}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 26 °C, 1:1 rotamer mixture): $\delta = 1.88/1.92$ (s, 3 H, Me), 2.97/3.18 [dd, $J = 8.6, 23 \text{ Hz}$ /dd, $J = 10.1, 23 \text{ Hz}$, 1 H, 3-H_a], 3.39/3.40 [dd, $J = 5.7, 23 \text{ Hz}$ /m, 1 H, 3-H_b], 3.54/3.75 (s, 3 H, OMe), 4.90/4.97 (m/m, 1 H, 2-H), 5.13 (d, $J = 15.9 \text{ Hz}$, 1 H, OCH₂Ph), 5.17 (d, $J = 15.8 \text{ Hz}$, 1 H, OCH₂Ph), 5.38/5.49 [d, $J = 14.3 \text{ Hz}$ /d, $J = 14 \text{ Hz}$, 1 H, OCH₂N], 5.43/5.51 (d, $J = 15.5 \text{ Hz}$ /d, $J = 15 \text{ Hz}$, 1 H, OCH₂N), 7.28–7.52 (m, 5 H, Ar), 9.77 (s, 1 H, CHO) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3 , 26 °C): $\delta = 20.6$ (CH_3), 44.5/45.2 (CH_2), 53.2/53.4 (CH_2), 55.6/56.2 (CH), 67.6 (CH_2), 72.4/73.0 (CH_2), 128.1 (2 CH), 128.4 (CH), 128.6 (2 CH), 135.3 (C), 155.6 (C), 169.6/170.8 (C), 198.0/198.6 (C) ppm. MS (EI, 70 eV): $m/z = 278$ (1) [M + H - OCOMe]⁺, 250 (1) [M + H - OCOMe - CO]⁺, 249 (5) [M - OCOMe - CO]⁺, 142 (78) [CH₂=N(CO₂Me)-CH=CH-CHO]⁺, 91 (100) [PhCH₂]⁺ ppm. HRMS: calcd. for C₁₄H₁₉NO₅ 278.1028; found 278.1029; calcd. for C₁₃H₁₉NO₄ 250.1079; found 250.1088; calcd. for C₁₃H₁₉NO₄ 249.1005; found 249.1011; calcd. for C₈H₉NO₃ 142.0504; found 142.0500; calcd. for C₇H₉ 91.0548; found 91.0552. C₁₆H₂₃NO₇ (337); calcd. C 56.97, H 5.68, N 4.15; found C 56.60, H 5.67, N 4.35.

Methyl 2-Acetoxy-2-benzamidoacetate (24):^{11a} Table 4, Entry 1: A solution of *N*-benzoylserine methyl ester (**22**; 45 mg, 0.2 mmol) in 1,2-dichloroethane (3 mL) was treated according to Method A during 180 min. After the usual workup, the residue was purified by rotary chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 80:20) to yield compound **24**^{11a} (45 mg, 89 %) as a white solid. Table 4, Entry 2: A solution of substrate **22** (45 mg, 0.2 mmol) in DCE (3 mL) was treated according to Method B during 15 min. Workup and purification as before afforded compound **24** (44 mg, 87 %). Table 4, Entry 3: A solution of substrate **22** (45 mg, 0.2 mmol) in DCE (3 mL) was treated according to Method C during 15 min. Workup and purification as before afforded compound **24** (42 mg, 84 %).

Scale-Up of the Reaction: Condition 1 (MW): A solution of *N*-benzoylserine methyl ester (**22**; 225 mg, 1.0 mmol) in 1,2-dichloroethane (7 mL) was treated with (diacetyloxydolo)benzene (485 mg, 1.5 mmol) and iodine (127 mg, 0.5 mmol) according to Method B (MW) at 80 °C for 15 min. The mixture was then allowed to cool to room temperature, poured into sodium thiosulfate solution, and extracted with dichloromethane. A second batch was prepared in the same way (15 min), and after the usual workup the two organic layers were combined and concentrated under vacuum. The residue was purified by column chromatography on silica gel (hexanes/

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19



EtOAc, 80:20) to give compound **24** (421 mg, 84 %). Condition 2 (conventional heating): A solution of *N*-benzoylserine methyl ester (**22**; 500 mg, 2.2 mmol) in 1,2-dichloroethane (15 mL) was placed in a flask attached to a condenser and treated with (diacetoxyiodo)benzene (1.08 g, 3.4 mmol). The reaction mixture was heated to 80 °C in the dark, and then iodine (285 mg, 1.1 mmol) was added. After stirring at 80 °C for 15 min, the mixture was cooled to room temperature, poured into sodium thiosulfate solution, and extracted and purified as before to yield compound **24** (386 mg, 69 %). The physical and NMR spectroscopic data of **24** matched those reported in the literature.¹¹⁴ White solid, m.p. 87–89 °C (EtOAc/*n*-hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 26 °C): δ = 2.11 (s, 3 H, Ac), 3.83 (s, 3 H, OMe), 6.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H, CHN), 7.45 (dd, *J* = 7.8, 7.9 Hz, 2 H, Ar), 7.54 (dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz, 1 H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H, NH), 7.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H, Ar) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃, 26 °C): δ = 20.6 (CH₃), 53.3 (CH₃), 72.7 (CH), 127.4 (2 CH), 128.6 (2 CH), 132.5 (CH), 166.7 (C), 167.3 (C), 170.4 (C) ppm.

Methyl 2-Acetoxy-N-(N-(benzyloxy)carbonyl)-L-alanylglycine (27): Table 4, Entry 4: A solution of dipeptide Cbz-Ala-Ser-OMe (**25**; 65 mg, 0.20 mmol) in dry 1,2-dichloroethane (3 mL) was treated according to Method A during 60 min. After the usual workup, the residue was purified by rotary chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 30:70) to yield compound **27** (27 mg, 38 %) as a white solid. Table 4, Entry 5: A solution of substrate **25** (65 mg, 0.2 mmol) in DCE (3 mL) was treated according to Method B during 15 min. The usual workup and purification yielded starting material (22 mg, 34 %) and compound **27** (37 mg, 53 %; yield with respect to transformed starting material 78 %). Table 4, Entry 6: A solution of substrate **25** (65 mg, 0.2 mmol) in DCE (3 mL) was treated according to Method C during 15 min. The usual workup and purification yielded the starting material **25** (20 mg, 31 %) and compound **27** (35 mg, 50 %; yield with respect to transformed starting material 71 %). White solid; m.p. 103–104 °C (*n*-hexane/EtOAc). IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ = 3427, 3319, 3022, 2955, 1753, 1705 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 70 °C, 1:1 diastereomer mixture): δ = 1.39/1.40 [d, *J* = 6.9 Hz/d, *J* = 6.9 Hz], 1 H, 2'-Me), 2.07/2.09 (s/s, 3 H, Ac), 3.78/3.80 (s/s, 3 H, OMe), 4.34 (m, 1 H, 2'-H), 5.11 (d, *J* = 13 Hz, 1 H, OCH₂Ph), 5.13 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H, OCH₂Ph), 5.37 (br. d, 1 H, NH), 6.39/6.40 (d, *J* = 6.1 Hz/d, *J* = 6.3 Hz, 1 H, OCHN), 7.26–7.38 (m, 5 H, Ar), 7.56/7.60 (br. d/br. d, 1 H, NH) ppm. ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃, 26 °C): δ = 1.39/1.40 [d, *J* = 6.9 Hz/d, *J* = 6.9 Hz], 1 H, 2'-Me), 2.07/2.09 (s/s, 3 H, Ac), 3.78/3.80 (s/s, 3 H, OMe), 4.34 (m, 1 H, 2'-H), 5.11 (d, *J* = 13 Hz, 1 H, OCH₂Ph), 5.13 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H, OCH₂Ph), 5.37 (br. d, 1 H, NH), 6.39 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H, OCH₂N), 6.40 (d, *J* = 6.3 Hz, 1 H, OCH₂N), 7.26–7.38 (m, 5 H, Ar), 7.56/7.60 (br. d, 1 H, NH) ppm. ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃, diastereomer mixture): δ = 18.1/18.3 (CH₃), 20.5 (CH₃), 50.4 (CH), 53.3 (CH₃), 67.2 (CH), 72.1 (CH), 128.1 (2 CH), 128.2 (CH), 128.5 (2 CH), 136.0 (C), 156.0 (C), 166.9 (C), 170.1 (C), 172.4 (C) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 234 (2) [M + H - COPh]⁺, 233 (13) [M - COPh]⁺, 217 (20) [M - H - NHCOPh]⁺, 213 (26) [M - COOBn]⁺, 189 (71) [M - COOBn]⁺, 105 (48) [PhCO]⁺, 91 (100) [C₇H₇]⁺. HRMS: calcd. for C₁₃H₁₇N₃O₅, 233.1290; found 233.1287; calcd. for C₁₃H₁₇N₃O₅, 203.1184; found 203.1186. C₁₃H₁₇N₃O₅ (324): calcd. C 54.54, H 5.72, N 7.95; found C 54.67, H 5.87, N 7.76.

Benzy 2-Hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (30)¹³³ and **Benzy 2,3-trans-2-Hydroxy-3-Iodopyrrolidine-1-carboxylate (31)**¹⁴¹: Table 5, Entry 1: A solution of commercial 1-(benzyloxy)carbonylproline (**28**)¹³³ (50 mg, 0.2 mmol) in DCE (3 mL) was treated according to Method A for 90 min. After the usual workup and purification by rotary chromatography (hexanes/EtOAc, 90:10), known products **30**¹³³ (25 mg, 56 %) and **31**¹⁴¹ (10 mg, 14 %) were isolated. Table 5, Entry 2: A solution of substrate **28** (50 mg, 0.2 mmol) in DCE (3 mL) was treated according to Method B for 10 min. After the usual

workup and purification, products **30** (34 mg, 76 %) and **31** (5 mg, 7 %) were isolated. Table 5, Entry 3: A solution of substrate **28** (50 mg, 0.2 mmol) in DCE (3 mL) was treated according to Method C for 10 min. After the usual workup and purification, products **30** (36 mg, 82 %)¹³³ and **31** (2 mg, 3 %)¹⁴¹ were isolated as oils. Their spectroscopic data match those reported in the literature.

Compound 30: IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ = 3448, 3015, 1698 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 26 °C, 2:1 rotamer mixture): δ = 1.75–1.82 (m, 1 H, 4-H₂), 1.80–1.95 (m, 2 H, 3-H₂), 1.99–2.14 (m, 1 H, 4-H₂), 3.32 (m, 1 H, CH₂N), 3.56 (m, 1 H, CH₂N), 5.13/5.17 (s/s, 2 H, OCH₂Ph), 5.47/5.52 [d, *J* = 5.1 Hz/br. s), 1 H, 2-H], 7.27–7.40 (m, 5 H, Ar) ppm. ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 26 °C): δ = 21.0 (CH₃), 25.2 (CH₃), 26.4 (CH₃), 26.7 (CH₃), 27.0 (CH₃), 66.2 (CH₂), 71.1 (CH), 74.1 (CH), 81.3 (CH), 96.7 (CH), 109.7 (C), 113.6 (C), 159.9 (CH), 170.0 (C) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 203 (18) [M - H₂O]⁺, 108 (12) [PhCH₂O]⁺, 91 (100) [PhCH₂]⁺.

Compound 31: IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ = 3585, 3408, 1700, 1416 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 70 °C, 2:1 rotamer mixture at 26 °C, one rotamer at 70 °C): δ = 2.16 (m, 1 H, 4-H₂), 2.57 (m, 1 H, 4-H₂), 3.63 (m, 1 H, 5-H₂), 3.68 (m, 1 H, 5-H₂), 4.22 (d, *J* = 4.4 Hz, 1 H, 3-H), 5.20 (br. s, 2 H, OCH₂Ph), 5.77 (br. s, 1 H, 2-H), 7.29–7.37 (m, 5 H, Ar) ppm. ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 26 °C): major rotamer: δ = 26.5 (CH), 34.0 (CH), 44.8 (CH), 67.3 (CH), 69.8 (CH), 127.8 (2 CH), 128.1 (CH), 128.5 (2 CH), 136.1 (C), 155.6 (C) ppm; minor rotamer: δ = 27.4 (CH), 33.0 (CH), 45.1 (CH), 67.3 (CH), 69.2 (CH), 127.8 (2 CH), 128.2 (2 CH), 128.6 (2 CH), 136.1 (C), 154.3 (C) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 329 (6) [M - H₂O]⁺, 91 (100) [PhCH₂]⁺.

(2S,1R)-2-Allyl-N-[N-(benzyloxy)carbonyl]phenylalanylpyrrolidine (34): Table 5, Entry 4: A solution of Cbz-Phe-Pro-OH (**32**; 79 mg, 0.2 mmol) in 1,2-dichloroethane (3 mL) was treated according to Method A during 90 min. Then the irradiation was stopped, the reaction mixture was cooled to 0 °C and treated with allyltrimethylsilane (0.10 mL, 0.6 mmol) and BF₃·OEt₂ (0.05 mL, 0.4 mmol) and the mixture stirred for 3 h. Then it was poured into an aqueous saturated solution of NaHCO₃ with 5 % sodium thiosulfate and extracted with dichloromethane. The organic layer was dried with Na₂SO₄, filtered, and concentrated as before. The residue was purified by rotary chromatography on silica gel (hexanes/EtOAc, 70:30) to give the allylated product **34** (52 mg, 66 %). Table 3, Entry 5: A solution of Cbz-Phe-Pro-OH (**32**; 79 mg, 0.2 mmol) in 1,2-dichloroethane (3 mL) was treated according to Method B (MW) during 15 min. Then the irradiation was stopped, and the reaction mixture was cooled to 0 °C and treated with the allylTMS and BF₃·OEt₂ as described in Entry 4. The usual workup and purification afforded product **34** (56 mg, 71 %). Table 3, Entry 6: A solution of Cbz-Phe-Pro-OH (**32**; 79 mg, 0.2 mmol) in 1,2-dichloroethane (3 mL) was treated according to Method C during 15 min. Then the reaction mixture was cooled to 0 °C and treated with allylTMS and BF₃·OEt₂ as described in Entry 4. After the usual workup and purification, product **34** (61 mg, 78 %) was isolated as an oil. IR (CHCl₃): $\tilde{\nu}$ = 3428, 1715, 1636, 1504, 1452 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 70 °C, 4:1 diastereomer mixture): major isomer: δ = 1.50 (m, 1 H, 3-H₂), 1.65–1.70 (m, 2 H, 4-H₂), 1.80 (m, 1 H, 3-H₂), 2.15 (m, 1 H, 1'-H₂), 2.59 (m, 1 H, 1'-H₂), 2.76 (ddd, *J* = 7.8, 7.9, 8.5 Hz, 1 H, 5-H₂), 3.02 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H, 3'-H₂), 3.06 (d, *J* = 13.5 Hz, 1 H, 3'-H₂), 3.40 (m, 1 H, 5-H₂), 4.07 (m, 1 H, 2-H), 4.68 (m, 1 H, 2'-H), 5.06 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H, 3'-H₂), 5.08 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 3'-H₂), 5.12 (d, *J* = 12.5 Hz, 1 H, OCH₂), 5.16 (d, *J* = 12.3 Hz, 1 H, OCH₂), 5.58 (br. d, 1 H, NH), 5.76 (dddd, *J* = 7.2, 7.2, 7.3, 7.4 Hz, 1 H, 2'-H), 7.21–7.42 (m, 10 H, 2 Ar) ppm; minor isomer: δ = 1.50–2.00 (m, 6 H, 3-H₂, 4-H₂, 1'-H₂), 3.04 (m, 1 H, 3'-H₂), 3.22 (m, 1 H, 3'-H₂), 3.38 (m, 1 H, 5-H₂), 3.67 (m, 1 H, 5-H₂), 4.29 (m, 1 H, 2-H), 4.73 (m, 1 H, 2'-H), 5.00–5.18

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19



(m, 4 H, OCH₂, 3'-H), 5.37 (br. s, 1 H, NH), 5.63 (m, 1 H, 2'-H), 7.21–7.42 (m, 10 H, 2 Ar) ppm. ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 70 °C, two diastereomers, most signals overlap): δ = 23.4 (CH₃), 28.5 (CH₂), 37.1 (CH₂), 39.9 (CH₂), 46.6 (CH₂), 54.3/54.4 (CH), 57.0 (CH), 66.8 (CH₂), 117.1 (CH₂), 126.9 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (CH), 128.4 (4 CH), 129.5 (3 CH), 134.7 (CH), 136.6/136.7 (2 C), 155.6 (C), 169.6 (C) ppm. MS (EI, 70 eV): *m/z* (%) = 392 (1) [M]⁺, 351 (1) [M – CH₂CH=CH]⁺, 243 (27) [M – CbzNH]⁺, 91 (72) [PCH₂]⁺, 70 (100) [dihydrodropyrole + H]⁺. HRMS: calcd. for C₁₄H₁₅N₂O₃: 392.1100; found 392.2094; calcd. for C₁₄H₁₅N₂O₃: 351.1709; found 351.1713; calcd. for C₁₄H₁₅N₂O₃: 243.1623; found 243.1620; calcd. for C₇H₇, 91.0548; found 91.0545; calcd. for C₄H₉N 70.0657; found 70.0659. C₁₄H₁₅N₂O₃ (392): calcd. C 73.44, H 7.19, N 7.14; found C 73.46, H 7.14, N 7.39.

Acknowledgments

This work was supported by the Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO), Spain (Plan Estatal de I+D, Research Program SAF-2013-48399-R and the European Social Funds (FSE)). I. R. E. thanks the Spanish Research Council (CSIC) for his JAE Doctoral contract, and C. C. thanks MINECO for her Doctorado Industrial contract. C. C. is currently a student of the Ph. D. Program "Química e Ingeniería Química" of the University of La Laguna (ULL). Finally, we particularly thank our colleagues Dr. Fernando García-Tellado and Dr. David Tejedor (IPNA-CSIC) for access to and support with the MW equipment.

Keywords: Domino reactions · Radical reactions · Microwave chemistry · O radicals

[1] a) For a review on azanucleosides, see: D. Hernández, A. Boto, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2201–2220; for other work, see: b) I. Romero-Estudillo, A. Boto, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9379–9391; c) I. Romero-Estudillo, A. Boto, V. R. Batchu, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3742–3748; d) J. Miguélez, A. Boto, M. Díaz, R. Martín, *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *66*, 540–554; e) C. J. Saavedra, A. Boto, R. Hernández, J. I. Miranda, J. M. Alzopua, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5907–5913; f) C. J. Saavedra, A. Boto, R. Hernández, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3788–3791.

[2] a) E. Suárez, M. S. Rodríguez in *Radicals in Organic Synthesis* (Eds.: P. Renaud, M. P. Sibi), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**, vol. 2, pp. 440–454; b) V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299–5358; for other reviews on related radical chemistry, see: c) V. Abet, R. R. Castillo, M. Aquino, Z. Gandara, S. Arseniyadis, *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 981–1035; d) S. G. Hansen, T. Skrydstrup, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *264*, 135–162; e) A. Varvoglis, *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*, Academic Press, New York, **1997**.

[3] For other reviews on the reactivity of O radicals, see: a) P. Brun, B. Waegell, "Synthetic Applications and Reactivity of Alkoxy Radicals" in *Reactive Intermediates* (Ed.: R. A. Abramowitz), Plenum Press, New York, **1983**, vol. 3, pp. 367–426; b) H. Togo, M. Katohgi, *Synlett* **2001**, 565–581; c) J.

Hartung, T. Gottwald, K. Spehar, *Synthesis* **2002**, 1469–1498; d) Z. Kocic, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8073–8090.

[4] J. Fossey, D. Lelort, J. Sorba, *Free Radicals in Organic Chemistry*, Wiley, Chichester, **1995**.

[5] a) C. O. Kappe, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 1579–1587; temperature measure: b) C. O. Kappe, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4977–4990; c) A. Loupy (Ed.), *Microwaves in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2006**; d) C. O. Kappe, A. Stadler (Eds.), *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; e) K. Bougrin, A. Loupy, M. Soufiani, *J. Photochem. Photobiol. C* **2005**, *6*, 139–167; f) P. Lidstrom, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225–9283.

[6] For recent reviews on applications in organic chemistry, see: a) R. Grimina, D. Carnaroglia, R. Delisi, S. Arvati, A. Tamburino, M. Pagliaro, *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 549–555; b) A. Mitic, K. V. Gernaey, *Chem. Eng. Technol.* **2015**, *38*, 1699–1712; c) A. M. Schwenke, S. Hoepfner, U. S. Schubert, *Adv. Mater.* **2015**, *27*, 4113–4141; d) A. K. Rathi, M. B. Gawande, R. Zboril, R. S. Varma, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *291*, 68–91; e) M. B. Gawande, S. N. Shelke, R. Zboril, R. S. Varma, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1338–1348; for peptides: f) S. L. Pedersen, A. P. Tofteng, L. Malik, K. J. Jensen, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1826–1844; g) E. J. Jacob, *Int. J. Chem.* **2012**, *4*, 29–43; h) P. Appukkuttan, V. P. Mehta, E. V. Van der Eycken, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1467–1477; i) V. P. Mehta, E. V. Van der Eycken, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4925–4936; j) R. B. N. Baig, R. S. Varma, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1559–1584.

[7] N. Arai, K. Sato, K. Azuma, T. Okhuma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7500–7504; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7648–7652.

[8] High vacuum should be avoided during workup and purification. As a result of the product volatility, small variations in the yields can be observed. Each reaction was repeated several times, and the optimized yield is given in Table 1.

[9] P. de Armas, C. G. Francisco, E. Suárez, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 772–774; *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 746–748.

[10] A. Boto, J. A. Gallardo, E. Alvarez, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 391–397.

[11] a) A. Boto, J. A. Gallardo, D. Hernández, R. Hernández, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7260–7269; b) A. Boto, J. A. Gallardo, R. Hernández, F. Ledo, A. Muñoz, J. R. Murguía, M. Alenacho-Blázquez, A. Orjales, C. J. Saavedra, *Boorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 6073–6077.

[12] For dipeptide substrates, see: a) A. K. Saha, P. Schultz, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4856–4859; b) E. Altmann, K. H. Altmann, M. Mutter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1988**, *27*, 858–859; *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 855–856.

[13] A. Boto, R. Hernández, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4930–4937.

[14] a) A. Boto, R. Hernández, Y. de León, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7796–7803; see, also: b) A. Boto, D. Hernández, R. Hernández, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6633–6642.

[15] a) P. Wipf, F. C. Fritch, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12358–12367; b) J.-C. Monbaliu, F. K. Hansen, L. K. Beagle, M. J. Panzner, P. J. Steel, E. Todadze, C. V. Stevens, A. R. Katritzky, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2632–2638; c) A. R. Katritzky, E. Todadze, P. Angrish, B. Draghici, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5794–5801.

[16] J. M. Chalker, G. J. L. Bernardes, B. G. Davies, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 730–741.

[17] a) I. Kumpitja, R. Isaksson, J. Sävmarker, J. Wannberg, M. Larhed, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 440–445; b) V. R. Jumde, E. Petricci, C. Petrucci, N. Santillo, M. Taddei, L. Vaccaro, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3990–3993.

Received: August 19, 2016

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

OBJETIVOS

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Objetivos

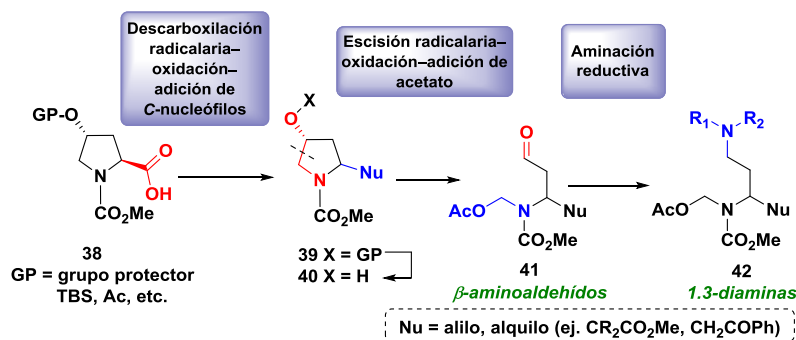
OBJETIVOS

- **Diseñar procesos dominó o secuenciales que encadenen varias reacciones, con el fin de lograr procesos de mayor eficacia y menor impacto ambiental.**

Usando aminoácidos como sustrato, se obtendrán productos de alto valor añadido mediante procesos “en cadena” más sostenibles que los procesos tradicionales. Para ello se desarrollarán procesos dominó o secuenciales de escisión/descarboxilación radicalaria–oxidación–adición de nucleófilos, donde no sea necesario purificar los productos intermedios, con lo que se ahorrarán tiempo y materiales, y se reducirán los residuos generados en el proceso.

- **Desarrollar métodos para preparar β-aminoaldehídos y 1,3-diaminas de alta pureza óptica a partir del aminoácido natural y de bajo coste hidroxiprolina.**

Se diseñará un proceso en pocos pasos para lograr la conversión de derivados de hidroxiprolina en β-aminoaldehídos y 1,3-diaminas de alta pureza óptica. Así, para la primera etapa se optimizará un proceso secuencial de descarboxilación radicalaria–oxidación–adición de C-nucleófilos, que permitirá la conversión de derivados de hidroxiprolina (**38**) en derivados de 2-alquil-4-hidroxipirrolidina (**39**). Tras la desprotección del grupo hidroxilo, los alcoholes (**40**) se someterán a un proceso dominó de escisión radicalaria del enlace C₄–C₅–oxidación–adición de acetato, para dar los β-aminoaldehídos (**41**), que se podrían oxidar a β-aminoácidos o convertir en 1,3-diaminas (**42**) mediante aminación reductiva.



29

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

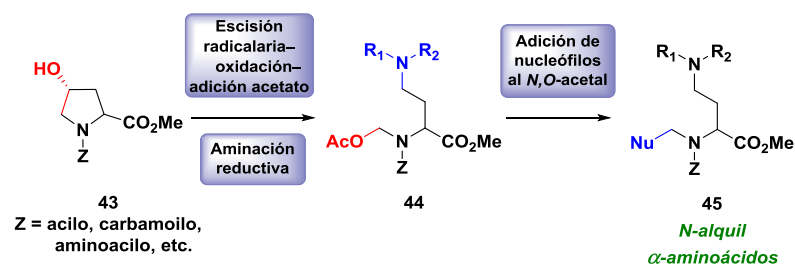
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

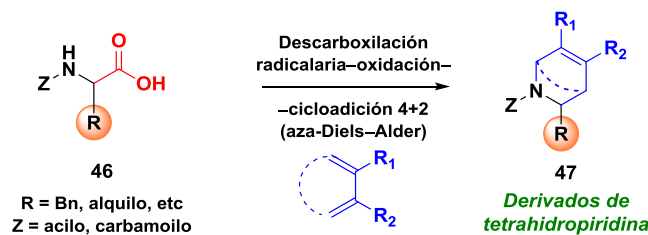
- Preparar *N*-alquil aminoácidos de alta pureza óptica a partir de derivados de bajo coste de 4*R*-hidroxi-L-prolina.

Los *N*-alquil α -aminoácidos tienen un valor comercial muy alto, pese a lo cual hay relativamente pocos en el mercado. Para atender esta demanda, se diseñará un proceso, en pocos pasos, que permita convertir derivados de hidroxiprolina en *N*-alquil aminoácidos de alta pureza óptica. Así, para la primera etapa se empleará el proceso dominó de escisión radicalaria–oxidación–adición de acetato comentado antes, que generará β -aminoaldehídos. Estos se transformarán, por medio de una aminación reductiva, en los 1,3-diaminoácidos (44). Finalmente, se estudiará la reducción, alquilación o alilación del grupo *N*-acetoximetilo, para generar los *N*-alquil derivados deseados (45).



- Preparar heterociclos de nitrógeno a partir de α -aminoácidos, mediante un proceso de descarboxilación de aminoácidos–cicloaddición (aza-Diels–Alder).

Se estudiará la conversión de α -aminoácidos (46) en tetrahidropiridinas (47), por un proceso de descarboxilación radicalaria–oxidación–cicloaddición [4+2].



Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

CAPÍTULO 1

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

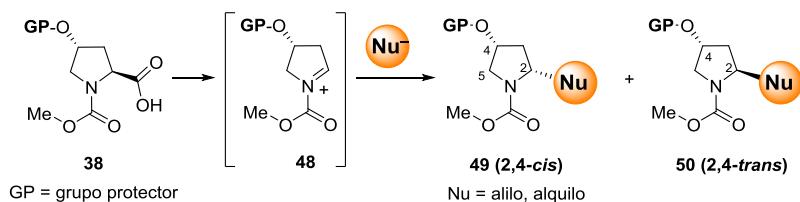
Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

INTRODUCCIÓN CAPÍTULO 1

En la primera parte de la tesis se utilizará el aminoácido natural y de bajo coste 4*R*-hidroxi-L-prolina (Hyp) para obtener derivados de β-aminoaldehídos^{17d,27} y 1,3-diaminas²⁸ de alta pureza óptica. Estos compuestos tienen gran interés como componentes de fármacos y de foldámeros (nuevos materiales).^{17d,e,27}

La ruta propuesta para preparar β-aminoaldehídos comienza con la transformación de derivados de 4*R*-hidroxi-L-prolina en 2-(alquil)pirrolidinas (conversión **38**→**49/50**, **Esquema 10**). Los sustratos **38** se someterán a un proceso de descarboxilación radicalaria oxidativa, que generará un intermedio iminio **48**, el cual será atrapado por adición de C-nucleófilos, dando lugar a las 2-(alquil)pirrolidinas **49** (2,4-*cis*) y/o **50** (2,4-*trans*). Es de destacar que según la naturaleza del grupo protector (GP) se puede controlar la estereoquímica de la reacción de adición. Así, si el grupo protector es acetato o TBS, se formaría mayoritariamente el isómero 2,4-*cis* **49**, por un efecto estereoelectrónico descrito por Woerpel.²⁸ En cambio, con grupos voluminosos como el TBDPS o el tritilo, se favorecería el isómero 2,4-*trans* **50**.²⁹



Esquema 10. Proceso secuencial escisión radicalaria–oxidación–adición de C-nucleófilos

²⁷ Ver también: Saavedra, C. J.; Boto, A.; Hernández, R.; Miranda, J. I.; Aizpurua, J. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5907–5913.

²⁸ a) Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 12208–12209; b) Smith, D. M.; Tran, M. B.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14149–14152; c) Larsen, C. H.; Ridgway, B. H.; Shaw, J. T.; Smith, D. M.; Woerpel, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10879–10884; d) Smith, D.; Woerpel, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1195–1201; e) Bongler, K. M.; Wennekes, T.; Filippov, D. V.; Lodder, G.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3678–3688.

²⁹ a) Boto, A.; Hernández, D.; Hernández, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3974–3977; b) Ver también: Boto, A.; Hernández, R.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4930–4937.

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Una vez obtenidas las pirrolidinas **49/50** se desprotegerán sus grupos hidroxilo, y, como se comentará más adelante, los alcoholes resultantes se someterán a un proceso dominado de escisión del enlace C₄-C₅, que generará β-aminoaldehídos. Partiendo de pirrolidinas 2,4-*cis* se obtendrían aminoaldehídos con estereoquímica (S); para obtener sus isómeros (R), se partiría de las pirrolidinas 2,4-*trans*. Los aldehídos podrían a su vez modificarse para generar otros compuestos, como 1,3-diaminas.

De esta forma, empleando una ruta muy versátil, se podría obtener una gran variedad de aminas y aminoácidos no naturales, con distintas cadenas laterales y con diferentes sustituyentes y, además, como isómeros (R) o (S) de alta pureza óptica. El uso de procesos en cadena permitirá una química más sostenible.³⁰

PREPARACIÓN DE SUSTRATOS DERIVADOS DE LA HIDROXIPROLINA

Tal como muestra el **Esquema 11**, se partió de la 4R-L-hidroxi prolina comercial, y se convirtió en su metil carbamato (**51**) por tratamiento con cloroformiato de metilo, usando un sistema bifásico. A continuación, el grupo hidroxilo se acetiló, obteniéndose con muy buen rendimiento el precursor de la descarboxilación (**52**).

También se preparó un sustrato con un grupo 4-(trialquil)sililéter a partir del metil carbamato **51**. En principio se consideró la posibilidad de proteger directamente el grupo hidroxilo, como en el caso anterior; sin embargo, debido a la elevada polaridad del ácido y a las dificultades que esto iba a ocasionar en la purificación, como ya ocurrió en el derivado acetilado, se decidió esterificar en primer lugar el ácido. El metil éster resultante (**53**) se trató con cloruro de *terc*-butildimetilsilano, dando lugar al compuesto **54**. Finalmente, se desprotegió el ácido por saponificación, obteniéndose el precursor de la descarboxilación **55**. Cabe señalar que estas tres últimas reacciones

³⁰ a) Mehta, V. P.; Punji, B. *RSC Advances*, **2013**, 3, 11957–11986; b) Para otras reacciones con reactivos de yodo hipervalente que evitan promotores metálicos: Saito, A.; Taniguchi, A.; Kambara, Y.; Hanzawa, Y. *Org. Lett.* **2013**, 15, 2672–2675; c) Liu, X.; Cheng, R.; Zhao, F.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y.; Zhao, K. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5480–5483; d) Andrez, J. C. *RSC Advances*, **2012**, 2, 3261–3264.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

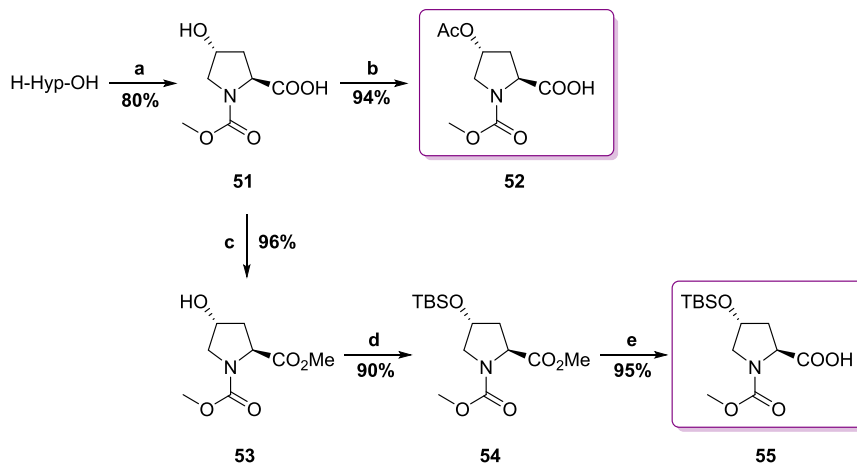
Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Resultados y discusión. Capítulo 1

(esterificación del ácido, protección del grupo hidroxilo y saponificación del éster) tuvieron lugar con excelentes rendimientos (superiores al 90%). Ambos compuestos se emplearon como sustratos en algunos casos para comparar su eficacia en las reacciones de descarboxilación radicalaria oxidativa–adición de nucleófilos.



Esquema 11. Preparación de los precursores para la descarboxilación radicalaria oxidativa–adición de nucleófilo. Condiciones de reacción: a) ClCO_2Me , THF, NaHCO_3 (ac); b) Ac_2O , py; c) H_2SO_4 , MeOH; d) TBSCl, imidazol, DMF; e) NaOH, MeOH

La caracterización del compuesto **53** es de interés, especialmente en lo que se refiere a la RMN, por lo que se comentará a continuación.

En el compuesto **53** la rotación del grupo carbamato es relativamente lenta, debido al carácter parcial de doble enlace del enlace N–C (**Figura 2**), por lo que en los experimentos de RMN a 26 °C el aparato es capaz de detectar más de un rotámero.

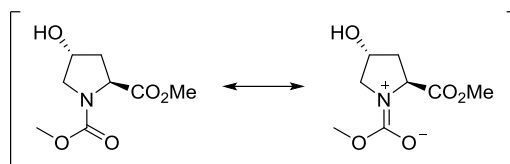


Figura 2. Estructuras de resonancia del carbamato 53

En consecuencia, en los espectros de ^1H RMN y de ^{13}C RMN a 26 °C (Figuras 3a y 4a, respectivamente) puede observarse cómo muchas de las señales se desdoblan: cada juego puede asociarse a un rotámero diferente (por ejemplo: *cis-trans*). Si se calienta la muestra a 70 °C (Figuras 3b, 4b) o a 100 °C, la rotación se acelera y la RMN detecta un único rotámero, que sería una “media” de todos los rotámeros existentes. Este fenómeno afecta a la mayoría de los compuestos que se comentarán en la memoria, que posean grupos carbamato o amidas.

La caracterización de los compuestos a menudo se completó con espectrometría de masas y análisis elemental. Como se verá posteriormente, la actividad óptica de los derivados de 4*R*-hidroxipirrolidina también permite identificar si un compuesto es 2,4-*cis* o 2,4-*trans*.²⁹ En el caso del compuesto 53, que es 2,4-*trans*, la actividad óptica tiene signo negativo (−79), al contrario que los derivados 2,4-*cis*.

Resultados y discusión. Capítulo 1

Figura 3a. RMN ^1H del compuesto **53** a 26 °C en CD_3OD

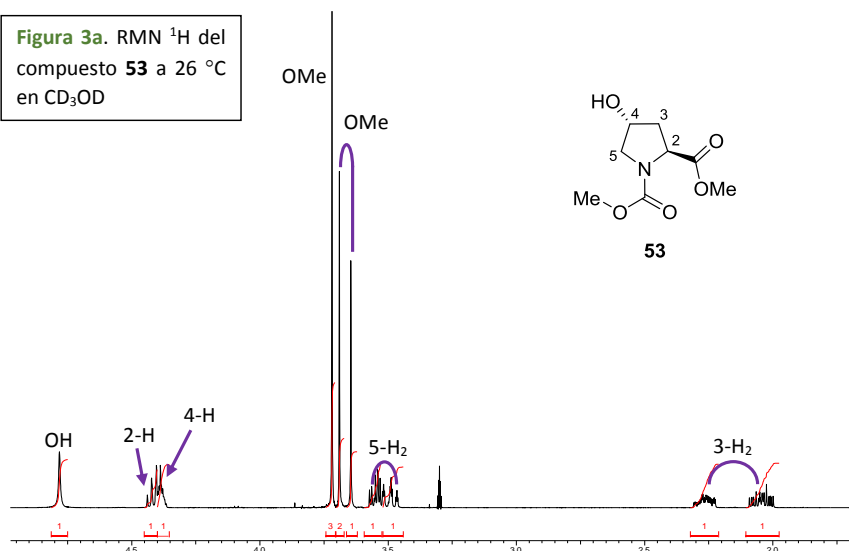
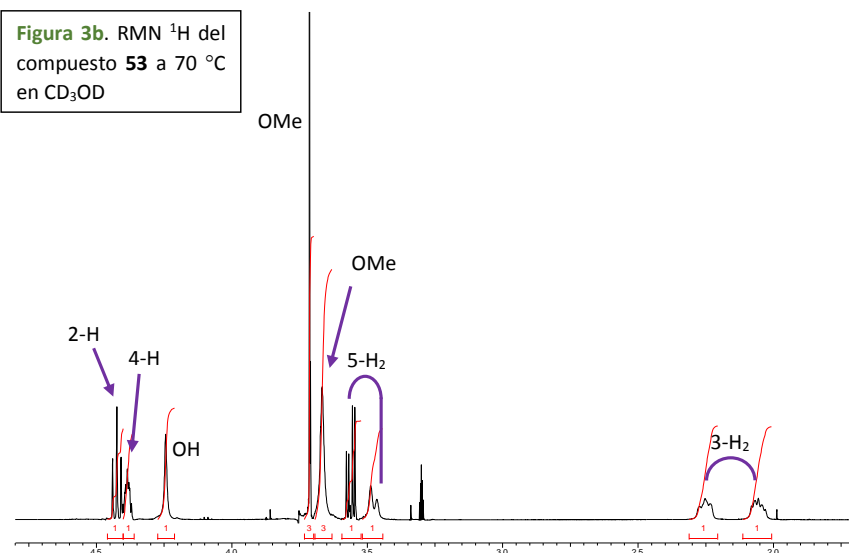


Figura 3b. RMN ^1H del compuesto **53** a 70 °C en CD_3OD



37

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Figura 4a. RMN ^{13}C del compuesto **53** a 26 °C en CD_3OD

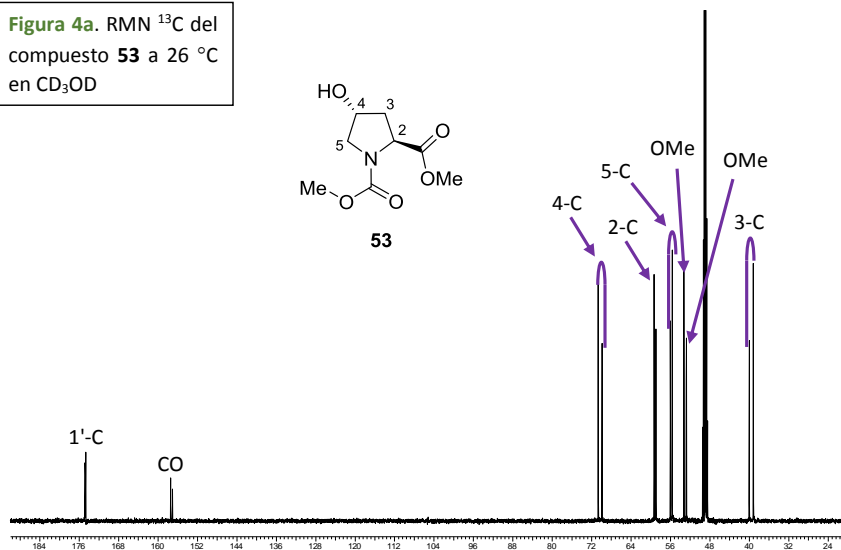
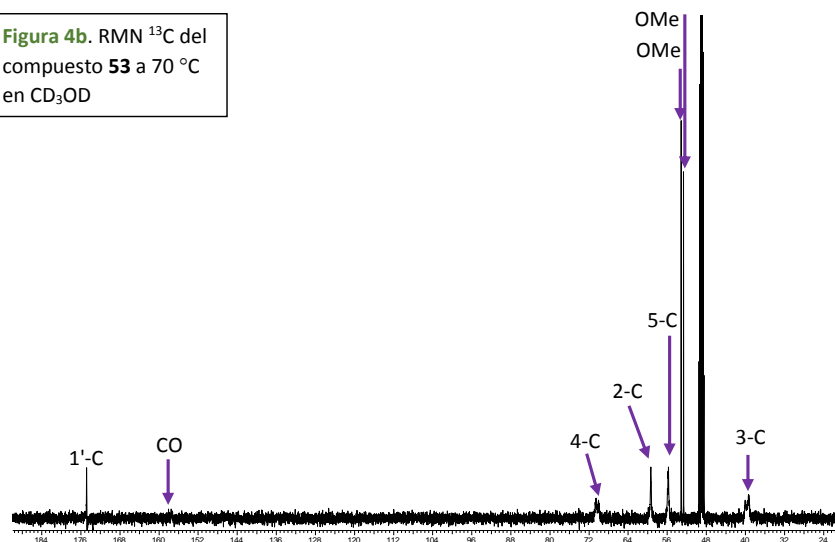


Figura 4b. RMN ^{13}C del compuesto **53** a 70 °C en CD_3OD



38

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

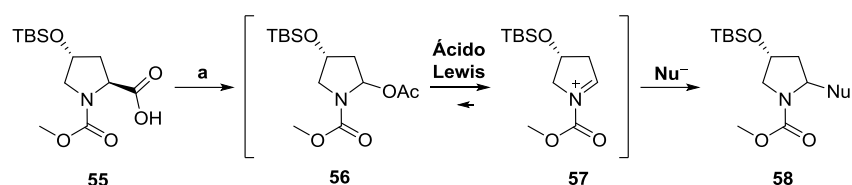
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

DESCARBOXILACIÓN RADICALARIA OXIDATIVA DE DERIVADOS DE HIDROXIPROLINA–ADICIÓN DE C-NUCLEÓFILOS

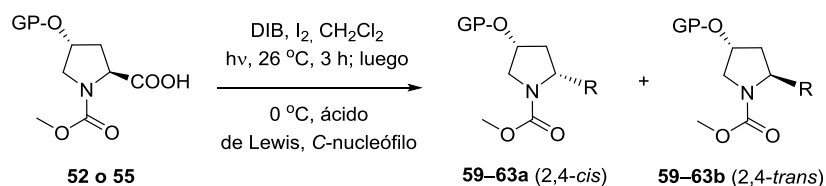
El proceso de descarboxilación radicalaria oxidativa de los derivados de hidroxiprolina (como el sustrato **55**, **Esquema 12**) se llevó a cabo por tratamiento con (diacetoxiyodo)benceno (DIB) y yodo, en presencia de luz visible (luz solar o lámparas de filamentos de tungsteno de 80 W). Así, la descarboxilación radicalaria oxidativa del sustrato **55** dio lugar a una 2-acetoxipirrolidina **56**, que en presencia de un ácido de Lewis regeneró el intermedio iminio **57**, que fue atrapado por C-nucleófilos, dando lugar a los productos **58**.



Esquema 12. Descarboxilación radicalaria oxidativa–adición de nucleófilos en derivados de hidroxiprolina. a) DIB, I₂, hv, 26 °C, 3 h; luego 0 °C, ácido de Lewis, C-nucleófilo

En la **Tabla 2** se muestra la conversión de los sustratos **52** (GP = Ac) y **55** (GP = TBS) en las 2-alkilpirrolidinas **59–63**. Como puede observarse en las **entradas 1 y 2**, al usar como nucleófilo el alil-TMS, se obtuvo un único producto que resultó ser el isómero 2,4-*cis* **59a** ([α]_D = +40) y **60a** ([α]_D = +21) respectivamente, con buenos rendimientos en ambos casos. La estereoquímica se confirmó por comparación con compuestos relacionados ya descritos en la literatura.^{29b} Hay que destacar que los productos **59a** y **60a** permiten obtener una gran variedad de sustituyentes en posición 2, mediante metátesis de olefinas y posterior reducción de la olefina resultante.

Tabla 2. Proceso de descarboxilación radicalaria oxidativa–adición de C-nucleófilos



Entrada	Sustrato	Ácido de Lewis/ C-nucleófilo	R	Producto (%) ^a
1	52 (GP = Ac)	BF ₃ ·OEt ₂ , alilTMS		59a (87)
2	55 (GP = TBS)	BF ₃ ·OEt ₂ , alilTMS		60a (77)
3	55	BF ₃ ·OEt ₂ , 		61a (67) 61b (9) (global 76)
4	55	BF ₃ ·OEt ₂ , 		62a (38) 62b (35) (global 73)
5	55	BF ₃ ·OEt ₂ , 		63a (66)

^aRendimientos tras la purificación por cromatografía rotatoria

La razón del predominio del diastereómero 2,4-*cis* se debe a un efecto estereoelectrónico descrito por Woerpel²⁸ (**Figura 5**). Cuando se generan iones iminio (u oxocarbenio) en anillos de cinco miembros que presenten centros estereogénicos en posición 4, la adición de nucleófilos es estereoselectiva, y la cara preferida para la adición depende de la naturaleza del sustituyente. Por ejemplo, los grupos R alquilo favorecen una conformación en sobre **A** donde el sustituyente alquilo se encuentra en

Resultados y discusión. Capítulo 1

disposición ecuatorial. En cambio, cuando el sustituyente es una función oxigenada (alcoxi, aciloxi, sililoxi) se favorece una conformación de sobre **B** donde el grupo OR es pseudoaxial, debido a interacciones electrostáticas estabilizantes entre el par electrónico sin compartir del oxígeno y el ion iminio. En ambos casos, el nucleófilo se adiciona preferentemente desde la cara interna, para evitar interacciones eclipsantes durante la formación del producto. Por ello, el intermedio **A** da lugar mayoritariamente al producto 2,4-*trans* mientras que el intermedio **B** genera el producto 2,4-*cis*.

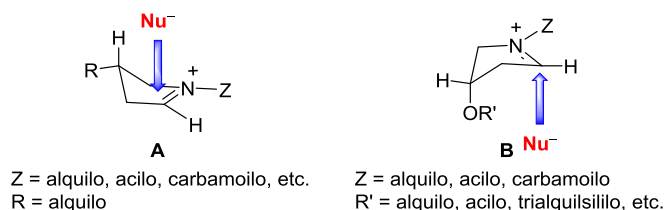


Figura 5. Modelo de Woerpel para la adición de nucleófilos a iones iminio cíclicos

Cuando se emplearon nucleófilos más voluminosos, como sililcetenas (**entradas 3 y 4**), se obtuvo una mezcla de los isómeros 2,4-*cis* y 2,4-*trans*, aunque seguía predominando el isómero 2,4-*cis*. En la **entrada 3** se indica que la relación *cis:trans* de **61** es 7:1. Sin embargo, al aumentar el tamaño de la cetena (**entrada 4**), el impedimento estérico para la aproximación del nucleófilo aumenta, por lo que la pirrolidina **62** se obtuvo como una mezcla 1:1 de isómeros, separables por cromatografía. La estereoquímica propuesta para estos productos se confirmó por comparación con compuestos similares.^{29b}

Por otra parte, las actividades ópticas de los productos 2,4-*cis* ($[\alpha]_D = +12$ para **61a** y $[\alpha]_D = +11$ para **62a**) presentaron signos opuestos a las de los productos 2,4-*trans* ($[\alpha]_D = -20$ para **61b** y $[\alpha]_D = -13$ para **62b**), si bien la magnitud no coincide para los isómeros *cis* y *trans*, por tratarse de diastereómeros y no de enantiómeros.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

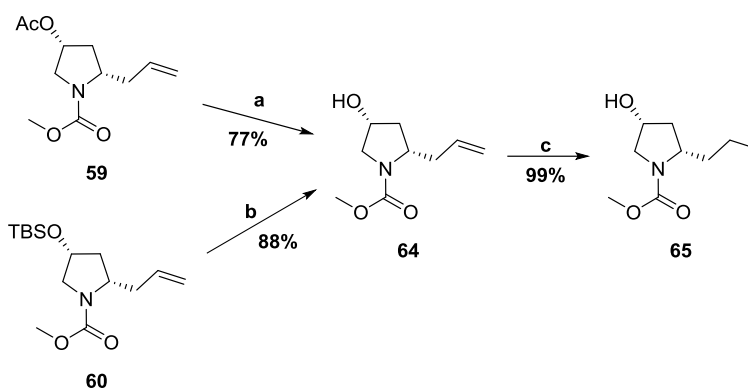
Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Finalmente, usando como nucleófilo el sililenoléter derivado de la acetofenona (**entrada 5**) se volvió a obtener un solo diastereómero, que correspondía al 2,4-*cis* ($[\alpha]_D = +17$ para **63a**).

Estos derivados de pirrolidina son de gran interés, ya que dicho heterociclo se encuentra presente en una gran variedad de compuestos bioactivos como alcaloides e iminoazúcares.³¹

PREPARACIÓN DE 2-ALIL- Y 2-ALQUIL-4-HIDROXIPIRROLIDINAS

A continuación, se desprotegió el grupo hidroxilo, tratando al acetato **59** con carbonato potásico (**Esquema 13**), o bien tratando al sililéter **60** con fluoruro de tetrabutilamonio. En ambos casos se obtuvo la 4-hidroxipirrolidina **64** con buenos rendimientos. Por reducción de la olefina se obtuvo la 2-propilpirrolidina **65**.



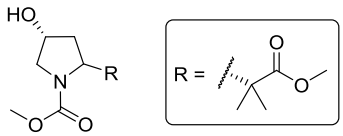
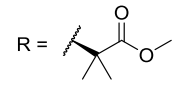
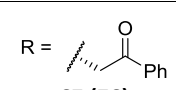
Esquema 13. Formación de 2-alil- y 2-alkil-4-hidroxipirrolidinas. a) K₂CO₃, MeOH; b) TBAF, THF; c) H₂, Pd/C, MeOH

³¹ a) Jin, Z.; *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 363–381. b) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Hu, W. P.; Munro, M. H. G.; Northcote, P. T.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 170–244; c) Butler, M. S. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 475–516; d) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139–165; e) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 886–905; f) Felpin, F. X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3693–3712; g) O’Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435–446; h) Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645–1680.

Resultados y discusión. Capítulo 1

Otros ejemplos de conversión de sililoléteres en sus 4-hidroxipirrolidinas se muestran en la **Tabla 3**.

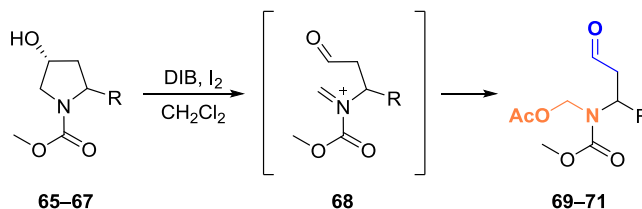
Tabla 3. Conversión de sililoléteres en 4-hidroxipirrolidinas

Entrada	Sustrato	Producto (%) ^a
1	62a	 <p>66a (86)</p>
2	62b	 <p>66b (91)</p>
3	63	 <p>67 (76)</p>

^aRendimientos tras la purificación por cromatografía rotatoria

ESCISIÓN RADICALARIA OXIDATIVA DE 4-HIDROXIPIRROLIDINAS

Una vez obtenidas las 2-alkil-4-hidroxipirrolidinas **65–67** se estudió su escisión radicalaria oxidativa (**Esquema 14**), en condiciones semejantes a las de la descarboxilación.






Esquema 14. Escisión de 2-alkil-4-hidroxipirrolidinas

Como antes, la escisión radicalaria de los sustratos **65–67** generó un ion aciliminio intermedio **68**, que fue atrapado por iones acetato del reactivo. Sin embargo, en este caso los *N,O*-acetales resultantes eran estables y se pudieron aislar y caracterizar. Es de destacar que los productos presentaban dos cadenas (el *N,O*-acetal y la cadena lateral sobre el C_{α}) que podían ser manipuladas de forma independiente, lo que permitiría generar una gran variedad de productos.

La **Tabla 4** muestra los resultados de la escisión de los sustratos **65–67**, que transcurrió con rendimientos satisfactorios para dar los aminoaldehídos **69–71**, con una elevada pureza óptica. Estos productos presentan un alto valor comercial.

Tabla 4. Escisión de 2-alquil-4-hidroxipirrolidinas

Entrada	Sustrato	R	Producto (%) ^a
1	65		69 (64)
2	66b		70 (61)
3	67		71 (73)

^aRendimientos tras la purificación por cromatografía rotatoria. Condiciones de reacción: DIB, I_2 , hv, 3h

TRANSFORMACIÓN DE LA CADENA EN C_{α} POR AMINACIÓN REDUCTIVA

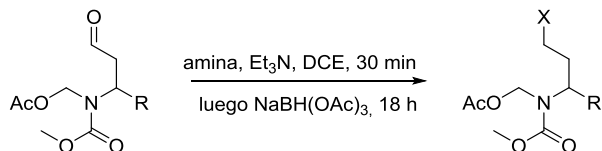
Para ilustrar la manipulación selectiva de una de las cadenas laterales sin que afecte a la otra, se procedió a la aminación reductiva de la cadena lateral en C_{α} .

Para ello, se partió de los aldehídos puros (sustratos **69–71**, **Tabla 5**) y se trataron con una amina (morfolina o dibencilamina) para formar una imina intermedia. La imina se redujo *in situ* con (triacetoxi)borohidruro sódico, para dar lugar a las aminas deseadas (productos **72–76**), por lo general en buenos rendimientos. La morfolina se

Resultados y discusión. Capítulo 1

encuentra en productos con actividad antimicrobiana como cobicistat,³² y la dibencilamina puede desprotegerse y transformarse en nuevos productos.

Tabla 5. Manipulación de la cadena lateral en C_α por aminación reductiva



Entrada	Sustrato, R	Producto, X	Producto (%) ^a
1	 69		72 (70)
2	69		73 (66)
3	 70		74 (55)
4	 71		75 (56)
5	71		76 (68)

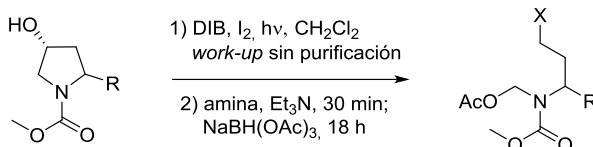
^aRendimientos tras la purificación por cromatografía rotatoria

También se estudió la conversión simplificada de la 4-hidroxipirrolidina en la diamina final, sin purificar el aldehído intermedio. Los aldehídos son sensibles a oxidación y a otras reacciones secundarias, por lo que su conversión rápida a la diamina final podría permitir aumentar el rendimiento global. Por ello, tras la escisión radicalaria oxidativa, la mezcla de reacción se sometió a *work-up*, para eliminar o desactivar los reactivos de la etapa inicial, y se concentró. El residuo no se purificó,

³² De Clercq, E. *Med. Res. Rev.* **2013**, *33*, 1278–1303.

sino que se disolvió en dicloroetano y se trató bajo las condiciones de aminación reductiva ya comentadas. La **Tabla 6** resume los resultados obtenidos en los que, satisfactoriamente, se consigue un aumento en el rendimiento de los dos pasos y una simplificación operativa importante.

Tabla 6. Manipulación de la cadena lateral en C α por aminación reductiva



Entrada	Sustrato	R ₁	Rendimiento del producto del proceso simplificado (%) ^a	Rendimiento del proceso no simplificado (%) ^a
1			72 (53)	44
2	65		73 (60)	38
3			74 (55)	42
4			75 (57)	41
5	67		76 (56)	50

^aRendimientos tras la purificación por cromatografía rotatoria

Una vez modificada la cadena lateral sobre el C α podría aumentarse la diversidad química modificando el N,O-acetal. En el **capítulo 2** veremos la transformación de esta cadena lateral en derivados de 4-aminohomoalanina.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. CAPÍTULO 2

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

INTRODUCCIÓN CAPÍTULO 2

Los *N*-alquil aminoácidos son intermedios sintéticos valiosos,³³ puesto que su incorporación a péptidos puede modificar su conformación, al disminuir el número de enlaces por puente de hidrógeno y al aumentar el impedimento estérico en la cadena peptídica,³⁴ con lo que modula sus propiedades biológicas,^{33,35} como la potencia, selectividad y biodisponibilidad.³⁶ Por ejemplo, los *N*-alquil aminoácidos aumentan la resistencia de los péptidos a las proteasas^{33,37} y su permeabilidad celular.^{33,38}

³³ a) Sharma, A.; Kumar, A.; Abdel-Monaim, S. A. H.; Jad, Y. E.; El-Faham, A.; de la Torre, B. G.; Albericio, F. *Biopolymers* **2018**, e23110; <https://doi.org/10.1002/bip.23110>; b) Chatterjee, J.; Rechenmacher, F.; Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2013**, *52*, 254–269; c) Aurelio, L.; Hughes, A. B. *Synthesis of N-Alkyl Amino Acids in Proteins*, in *Organic Chemistry: Origins and Synthesis of amino acids*; Ed. Hughes, A. B.; Wiley-VCH: Weinheim, **2010**, Vol.1; d) Aurelio, L.; Hughes, A. B. *Synthesis of N-Alkyl Amino Acids*, Capítulo 6 en *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry*, Vol. 1, *Origins and Synthesis of Amino Acids*; Ed. Hughes, A. B.; Wiley-VCH: Weinheim, **2009**, pp 245–289; e) Chatterjee, J.; Gilon, C.; Hoffman, A.; Kessler, H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1331–1342.

³⁴ a) Li, W.; Hu, K.; Zhang, Q.; Wang, D.; Ma, Y.; Hou, Z.; Yin, F.; Li, Z. *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 1865–1868; b) Lahiri, P.; Verma, H.; Ravikumar, A.; Chatterjee, J. *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, 4600–4609; c) Hur, J.; Jang, J.; Sim, J.; Son, W. S.; Ahn, H.-C.; Kim, T. S.; Shin, Y.-H.; Lim, C.; Lee, S.; An, H.; Kim, S.-H.; Oh, D.-C.; Jo, E.-K.; Jang, J.; Lee, J.; Suh, Y.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3069–3073; d) Spencer, R.; Chen, K. H.; Manuel, G.; Nowick, J. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3523–3528; e) Konar, A. D.; Vass, E.; Hollósi, M.; Majer, Z.; Grüber, G.; Frese, K.; Sewald, N. *Chem. Biodivers.* **2013**, *10*, 942–951.

³⁵ a) Koay, Y. C.; Richardson, N. L.; Zaiter, S. S.; Kho, J.; Nguyen, S. Y.; Tran, D. H.; Lee, K. W.; Buckton, L. K.; McAlpine, S. R. *ChemMedChem* **2016**, *11*, 881–892; b) See also: Hilimire, T. A.; Bennett, R. P.; Stewart, R. A.; Garcia-Miranda, P.; Blume, A.; Becker, J.; Sherer, N.; Helms, E. D.; Butcher, S. E.; Smith, H. C.; Miller, B. L. *ACS Chem. Biol.*, **2016**, *11*, 88–94; c) Knuhtsen, A.; Legrand, B.; Van der Poorten, O.; Amblard, M.; Martínez, J.; Ballet, S.; Kristensen, J. L.; Pedersen, D. S. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 14022–14028; d) Dong, C. Z.; Tian, S.; Choi, W. T.; Kumar, S.; Liu, D.; Xu, Y.; Han, X.; Huang, Z.; An, J. *Biochem.* **2012**, *51*, 5951–5957; e) Doedens, L.; Opperer, F.; Cai, M.; Beck, J. G.; Dedek, M.; Palmer, E.; Hruby, V. J.; Kessler, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8115–8128 y referencias citadas allí.

³⁶ a) Jamieson, A. G.; Boutard, N.; Sabatino, D.; Lubell, W. D. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2013**, *81*, 148–165; Räder, A. F. B.; Reichart, F.; Weinmüller, M.; Kessler, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 2766–2773; c) Wang, C. K.; Northfield, S. E.; Colless, B.; Chaouis, S.; Hamernig, I.; Lohman, R. J.; Nielsen, D. S.; Schroeder, C. I.; Liras, S.; Price, D. A.; Fairlie, D. P.; Craik, D. J. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2014**, *111*, 17504–17509; d) White, T. R.; Renzelman, C. M.; Rand, A. C.; Rezaei, T.; McEwen, C. M.; Gelev, V. M.; Turner, R. A.; Linington, R. G.; Leung, S. S.; Kalgutkar, A. S.; Bauman, J. N.; Zhang, Y.; Liras, S.; Price, D. A.; Mathiowetz, A. M.; Jacobson, M. P.; Lokey, R. S. *Nat. Chem. Biol.*, **2011**, *7*, 810–817.

³⁷ a) Kaminker, R.; Kaminker, I.; Gutekunst, W. R.; Luo, Y.; Lee, S.; Niu, J.; Han, S.; Hawker, C. J. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 5237–5240; b) Bai, X.; Niu, Y.; Zhu, J.; Yang, A.-Q.; Wu, Y.-F.; Ye, X.-S. *Bioorg. Med. Chem.*, **2016**, *24*, 1163–1170; c) Haj-Yahya, M.; Eltarteer, N.; Ohayon, S.; Shema, E.; Kotler, E.; Oren, M.; Brik, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 11535–11539; d) Tamamura, H.; Hiramatsu, K.; Mizumoto, M.; Ueda, S.; Kusano, S.; Terakubo, S.; Akamatsu, M.; Yamamoto, N.; Trent, J. O.; Wang, Z.; Peiper, S. C.; Nakashima, H.; Otaka, A.; Fujii, N. *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 3663–3669.

³⁸ Lee, L. L. H.; Buckton, L. K.; McAlpine, S. R. *Pept. Sci.* **2018**, *110*:e24063; <https://doi.org/10.1002/pep2.24063>.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por:	Fecha:
CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Los *N*-metil aminoácidos pueden encontrarse en productos naturales³⁹ como el insecticida cicloaspéptido E (**Figura 6**),⁴⁰ los antimicrobianos enniatinas⁴¹ e ilamicinas,⁴² el inmunosupresor ciclosporina⁴³ y los antitumorales efrapeptinas y dolastatinas.⁴⁴ Además, la generación de análogos *N*-metilados de productos naturales ha permitido mejorar sus propiedades farmacológicas. De esta forma, Kessler ha mejorado la biodisponibilidad oral, la potencia y selectividad de la hormona de crecimiento somatostatina.⁴⁵ El antitumoral Cilengitida (**Figura 6**) es un derivado *N*-metilado del péptido cíclico c(RGDfV), que es selectivo para las integrinas α_v .⁴⁶

Aunque son menos frecuentes que los *N*-metilados, se pueden encontrar otros *N*-alquil aminoácidos en compuestos bioactivos. Así, el péptido antimitótico tubulicina presenta un grupo aciloximetilo (**Figura 6**).⁴⁷ También pueden encontrarse grupos etilo, propilo, butilo o bencilo, entre otros.⁴⁸ Recientemente, el grupo TEG (trietilenglicol) se empleó en análogos lipofílicos del antitumoral sansalvamida.^{48a} Por otra parte, la introducción en las posiciones terminales del péptido de grupos *N*-alquilo ha permitido

³⁹ a) Mun, B.; Park, Y. J.; Sung, G. H.; Lee, Y.; Kim, K. H. *Bioorg. Chem.* **2016**, *69*, 64–70; b) Um, S.; Choi, T. J.; Kim, H.; Kim, B. Y.; Kim, S.-H.; Lee, S. K.; Oh, K.-B.; Shin, J.; Oh, D. C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12321–12329; c) Marcucci, E.; Tulla-Puche, J.; Albericio, F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 612–615; d) Ward, D. E.; Pardeshi, S. G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5170–5177; e) Wipf, P. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2115–2134 y referencias citadas allí.

⁴⁰ de Mattos-Shiple, K. M. J.; Greco, C.; Heard, D. M.; Hough, G.; Mulholland, N. P.; Vincent, J. L.; Micklefield, J.; Simpson, T. J.; Willis, C. L.; Cox, R. J.; Bailey, A. M. *Chem. Sci.*, **2018**, *9*, 4109–4117.

⁴¹ a) Steiniger, C.; Hoffmann, S.; Mainz, A.; Kaiser, M.; Voigt, K.; Meyer, V.; Süßmuth, R. D. *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, 7834–7843; b) Sy-Cordero, A. A.; Pearce, C. J.; Oberlies, N. H. *J. Antibiot.* **2012**, *65*, 541–549.

⁴² a) Cheng, Y.; Tang, S.; Guo, Y.; Ye, T. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6166–6169; b) Ma, J.; Huang, H.; Xie, Y.; Liu, Z.; Zhao, J.; Zhang, C.; Jia, Y.; Zhang, Y.; Zhang, H.; Zhang, T.; Ju, J. *Nature Commun.* **2017**, *8*, 391 y referencias citadas allí.

⁴³ Wu, X.; Stockdill, J. L.; Wang, P.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4098–4100.

⁴⁴ a) Boot, C. M.; Tenney, K.; Valeriote, F. A.; Crews, P. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 83–92; b) Bates, R. B.; Brusoe, K. G.; Burns, J. J.; Caldera, S.; Cui, W.; Gangwar, A.; Gramme, M. R.; McClure, K. J.; Rouen, G. P.; Schadow, H.; Stessman, C. C.; Taylor, S. R.; Vu, V. H.; Yarick, G. V.; Zhang, J.; Pettit, G. R.; Bontems, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2111–2113.

⁴⁵ a) Biron, E.; Chatterjee, J.; Ovadia, O.; Langenegger, D.; Bruegggen, J.; Hoyer, D.; Schmid, H. A.; Jelinek, R.; Gilon, C.; Hoffman, A.; Kessler, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2595–2599; b) Rajeswaran, W. G.; Hocart, S. J.; Murphy, W. A.; Taylor, J. E.; Coy, D. H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1305–1311.

⁴⁶ a) Mas-Moruno, C.; Rechenmacher, F.; Kessler, H. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2010**, *10*, 753–768; b) Goodman, S. L.; Hölzemann, G.; Sulyok, G. A.; Kessler, H. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1045–1051.

⁴⁷ a) Reddy, J. A.; Dorton, R.; Bloomfield, A.; Nelson, M.; Dirksen, C.; Vetzal, M.; Kleindl, P.; Santhapuram, H.; Vlahov, I. R.; Leamon, C. P. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, nº 8943; b) Patterson, A. W.; Peltier, H. M.; Sasse, F.; Ellman, J. A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9534–9541; c) Peltier, H. M.; McMahon, J. P.; Patterson, A. W.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16018–16019; d) Ver también: Ulrich, A.; Herrmann, J.; Müller, R.; Kazmaier, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6367–6378.

⁴⁸ a) Fernández-Llamazares, A. I.; García, J.; Soto-Cerrato, V.; Pérez-Tomás, R.; Spengler, J.; Albericio, F. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 6430–6432; b) Monteiro, L. S.; Kołomanska, J.; Suárez, A. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6731–6735; c) Belsito, E. L.; De Marco, R.; Di Gioia, M. L.; Liguori, A.; Perri, F.; Viscomi, M. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4245–4252.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Resultados y discusión. Capítulo 2

obtener derivados más potentes y estables de hormonas (por ejemplo LHRH)⁴⁹ y péptidos (por ejemplo ETAV).⁵⁰

La naturaleza del grupo alquilo es importante para la bioactividad. Así, cuando el grupo *N*-metilo de la ciclosporina es reemplazado por un grupo *N*-etilo, la actividad inmunosupresora se pierde, pero en cambio se obtiene un agente anti-VIH.⁵¹ En otro ejemplo, cuando el grupo *N,O*-acetal de la tubulisina D es sustituido por un grupo *N*-metilo, se consigue aumentar considerablemente la estabilidad, aunque la actividad es dos veces menor.⁴⁷

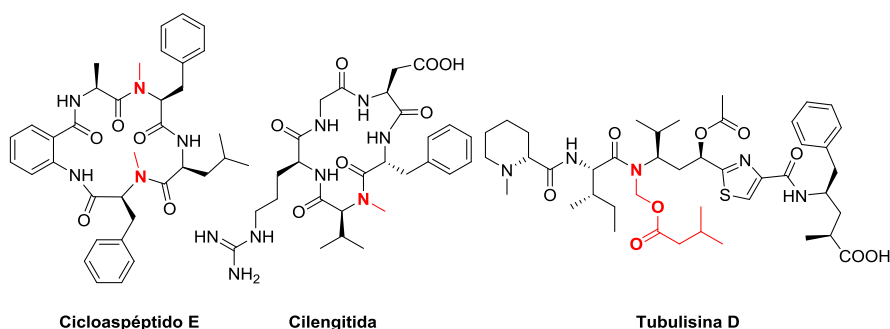


Figura 6. Grupos *N*-alquilo en compuestos bioactivos

Debido a su importancia, la comercialización de *N*-metil aminoácidos ha aumentado en los últimos años, pero todavía son costosos. Además, otros *N*-alquil aminoácidos son escasos en el mercado.

A lo largo de los años, se han desarrollado distintos métodos para preparar *N*-metil aminoácidos,⁵² evitando problemas como la epimerización de los intermedios, pérdida de grupos protectores, sobrealquilación, metilación indeseada de grupos de las cadenas

⁴⁹ a) Fang, W.-J.; Yakovleva, T.; Aldrich, J. V. *Biopolymers (Pept Sci)* **2011**, *96*, 715–722; b) Fujino, M.; Fukuda, T.; Shinagawa, S.; Kobayashi, S.; Yamazaki, I.; Nakayama, R.; Seely, J. H.; White, W. F.; Rippel, R. H. *Biochem Biophys Res Commun* **1974**, *60*, 406–413.

⁵⁰ Bach, A.; Eildal, J. J.; Stühr-Hansen, N.; Deeskamp, R.; Gottschalk, M.; Pedersen, S. W.; Kristensen, A. S.; Strømgaard, K. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 1333–1346.

⁵¹ Hubler, F.; Ruckle, T.; Patiny, L.; Muamba, T.; Guichou, J. F.; Mutter, M.; Wenger, R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7193–7196.

⁵² Para una revisión del tema, ver: Aurelio, L.; Brownlee, R. T. C.; Hughes, A. B. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5823–5846.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

laterales, largos tiempos de reacción, o reactivos caros y/o tóxicos. Entre estos métodos destaca la aminación reductiva, en que se generan iminas que luego se reducen con hidrógeno o con borohidruro sódico.⁵³ En la modificación de Freidinger de este método, se genera una oxazolidinona que luego se reduce con trietilsilano en medio ácido.⁵⁴

En otro método, el aminoácido *N*-protegido (por ejemplo con grupos acilo, carbamoilo o sulfonilo) se trata con un agente alquilante,⁵⁵ como yoduro de metilo, diazometano o tetrafluoroborato de trimetiloxonio. Una variante usa las condiciones de Mitsunobu (metanol, DIAD, PPh₃).⁵⁵ Fuluyama, Miller y Scalan introdujeron el grupo nosilo para activar la posición deseada, que luego puede desprotegerse bajo condiciones suaves.⁵⁶ Finalmente, se han descrito algunos procesos catalíticos y sostenibles.^{53a,d,57}

Para la síntesis de otros *N*-alquil aminoácidos con cadenas más voluminosas, se han adaptado algunas de las metodologías anteriores (aminación reductiva, alquilación de *N*-nosil derivados), pero la disponibilidad de estos aminoácidos sigue siendo limitada.

⁵³ a) Senthamarai, T.; Murugesan, K.; Natte, K.; Kalevaru, N. V.; Neumann, H.; Kamer, P. C. J.; Jagadeesh, R. V. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 1235–1240; b) De Schouwer, F.; Adriaansen, S.; Claes, L.; De Vos, D. E. *Green Chem.*, **2017**, *19*, 4919–4929; c) Brown, Z. Z.; Alleva, J.; Schafmeister, C. E. *Biopolymers (Pept Sci)* **2011**, *96*, 578–585; d) Xu, C. P.; Xiao, Z. H.; Zhuo, B. Q.; Wang, Y. H.; Huang, P. Q. *Chem Comm.* **2010**, *46*, 7834–7836; e) Verardo, G.; Geatti, P.; Pol, E.; Giumanini, A. G. *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 779–788 y referencias citadas allí.

⁵⁴ a) Freidinger, R. M.; Hinkle, J. S.; Perlow, D. S. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 77–81; b) Para ejemplos recientes, ver: Buba, A. E.; Löwe, H.; Kunz, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5764–5774; c) Buba, A.E.; Koch, S.; Kunz, H.; Löwe, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4509–4513; d) Leüttenberg, S.; Sondermann, F.; Scherckenbeck, J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2068–2073; e) Zhang, S.; Govender, T.; Norstrom, T.; Arvidsson, P. I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6918–6920; f) Aurelio, L.; Box, J. S.; Brownlee, R. T. C.; Hughes, A. B.; Sleebs, M. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2652–2667.

⁵⁵ a) Monteiro, L. S.; Pereira-Lima, S. M. M. A.; Pereira, S.; Machado, J. N. *Arkivoc* **2014**, 170–180; b) Prashad, M.; Har, D.; Hu, B.; Kim, H. Y.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 125–128; c) Vedejs, E.; Kongkitingam, C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2309–2318; d) McDermott, J. R.; Benoiton, N. L. *Can. J. Chem.* **1973**, *51*, 1915–1919.

⁵⁶ a) Leggio, A.; Alb, D.; Belsito, E. L.; Di Gioia, M. L.; Romio, E.; Siciliano, C.; Liguori, A. *J. Pept. Sci.* **2015**, *21*, 644–650; b) De Marco, R.; Di Gioia, M. L.; Liguori, A.; Perri, F.; Siciliano, C.; Spinella, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9708–9714; c) Leggio, A.; Belsito, E. L.; De Marco, R.; Liguori, A.; Perri, F.; Viscomi, M. C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1386–1392; d) Di Gioia, M.L.; Leggio, A.; Liguori, A.; Perri, F. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3723–3728; e) Biron, E.; Chatterjee, J.; Kessler, H. *J. Pept. Sci.* **2006**, *12*, 213–219; f) Miller, S. C.; Scanlan, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2690–2691; g) Fukuyama, T.; Jow, C-K.; Cheung, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373–6374.

⁵⁷ a) Yan, T.; Feringa, B.L.; Barta, K. *Sci-Adv.* **2018**, *3*, [eaao6494]; b) King, S. M.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4128–4131; c) Rangel, H.; Carrillo-Morales, M.; Galindo, J. M.; Castillo, E.; Obregón-Zúñiga, A.; Juaristi, E.; Escalante, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 325–332; d) Ugarriza, I.; Uria, U.; Carrillo, L.; Vicario, J. L.; Reyes, E. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 11650–11654; e) Arnold, J. S.; Cizio, G. T.; Heitz, D. R.; Nguyen, H. M. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 11531–11533.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Resultados y discusión. Capítulo 2

Por otra parte, una vez que se ha obtenido el *N*-alquil aminoácido, surge el reto de incorporarlo al péptido.⁵⁸ Tanto en fase líquida como sólida, como usando sistemas biosintéticos,⁵⁹ la incorporación de *N*-alquil aminoácidos suele ser problemática.^{33,58,59} A menudo hay una baja velocidad de acoplamiento, además de reacciones secundarias como racemización, doble incorporación del residuo, ruptura del péptido o formación de dicetopiperazinas.³³ Pese al desarrollo de nuevos reactivos de acoplamiento y de activación por microondas,⁵⁸ este paso sigue siendo difícil. Cuanto mayor sea el volumen del grupo *N*-alquilo, mayores son las probabilidades de que surjan problemas.

Por ello, en este capítulo estudiaremos el desarrollo de un método que pueda proporcionar una diversidad de *N*-alquil aminoácidos con alta pureza óptica, a partir de unidades de hidroxiprolina de bajo coste. Además, se buscaría que el método pudiera ser aplicado a la síntesis de péptidos, incluyendo la modificación selectiva de los mismos.

Al contrario que la mayoría de los *N*-alquil aminoácidos, la introducción de unidades de hidroxiprolina (o prolina) en péptidos transcurre sin problemas. El anillo de cinco miembros presenta menos impedimento estérico que un grupo alquilo que rote libremente. De hecho, la prolina y la hidroxiprolina son los únicos *N*-alquil aminoácidos presentes en el código genético, debido a su superior reactividad.^{33,59} Una vez que la hidroxiprolina (Hyp) se hubiera incorporado a una posición determinada, se induciría la ruptura del anillo bajo condiciones suaves, tal como se ha descrito en el capítulo anterior (**Esquema 15**). La escisión daría lugar a un nuevo aminoácido con un grupo *N*-acetoximetilo que podría transformarse en otros grupos alquilo. A continuación, se comentará la viabilidad de esta propuesta.

⁵⁸ Rodríguez, H.; Suárez, M.; Albericio, F. *J. Pept. Sci.* **2010**, *16*, 136–140.

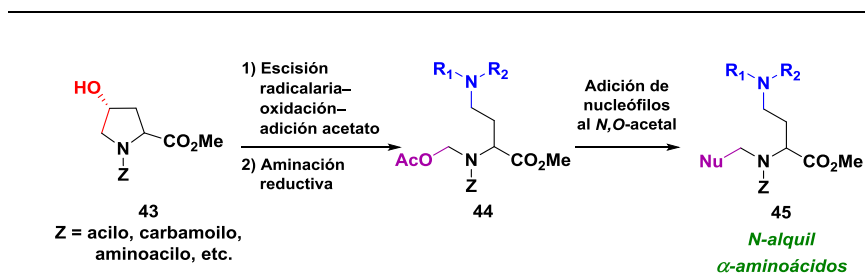
⁵⁹ a) Wang, J.; Kwiatkowski, M.; Pavlov, M. Y.; Ehrenberg, M.; Forster, A. C. *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9*, 1303–1311; b) Kawakami, T.; Sasaki, T.; Reid, P. C.; Murakami, H. *Chem. Sci.*, **2014**, *5*, 887–893; c) Subtelny, A. O.; Hartman, M. C. T.; Szostak, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3164–3167.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19



Esquema 15. Conversión de unidades de hidroxiprolina en otros N-alkil α-aminoácidos

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

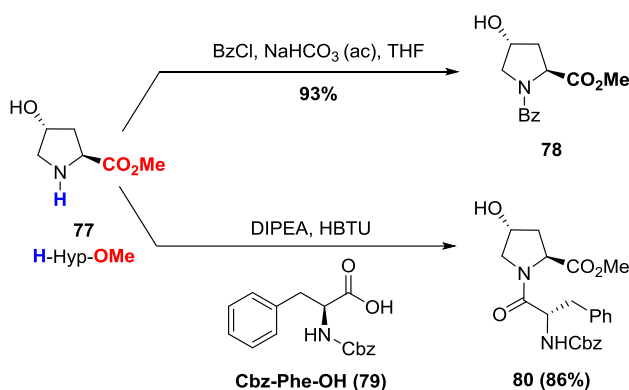
25/02/2019 10:13:19

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

PREPARACIÓN DE LOS PRECURSORES CON UNIDADES DE HIDROXIPROLINA

El primer sustrato para la escisión se preparó a partir del metil éster comercial de la *trans*-4-hidroxi-L-prolina (**77**, Esquema 16), que se *N*-benzoiló usando una reacción bifásica, para dar el *N*-benzoil derivado **78** con muy buenos rendimientos.

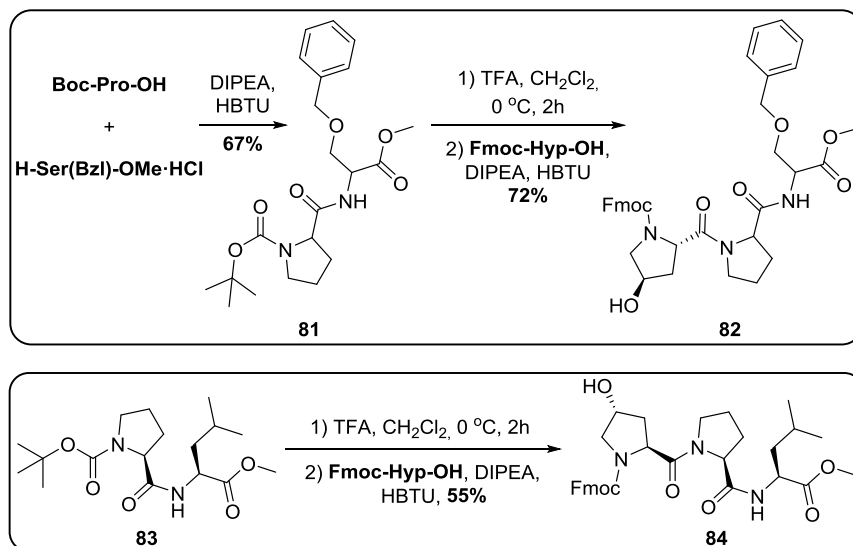
Paralelamente, el metil éster de la hidroxiprolina (**78**) se acopló con el bencilcarbamato de la fenilalanina (Cbz-Phe-OH, **79**), con lo que se obtuvo el dipéptido **80** con un 86% de rendimiento.



Esquema 16. Preparación de los derivados de hidroxiprolina **78** y **80**, sustratos para la escisión

Por otra parte, se prepararon dos tripéptidos según muestra el Esquema 17. En el primer caso, el acoplamiento del *t*-butil carbamato de la prolina y del metil éster de la serina (cuyo grupo hidroxilo está protegido como un bencil éter) dio lugar al dipéptido **81**. Tras desproteger la posición *N*-terminal en medio ácido, se llevó a cabo el acoplamiento con el fluorenilmetil carbamato (Fmoc) de la hidroxiprolina, obteniéndose el tripéptido **82** con buenos rendimientos. Hay que destacar que este producto posee dos posibles “unidades modificables” de hidroxiprolina y serina, si bien el residuo de serina está temporalmente “desactivado” por la presencia del grupo protector bencilo.

El segundo tripéptido se preparó a partir del dipéptido comercial Boc-Pro-Leu-OMe (**83**), por tratamiento ácido del *t*-butil carbamato, seguido del acoplamiento con Fmoc-Hyp-OH, que también es un reactivo comercial. Con ello, se obtuvo el tripéptido **84** con un 55% de rendimiento.



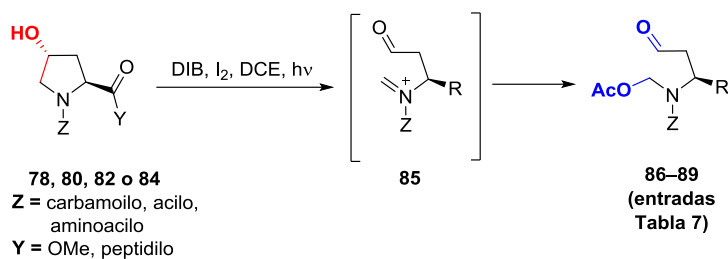
Esquema 17. Preparación de los tripéptidos **82** y **84**, sustratos para la escisión.

FRAGMENTACIÓN DE LAS UNIDADES DE HIDROXIPROLINA

La escisión de las unidades de hidroxiprolina de los sustratos **78**, **80**, **82** y **84** se estudió tratando los compuestos de partida con (diacetoxiyodo)benceno (DIB) y yodo, en presencia de luz visible (luz solar o lámparas de filamentos de tungsteno de 80 W). Como se comentaba en los capítulos anteriores, el paso inicial genera un *O*-radical que evoluciona por escisión del enlace C₄–C₅, formando un *C*-radical que se oxida a un ion aciliminio (**85**). Este intermedio es atrapado por los iones acetato del medio, generando los productos **86–89** (Tabla 7) con buenos rendimientos.

Resultados y discusión. Capítulo 2

Tabla 7. Resultados de la escisión de derivados de hidroxiprolina



Entrada	Sustrato	Producto	Rdto (%) ^a
1			80
2			82
3			68
4			66

^aRendimientos tras la purificación por cromatografía rotatoria

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Los productos de escisión **86–89** son derivados de *N*-acetoximetil 4-oxo-*L*-homoalanina, que han retenido la configuración de la hidroxiprolina. Las nuevas unidades presentan dos cadenas (el *N,O*-acetal y la cadena lateral sobre el $C\alpha$) que pueden funcionalizarse de forma independiente. En el apartado siguiente se detallará la manipulación selectiva de la cadena en α , y posteriormente se comentará la conversión de la otra cadena, el *N,O*-acetal. Hay que decir que durante el Doctorado Industrial dio tiempo a realizar estos estudios con los compuestos **86** y **87**, pero en un futuro estudiaremos también la transformación de los tripéptidos **88** y **89**. Como vemos en la conversión **82**→**88**, la unidad Hyp se escindió sin que se viera afectada la otra “unidad modificable” (Ser), gracias a su grupo protector bencilo. Si este grupo fuera eliminado (por ejemplo, por hidrogenólisis), se activaría dicha posición. En un futuro se estudiará el uso de grupos protectores ortogonales en distintas posiciones de un péptido para conseguir la modificación secuencial y selectiva de las mismas.

MODIFICACIÓN DE LA CADENA LATERAL EN $C\alpha$ MEDIANTE AMINACIÓN REDUCTIVA

Los β -aminoaldehídos **86** y **87** se transformaron en α,γ -diaminoácidos mediante una reacción de aminación reductiva, tal como se muestra en la **Tabla 8**. Así, cuando se trató el aldehído **86** con una amina secundaria, la dibencilamina (**entrada 1**) y $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ como agente reductor, se obtuvo el compuesto **90** con muy buen rendimiento. Utilizando las mismas condiciones se preparó el derivado **91** a partir del dipéptido **87** (**entrada 2**). Alternativamente, se pueden emplear las condiciones de aminación reductiva para preparar péptidos poco usuales si se trata el aldehído con un derivado de α -aminoácido. Así, tratando el compuesto **86** con *O*-bencil prolina bajo condiciones reductoras, se obtuvo el dipéptido **92** (**entrada 3**) en buenos rendimientos. Hay que destacar que esta estrategia puede resultar muy útil para preparar péptidos ramificados.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

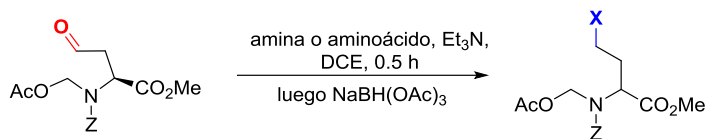
Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Resultados y discusión. Capítulo 2

Tabla 8. Proceso de aminación reductiva.



86 Z = Bz

87 Z = Phe-Cbz

90 Z = Bz X = NBn₂

91 Z = Phe-Cbz X = NBn₂

92 Z = Bz X = Pro-OBn

Entrada	Sustrato	X	Producto (%) ^a
1	86		90 (92%)
2	87		91 (84%)
3	86		92 (78%)

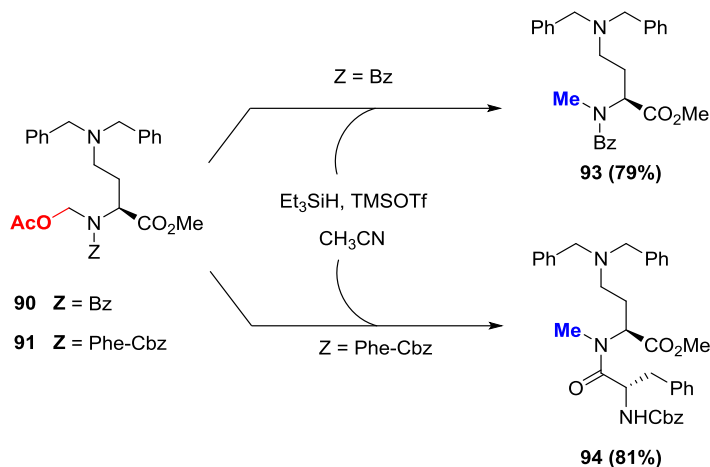
^aRendimientos tras la purificación por cromatografía rotatoria.

A continuación, se procedió a estudiar la conversión del grupo *N*-acetoximetilo en otros grupos *N*-alquilo por adición de nucleófilos, y bajo distintas condiciones.

MODIFICACIÓN DEL GRUPO *N*-ACETOXIMETILO: *N*-ALQUIL AMINOÁCIDOS

Reducción del grupo *N*-acetoximetilo

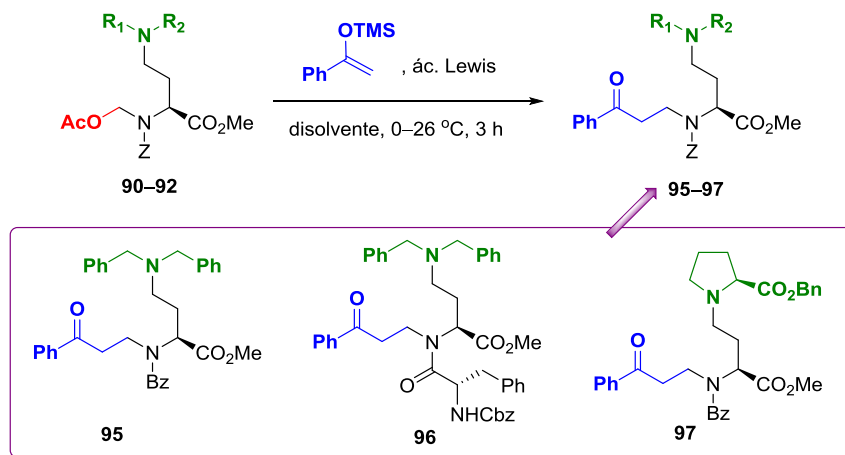
La conversión de grupos *N*-acetoximetilo en otros grupos *N*-alquilo por reducción o por adición de *C*-nucleófilos será comentada a continuación. Para el estudio de la reducción se usaron el aminoácido **90** y el dipéptido **91** (Esquema 18) que fueron tratados con un ácido de Lewis para generar iones iminio intermedios, que se redujeron con trietilsilano. La reacción dio lugar a los *N*-metil aminoácidos **93** y **94** con buenos rendimientos. Como se comentaba anteriormente, la introducción de *N*-metil aminoácidos en péptidos puede afectar a su conformación y a su actividad biológica, por lo que estos compuestos suelen alcanzar altos valores en el mercado.



Esquema 18. Reducción del grupo *N*-acetoximetilo

Adición de *C*-nucleófilos al grupo *N*-acetoximetilo

Para la conversión del grupo *N*-acetoximetilo en otros grupos *N*-alquilo se estudió la adición de *C*-nucleófilos promovida por ácidos de Lewis. Para los estudios preliminares (**Esquema 19** y **Tabla 9**) se empleó 1-fenil-1-trimetilsililoxietileno como nucleófilo.



Esquema 19. Conversión del grupo *N*-acetoximetilo en otro grupo *N*-alquilo

Resultados y discusión. Capítulo 2

La adición del C-nucleófilo se estudió bajo distintas condiciones, como muestra la **Tabla 9**, variando el disolvente y el ácido de Lewis. Bajo las condiciones que utilizan como disolvente diclorometano y como ácido de Lewis BF₃·OEt₂ (**entrada 1**) se obtuvieron bajos rendimientos del producto **95** (23%). Los resultados mejoraron al cambiar el ácido a TMSOTf (40%) (**entrada 2**). Cuando, además, se cambió el disolvente a acetonitrilo (**entrada 3**), la transformación transcurrió con un excelente rendimiento (95%). Por lo tanto, de ahí en adelante las condiciones utilizadas fueron las mostradas en la **entrada 3**.

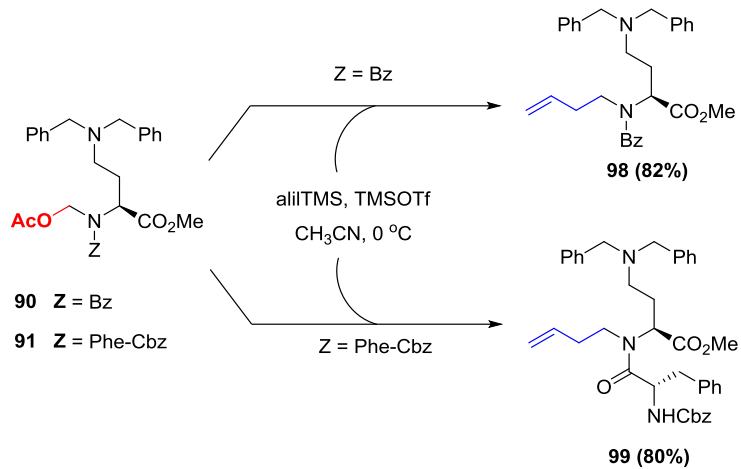
Los dipéptidos **91** y **92** fueron tratados bajo estas condiciones de alquilación (**Tabla 9, entradas 4 y 5**), obteniéndose los productos **96** y **97** con buenos rendimientos (87% y 65% respectivamente).

Tabla 9. Adición de C-nucleófilos al grupo N-acetoximetilo.

Entrada	Sustrato	Disolvente	Ac. Lewis ^a	Producto (%) ^b
1	90	CH ₂ Cl ₂	BF ₃ ·OEt ₂	95 (23)
2	90	CH ₂ Cl ₂	TMSOTf	95 (40)
3	90	CH ₃ CN	TMSOTf	95 (95)
4	91	CH ₃ CN	TMSOTf	96 (87)
5	92	CH ₃ CN	TMSOTf	97 (65)

^aPh-C(OTMS)=CH₂ (5 equiv), ác. Lewis (2 equiv) 0 °C, 5 h. ^bRendimientos tras la purificación por cromatografía rotatoria.

El *N,O*-acetal se transformó también por alilación, usando como nucleófilo al alil-TMS con las condiciones optimizadas anteriormente. Como sustratos de partida se emplearon el aminoácido **90** y el dipéptido **91** (**Esquema 20**), que dieron lugar a los *N*-homoalil derivados **98** y **99** con buenos rendimientos (80–82%). Estos productos son muy interesantes, ya que la introducción del grupo alilo abre la puerta a la extensión de la cadena por metátesis de olefinas, proceso que estamos estudiando.



Esquema 20. Alilación del grupo *N*-acetoximetilo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. CAPÍTULO 3

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

INTRODUCCIÓN CAPÍTULO 3

Los heterociclos de nitrógeno se encuentran entre los componentes estructurales más importantes de los fármacos. Un análisis realizado por la FDA (Food and Drug Administration) en 2014 revela que el 59% de los fármacos contiene un heterociclo de nitrógeno y el más frecuente es la piperidina (**Figura 7**).⁶⁰

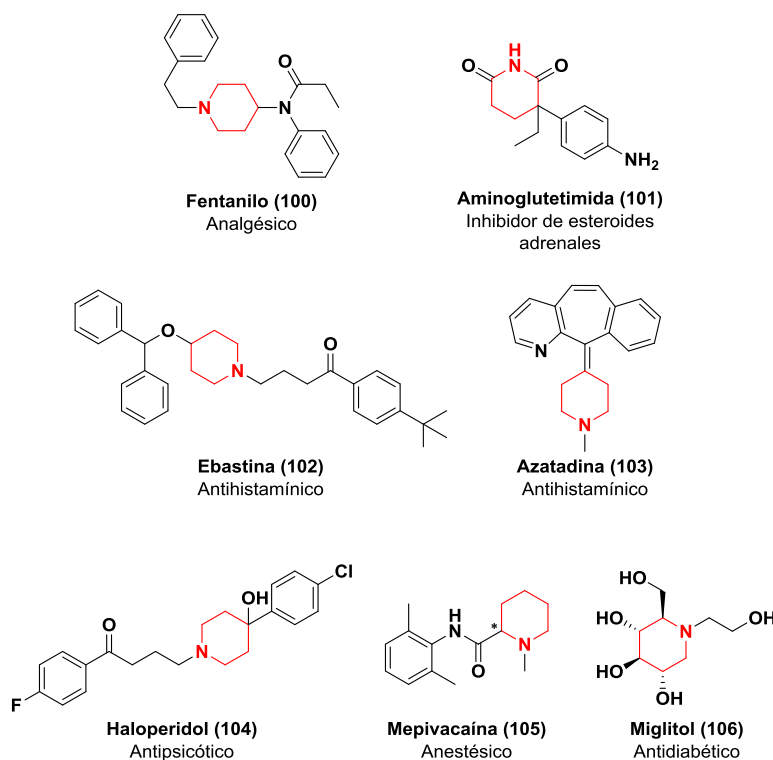


Figura 6. Ejemplos de fármacos que contienen piperidina

Estos ciclos también son frecuentes en productos naturales como la coniína o cicutina (**107, Figura 8**), que bloquea el sistema nervioso periférico⁶¹, la esparteína (**108**),

⁶⁰ Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. J. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.

⁶¹ Vettel, J. *Food Chem. Toxicol.* **2004**, *42*, 1373–1382.

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

que actúa como bloqueador de los canales de sodio, o la castanospermina (**109**), un potente inhibidor de algunas glucosidasas^{62a} que además posee actividad antiviral.^{62b}

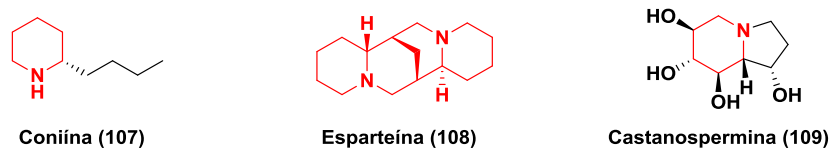
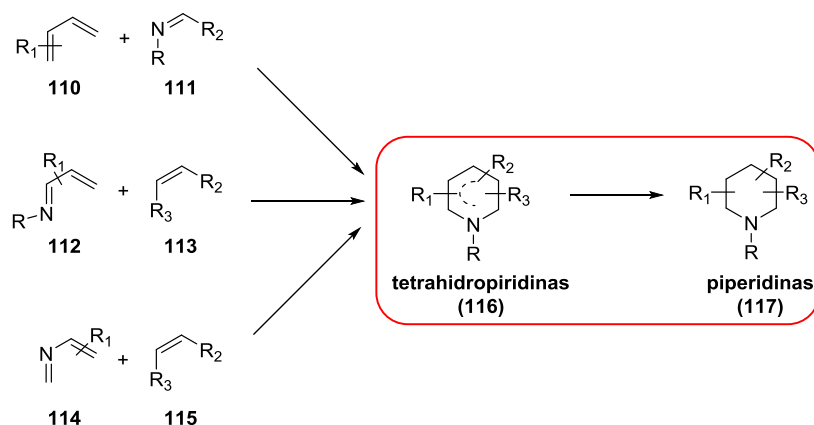


Figura 8. Productos naturales que contienen piperidina

La reacción de aza-Diels–Alder es una herramienta muy importante para la preparación de derivados de piperidinas sustituidas con regio-, diastereo- y enantioselectividad. De las tres posibles reacciones de ciclación [4 + 2] (Esquema 21)⁶³ la más usada es la reacción de iminas o sales de iminio (**111**) con dienos de carbono (**110**) por la facilidad de preparar los sustratos, por los buenos rendimientos obtenidos y por la menor formación de subproductos.



Esquema 21. Síntesis de piperidinas sustituidas a partir de reacciones de Diels–Alder

Estas cicloadiciones generan derivados de tetrahidropiridina muy importantes en la síntesis orgánica y en el campo de la investigación médica, ya que su unidad estructural

⁶² a) Saul, R.; Ghidoni, J. J.; Molyneux, R. J.; Elbein, A. D. *PNAS* **1985**, *82*, 93–97. b) Whitby, K.; Pierson, T. C.; Geiss, B.; Lane, K.; Engle, M.; Zhou, Y.; Doms, R. W., Diamond, M. S. *J. Virol.* **2005**, *79*, 8698–8706.

⁶³ Vardanyan, R. S. *Piperidine-based drug discovery* Elsevier, Amsterdam, **2017**.

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Resultados y discusión. Capítulo 3

básica se encuentra en potentes inhibidores de la agregación plaquetaria, así como en agentes antimicrobianos o herbicidas.⁶⁴

Además, estos heterociclos se encuentran en precursores de alcaloides⁶⁵ e iminoazúcares.⁶⁶ Las tetrahidropiridinas se pueden hidrogenar a los derivados de piperidina correspondientes, obteniéndose una gran variedad de productos con diversas actividades biológicas.

Como se comentó en la introducción, en nuestro grupo de investigación se ha estudiado la descarboxilación radicalaria oxidativa de aminoácidos para generar iones aciliminio (o iminas), que podían ser atrapados por nucleófilos. Cuando se usaron derivados cíclicos de treonina como sustrato, y dienos como nucleófilos, en algunos casos se observó la formación de productos de aza-Diels–Alder⁶⁷. Con el fin de estudiar mejor este proceso, en este capítulo de tesis nos proponemos utilizar nuevos aminoácidos como sustratos, lo que permitiría ampliar la variedad de sustituyentes del anillo de piridina y estudiar cómo los sustituyentes de la imina afectan a la reactividad del proceso (conversión **118**→**120**, Esquema 22).

Por otra parte, si el proceso daba buen resultado, en un futuro se estudiaría la modificación selectiva de péptidos (R = peptidil) y la introducción de ciclos que permitirían dar rigidez al péptido y modular su actividad biológica.

⁶⁴ a) Wang, J.; Lin, Q.; Qiu, J.; Gou, X.; Hua, C.; Zhao, J.; Chen, B. *Russ. J. Gen. Chem.* **2017**, *87*(4), 821–828.

⁶⁵ a) Bates, R. W.; Sa-Ei, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5957–5978. b) Felpin, F-X.; Lebreton, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10127–10153.

⁶⁶ a) Davis, B. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 652–671. b) Pearson, M. S. M.; Mathé-Allainmat, M.; Fargeas, V.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2159–2191. c) Afarinkia, K.; Bahar, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1239–1297. d) Asano, N.; Nash, R. J.; Molyneux, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1645–1680.

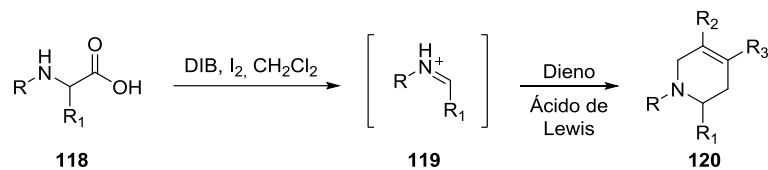
⁶⁷ Boto, A.; Romero-Estudillo, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3426–3429.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19



Esquema 22. Proceso secuencial de descarboxilación radicalaria-aza-Diels-Alder de aminoácidos para la obtención de tetrahidropiridinas

El tercer capítulo se llevó a cabo dentro de un proyecto de investigación conjunto entre la UAEM (Cuernavaca, México) y el CSIC. En 2016 realicé una estancia temporal en México, y en el verano de 2017 y 2018 el Prof. Iván Romero, catedrático adjunto de la UAEM, ha venido a España para coordinar parte del proyecto y ha co-supervisado este capítulo de la tesis. Este es un resultado adicional a los del proyecto inicial, que se incluye en la tesis por su coherencia con las otras metodologías de escisión-adición y por ser resultado de colaboraciones internacionales que han contribuido a mi formación.

RESULTADOS

El proceso de descarboxilación radicalaria oxidativa se realizó en condiciones similares a las escisiones comentadas en capítulos anteriores. Así, el sustrato (compuestos **121–125**, **Tabla 10**) se trató con (diacetoxiyodo)benceno (DIB) y yodo, en presencia de luz visible (luz solar o lámparas de filamentos de 80 W de tungsteno), produciéndose la descarboxilación y generación de un intermedio iminio. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción y se adicionó el ácido de Lewis y el dieno, para realizar la ciclación [4+2]. En este paso se ensayaron distintas condiciones de reacción, tal como se muestra en la **Tabla 10**.

Se ensayó en primer lugar el derivado de serina **121 (entrada 1)**, usando como dieno el 2,3-dimetilbutadieno, observándose que se formaba el producto de aza-Diels–Alder **126** en buenos rendimientos. Hay que destacar que bajo las condiciones ácidas de la reacción aza-Diels–Alder se produce la pérdida del grupo protector *terc*-butilo, dejando un producto con un grupo hidroxilo libre. Cuando se utiliza un grupo protector bencilo (sustrato **122**, **entrada 2**), que es más resistente al ácido de Lewis, se obtiene el producto *O*-protegido **127**, también en buenos rendimientos.

Cuando los sustratos derivados de serina fueron reemplazados por derivados de leucina (compuesto **123**, **entrada 3**) o de fenilalanina (compuesto **124**, **entrada 4**) también se obtuvieron los productos esperados **128** y **129** en rendimientos similares.

Los sustratos **121–124** presentaban como grupo *N*-protector al benciloxicarbonilo. Dado que en química de péptidos uno de los grupos protectores más importantes es el Fmoc, que se desprotege fácilmente por tratamiento con piperidina, decidimos ensayar también un sustrato que presentara este grupo protector. Así, partiendo del sustrato Fmoc-Phe-OH (**125**), se obtuvo el producto de cicloadición **130** con un 61% de rendimiento (**entrada 5**). Es de destacar que cuando se empleó como ácido de Lewis el TMSOTf, el rendimiento aumentó al 83% (**entrada 6**).

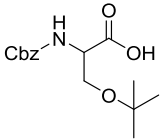

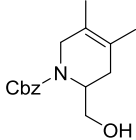
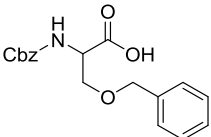

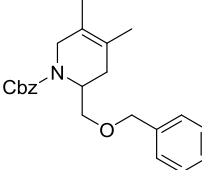
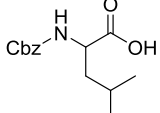

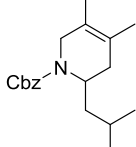
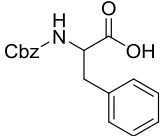

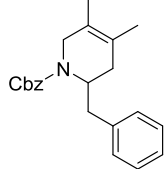
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Tabla 10. Proceso secuencial de descarboxilación radicalaria oxidativa–aza-Diels–Alder

Entrada	Sustrato de descarboxilación ^a	Dieno	Condiciones de aza-Diels–Alder	Producto (Rendimiento, %) ^b
1	 121		BF ₃ ·OEt ₂	 126 (60)
2	 122		BF ₃ ·OEt ₂	 127 (70)
3	 123		BF ₃ ·OEt ₂	 128 (71)
4	 124		BF ₃ ·OEt ₂	 129 (70)

70

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

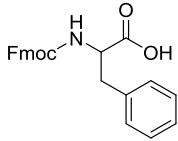

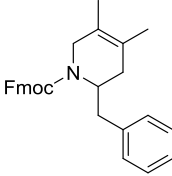


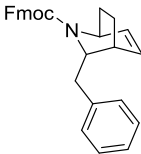

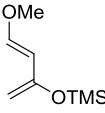
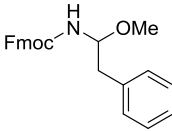
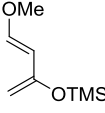
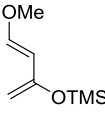
ALICIA BOTO CASTRO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Resultados y discusión. Capítulo 3

5			BF ₃ ·OEt ₂	
	125			130 (61)
6	125		TMSOTf	130 (83)
7	125		BF ₃ ·OEt ₂	
	125			131 (21)
8	125		TMSOTf	131 (23)
9	125		BF ₃ ·OEt ₂	
	125			132 (28)
10	125		TMSOTf	132 (21)
11	125		ZnI ₂	132 (66)

^aLa descarboxilación se realizó con DIB (2 equiv.)/I₂ (0.5 equiv.) a temperatura ambiente e irradiación con lámpara de tungsteno (80 W) durante 3 h; luego se enfrió la solución a 0°C y se añadieron el ácido de Lewis y el dieno. La reacción se agitó durante 4 h. ^bRendimientos tras purificar por cromatografía.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

A continuación, se emplearon otros dienos, como el 1,3-ciclohexadieno (**entradas 7–8**) y el dieno de Danishefsky (**entradas 9–11**).

Cuando se empleó como dieno el ciclohexadieno, se obtuvo el interesante compuesto policíclico **131**. Respecto a la influencia del ácido de Lewis en los rendimientos del proceso, cuando se usó $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (**entrada 7**) se aisló el compuesto **131** en solo un 21% de rendimiento. Por ello este ácido de Lewis se reemplazó por TMSOTf (**entrada 8**), con el que el producto deseado se obtuvo en un 23%.

Por su parte, cuando en la etapa de cicloadición se empleó el dieno de Danishefsky, no se obtuvo el producto deseado, aun utilizando distintos ácidos de Lewis y condiciones de reacción (**entradas 9–11**). En su lugar, se aislaron productos de descomposición, lo que indicaba que la reacción de aza-Diels–Alder no se estaba produciendo. Sin embargo, la descarboxilación sí tenía lugar, y el intermedio podía ser atrapado añadiendo otros nucleófilos, por ejemplo, metanol. La adición de metanol al ion iminio (o imina derivada) generaba el *N,O*-acetal **132**. Se está preparando un nuevo lote del dieno, ya que es probable que el reactivo original no se encontrase en buenas condiciones.

Una vez comprobado que la cicloadición se producía en buenos rendimientos empleando distintos tipos de aminoácidos y grupos protectores, nos planteamos preparar piperidinas de forma estereoselectiva, ya que los productos tendrían un alto valor comercial.

Para ello, se prepararon sustratos con auxiliares quirales. En esta memoria se describe el uso carbamato de 1-*R*-(–)-mentilo. Así, el sustrato **133** (**Esquema 22**) se preparó por acoplamiento de fenilalanina con el cloroformiato de 1-*R*-(–)-mentilo, tal como se describe en la parte experimental.

Cuando el sustrato **133** se sometió a las condiciones de descarboxilación–aza-Diels–Alder, se generó el compuesto **134** (49%) como una mezcla 2:1 de estereoisómeros, que se están intentando separar. En un futuro se ensayarán otras

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

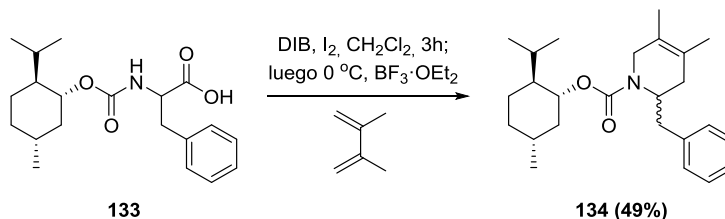
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Resultados y discusión. Capítulo 3

condiciones para lograr el estereocontrol deseado, incluyendo otros auxiliares quirales, el uso de catalizadores quirales y en especial organocatalizadores.



Esquema 23. Proceso secuencial de descarboxilación radicalaria-aza-Diels-Alder de aminoácidos para la obtención de tetrahidropiridinas

En cualquier caso, se ha demostrado que el proceso de escisión-cicloaddición funciona bien con un número importante de derivados de aminoácidos, por lo que se abre el camino para estudiar la modificación selectiva de péptidos y la introducción de unidades cíclicas que aporten rigidez conformacional a la estructura y, por tanto, permitan modular su actividad biológica.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

PARTE EXPERIMENTAL. TÉCNICAS GENERALES

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

TÉCNICAS GENERALES

Actividad Óptica $[\alpha]_D$ y Puntos de Fusión

La actividad óptica fue medida usando la línea D del sodio ($\lambda = 589 \text{ nm}$), a $25 \text{ }^\circ\text{C}$, con disoluciones del producto en cloroformo, a menos que se indique lo contrario. Las rotaciones se determinaron con un polarímetro Perkin-Elmer 241 Plus. La longitud de la célula es de 1 dm, y la concentración está dada en g/100 mL de disolución. Para los puntos de fusión se empleó un equipo Bibby-Stuart SMP10, con capilares de 100 mm de longitud y 1.3 mm de diámetro interno.

Espectroscopía Infrarroja (IR)

Se realizó con un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 1600/FTIR, usando disoluciones del producto en cloroformo (seco sobre gel de sílice con indicador de humedad), en células de 0.2 mm. Los valores de ν se expresan en cm^{-1} .

Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Los espectros de RMN fueron realizados con aparatos Bruker Avance 400 (400 MHz para ^1H y 100.6 MHz para ^{13}C) y Bruker AMX 500 (500 MHz para ^1H y 125.7 MHz para ^{13}C). Se usaron soluciones del producto en CDCl_3 (a menos que se especifique lo contrario) en presencia de TMS como referencia interna. Los valores de desplazamiento químico (δ) se expresan en partes por millón (ppm) en relación al TMS, y las constantes de acoplamiento (J) en Hertzios (Hz).

Las asignaciones de protones o carbonos descritas en la parte experimental fueron apoyadas por experimentos bidimensionales COSY y HSQC. La determinación de la estereoquímica de los productos de fotólisis fue realizada en base a las J observadas en el experimento de RMN ^1H , así como con experimentos NOESY.

En algunos casos, debido al equilibrio de rotámeros, la resolución de algunos espectros a $26 \text{ }^\circ\text{C}$ era baja (se observaban bandas anchas, b. a.), para esos casos, se

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Técnicas generales

registró el espectro a 70 °C. Referencias ¹H RMN: CDCl₃ (δ_H 7.26), CD₃OD (δ_H 3.31); referencias ¹³C RMN: CDCl₃ (δ_C 77.0), CD₃OD (δ_C 49.0).

Espectrometría de masas (EM) y Análisis elemental

Los espectros de masas de baja y alta resolución fueron realizados en un espectrómetro Vg-Micromass modelo Zab 2F, con la técnica de Impacto Electrónico de alta y de baja resolución. La temperatura de la fuente fue de 220 °C y la energía de ionización 70 eV. También se usaron técnicas de ionización con electrospray (ESI). Los análisis elementales se realizaron en un analizador Fisons modelo EA 1108 CHN.

Condiciones de reacción y seguimiento de las reacciones

Las reacciones que utilizaban productos o reactivos sensibles al aire o la humedad se efectuaron bajo atmósfera inerte de nitrógeno. Los disolventes anhidros usados se obtuvieron del aparato Pure Solvent, modelo PS-MD-5.

El avance de las reacciones se siguió mediante cromatografía en capa fina, para la que se usó sílica gel Merck 60 PF254. Las capas finas se revelaron con alguno de estos tres sistemas: (a) 0.5% vainillina en H₂SO₄-EtOH (4:1). (b) 0.25% ninhidrina en EtOH y (c) reactivo de Fleet [Ce(SO₄)₂ (0.5 g) e hidrato de fosfomolibdato de amonio (2.5 g) en H₂SO₄ (5 mL) y agua (65 mL)]. Después de pulverizar las placas, se calentaron hasta aparición de manchas. En algunos casos, los productos se revelaron con yodo o con luz UV.

Purificación de los productos

La purificación de los productos se realizó por lo general por cromatografía en columna de sílica gel Merck 60 (0.063–0.200 mm), usando como eluyente mezclas de hexanos:AcOEt. Las separaciones también se efectuaron por medio de cromatografías rotatorias en Cromatotrón®. Este aparato utiliza un sistema de placas circulares que giran a gran velocidad. Las mezclas de productos y los eluyentes se añaden desde el centro de la placa, y avanzan a lo largo de esta impulsadas por la fuerza centrífuga. Se utilizaron placas circulares de 1 o 2 mm de grosor de sílica gel Merck 60.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

PARTE EXPERIMENTAL.

CAPÍTULO 1

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

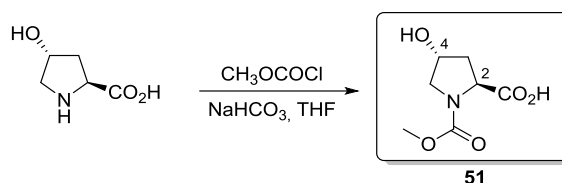
Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 1

N-(metoxicarbonil)-(4R)-hidroxi-L-prolina (51)



A una disolución de *trans*-4-hidroxi-L-prolina (2.50 g, 19.1 mmol) en una mezcla de THF y NaHCO₃ ac. sat. (30 mL, 1:1) enfriada a 0 °C, se le añadió gota a gota cloroformiato de metilo (2.94 mL, 38.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, transcurrido este tiempo se acidificó con HCl acuoso diluido al 5%, se vertió sobre agua y se extrajo con AcOEt, para posteriormente secarlo sobre Na₂SO₄ anhidro, filtrarlo y concentrarlo a vacío, obteniéndose el carbamato **51** (2.89 g, 80%) como un aceite incoloro. Mezcla de rotámeros a 26 °C (1:1), un rotámero a 70 °C. [α]_D: -60 (c 0.09, CH₃OH). IR (CHCl₃) ν_{máx} 3404, 3100–2500, 1730, 1685, 1130, 1083 cm⁻¹. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, 60 °C) δ_H 2.09 (1H, m, 3-H_a), 2.28 (1H, m, 3-H_b), 3.48 (1H, d. a., J = 11 Hz, 5-H_a), 3.56 (1H, dd, J = 4.4, 11.3 Hz, 5-H_b), 3.67 (3H, s. a., OMe), 4.37–4.41 (2H, m, 2-H + 4-H). ¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD, 26 °C) δ_C 39.4/40.2 (CH₂/CH₂, 3-C), 53.1 (CH₃/CH₃, OMe), 55.6/55.9 (CH₂/CH₂, 5-C), 59.1/59.3 (CH/CH, 4-C), 70.0/70.7 (CH/CH, 2-C), 157.3/157.6 (C/C, MeOCO), 175.9 (C/C, COOH). EMAR (IE) calculado para C₆H₁₀NO₃, (M⁺ – COOH) 144.0661, encontrado 144.0654; calculado para C₅H₈NO₃ (M⁺ – MeOCO) 130.0504, encontrado 130.0504; calculado para C₆H₈NO₂ (M⁺ – [COOH + H₂O]) 126.0555, encontrado 126.0552; calculado para C₄H₆N (M⁺ – [COOH + MeOCO + OH]) 68.0500, encontrado 68.0499. Análisis elemental calculado para C₇H₁₁NO₅: C, 44.45; H, 5.86; N, 7.40. Encontrado: C, 44.47; H, 5.48; N, 7.08.

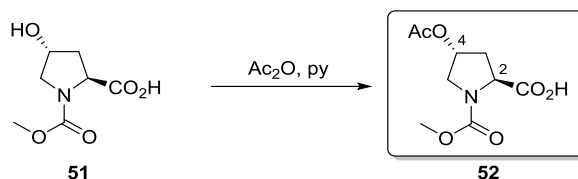
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

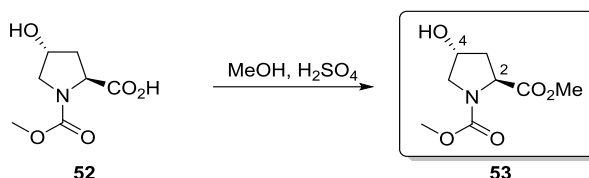
Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

***N*-(metoxicarbonil)-(4*R*)-(acetoxi)-L-prolina (**52**)**



Se disolvió *N*-(metoxicarbonil)-(4*R*)-hidroxi-L-prolina (500 g, 2.6 mmol) en piridina (2 mL) y anhídrido acético (1 mL) a temperatura ambiente. Tras 1.5 h la mezcla se vertió sobre agua, se extrajo con AcOEt y se lavó con HCl ac. al 10%. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (DCM:MeOH, 90:10), obteniéndose el producto **52** (574 mg, 94%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D^{25}$: -59 (c 0.33, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 3600–3000, 1739, 1703, 1456, 1396 cm⁻¹. Mezcla de rotámetros a 26 °C (1:1), un rotámetro a 70 °C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_H 2.05 (3H, s, OAc), 2.36 (2H, m, 3-H₂), 3.66 (2H, m, 5-H₂), 3.75 (3H, s, OMe), 4.51 (1H, m, 4-H), 5.30 (1H, m, 2-H). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_C 20.8 (CH₃, OAc), 34.9 (CH₂, 3-C, no se ve), 52.4 (CH₃, OMe), 54.9 (CH₂, 5-C), 58.0 (CH, 4-C), 72.2 (CH, 2-C), 155.1 (C, MeOCO), 170.2, (C, CO₂H), 176.0 (C, OAc). EMAR (IE) calculado para C₉H₁₃NO₆ (M⁺) 231.0743, encontrado 231.0737. Análisis elemental calculado para C₉H₁₃NO₆: C, 46.75; H, 5.67; N, 6.06. Encontrado: C, 46.95; H, 5.88; N, 5.89.⁴⁷

Metil éster de la *N*-(metoxicarbonil)-(4*R*)-hidroxi-L-prolina (53**)**



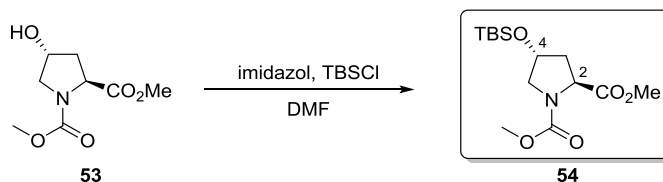
A una disolución de *N*-(metoxicarbonil)-(4*R*)-hidroxi-L-prolina (3.00 g, 15.9 mmol) en metanol (15 mL), enfriada a 0 °C, se le añadió gota a gota una disolución de H₂SO₄ (2 mL)

⁴⁷ Boto, A., Hernández, R., Suárez, E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4930–4937.

Parte experimental. Capítulo 1

en metanol (5 mL) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, se añadió una disolución saturada de NaHCO₃ hasta pH neutro, con el fin de neutralizar el exceso de ácido, se vertió sobre agua y se extrajo con AcOEt. Después de secar y filtrar la fase orgánica por el procedimiento habitual, el disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 30:70), obteniéndose el derivado de hidroxiprolina **53** (3.10 g, 96%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D$: -79 (c 1.37, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 3609, 3448, 1746, 1698, 1456, 1393 cm⁻¹. Mezcla de rotámetros a 26 °C (1:1), un rotámetro a 70 °C. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, 70 °C) δ_H 2.06 (1H, m, 3-H_a), 2.25 (1H, m, 3-H_b), 3.48 (1H, d, a., $J = 11.4$ Hz, 5-H_a), 3.56 (1H, dd, $J = 4.4, 11.4$ Hz, 5-H_b), 3.67 (3H, s. a., OMe), 3.71 (3H, s, OMe), 4.24 (1H, s. a., OH), 4.39 (1H, m, 4-H), 4.42 (1H, dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 2-H). ¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD, 26 °C) δ_C 39.2/40.0 (CH₂, 3-C), 52.79/52.83 (CH₃, OMe), 53.3 (CH₃, OMe), 55.6/56.0 (CH₂, 5-C), 59.0/59.3 (CH, 2-C), 69.9/70.7 (CH, 4-C), 157.1/157.5 (C, CO), 174.7/174.8 (C, CO). EMAR (IE) calculado para C₈H₁₃NO₅ (M⁺) 203.0794, encontrado 203.0785; calculado para C₈H₁₁NO₄ (M⁺ - H₂O) 185.0688, encontrado 185.0693; calculado para C₆H₁₀NO₃ (M⁺ - CO₂Me) 144.0661, encontrado 144.0661; calculado para C₆H₈NO₂ (M⁺ - [CO₂Me + H₂O]) 126.0555, encontrado 126.0551; calculado para C₂H₃O₂ ([CO₂Me]⁺) 59.0133, encontrado 59.0134. Análisis elemental calculado para C₈H₁₃NO₅: C, 47.29; H, 6.45; N, 6.89. Encontrado: C, 47.10; H, 6.42; N, 6.90.

Metil éster de la N-(metoxicarbonil)-(4R)-(terc-butildimetilsililoxi)-L-prolina (54)



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

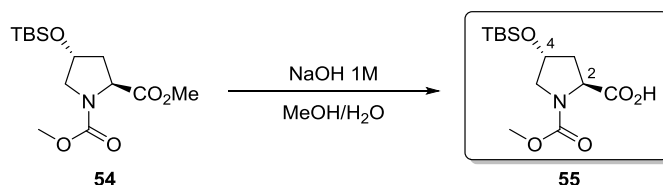
Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Una disolución del metil éster de la *N*-(metoxicarbonil)-(4*R*)-hidroxi-L-prolina (**53**) (3.10 g, 15.3 mmol) en DMF seca (40 mL), enfriada a 0 °C, se trató con imidazol (3.12 g, 45.8 mmol) y TBSCl (3.45 g, 22.9 mmol). Tras 16 h, la mezcla se vertió sobre agua y se extrajo con AcOEt. Después de secar y filtrar la fase orgánica por el procedimiento habitual, el disolvente se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 70:30), obteniéndose el compuesto **54** (4.36 g, 90%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D$: -40 (c 0.68, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 1745, 1698, 1455, 1393, 1096, 838 cm⁻¹. Mezcla de rotámetros a 26 °C (1:1), un rotámetro a 70 °C. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, 70 °C) δ_H 0.07 (3H, s, Si-Me), 0.08 (3H, s, Si-Me), 0.88 (9H, s, ^tBu), 2.06 (1H, ddd, *J* = 6.0, 6.1, 12.5 Hz, 3-H_a), 2.19 (1H, m, 3-H_b), 3.41 (1H, m, 5-H_a), 3.63 (1H, dd, *J* = 4.9, 11.0 Hz, 5-H_b), 3.69 (3H, s. a., OMe), 3.73 (3H, s, OMe), 4.43–4.46 (2H, m, 2-H + 4-H). ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃, 26 °C) δ_C -4.93/-4.87 (2 × CH₃, Si-Me₂), 17.9 (C, ^tBu), 25.6 (3 × CH₃, ^tBu), 38.9/39.9 (CH₂, 3-C), 52.19/52.23 (CH₃, OMe), 52.59/52.62 (CH₃, OMe), 54.7/55.1 (CH₂, 5-C), 57.7/58.0 (CH, 2-C), 69.7/70.4 (CH, 4-C), 155.1/155.6 (C, NCO), 173.2/173.3 (C, CO). EMAR (ESI) calculado para C₁₄H₂₇NO₅SiNa [M + Na]⁺ 340.1580, encontrado 340.1582. Análisis elemental calculado para C₁₄H₂₇NO₅Si: C, 52.97; H, 8.57; N, 4.41. Encontrado: C, 53.14; H, 8.53; N, 4.21.

***N*-(metoxicarbonil)-(4*R*)-(terc-butildimetilsililoxi)-L-prolina (**55**)**



Al metil éster de la *N*-(metoxicarbonil)-(4*R*)-(terc-butildimetilsililoxi)-L-prolina (**54**) (4.36 g, 13.7 mmol) se le añadió una disolución 1M de NaOH en metanol:agua 9:1 (10 mL), y la mezcla se agitó a 0 °C durante 16 h. Luego se acidificó con HCl acuoso diluido al 10% y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó por el procedimiento habitual, se filtró y se concentró a vacío, obteniéndose el compuesto **55** (3.95 g, 95%) como un

Parte experimental. Capítulo 1

aceite incoloro. $[\alpha]_D$: -54 (c 1.39, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 3671, 3500, 1723, 1698, 1471, 1457, 1395 cm⁻¹. Mezcla de rotámeros a 26 °C (1:1), un rotámero a 70 °C. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_H 0.08 (3H, s, Si-Me), 0.09 (3H, s, Si-Me), 0.89 (9H, s, ^tBu), 2.20 (1H, m, 3-H_a), 2.28 (1H, m, 3-H_b), 3.45 (1H, d. a., $J = 10.1$ Hz, 5-H_a), 3.58 (1H, d. a., $J = 10.4$ Hz, 5-H_b), 3.75 (3H, s, OMe), 4.45 (1H, m, 4-H), 4.49 (1H, m, 2-H). ¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD, 26 °C) δ_C -4.8/-4.7 (2 × CH₃, Si-Me₂), 18.8 (C, ^tBu), 26.2 (3 × CH₃, ^tBu), 40.1/41.0 (CH₂, 3-C), 53.3 (CH₃, OMe), 56.0/56.4 (CH₂, 5-C), 59.3/59.5 (CH, 2-C), 71.3/71.9 (CH, 4-C), 157.3/157.6 (C, NCO), 176.4/176.6 (C, CO). EMAR (IE) calculado para C₁₃H₂₆NO₅Si, (M⁺ + H) 304.1580, encontrado 304.1583; calculado para C₁₂H₂₄NO₃Si (M⁺ - CO₂H) 258.1525, encontrado 258.1534; calculado para C₉H₁₆NO₅Si (M⁺ - C(CH₃)₃) 246.0798, encontrado 246.0800; calculado para C₄H₆N ([pirrol + H]⁺) 68.0500, encontrado 68.0503. Análisis elemental calculado para C₁₃H₂₅NO₅Si: C, 51.46; H, 8.31; N, 4.62. Encontrado: C, 51.24; H, 8.36; N, 4.77.

Procedimiento general de descarboxilación radicalaria–oxidación–adición de C-nucleófilos

A una disolución de los derivados de hidroxiprolina **52** (46 mg, 0.2 mmol) o **55** (61 mg, 0.2 mmol) en diclorometano seco (4 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación, se le añadió yodo (25 mg, 0.1 mmol) y DIB (129 mg, 0.4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, mientras se irradiaba con luz visible. Entonces la disolución se enfrió a 0 °C, y se le añadió gota a gota el nucleófilo (0.6 mmol) y BF₃·OEt₂ (51 µL, 0.4 mmol). Tras agitar durante 1 h, la mezcla se vertió sobre una disolución acuosa de Na₂S₂O₃ al 5% saturada en NaHCO₃, y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos:AcOEt) para obtener los productos deseados.

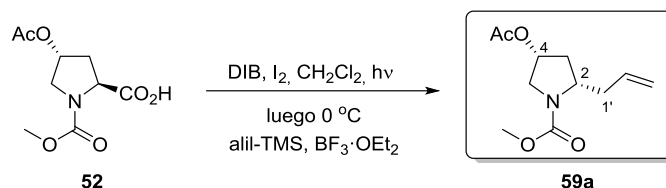
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

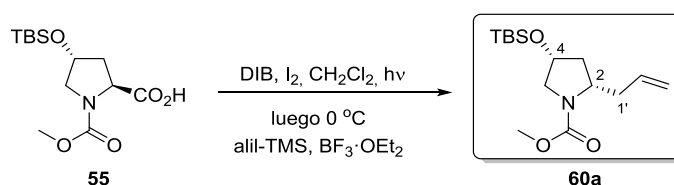
Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

(2S,4R)-2-alil-4-(acetoxi)-N-(metoxicarbonil)pirrolidina (59a)



Obtenido a partir del compuesto **52** como se describe en el procedimiento general de descarboxilación radicalaria–oxidación–adición de C-nucleófilos, utilizando como nucleófilo aliltrimetilsilano (95 μ L, 69 mg, 0.6 mmol). El residuo resultante se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 85:15) obteniéndose el producto **59a** (40 mg, 87%) como un aceite. $[\alpha]_D^{25}$: +39 (c 0.68, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 1735, 1692 cm⁻¹. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_H 1.96 (1H, m, 3-H_a), 2.04 (3H, s, OAc), 2.20 (1H, ddd, J = 6.1, 8.4, 14.2 Hz, 3-H_b), 2.29 (1H, m, 1'-H_a), 2.68 (1H, m, 1'-H_b), 3.41 (1H, m, 2-H), 3.70 (3H, s, OMe), 3.80 (1H, dd, J = 6.0, 12.6 Hz, 5-H_a), 3.97 (1H, m, 5-H_b), 5.05 (2H, m, 4-H + 3'-H_a), 5.23 (1H, m, 3'-H_b), 5.76 (1H, m, 2'-H). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_C 20.9 (CH₃, OAc), 35.1 (CH₂, 1'-C), 38.8 (CH₂, 3-C), 52.2 (CH₃, OMe), 52.4 (CH₂, 5-C), 56.6 (CH, 2-C), 72.8 (CH, 4-C), 117.3 (CH₂, 3'-C), 134.9 (CH, 2'-C), 155.3 (C, MeOCO), 170.1 (C, OAc). EMAR (ESI) calculado para C₁₁H₁₇NO₄Na [M + Na]⁺ 250.1055, encontrado 250.1046. Análisis elemental calculado para C₁₁H₁₇NO₄: C, 58.14; H, 7.54; N, 6.16. Encontrado: C, 57.95; H, 7.46; N, 5.81.

(2S,4R)-2-alil-4-(terc-butildimetilsililoxi)-N-(metoxicarbonil)pirrolidina (60a)

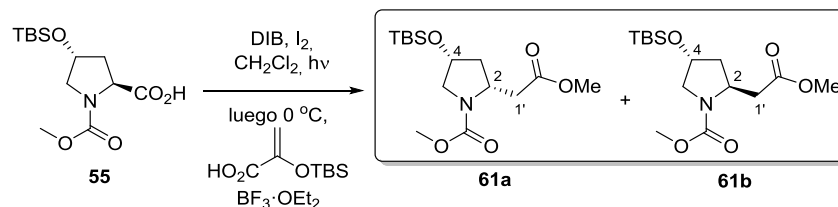


Obtenido a partir del sustrato **55** como se describe en el procedimiento general de descarboxilación radicalaria–oxidación–adición de C-nucleófilos, utilizando como

Parte experimental. Capítulo 1

nucleófilo aliltrimetilsilano (95 μ L, 69 mg, 0.6 mmol). El residuo resultante se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 85:15) obteniéndose el producto **60a** (46 mg, 77%) como un aceite. $[\alpha]_D$: +21 (c 0.40, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 1685, 1455, 1391, 1085, 838 cm⁻¹. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_H 0.07 (3H, s, Si-Me), 0.08 (3H, s, Si-Me), 0.91 (9H, s, ^tBu), 1.79 (1H, ddd, $J = 3.8, 4.1, 13.0$ Hz, 3-H_a), 2.06 (1H, ddd, $J = 5.7, 8.2, 13.6$ Hz, 3-H_b), 2.42 (1H, ddd, $J = 8.2, 8.5, 13.9$ Hz, 1'-H_a), 2.66 (1H, m, 1'-H_b), 3.23 (1H, dd, $J = 3.8, 11.4$ Hz, 5-H_a), 3.67 (1H, m, 5-H_b), 3.70 (3H, s, OMe), 3.89 (1H, m, 2-H), 4.33 (1H, m, 4-H), 5.02–5.11 (2H, m, 3'-H₂), 5.77 (1H, m, 2'-H). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_C -4.9 (2 \times CH₃, Si-Me₂), 18.0 (C, ^tBu), 25.8 (3 \times CH₃, ^tBu), 38.7 (2 \times CH₂, 3-C + 1'-C), 52.0 (CH₃, OMe), 55.1 (CH₂, 5-C), 56.8 (CH, 2-C), 71.0 (CH, 4-C), 116.9 (CH₂, 3'-C), 135.3 (CH, 2'-C), 155.5 (C, CO). EMAR (IE) calculado para C₁₂H₂₄NO₃Si (M⁺ – alilo) 258.1525, encontrado 258.1513; calculado para C₆H₈NO₂ (M⁺ – [H + alilo + OTBS]) 126.0555, encontrado 126.0549; calculado para C₂H₃O₂ ([MeOCO]⁺) 59.0133, encontrado 59.0135. Análisis elemental calculado para C₁₅H₂₉NO₃Si: C, 60.16; H, 9.76; N, 4.68. Encontrado: C, 60.34; H, 9.74; N, 4.62.

N-metoxicarbonil (2R,4R)-[4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(2-metoxi-2-oxoetil)] pirrolidina (61a) y N-metoxicarbonil (2S,4R)-[4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(2-metoxi-2-oxoetil)] pirrolidina (61b)



Obtenidos a partir del sustrato **55** como se describe en el procedimiento general de descarboxilación radicalaria–oxidación–adición de C-nucleófilos, utilizando como nucleófilo 1-(terc-butildimetilsililoxi)-1-metoxieteno (140 μ L, 0.6 mmol). Tras extraer, secar y concentrar, el residuo resultante se purificó por cromatografía rotatoria

(hexanos:AcOEt, 90:10) obteniéndose los productos **61a** (44.5 mg, 67%) y **61b** (6 mg, 9%) como aceites. **Compuesto 61a:** $[\alpha]_D^{25}$: +12 (c 0.89, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 1731, 1693, 1454, 1391, 838 cm⁻¹. Mezcla de rotámeros a 26 °C (1:1), un rotámero a 70 °C. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, 70 °C) δ_H 0.10 (6H, s, Si-Me₂), 0.92 (9H, s, ^tBu), 1.85 (1H, dd, $J = 1.6, 13.6$ Hz, 3-H_a), 2.22 (1H, ddd, $J = 5.0, 8.3, 13.5$ Hz, 3-H_b), 2.79 (1H, dd, $J = 9.3, 15.3$ Hz, 1'-H_a), 2.93 (1H, m, 1'-H_b), 3.32 (1H, m, 5-H_a), 3.60 (1H, dd, $J = 5.0, 11.7$ Hz, 5-H_b), 3.68 (3H, s, OMe), 3.70 (3H, s, OMe), 4.23 (1H, m, 2-H), 4.46 (1H, m, 4-H). ¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD, 70 °C) δ_c -4.9 (2 × CH₃, Si-Me₂), 18.7 (C, ^tBu), 26.2 (3 × CH₃, ^tBu), 40.4 (CH₂, 1'-C), 40.5 (CH₂, 3-C), 51.9 (CH₃, OMe), 53.0 (CH₃, OMe), 55.5 (CH, 2-C), 56.6 (CH₂, 5-C), 72.4 (CH, 4-C), 157.2 (C, CO), 173.8 (C, 2'-C). EMAR (ESI) calculado para C₁₅H₂₉NO₅SiNa [M + Na]⁺ 354.1713, encontrado 354.1712. Análisis elemental calculado para C₁₅H₂₉NO₅Si: C, 54.35; H, 8.82; N, 4.23. Encontrado: C, 54.56; H, 8.46; N, 3.99. **Compuesto 61b:** $[\alpha]_D^{25}$: -20 (c 0.10, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 1733, 1694, 1454, 1391 cm⁻¹. Mezcla de rotámeros a 26 °C (1:1), un rotámero a 70 °C. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, 70 °C) δ_H 0.07 (3H, s, Si-Me), 0.08 (3H, s, Si-Me), 0.87 (9H, s, ^tBu), 1.90 (1H, ddd, $J = 4.7, 7.3, 12.8$ Hz, 3-H_a), 2.11 (1H, m, 3-H_b), 2.49 (1H, dd, $J = 8.0, 15.3$ Hz, 1'-H_a), 2.84 (1H, m, 1'-H_b), 3.40 (1H, dd, $J = 4.1, 11.3$ Hz, 5-H_a), 3.45 (1H, d. a., $J = 11.7$ Hz, 5-H_b), 3.65 (3H, s, OMe), 3.67 (3H, s, OMe), 4.05 (1H, m, 2-H), 4.23 (1H, m, 4-H). ¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD, 26 °C) δ_c -4.8 (CH₃, Si-Me), -4.7 (CH₃, Si-Me), 18.8 (C, ^tBu), 26.2 (3 × CH₃, ^tBu), 39.1/40.1 (CH₂, 1'-C), 41.6/42.4 (CH₂, 3-C), 52.0 (CH₃, OMe), 53.1/53.2 (CH₃, OMe), 54.4/54.8 (CH, 2-C), 56.2/56.5 (CH₂, 5-C), 71.2/71.6 (CH, 4-C), 157.8 (C, CO), 173.5 (C, CO). EMAR (ESI) calculado para C₁₅H₂₉NO₅SiNa [M + Na]⁺ 354.1713, encontrado 354.1713. Análisis elemental calculado para C₁₅H₂₉NO₅Si: C, 54.35; H, 8.82; N, 4.23. Encontrado: C, 54.72; H, 8.43; N, 4.56.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

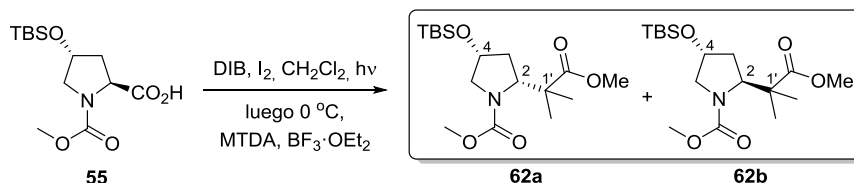
Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por:	Fecha:
CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 1

***N*-metoxicarbonil (2*R*,4*R*)-[4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(1,1-dimetil-2-metoxi-2-oxoetil)] pirrolidina (62a) y *N*-metoxicarbonil (2*S*,4*R*)-[4-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-(1,1-dimetil-2-metoxi-2-oxoetil)] pirrolidina (62b)**



Obtenidos a partir del sustrato **55** como se describe en el procedimiento general de descarboxilación radicalaria–oxidación–adición de *C*-nucleófilos, utilizando como nucleófilo 1-metoxi-2-metil-1-(trimetilsiloxi)propeno (125 μ L, 108 mg, 0.6 mmol). Tras extraer, secar y concentrar, el residuo resultante se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 80:20) obteniéndose los productos **62a** (27 mg, 38%) y **62b** (25 mg, 35%) como aceites. **Compuesto 62a**: $[\alpha]_D$: +11 (*c* 0.41, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 1726, 1697, 1450, 1388, 1134 cm^{-1} . ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, 70 °C) δ_{H} 0.067 (3H, s, Si-Me), 0.073 (3H, s, Si-Me), 0.89 (9H, s, ^tBu), 1.14 (3H, s, 1'-Me), 1.16 (3H, s, 1'-Me), 1.63 (1H, m, 3-H_a), 2.34 (1H, m, 3-H_b), 2.89 (1H, dd, *J* = 8.0, 11.2 Hz, 5-H_a), 3.62 (3H, s, OMe), 3.66 (3H, s, OMe), 3.96 (1H, dd, *J* = 7.3, 11.3 Hz, 5-H_b), 4.26 (1H, m, 4-H), 4.30 (1H, dd, *J* = 7.1, 8.7 Hz, 2-H). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_{H} 0.05 (6H, s, 2 \times Si-Me), 0.89 (9H, s, ^tBu), 1.16 (3H, s, 1'-Me), 1.20 (3H, s, 1'-Me), 1.62 (1H, m, 3-H_a), 2.29 (1H, m, 3-H_b), 2.90 (1H, m, 5-H_a), 3.64 (3H, s, OMe), 3.68 (3H, s, OMe), 3.99 (1H, m, 5-H_b), 4.17 (1H, t, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 4-H), 4.32 (1H, t, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 2-H). ¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD, 70 °C) δ_{C} -4.8 (CH₃, Si-Me), -4.7 (CH₃, Si-Me), 18.8 (C, ^tBu), 21.5 (CH₃, 1'-Me), 22.7 (CH₃, 1'-Me), 26.2 (3 \times CH₃, ^tBu), 37.8 (CH₂, 3-C), 48.3 (C, 1'-C), 52.4 (CH₃, OMe), 53.1 (CH₃, OMe), 55.8 (CH₂, 5-C), 63.4 (CH, 2-C), 70.8 (CH, 4-C), 158.2 (C, CO), 178.9 (C, 2'-C). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_{C} -4.85 (CH₃, Si-Me), -4.82 (CH₃, Si-Me), 21.5 (CH₃, 1'-Me), 21.9 (CH₃, 1'-Me), 25.75 (C, 1'-C), 25.80 (3 \times CH₃, ^tBu), 30.6 (C, ^tBu), 36.9 (CH₂, 3-C), 51.7 (CH₃, OMe), 52.4 (CH₃, OMe), 54.6 (CH₂, 5-C), 62.0 (CH, 2-C), 69.7 (CH, 4-C), 156.5 (C, CO), 177.0 (C,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

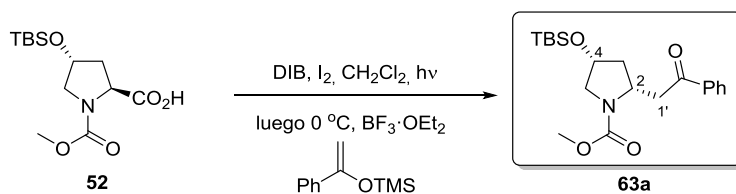
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

CO). EMAR (ESI) calculado para $C_{17}H_{33}NO_5SiNa$ $[M + Na]^+$ 382.2026, encontrado 382.2028. Análisis elemental calculado para $C_{17}H_{33}NO_5Si$: C, 56.79; H, 9.25; N, 3.90. Encontrado: C, 56.85; H, 8.93; N, 3.52. **Compuesto 62b**: $[\alpha]_D$: -13 (c 0.59, $CHCl_3$). IR ($CHCl_3$) $\nu_{m\acute{a}x}$ 1725, 1698, 1448, 1385, 837 cm^{-1} . 1H RMN (500 MHz, CD_3OD , 70 °C) δ_H 0.05 (3H, s, Si-Me), 0.06 (3H, s, Si-Me), 0.85 (9H, s, tBu), 1.10 (3H, s, 1'-Me), 1.12 (3H, s, 1'-Me), 1.86–1.96 (2H, m, 3-H₂), 3.15 (1H, dd, $J = 3.5, 12.0$ Hz, 5-H_a), 3.63 (3H, s, OMe), 3.66 (3H, s, OMe), 3.72 (1H, m, 5-H_b), 4.31–4.42 (2H, m, 2-H + 4-H). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 70 °C) δ_H 0.05 (3H, s, Si-Me), 0.06 (3H, s, Si-Me), 0.87 (9H, s, tBu), 1.13 (3H, s, 1'-Me), 1.18 (3H, s, 1'-Me), 1.86 (1H, ddd, $J = 5.1, 6.6, 13.5$ Hz, 3-H_a), 1.95 (1H, m, 3-H_b), 3.18 (1H, dd, $J = 4.0, 11.9$ Hz, 5-H_a), 3.67 (3H, s, OMe), 3.68 (3H, s, OMe), 3.72 (1H, m, 5-H_b), 4.31 (1H, m, 4-H), 4.46 (1H, dd, $J = 6.9, 8.1$ Hz, 2-H). ^{13}C RMN (125.7 MHz, CD_3OD , 70 °C) δ_c -4.8 (CH₃, Si-Me), -4.7 (CH₃, Si-Me), 18.7 (C, tBu), 21.7 (CH₃, 1'-Me), 22.3 (CH₃, 1'-Me), 26.1 (3 × CH₃, tBu), 38.4 (CH₂, 3-C), 47.9 (C, 1'-C), 52.4 (CH₃, OMe), 53.0 (CH₃, OMe), 58.1 (CH₂, 5-C), 63.7 (CH, 2-C), 72.2 (CH, 4-C), 159.7 (C, CO), 178.8 (C, 2'-C). ^{13}C RMN (125.7 MHz, $CDCl_3$, 70 °C) δ_c -4.8 (2 × CH₃, Si-Me₂), 18.0 (C, tBu), 21.7 (CH₃, 1'-Me), 22.3 (CH₃, 1'-Me), 25.7 (3 × CH₃, tBu), 37.7 (CH₂, 3-C), 47.1 (C, 1'-C), 51.7 (CH₃, OMe), 52.3 (CH₃, OMe), 57.0 (CH₂, 5-C), 62.7 (CH, 2-C), 71.1 (CH, 4-C), 157.8 (C, NCO), 177.0 (C, 2'-C). EMAR (ESI) calculado para $C_{17}H_{33}NO_5SiNa$ $[M + Na]^+$ 382.2026, encontrado 382.2026. Análisis elemental calculado para $C_{17}H_{33}NO_5Si$: C, 56.79; H, 9.25; N, 3.90. Encontrado: C, 56.90; H, 8.87; N, 3.59.

(2R,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)-2-(2-oxo-2-feniletíl)-N-(metoxicarbonil) pirrolidina (63a)



90

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

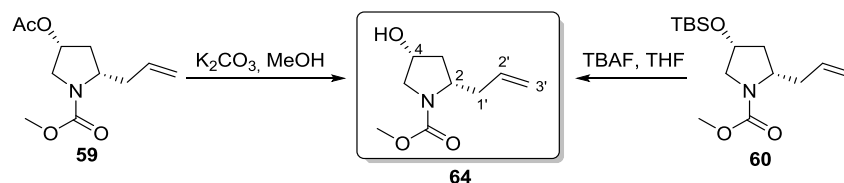
Hilario Gabriel García Llanos
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 1

Obtenido a partir del sustrato **52** como se describe en el procedimiento general de descarboxilación radicalaria–oxidación–adición de C-nucleófilos, utilizando como nucleófilo 1-fenil-1-trimetilsililoxietileno (125 μ L, 115 mg, 0.6 mmol). El residuo resultante se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 80:20) obteniéndose el producto **63** (50 mg, 66%) como un aceite. $[\alpha]_D$: +17 (c 0.50, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 1683, 1455, 1598, 1581, 1391, 1103 cm⁻¹. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_H 0.03 (3H, s, Si-Me), 0.08 (3H, s, Si-Me), 0.87 (9H, s, ^tBu), 1.89 (1H, m, 3-H_a), 2.24 (1H, ddd, *J* = 5.0, 8.3, 13.5 Hz, 3-H_b), 3.38 (2H, d. a., *J* = 11.0 Hz, 1'-H₂), 3.40 (1H, m, 5-H_a), 3.62 (1H, m, 5-H_b), 3.68 (3H, s, OMe), 4.40 (1H, m, 4-H), 4.44 (1H, m, 2-H), 7.43 (2H, dd, *J* = 7.6, 7.9 Hz, Ph), 7.52 (1H, dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz, Ph), 7.97 (2H, d, *J* = 7.6 Hz, Ph). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_C -5.0 (CH₃, Si-Me), -4.9 (CH₃, Si-Me), 18.0 (C, ^tBu), 25.8 (3 \times CH₃, ^tBu), 40.0 (CH₂, 3-C), 43.8 (CH₂, 1'-C), 52.1 (CH₃, OMe), 54.2 (CH, 2-C), 55.4 (CH₂, 5-C), 77.3 (CH, 4-C), 128.1 (2 \times CH, Ph), 128.5 (2 \times CH, Ph), 132.8 (CH, Ph), 137.6 (C, Ph), 155.4 (C, NCO), 199.0 (C, 2'-C). EMAR (IE) calculado para C₂₀H₃₁NO₄Si (M⁺) 377.2022, encontrado 377.2014; calculado para C₁₆H₂₂NO₄Si (M⁺ - C(CH₃)₃) 320.1318, encontrado 320.1310; calculado para C₇H₅O ([PhCO]⁺) 105.0340, encontrado 105.0338. Análisis elemental calculado para C₂₀H₃₁NO₄Si: C, 63.62; H, 8.28; N, 3.71. Encontrado: C, 63.68; H, 8.39; N, 3.87.

(2S,4R)-2-(alil)-N-(metoxicarbonil)pirrolidina (64)

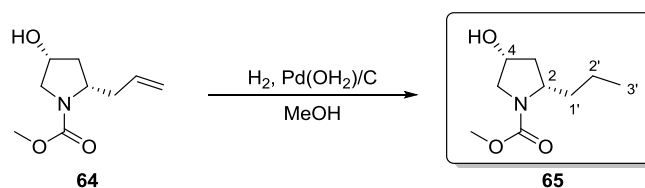


Al producto acetilado **59** (45 mg, 0.2 mmol) se le añadió una disolución de K₂CO₃ al 10% en MeOH (10 mL). La mezcla se agitó a reflujo (70 °C) durante 40 minutos, a continuación, se vertió en H₂O y se extrajo con AcOEt. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía

rotatoria en cromatotrón (hexanos:AcOEt, 30:70) para obtener finalmente el alcohol **64** (29 mg, 77%) como un aceite.

El producto sililado **60** (92.5 mg, 0.31 mmol) se disolvió en THF seco (1.5 mL), se enfrió a 0 °C y se le añadió TBAF·H₂O (82.8 mg, 0.32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, a continuación, se vertió en H₂O y se extrajo con AcOEt. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos:AcOEt, 30:70) para obtener finalmente el alcohol **64** (50.5 mg, 88%) como un aceite. $[\alpha]_D$: +43 (c 0.73, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 3611, 3441, 1685, 1455, 1392 cm⁻¹. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_H 1.83 (1H, ddd, *J* = 3.8, 3.8, 13.6 Hz, 3-H_a), 1.87 (1H, b. a., OH), 2.16 (1H, ddd, *J* = 6.0, 8.3, 13.8 Hz, 3-H_b), 2.43 (1H, ddd, *J* = 8.0, 8.7, 13.8 Hz, 1'-H_a), 2.66 (1H, m, 1'-H_b), 3.30 (1H, dd, *J* = 3.6, 11.8 Hz, 5-H_a), 3.69 (3H, s, OMe), 3.72 (1H, dd, *J* = 5.7, 11.7 Hz, 5-H_b), 3.93 (1H, m, 2-H), 4.39 (1H, m, 4-H), 5.05–5.12 (2H, m, 3'-H₂), 5.79 (1H, m, 2'-H). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_C 38.5 (CH₂, 3-C), 39.0 (CH₂, 1'-C), 52.1 (CH₃, OMe), 55.1 (CH₂, 5-C), 56.8 (CH, 2-C), 70.5 (CH, 4-C), 117.3 (CH₂, 3'-C), 135.1 (CH, 2'-C), 155.6 (C, CO). EMAR (IE) calculado para C₉H₁₅NO₃ (M⁺) 185.1052, encontrado 185.1059; calculado para C₆H₁₀NO₃ (M⁺ – alilo) 144.0661, encontrado 144.0654; calculado para C₄H₈NO (M⁺ + H – [alilo + MeOCO]) 86.0606, encontrado 86.0606; calculado para C₄H₆N ([pirrol]⁺) 68.0500, encontrado 68.0497; calculado para C₂H₃O₂ ([MeOCO]⁺) 59.0133, encontrado 59.0132. Análisis elemental calculado para C₉H₁₅NO₃: C, 58.36; H, 8.16; N, 7.56. Encontrado: C, 58.28; H, 8.34; N, 7.52.

(2S,4R)-4(hidroxi)-2-(propil)-N-(metoxicarbonil)pirrolidina (65)



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

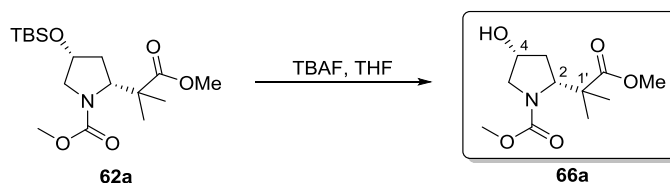
Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 1

El derivado de hidroxipirrolidina **64** (36 mg, 0.2 mmol) se disolvió en MeOH seco (2 mL) y a la disolución se le añadió Pd(OH)₂/C (10 mg). La mezcla se mantuvo con agitación toda la noche bajo atmósfera de hidrógeno. Entonces se filtró sobre celita y se concentró a vacío para obtener el producto **65** (36 mg, 99%) como un aceite. $[\alpha]_D^{25}$: +39 (c 0.16, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 3610, 3448, 1683, 1455, 1392 cm⁻¹. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_H 0.95 (3H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 3'-H₃), 1.28–1.42 (2H, m, 2'-H₂), 1.58 (1H, m, 1'-H_a), 1.63 (1H, b. a., OH), 1.74 (1H, ddd, $J = 3.8, 4.0, 13.4$ Hz, 3-H_a), 1.92 (1H, m, 1'-H_b), 2.20 (1H, ddd, $J = 6.1, 8.3, 13.9$ Hz, 3-H_b), 3.27 (1H, dd, $J = 3.9, 11.8$ Hz, 5-H_a), 3.69 (3H, s, OMe), 3.76 (1H, dd, $J = 5.8, 11.8$ Hz, 5-H_b), 3.86 (1H, m, 2-H), 4.40 (1H, m, 4-H). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_C 13.9 (CH₃, 3'-C), 19.5 (CH₂, 2'-C), 37.4 (CH₂, 1'-C), 39.2 (CH₂, 3-C), 52.0 (CH₃, OMe), 54.7 (CH₂, 5-C), 57.3 (CH, 2-C), 70.7 (CH, 4-C), la señal del carbonilo del metilcarbamato no se observa. EMAR (IE) calculado para C₉H₁₇NO₃ (M⁺) 187.1208, encontrado 187.1212; calculado para C₆H₁₀NO₃ (M⁺ – propilo) 144.0661, encontrado 144.0654; calculado para C₄H₆N ([pirrol + H]⁺) 68.0500, encontrado 68.0498. Análisis elemental calculado para C₉H₁₇NO₃: C, 57.73; H, 9.15; N, 7.48. Encontrado: C, 57.70; H, 9.21; N, 7.30.

N-metoxicarbonil (2R,4R)-[4-(hidroxi)-2-(1,1-dimetil-2-metoxi-2-oxoetil)] pirrolidina (66a)

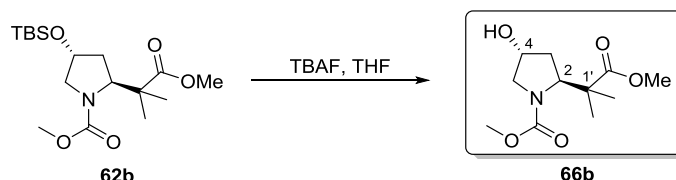


El producto silylado **62a** (72 mg, 0.2 mmol) se disolvió en THF seco (2 mL), se enfrió a 0 °C y se añadió TBAF·H₂O (68 mg, 0.26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego se vertió en agua y se extrajo con AcOEt. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos:AcOEt,

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

50:50) para obtener finalmente el alcohol **66a** (42 mg, 86%) como un aceite. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 26 °C) δ_{H} 1.13 (3H, s, 1'-Me), 1.15 (3H, s, 1'-Me), 1.63 (1H, ddd, $J = 6.6, 7.6, 13.2$ Hz, 3-H_a), 2.34 (1H, ddd, $J = 8.2, 8.2, 13.5$ Hz, 3-H_b), 2.76 (1H, b. a., OH), 2.91 (1H, dd, $J = 8.2, 11.3$ Hz, 5-H_a), 3.60 (3H, s, OMe), 3.65 (3H, s, OMe), 4.02 (1H, m, 5-H_b), 4.21 (1H, dddd, $J = 7.8, 7.9, 7.9, 7.9$ Hz, 4-H), 4.26 (1H, dd, $J = 7.9, 8.5$ Hz, 2-H). ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , 26 °C) δ_{C} 21.0 (CH₃, 1'-Me), 22.2 (CH₃, 1'-Me), 36.0 (CH₂, 3-C), 46.9 (C, 1'-C), 51.9 (CH₃, OMe), 52.5 (CH₃, OMe), 54.0 (CH₂, 5-C), 62.1 (CH, 2-C), 68.7 (CH, 4-C), 156.4 (C, NCO), 177.4 (C, 2'-C). EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Na}$ [M + Na]⁺ 268.1161, encontrado 268.1165. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: C, 53.87; H, 7.81; N, 5.71. Encontrado: C, 53.68; H, 8.21; N, 5.82.

N-metoxicarbonil (2S,4R)-[4-(hidroxi)-2-(1,1-dimetil-2-metoxi-2-oxoetil)] pirrolidina (66b)

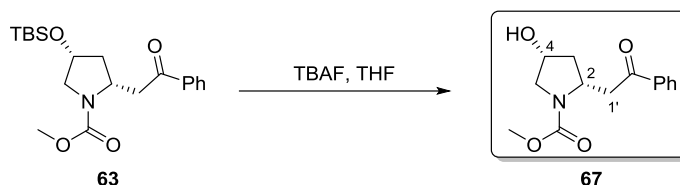


El producto silylado **62b** (72 mg, 0.2 mmol) se disolvió en THF seco (2 mL), se enfrió a 0 °C y se le añadió TBAF·H₂O (68 mg, 0.26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se vertió en H₂O y se extrajo con AcOEt. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos:AcOEt, 50:50) para obtener finalmente el alcohol **66b** (45 mg, 91%) como un aceite. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 26 °C) δ_{H} 1.08 (3H, s, 1'-Me), 1.11 (3H, s, 1'-Me), 1.86 (1H, ddd, $J = 5.1, 7.3, 14.0$ Hz, 3-H_a), 2.02 (1H, dd, $J = 8.2, 13.8$ Hz, 3-H_b), 3.02 (1H, b. a., OH), 3.19 (1H, dd, $J = 3.2, 12.3$ Hz, 5-H_a), 3.63 (3H, s, OMe), 3.65 (3H, s, OMe), 3.79 (1H, m, 5-H_b), 4.32 (1H, m, 4-H), 4.47 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 2-H). ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , 26 °C) δ_{C} 21.1 (CH₃, 1'-Me), 21.7 (CH₃, 1'-Me), 36.6 (CH₂, 3-C), 46.7 (C, 1'-C), 51.9 (CH₃, OMe), 52.6 (CH₃,

Parte experimental. Capítulo 1

OMe), 56.6 (CH₂, 5-C), 61.9 (CH, 2-C), 70.0 (CH, 4-C), 157.5 (C, NCO), 177.1 (C, 2'-C). EMAR (ESI) calculado para C₁₁H₁₉NO₅Na [M + Na]⁺ 268.1161, encontrado 268.1162. Análisis elemental calculado para C₁₁H₁₉NO₅: C, 53.87; H, 7.81; N, 5.71. Encontrado: C, 53.64; H, 7.95; N, 5.69.

(2R,4R)-4-(hidroxi)-2-(2-oxo-2-feniletíl)-N-(metoxicarbonil)pirrolidina (67)



El producto sililado **63** (150 mg, 0.4 mmol) se disolvió en THF seco (20 mL), se enfrió a 0 °C y se le añadió TBAF·H₂O (150 mg, 5.7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se vertió en H₂O y se extrajo con AcOEt. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos:AcOEt, 30:70) para obtener finalmente el alcohol **67** (80 mg, 76%) como un aceite. [α]_D: +12 (c 0.58, CHCl₃). IR (CHCl₃) ν_{máx} 3431, 1684, 1455, 1391 cm⁻¹. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_H 1.93 (1H, dd, J = 1.3, 13.9 Hz, 3-H_a), 2.08 (1H, b. a., OH), 2.29 (1H, ddd, J = 5.4, 8.7, 14.0 Hz, 3-H_b), 3.41 (1H, dd, J = 9.9, 15.9 Hz, 1'-H_a), 3.47 (1H, d, J = 12.0 Hz, 5-H_a), 3.64 (1H, dd, J = 5.0, 12.3 Hz, 5-H_b), 3.67 (4H, s, OMe + 1'-H_b), 4.41 (1H, m, 2-H), 4.46 (1H, m, 4-H), 7.43 (2H, dd, J = 7.6, 7.9 Hz, Ph), 7.53 (1H, dd, J = 7.3, 7.6 Hz, Ph), 7.98 (2H, d, J = 7.6 Hz, Ph). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_C 39.6 (CH₂, 3-C), 43.8 (CH₂, 1'-C), 52.2 (CH₃, OMe), 54.3 (CH, 2-C), 55.3 (CH₂, 5-C), 70.7 (CH, 4-C), 128.2 (2 × CH, Ph), 128.6 (CH, Ph), 133.0 (2 × CH, Ph), 137.5 (C, Ph), 155.5 (C, NCO), 199.3 (C, 2'-C). EMAR (ESI) calculado para C₁₄H₁₇NO₄Na [M + Na]⁺ 286.1055, encontrado 286.1051. Análisis elemental calculado para C₁₄H₁₇NO₄: C, 63.87; H, 6.51; N, 5.32. Encontrado: C, 63.78; H, 6.68; N, 5.32.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Procedimiento general de escisión de 2-alkuil-4-hidroxi-pirrolidinas

A una disolución del derivado de 2-alkuil-4-hidroxi-pirrolidina (0.2 mmol) en diclorometano seco (4 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación, se le añadió I₂ (25 mg, 0.1 mmol) y DIB (129 mg, 0.4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, mientras se irradiaba con luz visible. La mezcla resultante se vertió sobre disolución acuosa de Na₂S₂O₃ al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos:AcOEt) para obtener los productos deseados.

Procedimiento general de aminación reductiva

A una disolución del aldehído (0.15 mmol) en dicloroetano seco (3 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación, se le añadió la amina correspondiente (0.17 mmol) y Et₃N (28 µL, 0.2 mmol), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se le añadió NaBH(OAc)₃ (95 mg, 0.45 mmol). La mezcla de reacción se agitó toda la noche y después se vertió sobre disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos:AcOEt) para obtener los productos deseados.

Procedimiento simplificado de escisión de 2-alkuil-4-hidroxi-pirrolidinas

–aminación reductiva

A una disolución del derivado de 2-alkuil-4-hidroxi-pirrolidina (0.2 mmol) en diclorometano seco (4 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación, se le añadió I₂ (25 mg, 0.1 mmol) y DIB (129 mg, 0.4 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, mientras se irradiaba con luz visible. La mezcla resultante se vertió sobre disolución acuosa de Na₂S₂O₃ diluida al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo resultante se utilizó como sustrato para la aminación reductiva. Para ello se

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

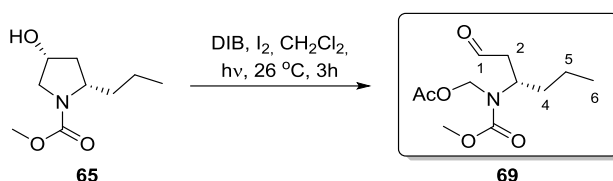
Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 1

disolvió en dicloroetano seco (4 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación, se le añadió la amina correspondiente (0.22 mmol) y Et₃N (36 µL, 0.26 mmol), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se le añadió NaBH(OAc)₃ (127 mg, 0.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó toda la noche y después se vertió sobre disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos:AcOEt) para obtener los productos deseados.

***N*-(acetoximetil)-*N*-(metoxicarbonil)-(3*S*)-aminohexanal (69)**



Obtenido de *N*-(metoxicarbonil)-(2*R*)-(propil)-(4*R*)-hidroxipirrolidina (65) (37 mg, 0.2 mmol) siguiendo el procedimiento general de escisión de 2-alkuil-4-hidroxipirrolidinas. Tras extraer y concentrar, el residuo resultante se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 80:20) obteniéndose el producto 69 (31 mg, 64%) como un aceite. $[\alpha]_D^{20}$ (c 0.66, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 3027, 1699, 1450, 1273, 1020 cm⁻¹. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, 26 °C) δ_H 0.93 (3H, dd, $J = 7.3, 7.6$ Hz, 6-H₃), 1.25–1.35 (2H, m, 5-H₂), 1.51 (1H, m, 4-H_a), 1.65 (1H, m, 4-H_b), 2.01 (3H, s, OAc), 2.66 (1H, dd, $J = 5.4, 17.3$ Hz, 2-H_a), 2.77 (1H, dd, $J = 8.8, 17.2$ Hz, 2-H_b), 3.71 (3H, s, a., OMe), 4.50 (1H, m, 3-H), 5.29 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, CH_a-OAc), 5.40 (1H, d, a., $J = 10.4$ Hz, CH_b-OAc), 9.63 (1H, s, 1-H). ¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD, 26 °C) δ_C 14.1 (CH₃, 6-C), 20.4 (CH₂, 5-C), 20.9 (CH₃, OAc), 36.7 (CH₂, 4-C), 41.7 (CH₂, 2-C), 53.6 (CH₃, OMe), 55.2 (CH, 3-C), 70.9 (CH₂, CH₂OAc), 158.1 (C, CO), 172.1 (C, CO), 200.8 (CH, CHO). EMAR (ESI) calculado para C₁₁H₁₉NO₅Na [M + Na]⁺ 268.1161, encontrado 268.1167. Análisis elemental calculado para C₁₁H₁₉NO₅: C, 53.87; H, 7.81; N, 5.71. Encontrado: C, 53.75; H, 7.76; N, 6.00.

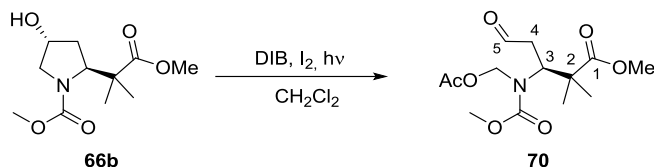
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

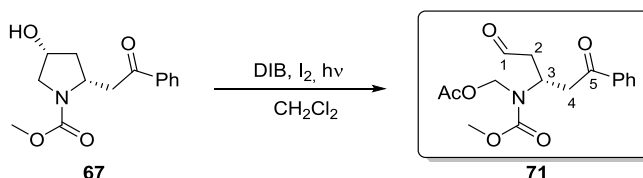
Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

(3R)-[N-(acetoximetil)-N-(metoxicarbonil)amino]-2,2-dimetil-5-oxopentanoato de metilo (70)



El sustrato **66b** (49 mg, 0.2 mmol) se trató según el procedimiento general de escisión de 2-alquil-4-hidroxipirrolidinas. Tras extraer y concentrar, el residuo resultante se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 80:20) obteniéndose el producto **70** (37 mg, 61%) como un aceite. $[\alpha]_D$: -17.1 (c 0.56, CHCl_3). IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ 3022, 1726, 1445 cm^{-1} . ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 26 °C) Mezcla de rotámeros (mayoritario/minoritario): δ_{H} 1.20/1.23 (3H, s/s, 2-Me_a), 1.25 (3H, s, 2-Me_b), 2.02/2.05 (3H, s/s, MeCO₂), 2.74 (1H, m, 4-H_a), 2.95 (1H, m, 4-H_b), 3.68/3.70 (3H, s/s, OMe), 3.76 (3H, s.a., OMe), 4.81 (1H, m, 3-H), 5.26 (1H, d.a., $J = 11.5$ Hz, NCH₂O), 5.43 (1H, b.a., NCH₂O), 9.68 (1H, s.a., CHO). ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , 26 °C) δ_{C} 20.8 (CH₃, OAc), 22.2 (CH₃, 2-Me_a), 24.4 (CH₃, 2-Me_b), 42.6 (CH₂, 4-C), 46.6 (C, 2-C), 52.2 (CH₃, OMe), 53.5 (CH₃, OMe), 60.9 (CH, 3-C), 70.7 (CH₂, NCH₂O), 156.7 (C, NCO), 170.3 (C, CO), 176.0 (C, CO), 199.6 (CH, CHO). EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_7\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 326.1216, encontrado 326.1212. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_7$: C, 51.48; H, 6.98; N, 4.62 Encontrado: C, 51.26; H, 7.05; N, 4.47.

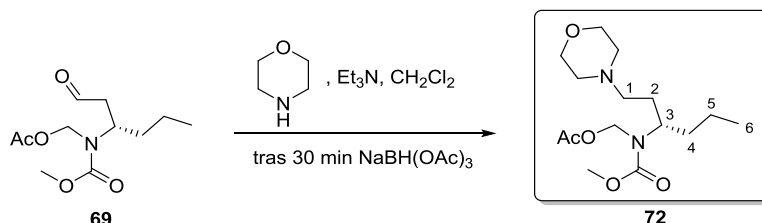
(3R)-[N-(acetoximetil)-N-(metoxicarbonil)amino]-5-(oxo)-5-(fenil)pentanal (71)



Parte experimental. Capítulo 1

El sustrato **67** (53 mg, 0.2 mmol) se trató según el procedimiento general de escisión de 2-alkil-4-hidroxipirrolidinas. Tras extraer y concentrar, el residuo resultante se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 80:20) obteniéndose el producto **71** (47 mg, 73%) como un aceite. $[\alpha]_D$: +64 (c 0.54, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 1705, 1686, 1449, 1274, 1145 cm⁻¹. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_{H} 1.97 (3H, s, OAc), 2.90 (1H, dd, $J = 5.5, 17.2$ Hz, 2-H_a), 3.05 (1H, m, 2-H_b), 3.33 (1H, dd, $J = 6.5, 17.3$ Hz, 4-H_a), 3.57 (1H, m, 4-H_b), 3.73 (3H, s, OMe), 4.80 (1H, m, 3-H), 5.41 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, NCH₂O), 5.43 (1H, d, $J = 13.0$ Hz, NCH₂O), 7.46 (2H, dd, $J = 7.7, 7.8$ Hz, Ph), 7.56 (1H, dd, $J = 7.6, 7.9$ Hz, Ph), 7.93 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, Ph), 9.77 (1H, dd, $J = 1.6, 1.6$ Hz, 1-H). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_{C} 20.7 (CH₃, OAc), 42.0 (CH₂, 4-C), 47.5 (CH₂, 2-C), 50.9 (CH, 3-C), 53.0 (CH₃, OMe), 73.3 (CH₂, NCH₂O), 128.1 (2 × CH, Ph), 128.7 (2 × CH, Ph), 133.4 (CH, Ph), 137.0 (C, Ph), 155.7 (C, NCO), 170.3 (C, CO), 197.2 (C, CO), 199.3 (C, CO). EMAR (ESI) calculado para C₁₆H₁₉NO₆Na [M + Na]⁺ 344.1110, encontrado 344.1109. Análisis elemental calculado para C₁₆H₁₉NO₆: C, 59.81; H, 5.96; N, 4.36. Encontrado: C, 59.87; H, 6.27; N, 4.75.

(3S)-[N-acetoximetil-N-metoxicarbonil-amino]-1-morfolinilhexano (72)

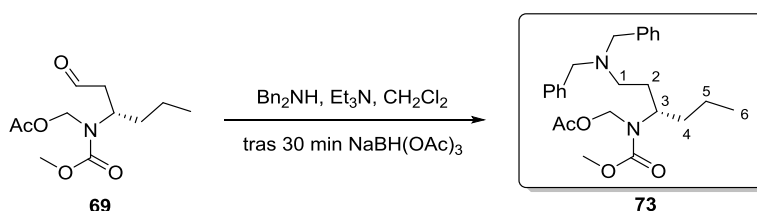


Obtenido del aldehído (**69**) (37 mg, 0.15 mmol) siguiendo las condiciones que se describen en el procedimiento general de aminación reductiva, utilizando como amina la morfolina (15 μ L, 15 mg, 0.17 mmol). Tras extraer y concentrar, el residuo resultante se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt 40:60) obteniéndose el producto **72** (33 mg, 70%) como un aceite.

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Este compuesto se preparó también siguiendo las condiciones del procedimiento simplificado de escisión de 2-alkil-4-hidroxipirrolidinas-aminación reductiva, partiendo de **65** (37.4 mg, 0.2 mmol) y utilizando como amina la morfolina (19 μ L, 0.22 mol). Tras extraer y concentrar, el residuo resultante se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 40:60) obteniéndose el producto **72** (34 mg, 53%) como un aceite. $[\alpha]_D$: +8 (c 0.77, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 3030, 1708, 1685, 1669, 1450, 1298 cm⁻¹. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, 70 °C) δ_H 0.98 (3H, dd, J = 7.3, 7.6 Hz, 6-H₃), 1.27–1.40 (2H, m, 5-H₂), 1.59 (1H, m, 4-H_a), 1.77 (1H, d. a., J = 15.8 Hz, 2-H_a), 1.87 (1H, m, 4-H_b), 1.93 (3H, s, OAc), 2.40 (1H, m, 2-H_b), 3.44–3.75 (6H, 2 \times CH₂N + 1-H₂), 3.81 (3H, s, OMe), 3.93–4.03 (4H, m, 2 \times CH₂O), 4.03 (1H, m, 3-H), 4.43 (1H, d, J = 13.0 Hz, NCH_aO), 5.70 (1H, d, J = 13.0 Hz, NCH_bO). ¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD, 70 °C) δ_C 13.8 (CH₃, 6-C), 19.9 (CH₂, 5-C), 23.5 (CH₃, OAc), 32.6 (2 \times CH₂, 4-C + 2-C), 51.1 (CH, 3-C), 54.5 (CH₃, OMe), 57.9 (CH₂, 1-C), 60.0 (CH₂, CH₂N), 61.2 (CH₂, CH₂N), 61.8 (2 \times CH₂, 2 \times CH₂O), 65.7 (CH₂, NCH₂O), 157.0 (C, NCO), 177.6 (C, CO). EMAR (ESI) calculado para C₁₃H₂₅N₂O₃ [M – CO₂Me]⁺ 257.1865, encontrado 257.1864. Análisis elemental calculado para C₁₅H₂₈N₂O₅: C, 56.94; H, 8.92; N, 8.85. Encontrado: C, 56.86; H, 8.78; N, 9.06.

(3S)-[N-acetoximetil-N-metoxycarbonil-amino]-1-dibencilamino-hexano (73)

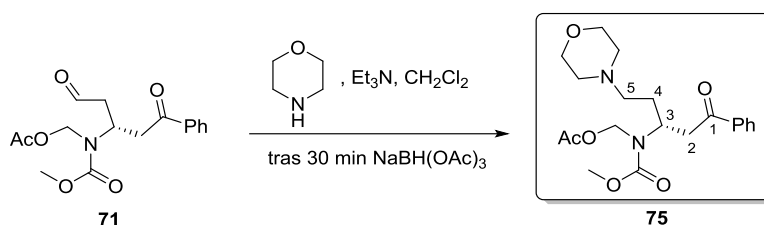


Obtenido del aldehído (**69**) (37 mg, 0.15 mmol) siguiendo las condiciones del procedimiento general de aminación reductiva, utilizando como amina la dibencilamina (33 μ L, 34 mg, 0.17 mmol). Tras extraer y concentrar, el residuo resultante se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 90:10) obteniéndose el producto **73** (42 mg, 66%) como un aceite.

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

el residuo resultante se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt 40:60) obteniéndose el producto **74** (38 mg, 68%). Este compuesto se preparó siguiendo las condiciones del procedimiento simplificado de escisión de 2-alkuil-4-hidroxipirrolidinas-aminación reductiva, partiendo de **66b** (49 mg, 0.2 mmol) y utilizando como amina la morfolina (19 μ L, 19 mg, 0.22 mmol). Tras extraer y concentrar, el residuo resultante se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 40:60) obteniéndose el producto **74** (41 mg, 55%) como un aceite. $[\alpha]_D$: -16 (c 1.06, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 1720, 1573, 1450 cm^{-1} . ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_H 1.21 (3H, s, Me), 1.25 (3H, s, Me), 1.78–1.98 (2H, m, 4-H₂), 2.03 (3H, s, OAc), 2.35–2.58 (6H, m, 5-H₂ + 2 \times CH₂N), 3.68 (3H, s, OMe), 3.70–3.77 (4H, m, 2 \times CH₂O), 3.75 (3H, s, OMe), 4.38 (1H, m, 3-H), 5.31 (1H, d, J = 11.1 Hz, NCH_aO), 5.42 (1H, d, J = 11.0 Hz, NCH_bO). ¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD 70 °C) δ_C 20.3 (CH₃, OAc), 22.6 (2 \times CH₃, Me), 24.2 (CH₂, 4-C), 48.2 (C, 2-C), 52.8 (CH₃, OMe), 54.7 (CH₃, OMe), 58.4 (CH₂, CH₂N), 58.5 (CH₂, CH₂N), 58.9 (CH₂, 5-C), 60.1 (CH, 3-C), 61.8 (CH₂, CH₂O), 61.9 (CH₂, CH₂O), 69.2 (CH₂, NCH₂O), 157.7 (C, CO), 177.7 (C, CO), 179.7 (C, CO). EMAR (TOF) calculado para C₁₅H₂₇N₂O₅ [M – CO₂Me]⁺ 315.1914, encontrado 315.1920. Análisis elemental calculado para C₁₇H₃₀N₂O₇: C, 54.53; H, 8.08; N, 7.48. Encontrado: C, 54.63; H, 8.04; N, 7.18.

(3R)-[N-(acetoximetil)-N-(metoxicarbonil)amino]-5-(morfolinil)-1-(fenil)-1-pentanona (75)



Obtenido a partir del aldehído **71** (48 mg, 0.15 mmol) según el procedimiento general de aminación reductiva, utilizando como amina la morfolina (15 μ L, 15 mg, 0.17

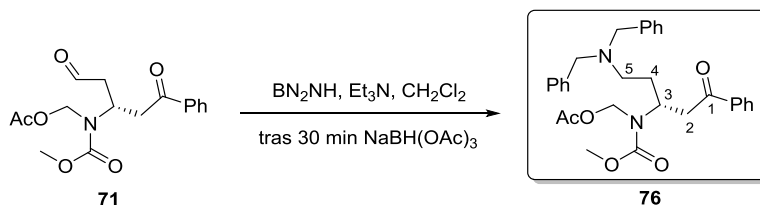
Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 1

mmol). El residuo resultante se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 40:60) obteniéndose el producto **75** (33 mg, 56%) como un aceite.

Este compuesto se preparó también siguiendo las condiciones del procedimiento simplificado de escisión de 2-alkuil-4-hidroxipirrolidinas–aminación reductiva, partiendo de **67** (53 mg, 0.2 mmol) y utilizando como amina la morfolina (19 μ L, 19 mg, 0.22 mmol). Tras extraer y concentrar, el residuo resultante se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 40:60) obteniéndose el producto **75** (45 mg, 57%) como un aceite. $[\alpha]_D^{25}$: +10 (c 1.12, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 1715, 1683, 1450, 1296, 1029 cm⁻¹. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, 70 °C) δ_H 1.90 (3H, s, OAc), 2.35–2.57 (2H, m, 4-H₂), 3.45–3.80 (8H, m, 2 \times NCH₂ + 5-H₂ + 2-H₂), 3.72 (3H, s, OMe), 3.95–4.07 (4H, m, 2 \times CH₂O), 4.64 (1H, d, J = 13 Hz, NCH₂O), 4.91 (1H, m, 3-H), 5.72 (1H, d, J = 13 Hz, NCH₂O), 7.51 (2H, d, J = 7.6, 7.9 Hz, Ph), 7.62 (1H, dd, J = 7.3, 7.6 Hz, Ph), 8.01 (2H, d, J = 8.1 Hz, Ph). ¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD, 70 °C) δ_C 24.5 (CH₃, OAc), 55.4 (CH₂, 4-C), 56.1 (CH₂, 2-C), 58.7 (CH, 3-C), 60.7 (CH₂, 5-C), 62.1 (2 \times CH₂, 2 \times CH₂N), 62.7 (2 \times CH₂, 2 \times CH₂O), 67.5 (CH₂, NCH₂O), 130.2 (2 \times CH, Ph), 130.7 (2 \times CH, Ph), 135.6 (CH, Ph), 138.9 (C, Ph), 157.4 (C, NCO), 180.2 (C, CO), 200.3 C, 1-C). EMAR (ESI) calculado para C₁₈H₂₅N₂O₄ [M – CO₂Me]⁺ 333.1814, encontrado 333.1830. Análisis elemental calculado para C₂₀H₂₈N₂O₆: C, 61.21; H, 7.19; N, 7.14. Encontrado: C, 60.88; H, 7.49; N, 7.08.

(3R)-[N-(acetoximetil)-N-(metoxicarbonil)amino]-5-(dibencilamino)-1-(fenil)-1-pentanona (76)



Obtenido a partir del aldehído **71** (48 mg, 0.15 mmol) siguiendo el procedimiento general de aminación reductiva, utilizando como amina la dibencilamina (33 μ L, 34 mg,

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

0.17 mmol). El residuo resultante se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 90:10) obteniéndose el producto **76** (51 mg, 68%) como un aceite.

Este compuesto se preparó también siguiendo las condiciones del procedimiento simplificado de escisión de 2-alkil-4-hidroxipirrolidinas–aminación reductiva, partiendo de **67** (53 mg, 0.2 mmol) y utilizando como amina la dibencilamina (42 µL, 43 mg, 0.22 mmol). Tras extraer y concentrar, el residuo resultante se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 90:10) obteniéndose el producto **76** (56 mg, 56%) como un aceite. Mezcla de rotámeros a 26 °C (1:1), un rotámero a 70 °C. $[\alpha]_D$: +6 (c 0.85, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 3091, 3067, 1707, 1449, 1237 cm⁻¹. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, 26 °C) δ_H 1.59/1.67 (3H, s, OAc/3H, s, OAc), 1.76–2.02 (2H, m, 3-H₂), 2.40–2.50 (2H, m, 4-H₂), 3.23–3.40 (2H, b. a., 1-H₂), 3.37–3.45 (2H, m, 2 × CH_aPh), 3.55–3.65 (2H, m, 2 × CH_bPh), 3.64 (3H, s, OMe), 4.59 (1H, m, 2-H), 5.12 (1H, d, J = 11.0 Hz, NCH₂O), 5.29/5.36 (1H, d, J = 10.1 Hz, NCH₂O/1H, d, J = 9.5 Hz, NCH₂O), 7.12 (2H, dd, J = 7.4, 7.6 Hz, Ph), 7.23 (4H, dd, J = 7.3, 7.7 Hz, Ph), 7.32 (4H, d, J = 7.3 Hz, Ph), 7.46 (2H, d, J = 7.6, 7.6 Hz, Ph), 7.59 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz, Ph), 7.87 (2H, d, J = 7.3 Hz, Ph). ¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD, 26 °C) δ_C 20.6/22.9 (CH₃, OAc), 30.9/31.6 (CH₂, 4-C), 41.6/41.9 (CH₂, 2-C), 50.6 (CH₂, 5-C), 52.5 (CH₃, OMe), 53.5 (CH₂, 3-C), 59.3 (2 × CH₂, Br₂N), 73.1 (CH₂, CH₂OAc), 128.1 (2 × CH, Ph), 129.2 (2 × CH, Ph), 129.3 (5 × CH, Ph), 129.7 (4 × CH, Ph), 130.2 (2 × CH, Ph), 134.4 (C, Ph), 138.2 (C, Ph), 140.7 (C, Ph), 157.4/158.3 (C, NCO), 172.0 (C, CO), 200.1 (C, CO). EMAR (ESI) calculado para C₂₈H₃₁N₂O₃ [M – CO₂Me]⁺ 443.2335, encontrado 443.2327. Análisis elemental calculado para C₃₀H₃₄N₂O₅: C, 71.69; H, 6.82; N, 5.57. Encontrado: C, 71.78; H, 7.08; N, 5.92.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

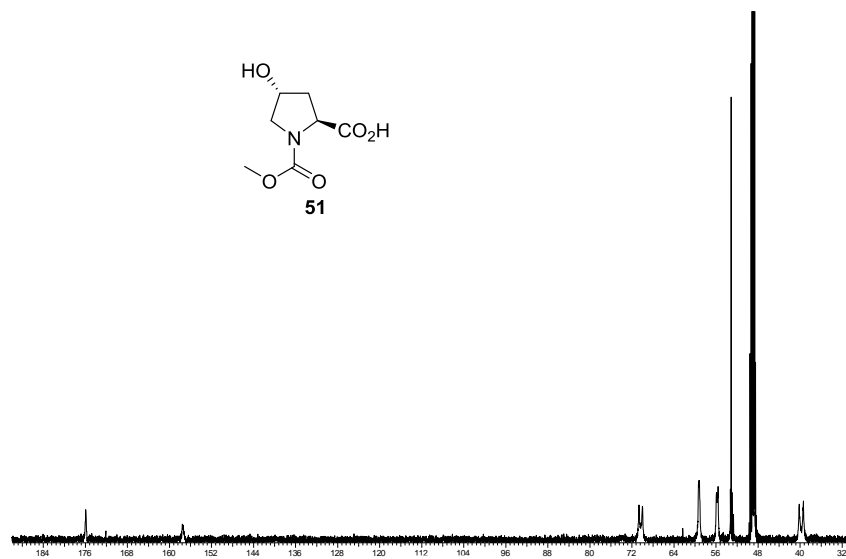
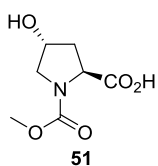
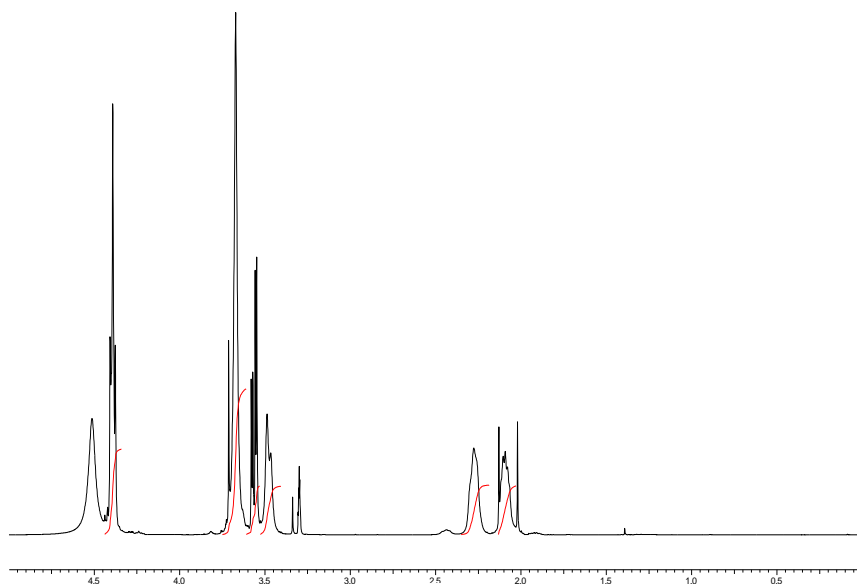
Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por:	Fecha:
CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 1

RMN del compuesto 51:



105

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

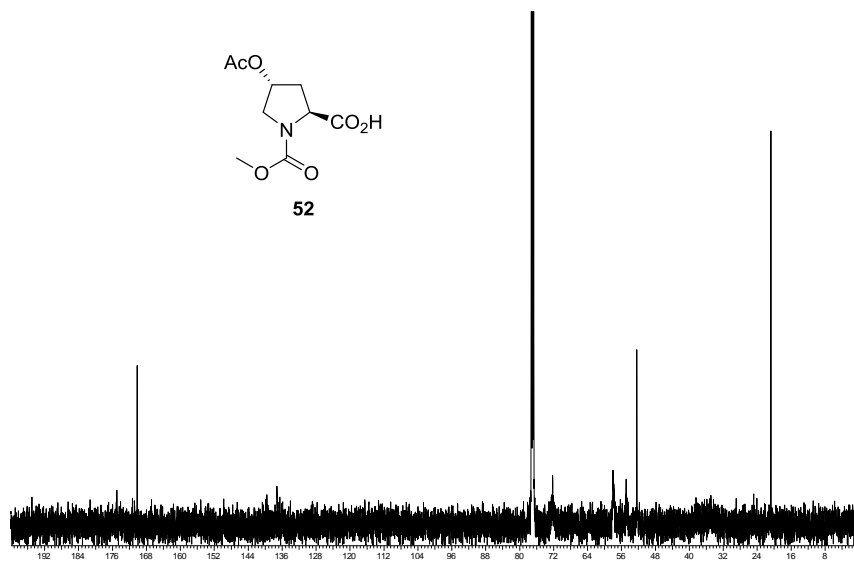
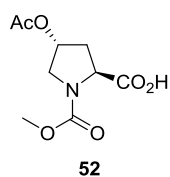
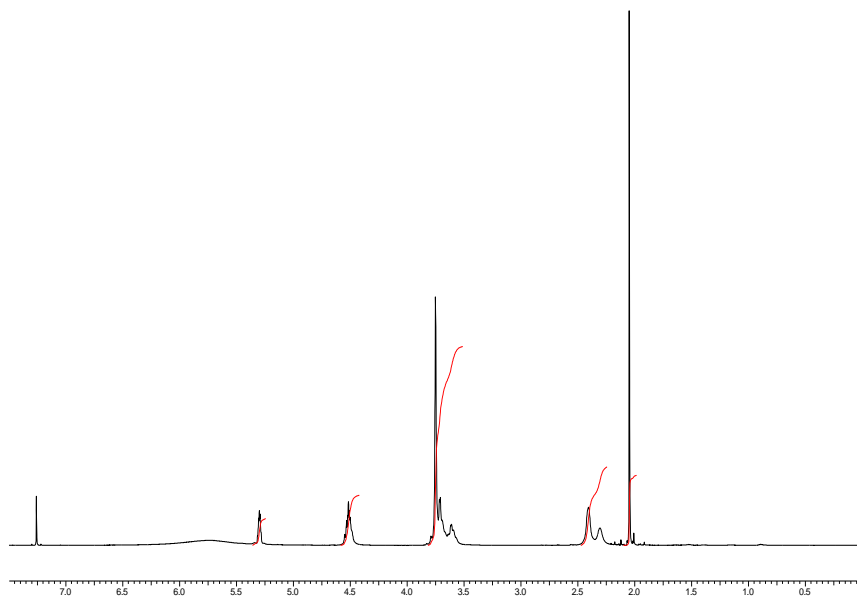
ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto 52:



106

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

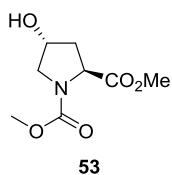
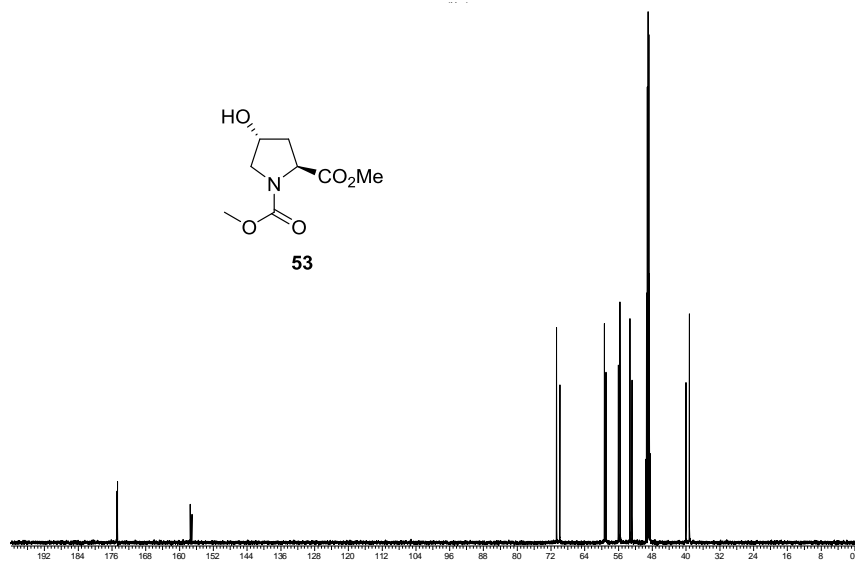
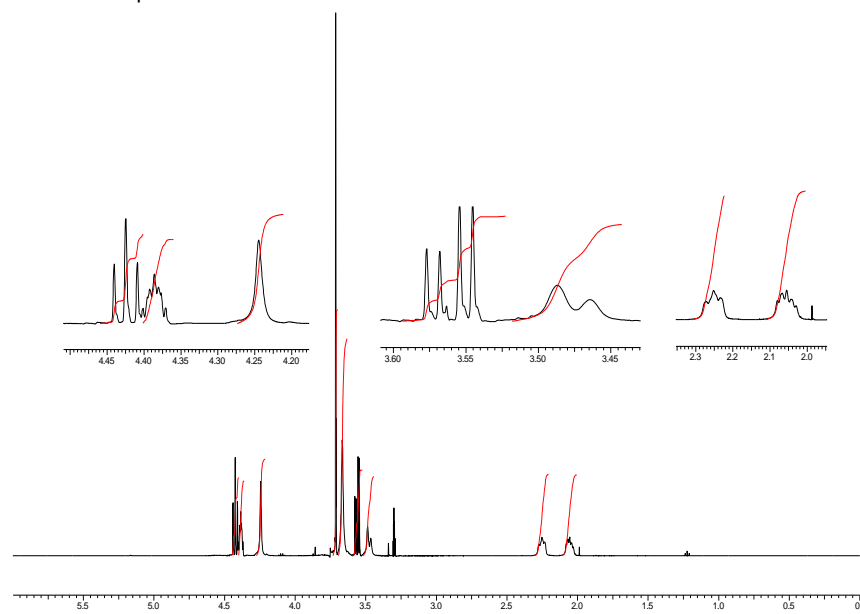
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 1

RMN del compuesto 53:



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

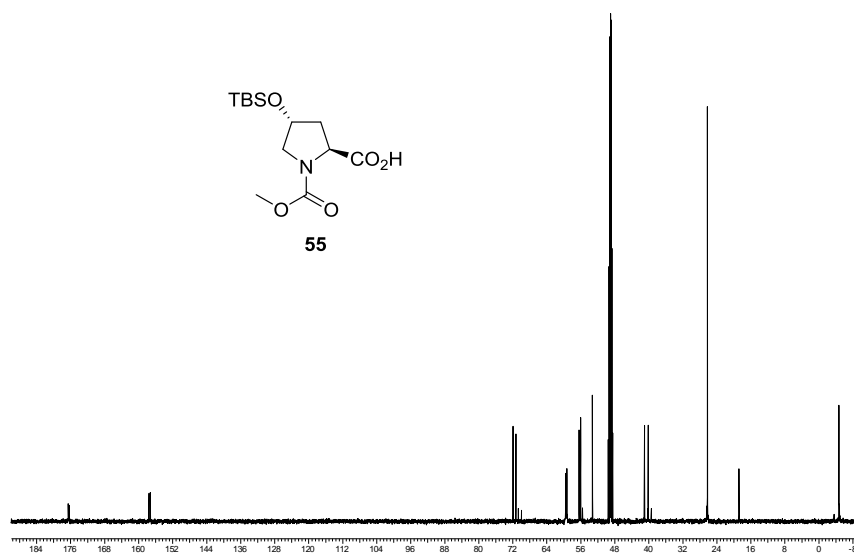
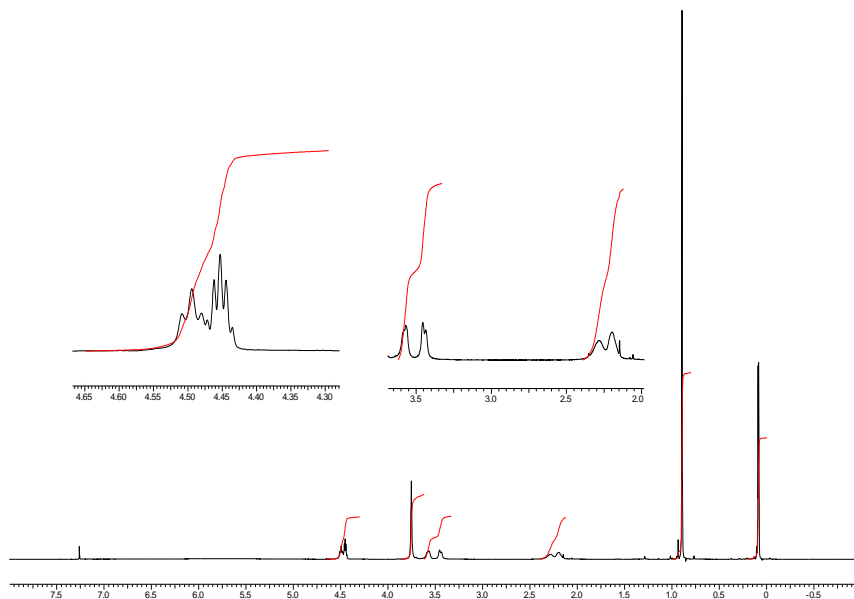
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 1

RMN del compuesto 55:



109

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

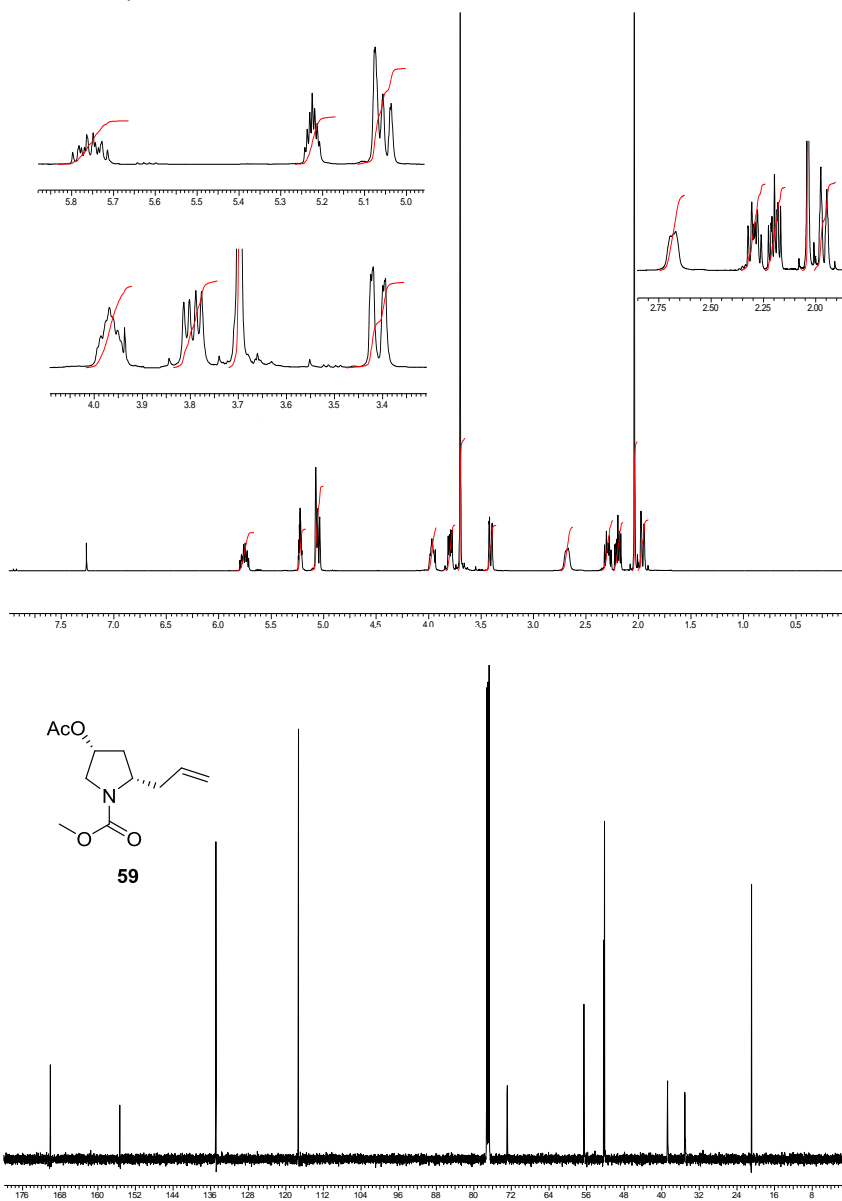
ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto 59:



110

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

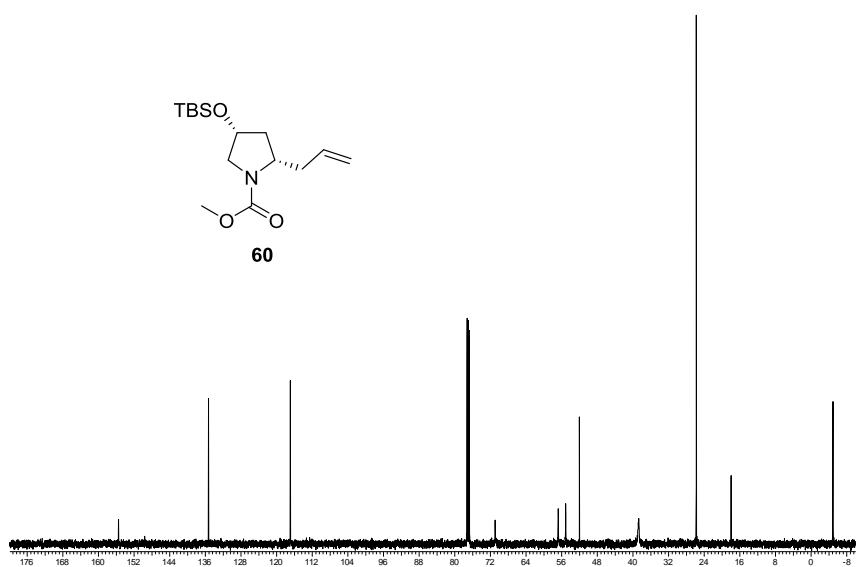
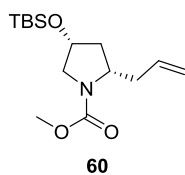
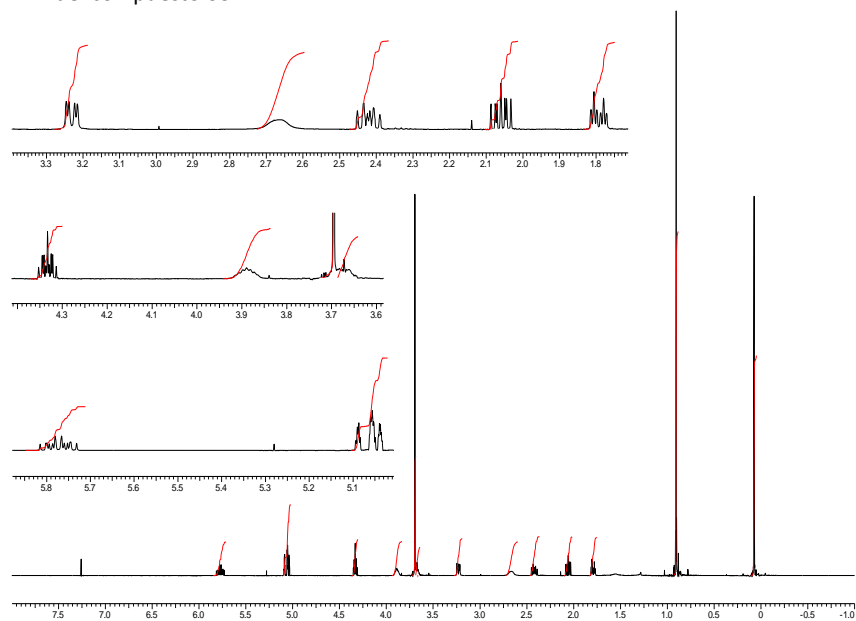
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 1

RMN del compuesto **60**:



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

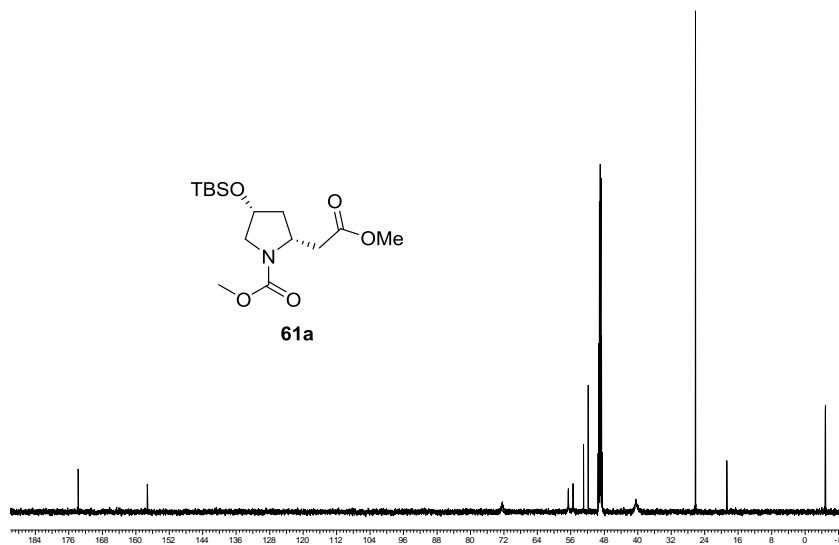
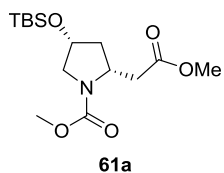
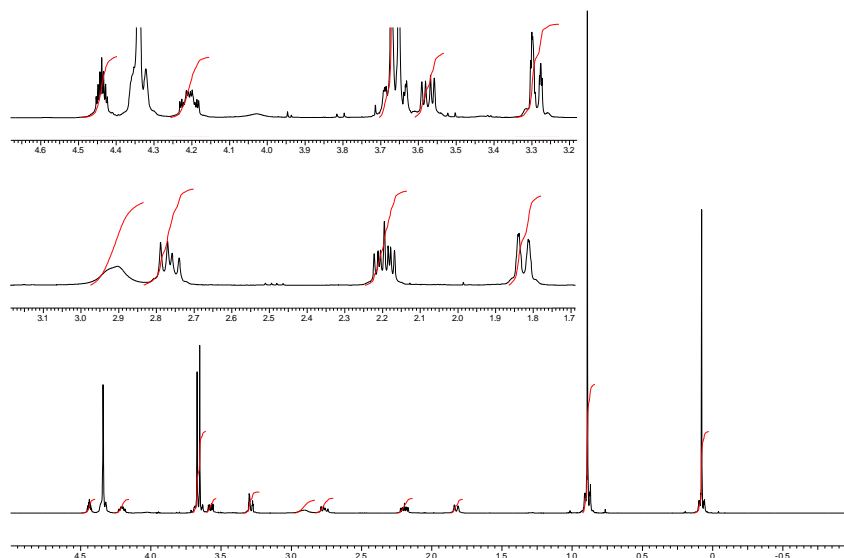
ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto **61a**:



112

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

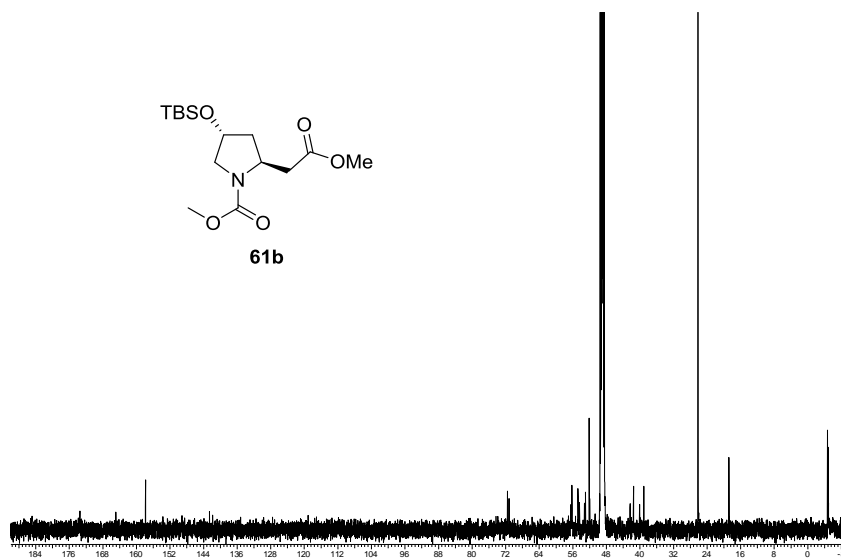
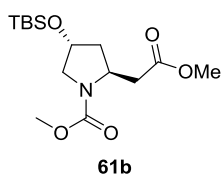
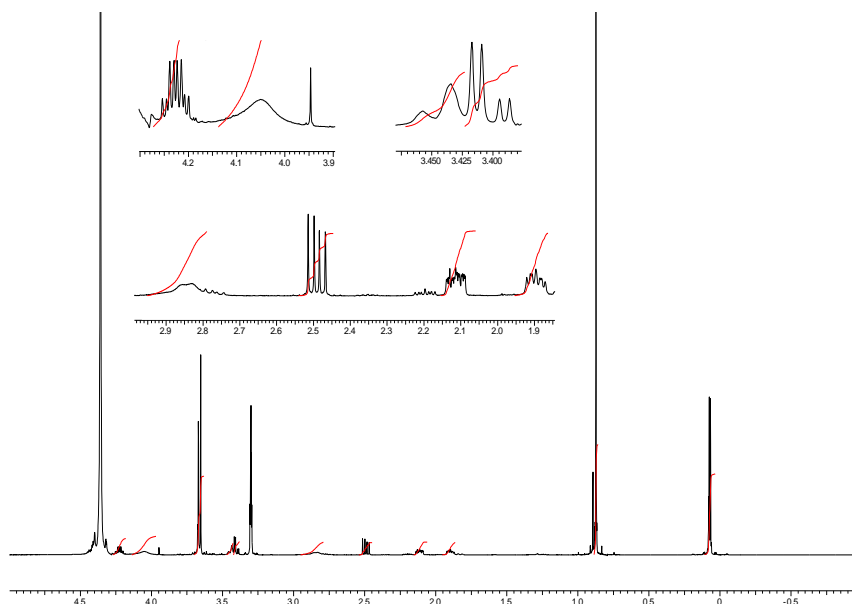
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 1

RMN del compuesto **61b**:



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

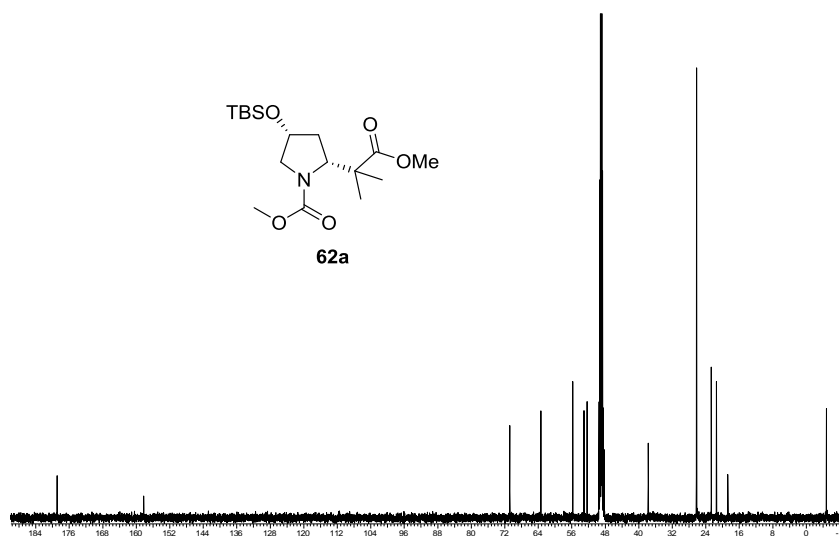
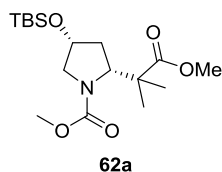
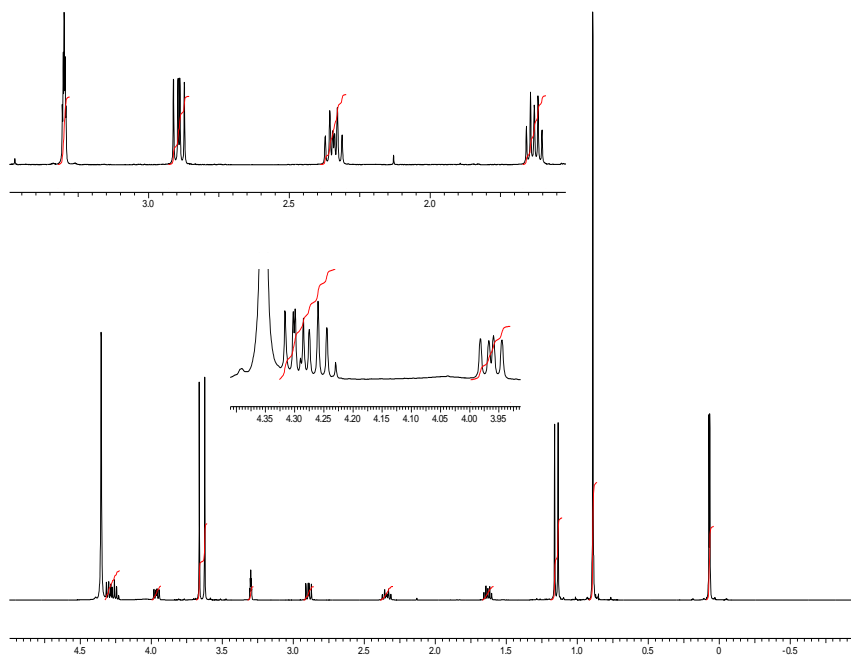
ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto **62a** en CD₃OD:



114

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

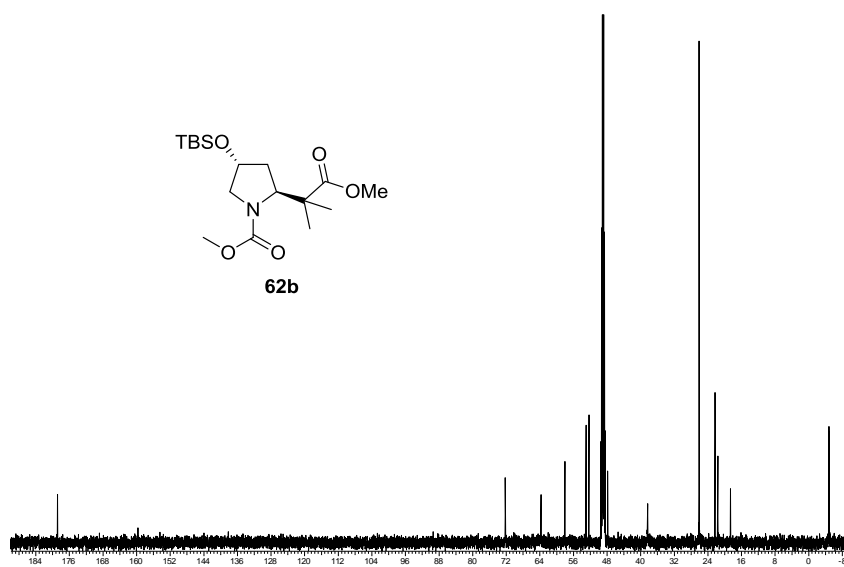
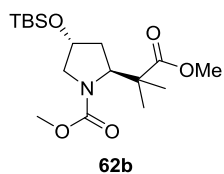
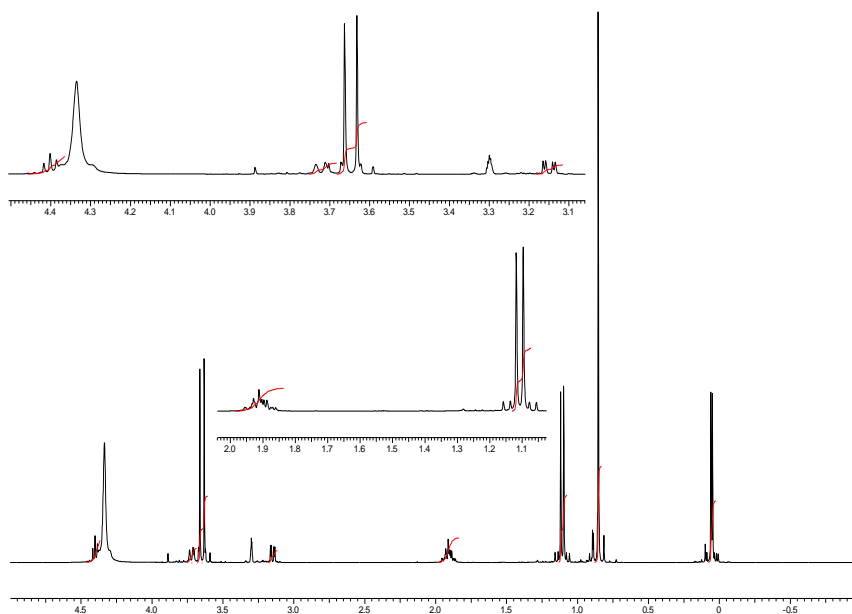
ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto **62b** en CD₃OD:



116

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

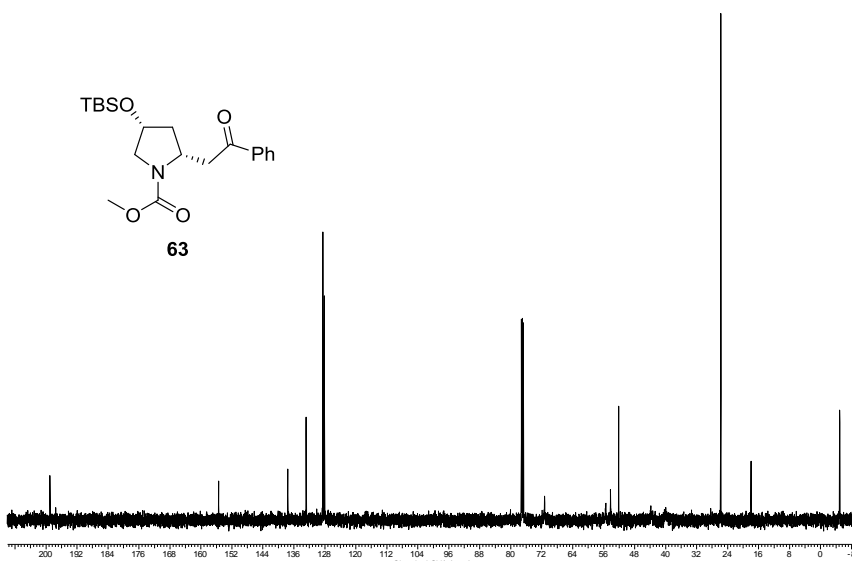
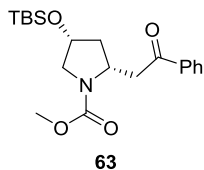
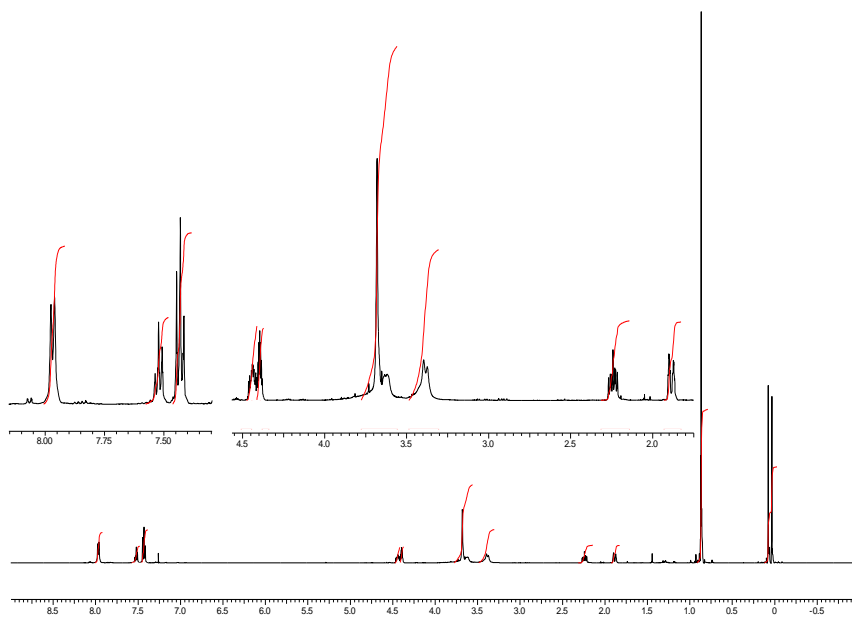
ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto **63**:



118

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

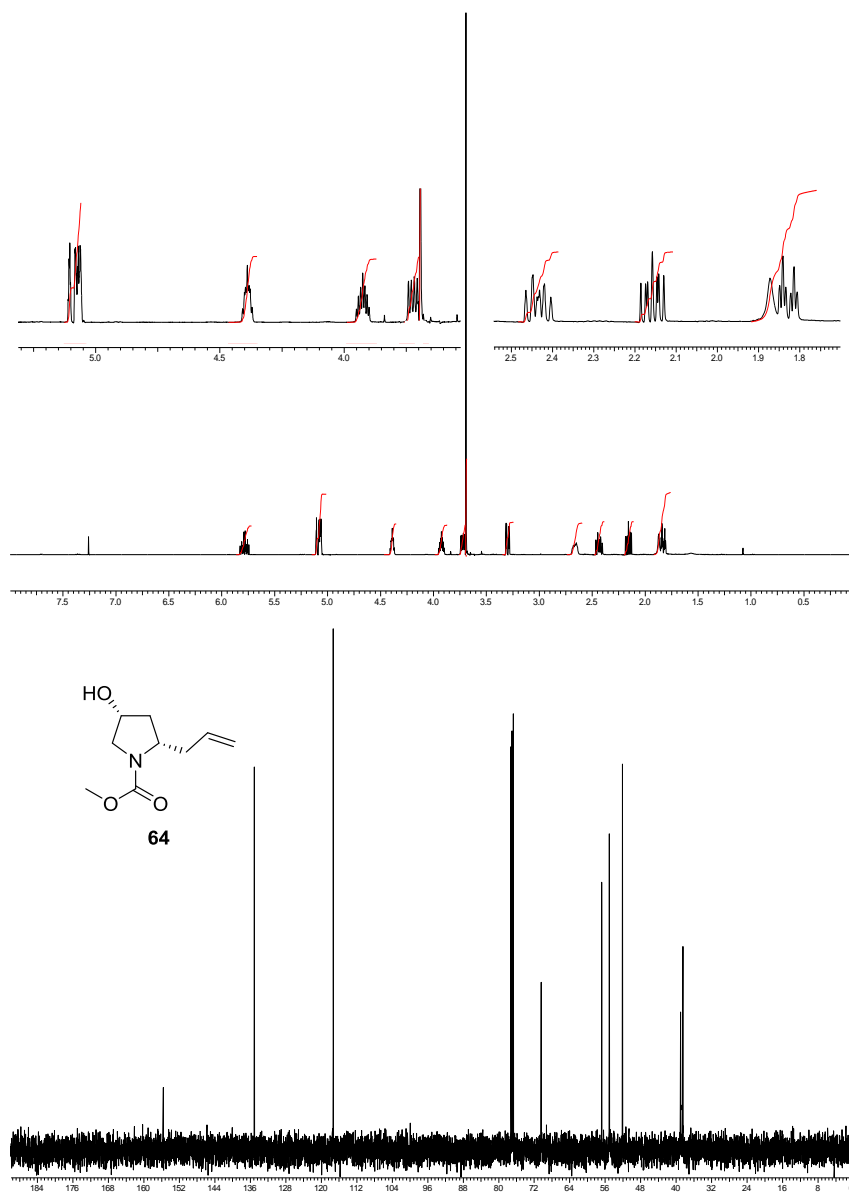
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 1

RMN del compuesto **64**:



119

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

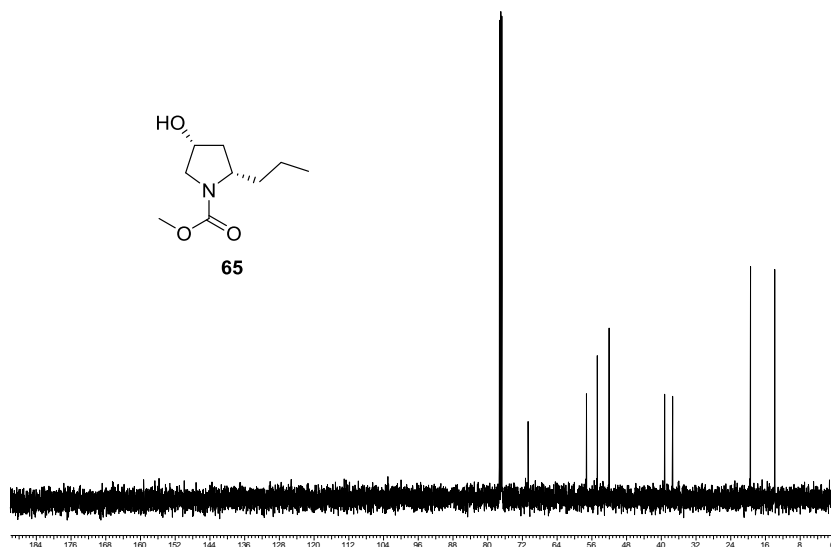
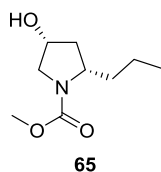
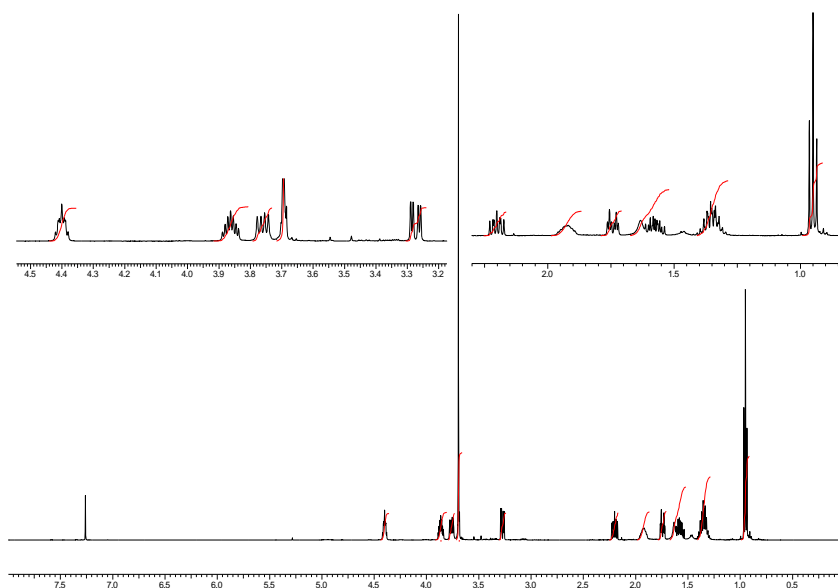
ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto 65:



120

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

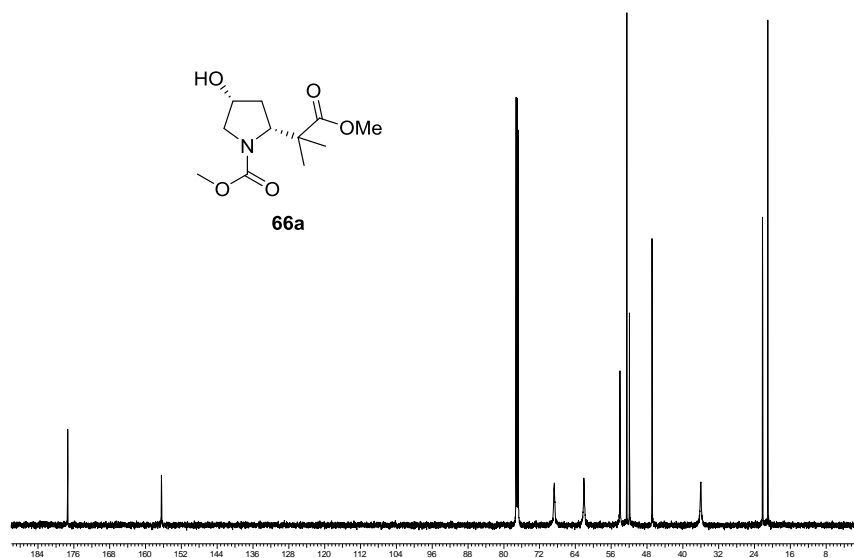
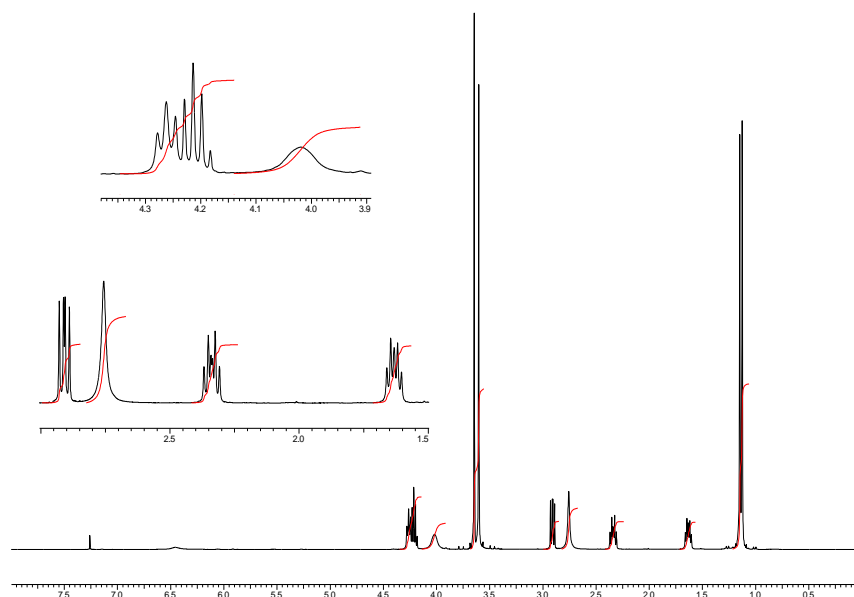
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 1

RMN del compuesto **66a**:



121

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

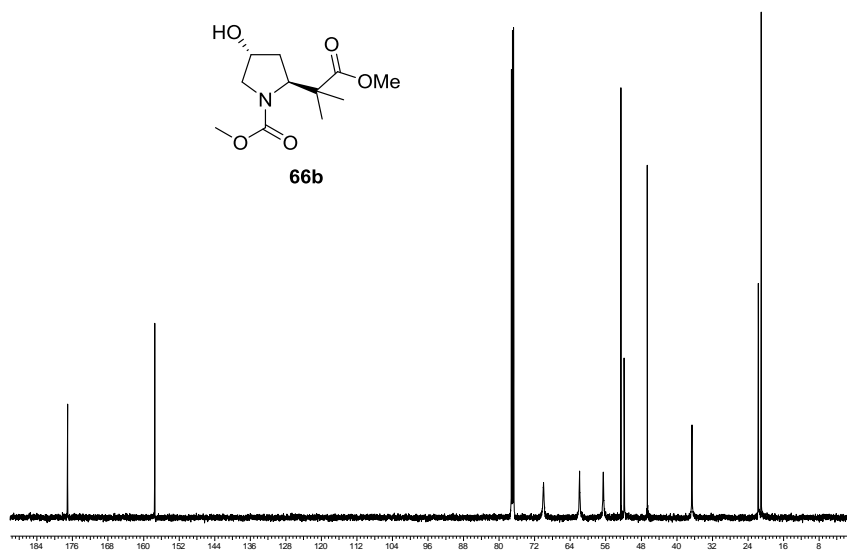
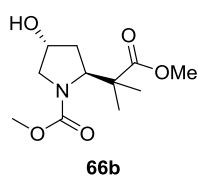
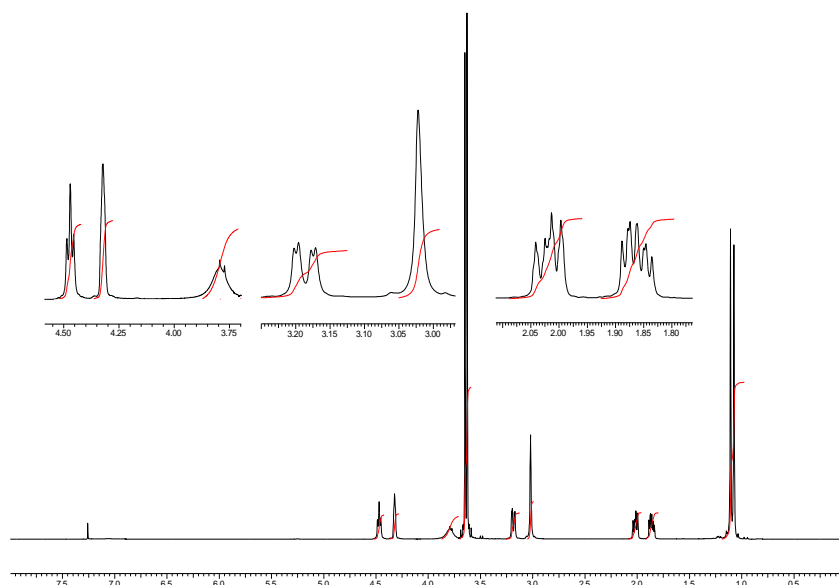
ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto **66b**:



122

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

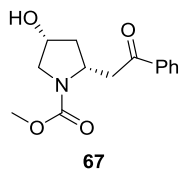
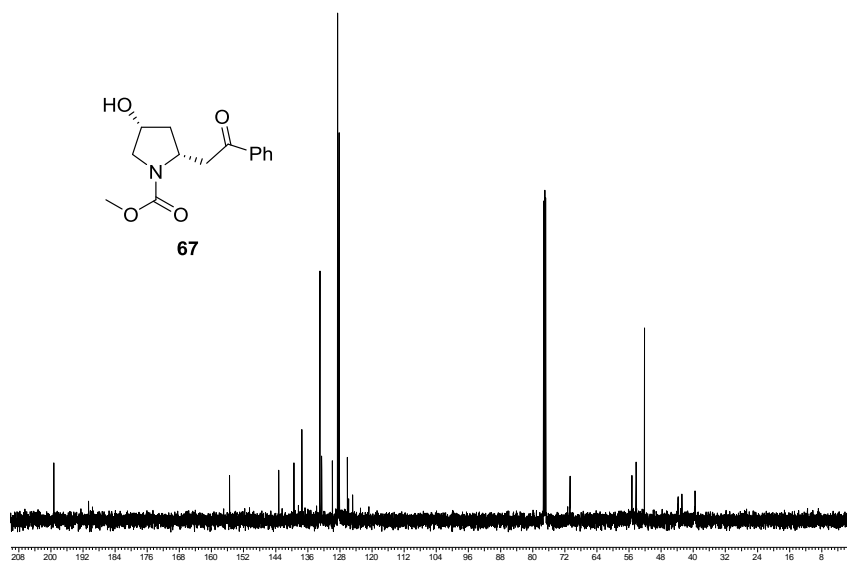
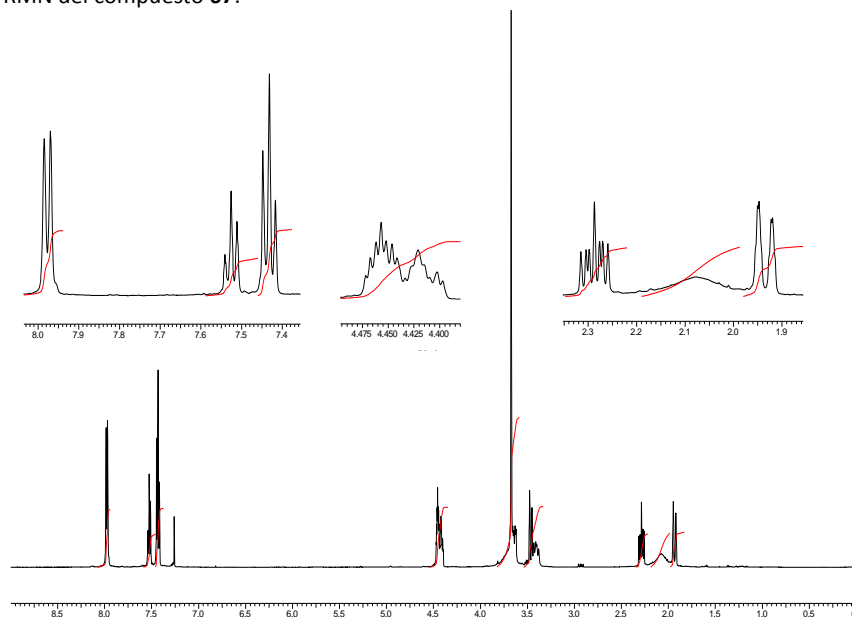
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 1

RMN del compuesto **67**:



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

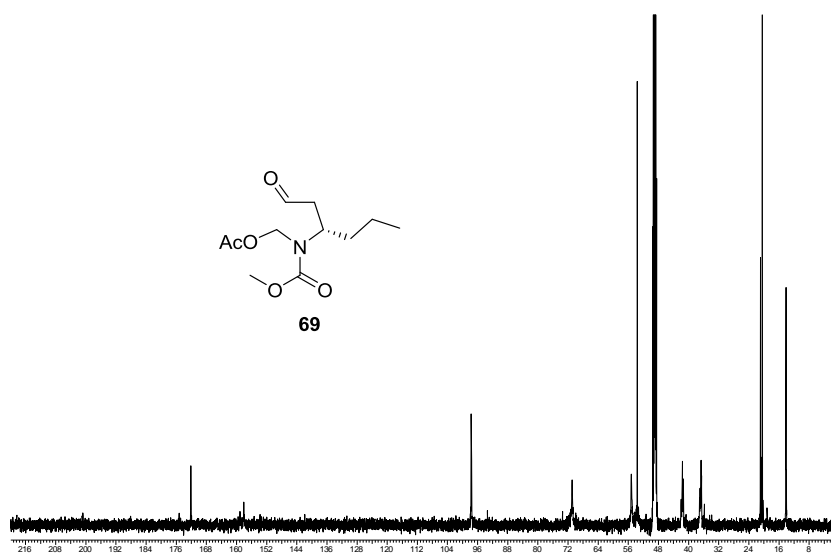
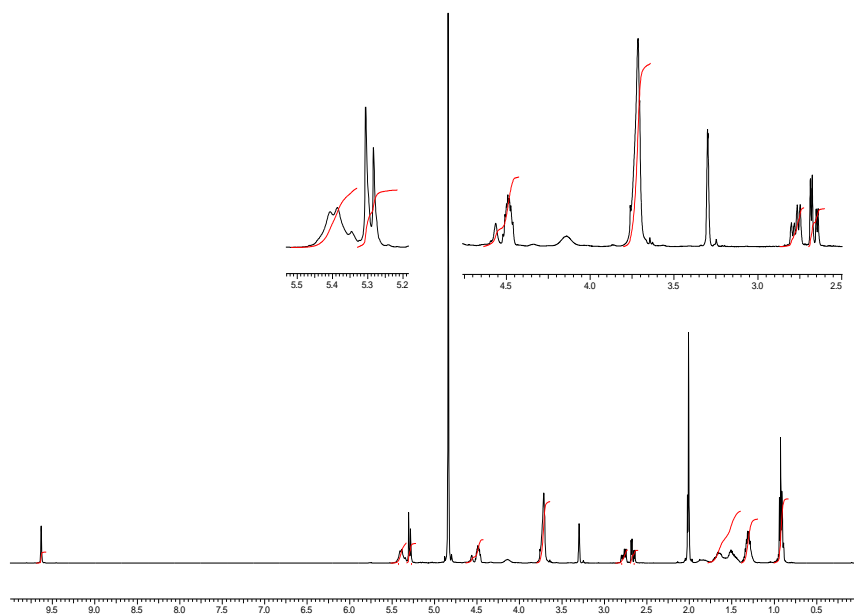
ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto 69:



124

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

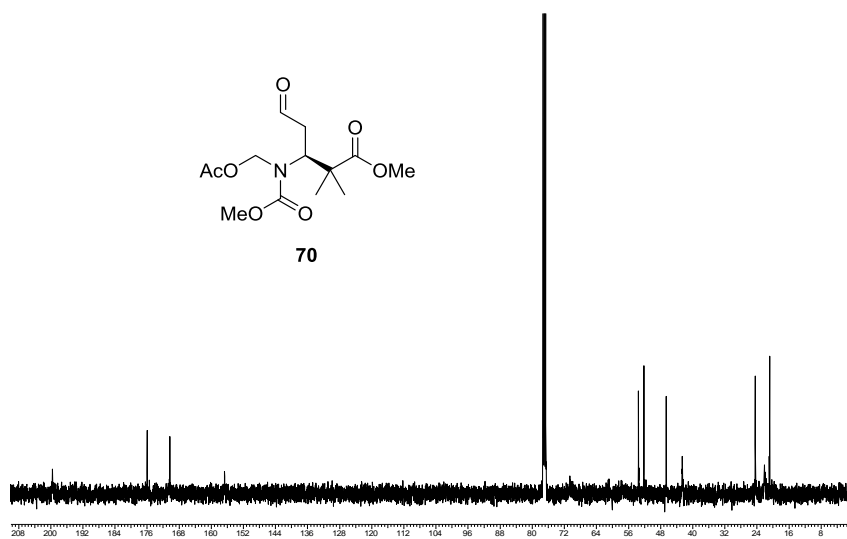
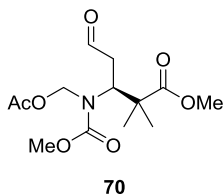
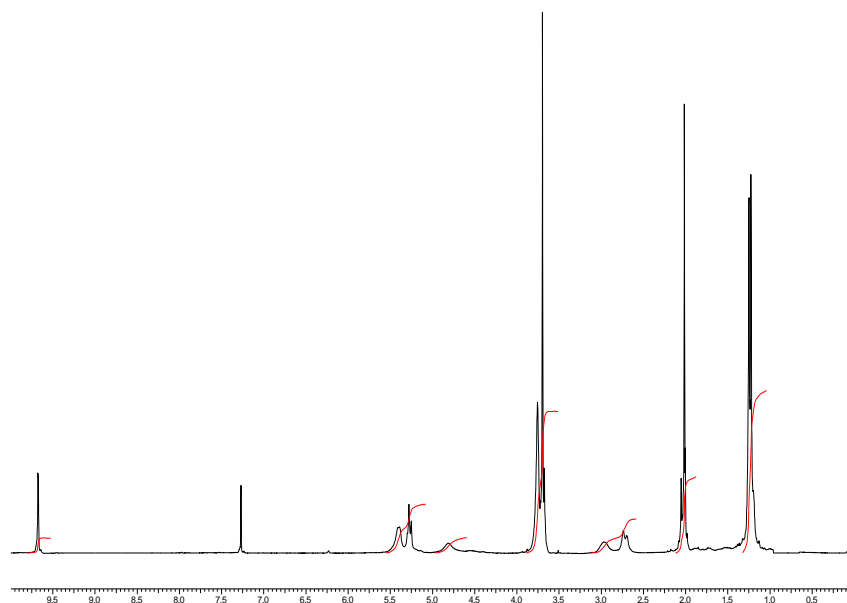
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 1

RMN del compuesto **70**:



125

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

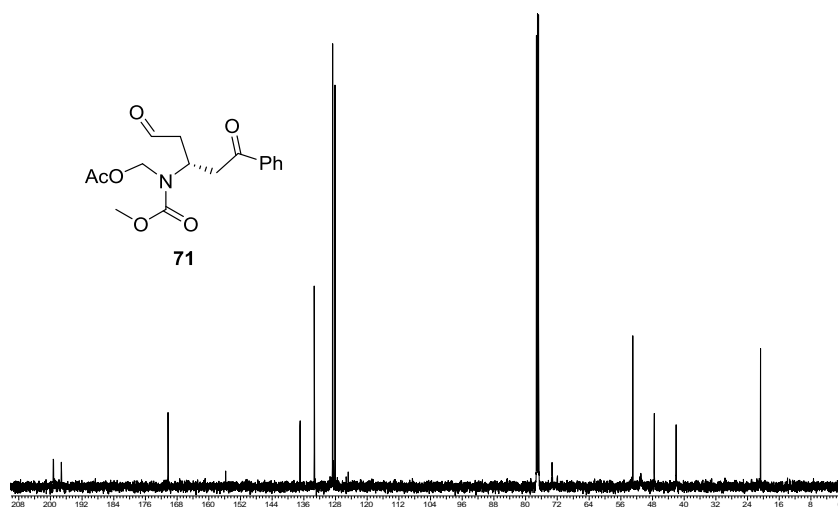
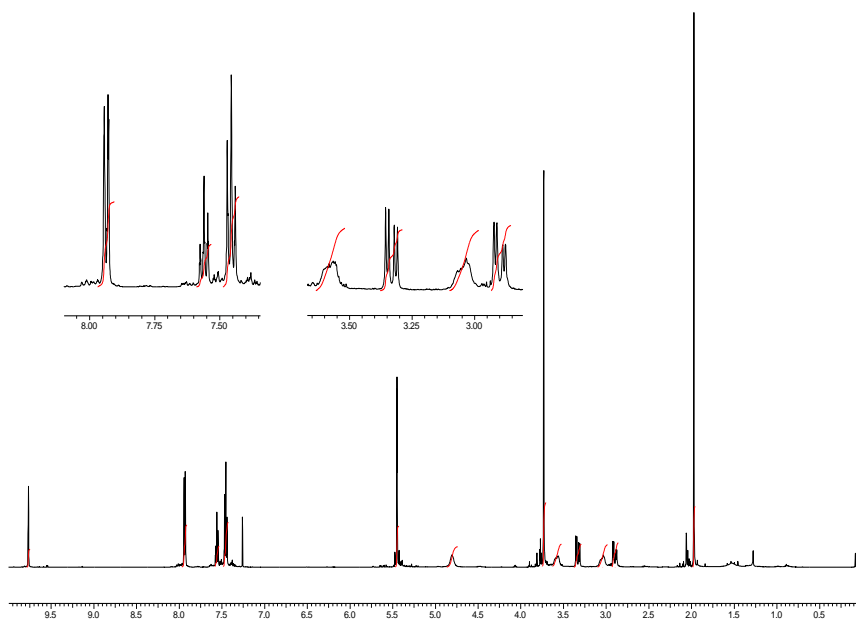
ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto **71**:



126

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

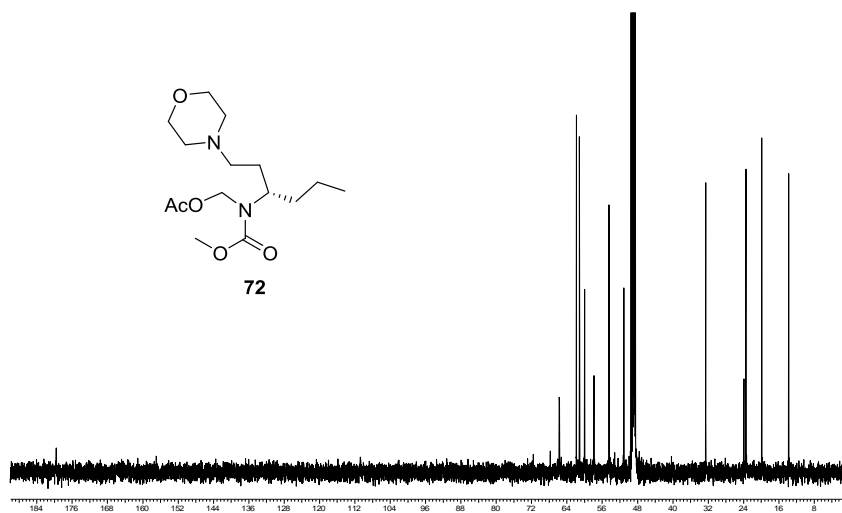
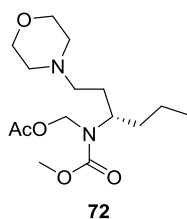
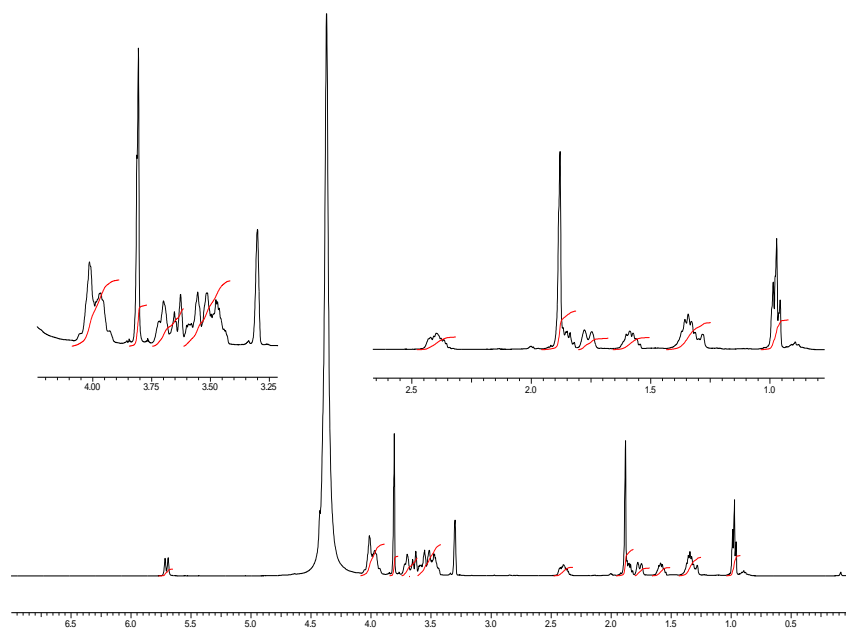
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 1

RMN del compuesto **72**:



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

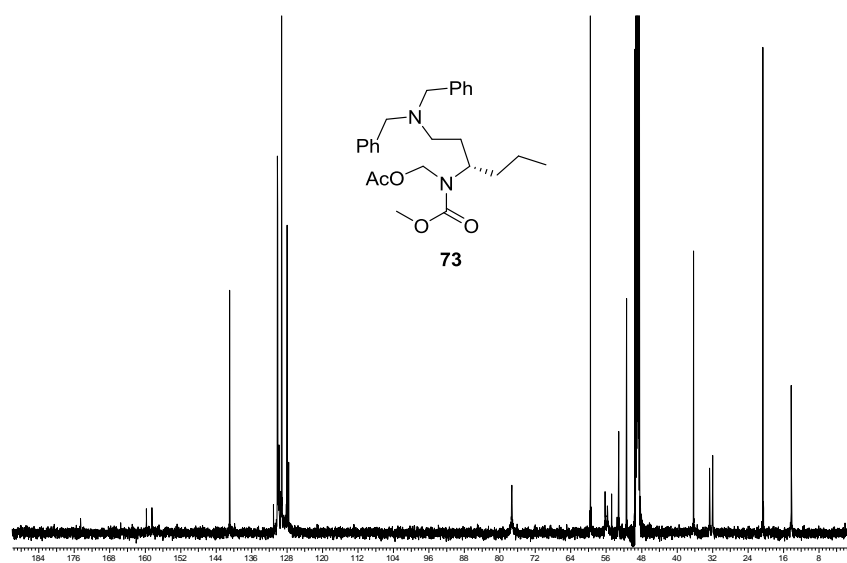
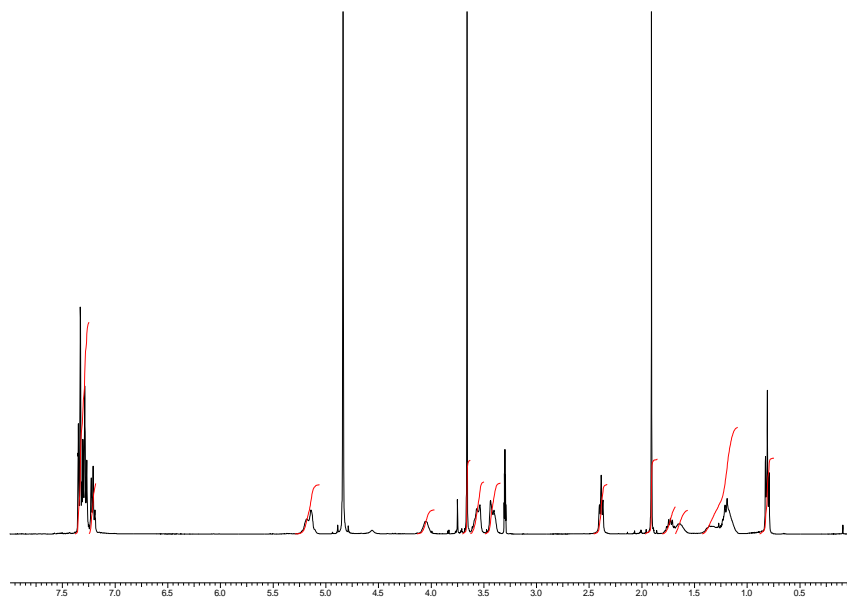
ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto **73**:



128

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

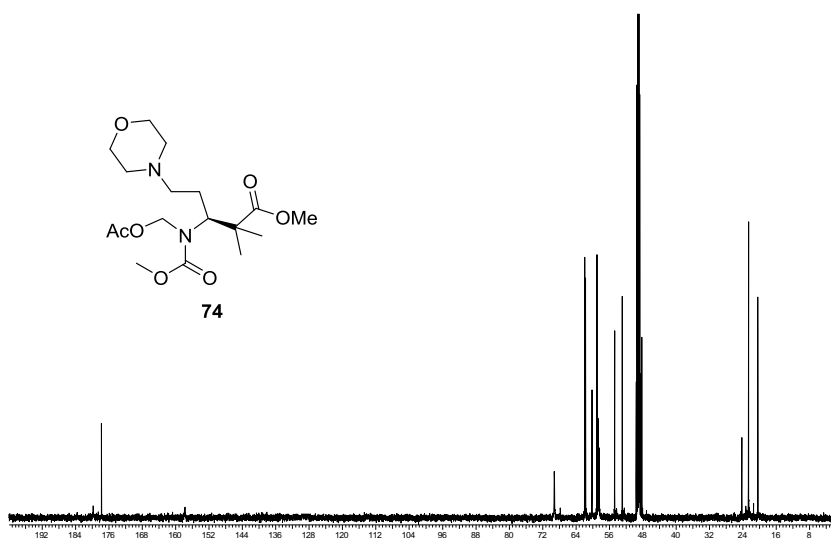
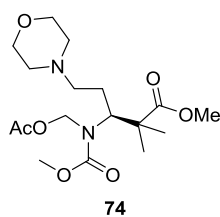
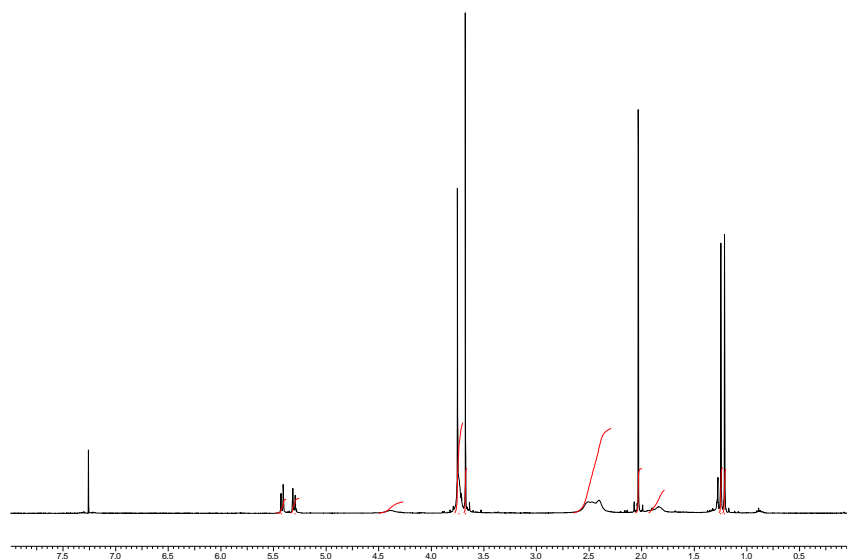
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 1

RMN del compuesto **74**:



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

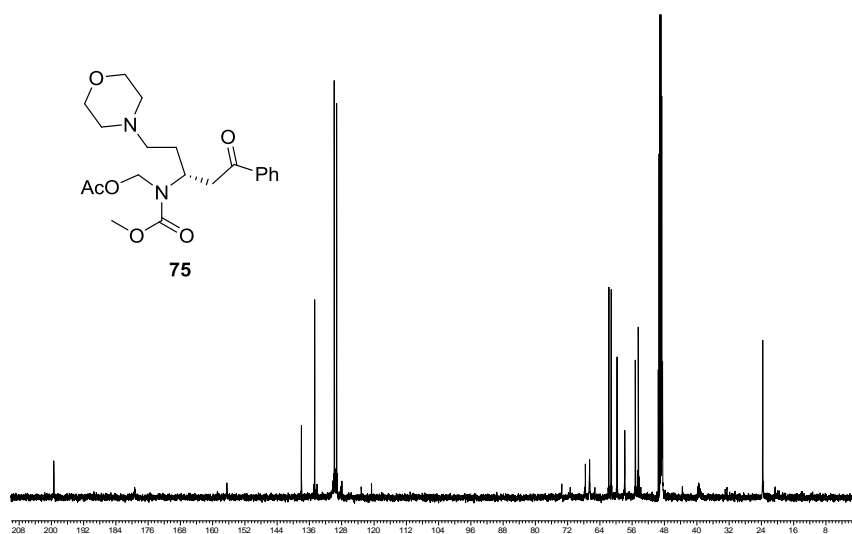
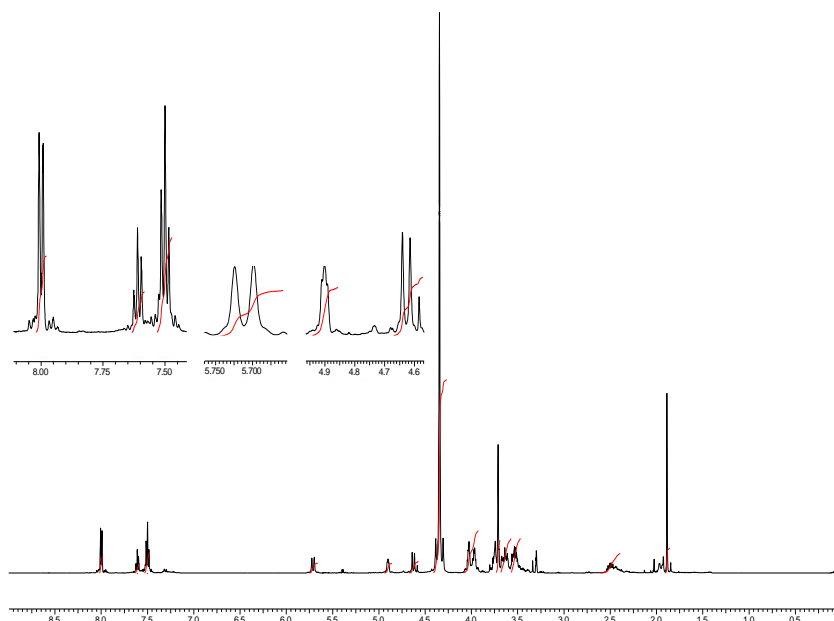
ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto 75:



130

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

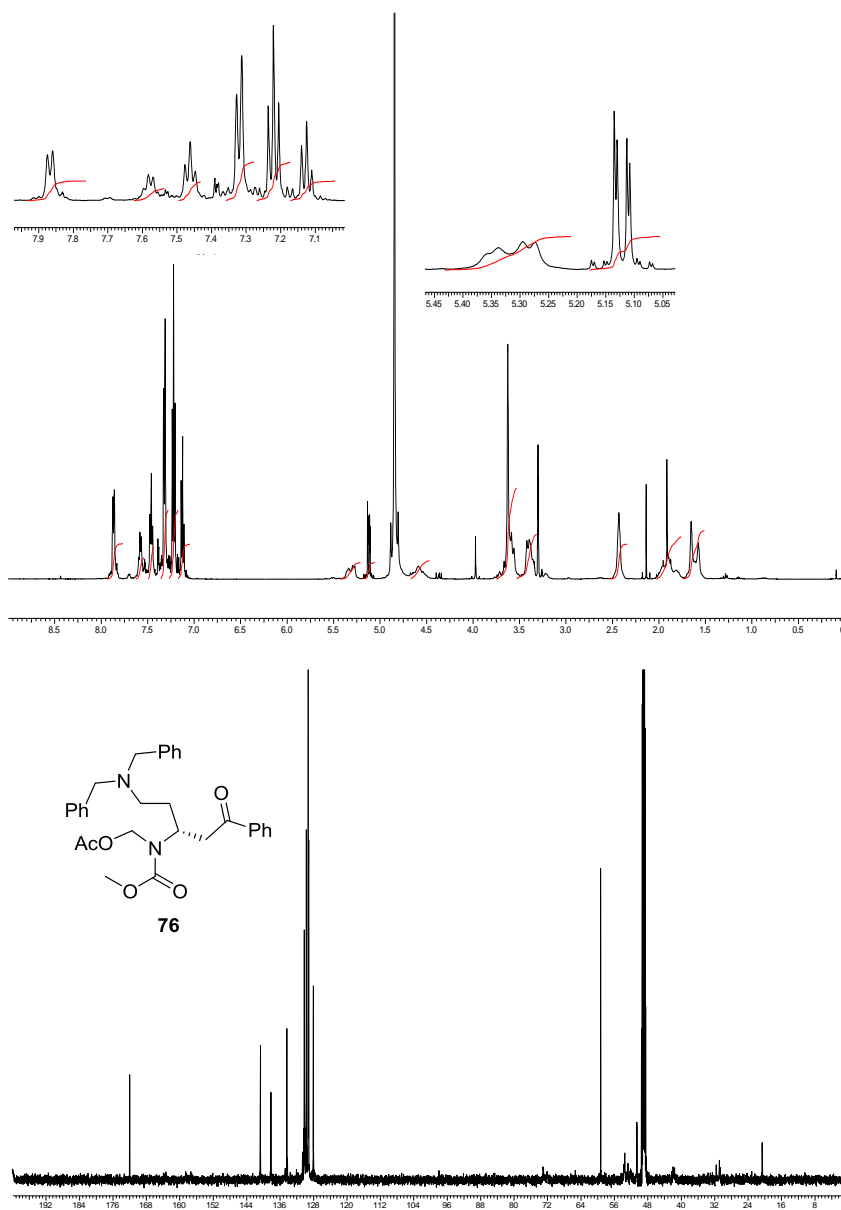
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 1

RMN del compuesto 76:



131

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

PARTE EXPERIMENTAL.

CAPÍTULO 2

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

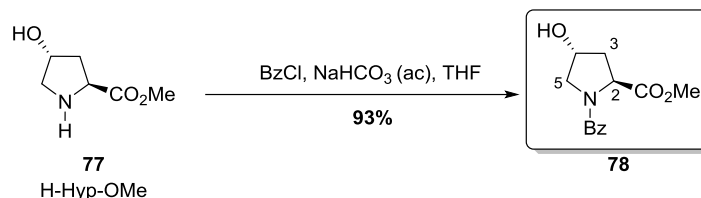
Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 2

Preparación de precursores

Metil éster de *N*-(benzoi)-4*R*-hidroxi-L-prolina (**78**)

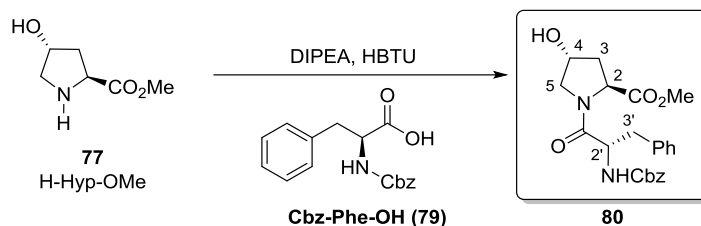


A una disolución del hidrocloruro de la *trans*-4-hidroxi-L-prolina metil éster (**77**) (435 mg, 3 mmol) en una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 mL) se le añadió THF (10 mL) y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Luego se añadió lentamente cloruro de benzoilo (0.5 mL, 4 mmol) y la disolución se agitó durante 3 h. Posteriormente se acidificó con una disolución acuosa de HCl al 10% y se extrajo con THF. La fase orgánica se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos:AcOEt, 80:20), obteniéndose la benzamida **78** (695 mg, 93%).¹ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 26 °C). Se observa una mezcla de rotámeros (6:1): δ_H 2.10 (1H, m, 3-H_a), 2.36 (1H, m, 3-H_b), 2.70-3.40 (1H, b.a, 5-H_a), 3.40/3.48 (1H, m/m, 5-H_b), 3.77 (3H, s, OMe), 4.45/4.50 (1H, m/m, 4-H), 4.60/4.82 (1H, m/m, 2-H), 7.30–7.60 (5H, m, Ph). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 26 °C) δ_C 37.7 (CH₂, 3-C), 52.4 (CH₂, 5-C), 57.9 (CH₃, OMe), 57.9/60.0 (CH, 2-C), 70.3 (CH, 4-C), 127.4 (2 x CH, Ph), 128.3 (2 x CH, Ph), 130.5 (CH, Ph), 135.3 (C, Ph), 170.3 (C, CO), 172.8 (C, CO). EMAR (IE) calculado para C₁₃H₁₅NO₄ (M⁺) 249.1001, encontrado 249.1052.

¹ a) Para una descripción completa, ver: Enders, D.; Kirchoff, J. H.; Köbberling, J.; Peiffer, T. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1241-1244; b) Nacsa, E. D.; Lambert, T. H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 38-41.

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Metil éster de *N*-[*N*-(benciloxycarbonil)fenilalanil]-4*R*-hidroxi-L-prolina (80**)**

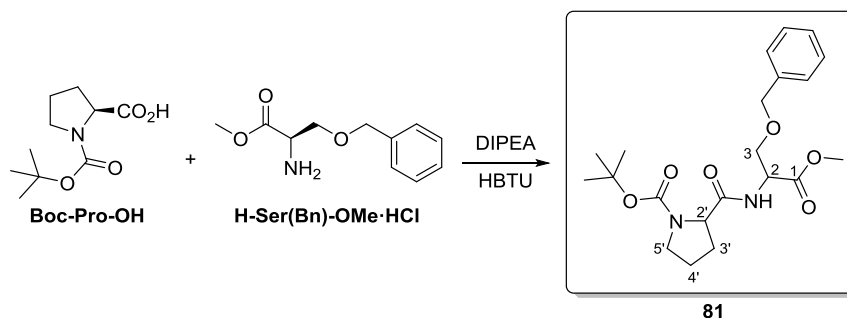


Una disolución de Cbz-Phe-OH (500 mg, 1.67 mmol) y H-Hyp-OMe-HCl (394 mg, 2.17 mmol) en diclorometano (20 mL) a 0 °C, se trató con DIPEA (0.6 mL, 3.8 mmol) y HBTU (696 mg, 1.83 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y, posteriormente, se dejó alcanzar la temperatura ambiente (1 h). La mezcla se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con HCl diluido al 5% y después con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos:AcOEt, 40:60), obteniéndose el dipéptido (**80**) (612 mg, 86%), como una espuma de color blanco. $[\alpha]_D = -38$ (c 0.43, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$. 3405, 1742, 1722, 1710, 1641, 1631 cm⁻¹. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_{H} 1.98 (1H, ddd, $J = 4.7, 7.9, 12.9$ Hz, 3-H_a), 2.08 (1H, b. a., OH), 2.23 (1H, dd. a., $J = 9.5, 10.7$ Hz, 3-H_b), 2.95 (1H, dd, $J = 6.3, 13.6$ Hz, 3'-H_a), 3.10 (1H, dd, $J = 7.6, 13.9$ Hz, 3'-H_b), 3.22 (1H, dd, $J = 4.1, 11$ Hz, 5-H_a), 3.69 (1H, b. a., 5-H_b), 3.73 (3H, s, OMe), 4.40 (1H, m, CHN), 4.63 (1H, dd, $J = 7.9, 8.2$ Hz, 4-H), 4.67 (1H, m, CHN), 5.01 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, OCH_aPh), 5.08 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, OCH_bPh), 5.53 (1H, b. a., NH), 7.20–7.35 (10H, m, Ph). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_{C} 37.7 (CH₂, 3-C), 39.1 (CH₂, 3'-C), 52.1 (CH, CHN), 54.0 (CH₂, 5-C), 55.2 (CH₃, OMe), 57.9 (CH, CHN), 67.1 (CH₂, OCH₂Ph), 70.3 (CH, 4-C), 127.0 (CH, Ph), 128.0 (CH, Ph), 128.5 (4 × CH, Ph), 129.7 (4 × CH, Ph), 136.2 (C, Ph), 136.5 (C, Ph), 170.8 (C, CO), 172.1 (C, CO); la señal del carbonilo del carbamato no se observa claramente. EMAR (IE) calculado para C₂₃H₂₆N₂O₆ (M⁺) 426.1791, encontrado 426.1800.

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 2

Metil éster de la *N*-[*N*-(*terc*-butoxicarbonil)-*L*-prolil]-3-*O*-(bencil)-*L*-serina (81**)**



Una disolución de Boc-Pro-OH (940 mg, 4.37 mmol) y H-Ser(Bzl)-OMe·HCl (1393 mg, 5.67 mmol) en diclorometano (30 mL) a 0 °C, se trató con DIPEA (1.5 mL, 8.7 mmol) y HBTU (1818 mg, 4.80 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y, posteriormente, se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con HCl diluido al 5% y después con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos:AcOEt, 40:60), obteniéndose el dipéptido **81** (1180 mg, 2.90 mmol, 67%), como un aceite. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_H 1.46 (9H, s, ^tBu), 1.80–1.90 (2H, m, 4'-H₂), 2.04 (1H, m, 3'-H_a), 2.20 (1H, m, 3'-H_b), 3.40–3.45 (2H, m, 5'-H₂), 3.69 (1H, dd, *J* = 3.7, 9.7 Hz, 3-H_a), 3.73 (3H, s, OMe), 3.86 (1H, dd, *J* = 3.8, 9.6 Hz, 3-H_b), 4.29 (1H, dd, *J* = 2.7, 8.4 Hz, 2'-H), 4.48 (1H, d, *J* = 12.1 Hz, OCH_aPh), 4.52 (1H, d, *J* = 12.1 Hz, OCH_bPh), 4.72 (1H, ddd, *J* = 3.7, 4.0, 8.1 Hz, 2-H), 7.24–7.28 (3H, m, Ph), 7.29–7.33 (2H, m, Ph). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_C 24.1 (CH₂, 4'-C), 28.4 (3 × CH₃, ^tBu), 29.9 (CH₂, 3'-C), 47.0 (CH₂, 5'-C), 52.2 (CH₃, OMe), 52.9 (CH, 2-C), 60.7 (CH, 2'-C), 70.0 (CH₂, 3-C), 73.4 (CH₂, OCH₂Ph), 80.5 (C, ^tBu), 127.6 (2 × CH, Ph), 127.8 (CH, Ph), 128.4 (2 × CH, Ph), 137.8 (C, Ph), 170.4 (C, CO), 172.3 (C, CO). No se observa un carbonilo. EM (IE) *m/z* (%) 406 (M⁺, <1), 70 ([Pirrolidina – H]⁺, 100). EMAR (IE) calculado para C₂₁H₃₀N₂O₆ (M⁺) 406.2104, encontrado 406.2094, calculado para C₄H₈N [Pirrolidina – H]⁺ 70.0657, encontrado

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

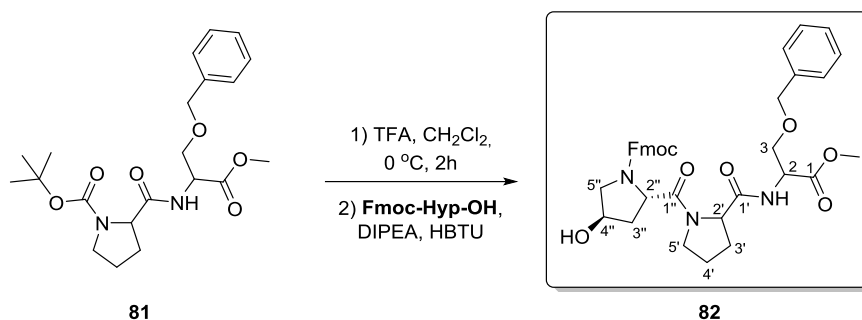
Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

70.0656. Análisis elemental calculado para C₂₁H₃₀N₂O₆: C, 62.05; H, 7.44; N, 6.89.
 Encontrado: C, 61.97; H, 7.59; N, 6.92.

Metil éster de la N-([N-(9H-fluoren-9-il)metoxicarbonil-4R-hidroxi-L-prolil]-L-prolil)-3-O-(bencil)-L-serina (82)



Una disolución de **81** (590 mg, 1.45 mmol) en diclorometano (8 mL), enfriada a 0 °C, se trató con un exceso de ácido trifluoroacético (0.8 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, permitiendo que alcanzara la temperatura ambiente (26 °C). Luego el exceso de disolvente y reactivo se evaporaron a vacío, y el residuo se disolvió en diclorometano (15 mL). Tras enfriar a 0 °C, se añadió Fmoc-Hyp-OH (395 mg, 1.11 mmol), seguido de DIPEA (0.57 mL, 3.4 mmol) y HBTU (463 mg, 1.22 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y, posteriormente, se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con HCl diluido al 5% y después con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos:AcOEt, 20:80), obteniéndose el tripéptido **82** (669 mg, 72%) como un aceite. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_H 1.68–2.33 (6H, m, 3''-H₂ + 3'-H₂ + 4'-H₂), 3.45–3.90 (6H, 5''-H₂ + 5'-H₂ + 3-H₂), 3.73 (3H, s, OMe), 4.24 (1H, m, CH_{Fmoc}), 4.32–4.43 (2H, CH_{2Fmoc}), 4.43–4.56 (3H, m, 4''-H + OCH₂Ph), 4.62–4.74 (3H, m, 2-H + 2'-H + 2''-H), 7.16 (1H, b. a., NH), 7.22–7.35 (7H, m, Ar), 7.38 (2H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz, Ar), 7.52–7.63 (2H, m, Ar), 7.74 (2H, d, J = 7.6 Hz, Ar). ¹³C RMN (125.7

138

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

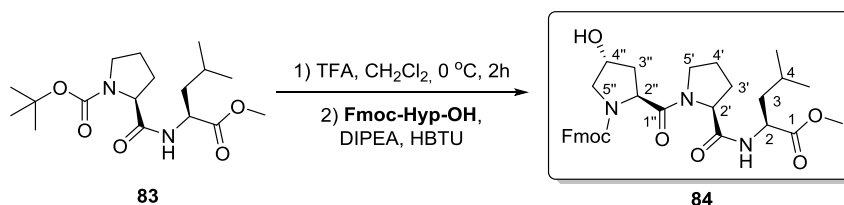
Hilario Gabriel García Llanos
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 2

MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_c 25.1 (CH₂, 4'-C), 27.6 (CH₂, 3'-C), 38.3 (CH₂, 3''-C), 47.3 (CH₂, 5'-C), 47.6 (CH, CH_{Fmoc}), 52.3 (CH₃, OMe), 53.0 (CH, CHN), 55.0 (CH₂, 5''-C), 57.0 (CH, 2''-C o 2'-C), 60.1 (CH, 2''-C o 2'-C), 67.6 (CH₂, CH_{2Fmoc}), 70.0 (CH₂, 3-C), 70.6 (CH, 4''-C), 73.4 (CH₂, OCH₂Ph), 119.9 (2 × CH, Ar), 125.1 (2 × CH, Ar), 127.1 (2 × CH, Ar), 127.6 (2 × CH, Ar), 127.7 (2 × CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 128.4 (2 × CH, Ar), 141.4 (2 × C, Fmoc), 141.5 (2 × C, Fmoc), 144.1 (C, Ph), 170.5 (C, CO), 171.4 (C, CO), 172.0 (C, CO). No se observa una señal de carbonilo. EMAR (ESI) calculado para C₃₆H₃₉N₃O₈Na [M + Na]⁺ 664.2635, encontrado 664.2655. Análisis elemental calculado para C₃₆H₃₉N₃O₈: C, 67.38; H, 6.13; N, 6.55. Encontrado: C, 67.26; H, 6.29; N, 6.58.

Metil éster de la N-(N-[N-(9H-fluoren-9-il)metoxicarbonil-4R-(hidroxi)-L-prolil]-L-prolil)-L-leucina (84)



Una disolución del reactivo comercial Boc-Pro-Leu-OMe (**83**) (700 mg, 1.95 mmol) en diclorometano (10 mL), enfriada a 0 °C, se trató con un exceso de ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, permitiendo que alcanzara temperatura ambiente (26 °C). Luego el exceso de disolvente y reactivo se evaporaron a vacío, y el residuo se disolvió en diclorometano (25 mL). Tras enfriar a 0 °C, se añadió Fmoc-Hyp-OH (540 mg, 1.53 mmol), seguido de DIPEA (0.8 mL, 4.7 mmol) y HBTU (640 mg, 1.68 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y, posteriormente, se dejó alcanzar la temperatura ambiente (2 h). La mezcla se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con HCl diluido al 5% y después con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

(hexanos:AcOEt, 20:80), obteniéndose el tripéptido (**84**) (481 mg, 55%), como un aceite. $[\alpha]_D = -75$ (c 0.34, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_H 0.92 (6H, d. a., $J = 6.7$ Hz, 4-Me₂), 1.46–1.74 (3H, m, 4-H + 3-H₂), 1.76–2.56 (6H, m, 3'-H₂ + 4'-H₂ + 3''-H₂), 3.48–3.91 (4H, m, 5'-H₂ + 5''-H₂), 3.71 (3H, s, OMe), 4.13 (1H, m, CH_{Fmoc}), 4.25–4.85 (6H, 2''-H + 2'-H + 2-H + CH_{2Fmoc} + 4''-H), 7.06 (1H, b. a., NH), 7.28 (2H, dd, $J = 7.4, 7.5$ Hz, Ar), 7.38 (2H, dd, $J = 7.4, 7.5$ Hz, Ar), 7.50–7.63 (2H, m, Ar), 7.75 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, Ar), 8.40 (1H, b. a., NH). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_C 22.0 (CH₃, Me), 22.8 (CH₃, Me), 24.9/25.3 (CH, 4-C), 27.2 (CH₂, 4'-C), 31.9 (CH₂, 3'-C), 38.0/39.2 (CH₂, 3''-C), 41.6 (CH₂, 3-C), 47.1 (CH₂, 5'-C), 47.4 (CH, CH_{Fmoc}), 51.2 (CH, 2-C), 52.0 (CH₃, OMe), 55.6 (CH₂, 5''-C), 57.3 (CH, 2''-C), 60.2 (CH, 2'-C), 68.0 (CH₂, CH_{2Fmoc}), 70.7 (CH, 4''-C), 119.9 (2 × CH, Ar), 125.1 (2 × CH, Ar), 127.1 (2 × CH, Ar), 127.7 (2 × CH, Ar), 141.4 (2 × C, Ar), 144.1 (2 × C, Ar), 171.0 (C, CO), 172.2 (C, CO), 173.0 (C, CO), no se observa la señal de carbonilo del NCO₂. EMAR (ESI) calculado para C₃₂H₃₉N₃O₇Na [M + Na]⁺ 600.2686 encontrado 600.2691. Análisis elemental calculado para C₃₂H₃₉N₃O₇: C, 66.53; H, 6.81; N, 7.27. Encontrado: C, 66.69; H, 7.05, N 6.95.

Procedimiento general de escisión radicalaria oxidativa

Método A: A una disolución del material de partida (0.2 mmol) en dicloroetano seco (4 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación, se le añadió (diacetoxiyodo)benceno (DIB, 129 mg, 0.4 mmol) y yodo (25 mg, 0.1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo (80 °C) bajo irradiación con luz visible (lámpara de tungsteno de 80 W) hasta la desaparición del producto de partida. Luego se vertió sobre una disolución acuosa al 10% de Na₂S₂O₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Tras secar la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos:AcOEt) para obtener los derivados de *N*-acetoximetil 4-oxohomoalanina.

Método B: Similar al A, pero añadiendo una mayor cantidad de yodo (51 mg, 0.2 mmol).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

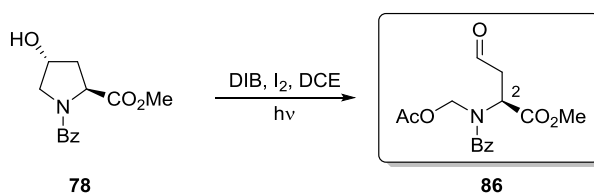
Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 2

Método C: A una disolución del material de partida (0.4 mmol) en diclorometano seco (10 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación, se le añadió (diacetoxiyodo)benceno (DIB, 258 mg, 0.8 mmol) y yodo (51 mg, 0.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 26 °C bajo irradiación con luz visible (lámpara de tungsteno de 80 W) hasta desaparición del producto de partida. Luego se vertió sobre una disolución acuosa al 10% de Na₂S₂O₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Tras secar la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos:AcOEt) para obtener los productos deseados.

Metil éster de (2S)-N-(acetoximetil)-N-(benzoil)-4-oxo-L-homoalanina (86)



Obtenido a partir del metil éster de la *N*-benzoil-L-hidroxirolina (**78**) (50 mg, 0.2 mmol) usando el **Método A** del Protocolo General, y agitando durante 30 min. Tras extraer y concentrar, el residuo se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 80:20), obteniéndose el aldehído **86** (49 mg, 80%) como un aceite ligeramente amarillo: $[\alpha]_D = -78$ (c 0.37, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 3032, 1744, 1658, 1426, 1351, 1200 cm⁻¹. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 26 °C) δ_{H} 2.11 (3H, s, OAc), 3.23 (1H, dd, *J* = 7.6, 18.8 Hz, 3-H_a), 3.50 (1H, d. a., *J* = 16.7 Hz, 3-H_b), 3.77 (3H, s, OMe), 4.94 (1H, dd, *J* = 5.3, 7.7 Hz, 2-H), 5.41 (2H, s. a., OCH₂N), 7.36–7.52 (5H, m, Ph), 9.81 (1H, s, CHO). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 26 °C) δ_{C} 20.9 (CH₃, OAc), 44.1 (CH₂, 3-C), 52.9 (CH₃, OMe), 54.8 (CH, 2-C), 74.3 (CH₂, OCH₂N), 127.4 (2 × CH, Ph), 128.5 (2 × CH, Ph), 130.9 (CH, Ph), 134.1 (C, Ph), 170.0 (C, CO), 170.5 (C, CO), 172.5 (C, CO), 198.8 (CH, CHO). EMAR (ESI) calculado para C₁₅H₁₇NO₆Na [M + Na]⁺ 330.0954, encontrado 330.0954. Análisis elemental calculado para C₁₅H₁₇NO₆: C, 58.63; H, 5.58; N, 4.56. Encontrado: C, 58.32; H, 5.94; N, 4.43.

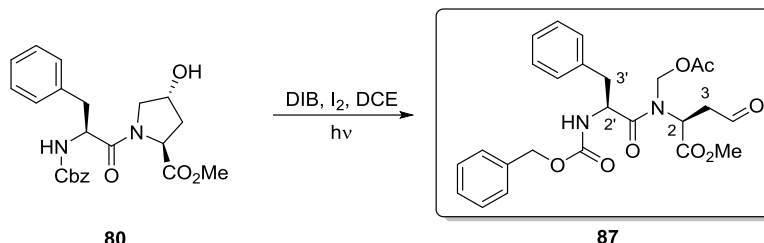
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Metil éster de *N*-acetoximetil-*N*-(*N*-benciloxycarbonil-L-fenilalanil)-4-oxo-L-homoalanina (87**)**



Obtenido del dipéptido Cbz-Phe-Hyp-OMe (**80**) (86.0 mg, 0.2 mmol) usando el **Método B** del Protocolo General, y agitando durante 60 min. Tras extraer y concentrar, el residuo se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 70:30), obteniéndose el aldehído (**87**) (81 mg, 82%) como una espuma blanca: $[\alpha]_D = -29$ (c 0.42, CHCl_3). IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$. 3327, 1744, 1721, 1670, 1522 cm^{-1} . $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 70 °C) δ_{H} 1.97 (3H, s, Ac), 2.78 (1H, dd, $J = 7.2, 18.5$ Hz, 3'-H_a), 2.95 (1H, dd, $J = 6.3, 13.5$ Hz, 3-H_a), 3.03 (1H, dd, $J = 7.7, 13.6$ Hz, 3-H_b), 3.27 (1H, dd, $J = 5.2, 18.4$ Hz, 3'-H_b), 3.62 (3H, s, OMe), 4.76 (1H, dd, $J = 6.0, 6.2$ Hz, CHN), 5.02 (1H, dd, $J = 7.8, 7.9$ Hz, CHN), 5.06 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, OCH_2Ph), 5.09 (1H, d, $J = 12.4$ Hz, OCH_2Ph), 5.20 (1H, d.a., $J = 12.1$ Hz, NH), 5.30–5.45 (2H, m, OCH_2N), 7.10–7.40 (10H, m, Ph), 9.62 (1H, s, CHO); $^{13}\text{C NMR}$ (125.7 MHz, CDCl_3 , 70 °C) δ_{C} 20.5 (CH_3 , Ac), 39.9 (CH_2 , 3'-C), 44.0 (CH_2 , 3-C), 52.5 (CH_3 , OMe), 52.6 (CH, CHN), 55.7 (CH, CHN), 67.0 (CH_2 , OCH_2Ph), 72.0 (CH_2 , OCH_2N), 127.2 (CH, Ph), 128.0 (2 × CH, Ph), 128.1 (CH, Ph), 128.5 (2 × CH, Ph), 128.6 (2 × CH, Ph), 129.5 (2 × CH, Ph), 135.9 (C, Ph), 136.6 (C, Ph), 155.5 (C, NCO_2), 169.6 (C, CO), 170.2 (C, CO), 173.3 (C, CO), 197.9 (CH, CHO). EMAR (IE) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6$ ($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$) 425.1713, encontrado 425.1698; calculado para C_7H_7 ($[\text{PhCH}_2]^+$) 91.0548, encontrado 91.0550. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8$: C, 61.98; H, 5.83; N, 5.78; encontrado: C, 61.63; H, 5.99; N, 5.94.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

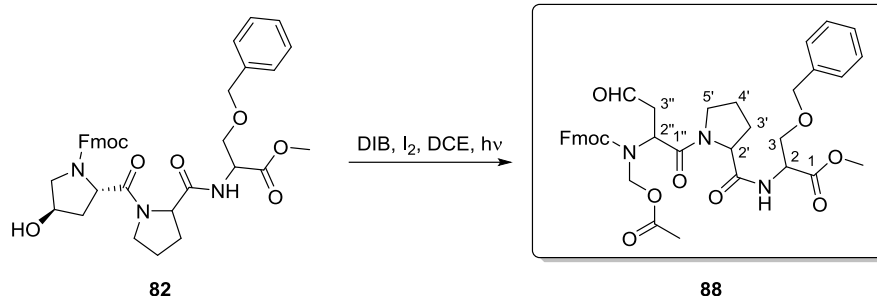
Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 2

Metil éster de *N*-(*N*-[*N*-(9H-fluoren-9-il)metoxicarbonil-*N*-acetoximetil-4-oxo-L-homoalanil)-L-prolil-3-*O*-(bencil)-L-serina metil éster (88**)**



Obtenido a partir del dipéptido **82** (128 mg, 0.2 mmol) de acuerdo al **Método A**, agitando durante 45 minutos. Tras extraer y concentrar de la forma habitual, el residuo se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 50:50), obteniéndose el aldehído **88** (81 mg, 58%). Cuando la reacción se llevó a cabo de acuerdo al **Método C** (usando 257 mg, 0.4 mmol, del dipéptido **82**, e irradiando durante 4 h) aumentó el rendimiento del aldehído **88** (185 mg, 66%), que se aisló como un aceite. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 70 °C) δ_{H} 1.76–1.88 (2H, m, 3'-H_a + 4'-H_a), 1.93 (3H, s, OAc), 1.96 (1H, m, 4'-H_b), 2.27 (1H, m, 3'-H_b), 2.91–3.03 (2H, m, 3''-H₂), 3.63–3.70 (3H, m, 5'-H₂ + 3-H_a), 3.67 (3H, s, OMe), 3.81 (1H, m, 3-H_b), 4.15–4.22 (2H, m, CH_{Fmoc} + CHN), 4.41–4.56 (2H, m, CH_{aFmoc} + CHN), 4.44 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, OCH_aPh), 4.48 (1H, d, $J = 12.1$ Hz, OCH_bPh), 4.58 (1H, m, CH_{bFmoc}), 4.62 (1H, m, 2-H), 5.32 (2H, s. a., NCH₂O), 7.04 (1H, b. a., NH), 7.20–7.31 (7H, m, Ar), 7.32–7.37 (2H, m, Ar), 7.51 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, Ar), 7.70 (2H, dd, $J = 7.6$, 7.6 Hz, Ar), 9.41 (1H, b. a., CHO). ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , 70 °C) δ_{C} 20.7 (CH₃, OAc), 24.8 (CH₂, 4'-C), 28.0 (CH₂, 3'-C), 44.5 (CH₂, 3''-C), 46.8 (CH, CHN), 47.4 (CH, CH_{Fmoc}), 51.7 (CH₂, 5'-C), 52.2 (CH₃, OMe), 53.0 (CH, CHN), 60.5 (CH, 2-C), 68.2 (CH₂, CH_{2Fmoc}), 69.8 (2 × CH₂, 3-C + NCH₂O), 73.3 (CH₂, OCH₂Ph), 120.2 (2 × CH, Ar), 124.6 (2 × CH, Ar), 127.2 (2 × CH, Ar), 127.7 (2 × CH, Ar), 128.0 (3 × CH, Ar), 128.4 (2 × CH, Ar), 141.6 (C, Ph), 143.7 (2 × C, C_{Fmoc}), 143.7 (2 × C, C_{Fmoc}), 169.4 (2 × C, CO), 170.4 (2 × C, CO), 198.1 (CH, CHO). EMAR (ESI) calculado para C₃₈H₄₁N₃O₁₀Na [M + Na]⁺ 722.2690, encontrado 722.2686.

143

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

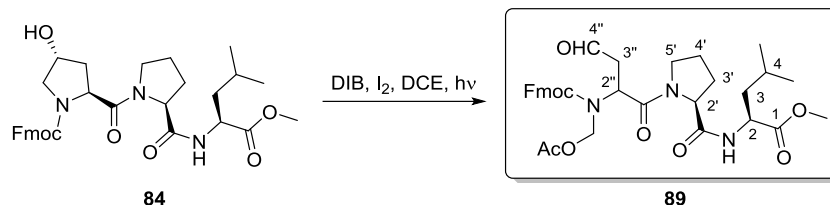
Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Análisis elemental calculado para C₃₈H₄₁N₃O₁₀: C, 65.23; H, 5.91; N, 6.01. Encontrado: C, 65.07; H, 6.21, N 5.99.

Metil éster de *N*-(*N*-[*N*-(9H-fluoren-9-il)metoxicarbonil-*N*-acetoximetil-4-oxo-L-homoalanil]-L-prolil-L-leucina (89)



Obtenido a partir del dipéptido **84** (231 mg, 0.4 mmol) de acuerdo al **Método C**, agitando durante 4 h. Tras extraer y concentrar de la forma habitual, el residuo se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 50:50), obteniéndose el aldehído **89** (173 mg, 68%) como un aceite. $[\alpha]_D = -108$ (c 0.35, CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_H 0.84 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, 4-Me_a), 0.97 (3H, d, *J* = 6.0 Hz, 4-Me_b), 1.58–1.66 (3H, m, 3-H₂ + 4-H), 1.83–1.96 (2H, m, 4'-H_a + 3'-H_a), 1.97 (3H, s, OAc), 1.98 (1H, m, 4'-H_b), 2.35 (1H, m, 3'-H_b), 3.04–3.24 (2H, m, 3''-H₂), 3.39–3.79 (2H, m, 5'-H₂), 3.69 (3H, s, OMe), 4.24 (1H, dd, *J* = 5.4, 5.4 Hz, CH_{Fmoc}), 4.39–4.54 (3H, 2-H + 2'-H + 2''-H), 4.59–4.71 (2H, CH_{2Fmoc}), 5.32 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, NCH_aO), 5.36 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, NCH_bO), 6.78 (1H, b. a., NH), 7.32 (2H, m, Ar), 7.40 (2H, m, Ar), 7.56 (2H, d, *J* = 7.5 Hz, Ar), 7.74 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, Ar), 7.67 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, Ar), 9.59 (1H, b. a., CHO). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_C 20.7 (CH₃, OAc), 21.9 (CH₃, Leu), 22.8 (CH₃, Leu), 24.7 (CH₂, 4'-C), 25.0 (CH, 4-C), 28.0 (CH₂, 3'-C), 41.2 (CH₂, 3-C), 44.6 (CH₂, 3''-C), 46.8 (CH₂, 5'-C), 47.4 (CH, CH_{Fmoc}), 51.2(CH, CHN), 51.7 (CH, CHN), 51.9 (CH₃, OMe), 60.6 (CH, CHN), 68.0 (CH₂, CH₂O_{Fmoc}), 69.7 (CH₂, NCH₂O), 120.2 (2 × CH, Ar), 124.6 (2 × CH, Ar), 127.2 (2 × CH, Ar), 127.9 (2 × CH, Ar), 141.6 (2 × C, Ar), 143.5 (C, Ar), 143.7 (C, Ar), 169.4 (C, CO), 170.4 (C, CO), 172.9 (C, CO), 198.4 (CH, CHO). La señal del carbonilo del carbamato no se observó claramente. EMAR (ESI) calculado para C₃₄H₄₁N₃O₉Na [M + Na]⁺ 658.2741, encontrado 658.2736.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

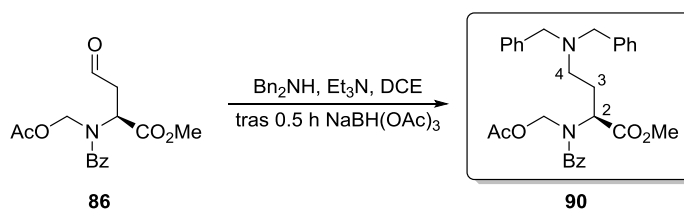
Parte experimental. Capítulo 2

Análisis elemental calculado para $C_{34}H_{41}N_3O_9$: C, 64.24; H, 6.50; N, 6.61. Encontrado: C, 64.10; H, 6.71, N 6.31.

Procedimiento general de aminación reductiva

A una disolución del aldehído (0.15 mmol) en dicloroetano seco (3 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación, se le añadió la amina correspondiente (0.17 mmol) y Et_3N (28 μ L, 0.2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se le añadió $NaBH(OAc)_3$ (95 mg, 0.45 mmol). La mezcla de reacción se agitó toda la noche (18 h) y después se vertió sobre una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos:AcOEt), aislándose los derivados de 4-amino-L-homoalanina.

Metil éster de la (2S)-N-(acetoximetil)-N-(benzoil)-4-dibencilamino-L-homoalanina (90)



Obtenido del aldehído (**86**) (46 mg, 0.15 mmol) bajo las condiciones del procedimiento general de aminación reductiva, utilizando como amina la dibencilamina (33 μ L, 0.17 mmol). Tras extraer y concentrar, el residuo resultante se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 85:15) obteniéndose el producto **90** (75.5 mg, 92%) como un sólido blanco cristalino: pf 76–78 °C (CH_2Cl_2). $[\alpha]_D = -74$ (c 0.37, $CHCl_3$). IR ($CHCl_3$) $\nu_{m\acute{a}x}$ 3066, 1741, 1659, 1494, 1347 cm^{-1} . 1H RMN (400 MHz, CD_3OD , 26 °C) δ_H 1.95 (3H, s, OAc), 2.11 (1H, m, 3- H_a), 2.44 (1H, m, 3- H_b), 2.53 (1H, m, 4- H_a), 2.65 (1H, m,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

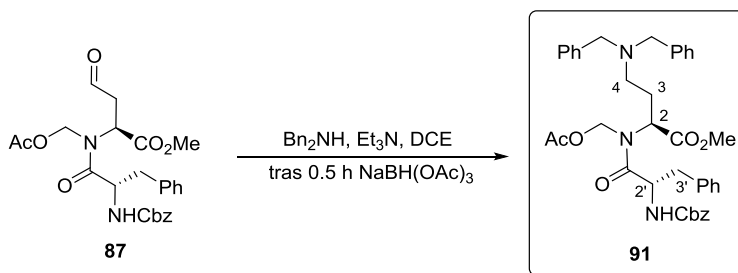
Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

4-H_b), 3.47 (2H, d, $J = 13.3$ Hz, $2 \times \text{NCH}_a\text{Ph}$), 3.65 (3H, s, OMe), 3.66 (2H, d, $J = 13.3$ Hz, $2 \times \text{NCH}_b\text{Ph}$), 4.75 (1H, m, 2-H), 4.94 (1H, d. a., $J = 11.4$ Hz, OCH_aN), 5.12 (1H, d. a., $J = 11.0$ Hz, OCH_bN), 7.20 (4H, dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, Ph), 7.28 (4H, dd, $J = 7.3, 7.4$ Hz, Ph), 7.34–7.43 (6H, m, Ph), 7.49 (1H, dd, $J = 7.2, 7.2$ Hz, Ph). ¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD, 26 °C) δ_c 20.7 (CH₃, OAc), 27.8 (CH₂, 3-C), 50.7 (CH₂, 4-C), 52.8 (CH₃, OMe), 58.6 (CH, 2-C), 59.6 ($2 \times \text{CH}_2$, NCH₂Ph), 74.8 (CH₂, OCH₂N), 128.2 ($2 \times \text{CH}$, Ph), 128.3 ($2 \times \text{CH}$, Ph), 129.4 ($4 \times \text{CH}$, Ph), 129.5 ($2 \times \text{CH}$, Ph), 130.3 ($4 \times \text{CH}$, Ph), 131.8 (CH, Ph), 135.9 (C, Ph), 140.7 ($2 \times \text{C}$, Ph), 171.7 (C, CO), 172.9 (C, CO), 175.1 (C, CO). EMAR (ESI) calculado para C₂₉H₃₂N₂O₅Na [M + Na]⁺ 511.2209, encontrado 511.2203. Análisis elemental calculado para C₂₉H₃₂N₂O₅: C, 71.29; H, 6.60; N, 5.87. Encontrado: C, 71.52; H, 6.61; N, 5.73.

Metil éster de la (2S)-N-(acetoximetil)-N-[N-(benziloxicarbonil)-L-fenilalanil]-4-dibencilamino-L-homoalanina (91)



Una disolución del aldehído **87** (73 mg, 0.15 mmol) se trató con dibencilamina (33 μL , 0.17 mmol) bajo las condiciones del procedimiento general de aminación reductiva. Tras extraer y concentrar, el residuo resultante se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 95:5) obteniéndose el producto **91** (84 mg, 84%) como un aceite. $[\alpha]_D = -26$ (c 0.45, CHCl₃); IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 3430, 1742, 1719, 1671, 1508, 1497 cm^{-1} . ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, 70 °C) δ_H 1.80 (1H, m, 3-H_a), 1.91 (3H, s, OAc), 2.27 (1H, m, 3-H_b), 2.35–2.45 (2H, m, 4-H₂), 2.80 (1H, dd, $J = 8.0, 13.2$ Hz, 3'-H_a), 2.90 (1H, dd, $J = 7.0, 13.6$ Hz, 3'-H_b), 3.46 (2H, d, $J = 13.2$ Hz, $2 \times \text{NCH}_a\text{Ph}$), 3.49 (3H, s, OMe), 3.51 (2H, d, $J = 13.6$ Hz, $2 \times \text{NCH}_b\text{Ph}$), 4.55 (1H, b. a., NH), 4.61 (1H, dd, $J = 5.7, 7.6$ Hz, CHN), 4.87 (1H, dd, $J =$

146

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

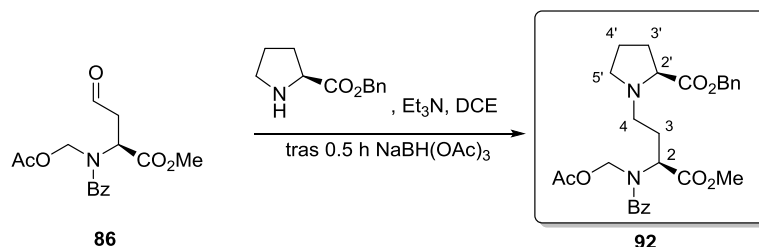
Hilario Gabriel García Llanos
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 2

6.7, 7.9 Hz, CHN), 4.98 (2H, s. a., OCH₂Ph), 5.04 (1H, d, *J* = 12.3 Hz, OCH_aN), 5.25 (1H, d, *J* = 12.3 Hz, OCH_bN), 7.15–7.35 (20H, m, Ph). ¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD, 26 °C) δ_c 20.9 (CH₃, Ac), 28.3 (CH₂, 3-C), 39.9 (CH₂, 3'-C), 51.3 (CH₂, 4-C), 52.8 (CH₃, OMe), 54.1 (CH, CHN), 59.4 (CH, CHN), 59.6 (2 × CH₂, NCH₂Ph), 67.7 (CH₂, OCH₂Ph), 72.7 (CH₂, OCH₂N), 128.1 (CH, Ph), 128.3 (2 × CH, Ph), 128.8 (2 × CH, Ph), 129.1 (CH, Ph), 129.5 (4 × CH, Ph), 129.6 (2 × CH, Ph), 129.7 (2 × CH, Ph), 130.4 (4 × CH, Ph), 130.7 (2 × CH, Ph), 138.1 (C, Ph), 138.3 (C, Ph), 140.8 (2 × C, Ph), 158.0 (C, NCO₂), 172.1 (C, CO), 172.8 (C, CO), 175.3 (C, CO). EMAR (ESI) calculado para C₃₉H₄₃N₃O₇Na [M + Na]⁺ 688.2999, encontrado 688.2993. Análisis elemental calculado para C₃₉H₄₃N₃O₇: C, 70.36; H, 6.51; N, 6.31. Encontrado: C, 70.27; H, 6.61; N, 6.11.

Metil éster de *N*-(benzoi)-*N*-(acetoximetil)-4-[*O*-bencil-L-prolin-1-il]-L-homoalanina (92)



Obtenido a partir del aldehído (**86**) (46 mg, 0.15 mmol) usando el procedimiento general de aminación reductiva, y empleando como amina el hidrocloreto del bencil éster de la prolina (42 mg, 0.17 mmol). Tras extraer y concentrar, el residuo se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 85:15) obteniéndose el producto **92** (58 mg, 78%) como un aceite. [α]_D = -78 (c 0.63, CHCl₃); IR (CHCl₃) ν_{máx} 3090, 3067, 1741, 1654, 1238, 1015 cm⁻¹. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, 70 °C) δ_H 1.79–1.87 (2H, m, 4'-H₂), 1.91 (1H, m, 3'-H_a), 2.02 (3H, s, OMe), 2.12 (1H, m, 3'-H_b), 2.18 (1H, m, 3-H_a), 2.32 (1H, m, 3-H_b), 2.43 (1H, ddd, *J* = 7.9, 8.1, 8.5, Hz, 5'-H_a), 2.56 (1H, ddd, *J* = 4.8, 7.6, 12.0 Hz, 4-H_a), 2.90 (1H, ddd, *J* = 7.9, 8.2, 12.0 Hz, 4-H_b), 3.13 (1H, m, 5'-H_b), 3.29 (1H, m, 2'-H), 3.73

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

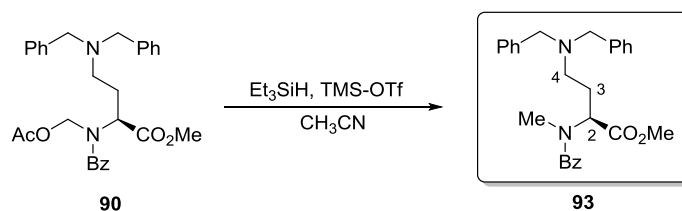
Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

(3H, s, OMe), 4.66 (1H, dd, $J = 5.0, 9.5$ Hz, 2-H), 5.11 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, OCH_aPh), 5.14 (1H, d, $J = 12.3$ Hz, OCH_bPh), 5.30 (1H, d. a., $J = 10.8$ Hz, OCH_aN), 5.41 (1H, d, $J = 11.7$ Hz, OCH_bN), 7.27–7.34 (4H, m, Ph), 7.41–7.51 (6H, m, Ph). ¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD, 70 °C) δ_c 20.7 (CH₃, OAc), 24.1 (CH₂, 4'-C), 29.3 (CH₂, 3-C), 30.2 (CH₂, 3'-C), 52.0 (CH₂, 4-C), 52.8 (CH₃, OMe), 53.9 (CH₂, 5'-C), 59.5 (CH, 2-C), 67.4 (CH₂, OCH₂Ph), 74.5 (CH₂, OCH₂N), 128.2 (2 × CH, Ph), 129.15 (2 × CH, Ph), 129.24 (2 × CH, Ph), 129.5 (3 × CH, Ph), 131.6 (CH, Ph), 136.4 (C, Ph), 137.6 (C, Ph), 171.9 (C, CO), 172.9 (C, CO), 175.2 (C, CO), 175.3 (C, CO). EMAR (ESI) calculado para C₂₇H₃₃N₂O₇ [M + H]⁺ 497.2288, encontrado 497.2286. Análisis elemental calculado para C₂₇H₃₂N₂O₇: C, 65.31; H, 6.50; N, 5.64. Encontrado: C, 65.39; H, 6.42; N, 5.87.

Procedimiento general para la reducción del grupo *N*-acetoximetilo

Una disolución del sustrato (0.1 mmol) en acetonitrilo seco, enfriada a 0 °C, se trató con trietilsilano (Et₃SiH, 58 mg, 80 μ L, 0.5 mmol) y TMSOTf (37 μ L, 0.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta que desapareció el producto de partida (1–3 h). Después se vertió sobre disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt), obteniéndose el *N*-metil aminoácido correspondiente.

Metil éster de (2*S*)-*N*-(metil)-*N*-(benzoil)-4-dibencilamino-L-homoalanina (93)

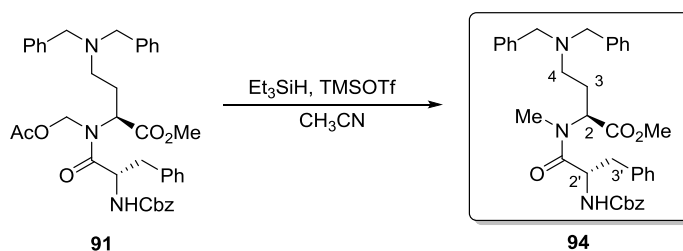


Este compuesto se obtuvo a partir del *N,O*-acetal **90** (49 mg, 0.1 mmol) de acuerdo al procedimiento general para la reducción del grupo *N*-acetoximetilo. Tras 1 h el residuo resultante se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 90:10) obteniéndose

Parte experimental. Capítulo 2

el producto **93** (34 mg, 79%) como un sólido cristalino: pf 96–98 °C (AcOEt). $[\alpha]_D$: -16 (c 0.36, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 3066, 1739, 1632, 1495 cm⁻¹. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, 70 °C) Se observa mezcla de rotámeros a 26 °C (2:1), un rotámero a 70 °C: δ_H 1.95 (1H, m, 3-H_a), 2.27 (1H, m, 3-H_b), 2.52–2.57 (2H, m, 4-H₂), 2.71 (3H, s. a., NMe), 3.50–3.70 (4H, m, 2 × CH₂-Ph), 3.64 (3H, s, OMe), 4.99 (1H, m, 2-H), 7.10–7.49 (15H, m, Ph). ¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD, 26 °C) Rotámero mayoritario/Rotámero minoritario δ_C 27.4/28.4 (CH₂, 3-C), 36.0 (CH₃, NMe), 50.7/50.8 (CH₂, 4-C), 52.8/52.9 (CH₃, OMe), 59.6/59.8 (2 × CH₂, CH₂Ph), 57.2/61.0 (CH, 2-C), 128.1 (2 × CH, Ph), 128.3 (2 × CH, Ph), 129.4 (2 × CH, Ph), 129.5 (3 × CH, Ph), 129.7 (2 × CH, Ph), 130.1 (2 × CH, Ph), 130.3 (2 × CH, Ph), 131.3 (CH, Ph), 136.9 (C, Ph), 140.1/140.8 (2 × C, Ph), 172.3/173.0 (C, CO), 174.8 (C, CO). EMAR (ESI) calculado para C₂₇H₃₀N₂O₃Na [M + Na]⁺ 453.2154, encontrado 453.2152. Análisis elemental calculado para C₂₇H₃₀N₂O₃: C, 75.32; H, 7.02; N, 6.51. Encontrado: C, 75.04; H, 7.17; N, 6.63.

Metil éster de (2S)-N-(metil)-N-[N-(benciloxycarbonil)-fenilalanil]-4-dibencilamino-L-homoalanina (94)



Obtenido a partir del *N,O*-acetal **91** (67 mg, 0.1 mmol) como se describe en el procedimiento general para la reducción del grupo *N*-acetoximetilo. Tras 3 h el residuo resultante se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 80:20) obteniéndose el producto **94** (49 mg, 81%) como un aceite ligeramente amarillo. $[\alpha]_D$: -10 (c 0.30, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 3428, 1737, 1715, 1648, 1496, 1454 cm⁻¹. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, 70 °C) Mezcla de rotámeros a 70 °C (4:1). Cuando no están superpuestas, las señales de los rotámeros se indican como *rotámero minoritario*/rotámero mayoritario:

149

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

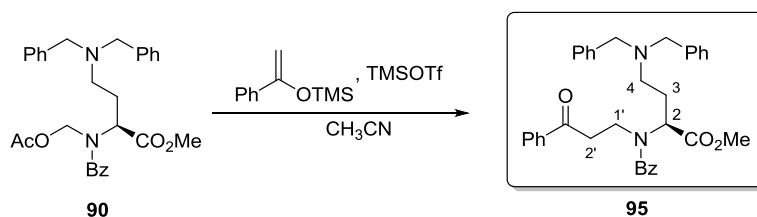
Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

δ_H 1.61/1.73 (1H, m/m, 3-H_a), 2.11 (1H, m, 3-H_b), 2.30–2.50 (2H, m, 4-H₂), 2.63/2.71 (3H, s.a/s.a., NMe), 2.84 (1H, dd, $J = 7.3, 13.6$ Hz, 3'-H_a), 2.96 (1H, dd, $J = 6.8, 13.4$ Hz, 3'-H_b), 3.48 (2H, d, $J = 13.3$ Hz, NCH_aPh), 3.53 (2H, d, $J = 13.3$ Hz, NCH_bPh), 3.54 (3H, s, OMe), 4.74 (1H, m, 2'-H), 4.84 (1H, m, 2-H), 4.95 (2H, d, $J = 12.6$ Hz, OCH_aPh), 4.99 (2H, d, $J = 12.3$ Hz, OCH_bPh), 7.10–7.40 (20H, m, Ph). ¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD, 26 °C) δ_c 27.7 (CH₂, 3-C), 33.7 (CH₃, NMe), 39.1 (CH₂ 3'-C), 51.4 (CH₂, 4-C), 52.7 (CH₃, OMe), 54.0 (CH, 2'-C), 57.9 (CH, 2-C), 59.5 (2 x CH₂, NCH₂Ph), 67.6 (CH₂, OCH₂Ph), 128.1 (CH, Ph), 128.0 (2 x CH, Ph), 128.8 (2 x CH, Ph), 129.0 (CH, Ph), 129.3 (4 x CH, Ph), 129.5 (2 x CH, Ph), 129.7 (2 x CH, Ph), 130.3 (4 x CH, Ph), 130.6 (2 x CH, Ph), 138.0 (C, Ph), 138.3 (C, Ph), 140.8 (2 x C, Ph), 158.1 (C, CO), 172.8 (C, CO), 174.3 (C, CO). EMAR (ESI) calculado para C₃₇H₄₂N₃O₅Na [M + Na]⁺ 608.3124, encontrado 608.3125. Análisis elemental calculado para C₃₇H₄₂N₃O₅: C, 73.12; H, 6.80; N, 6.91. Encontrado: C, 73.03; H, 6.94; N, 6.83.

Procedimiento general para la adición de C-nucleófilos

Una disolución del sustrato (0.1 mmol) en acetonitrilo seco, enfriada a 0 °C, se trató con el nucleófilo (0.5 mmol) y TMSOTf (37 μ L, 0.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h; luego se vertió sobre disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt), obteniéndose el *N*-alquil aminoácido correspondiente.

Metil éster de *N*-(benzoil)-*N*-(3-oxo-3-fenilpropil)-4-dibencilamino-L-homoalanina (95)



150

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

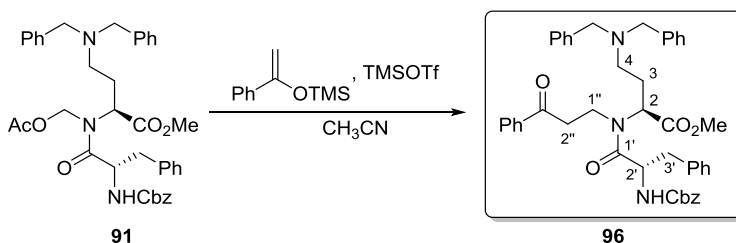
Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 2

Este compuesto se obtuvo a partir del *N*-acetoximetil derivado **90** (49 mg, 0.1 mmol) y 1-fenil-1-trimetilsiloxietileno (96 mg, 102 μ L, 0.5 mmol) como se describe en el procedimiento general para adición de *C*-nucleófilos. Tras extraer y concentrar, el residuo se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 90:10) obteniéndose el producto **95** (52 mg, 95%) como un aceite. $[\alpha]_D$: -51 (c 0.85, CHCl_3). IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ 1739, 1682, 1634, 1449 cm^{-1} . ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD , 26 $^\circ\text{C}$) Se observa mezcla de rotámeros 1:1 a 26 $^\circ\text{C}$: δ_{H} 1.90/2.10 (1H, m/m, 3- H_a), 2.33/2.48 (1H, m/m, 4- H_a), 2.50 (1H, m, 3- H_b), 2.61/2.68 (1H, m/m, 4- H_b), 3.30 (1H, m, 1'- H_a), 3.45 (1H, m, 2'- H_a), 3.55 (3H, s, OMe), 3.56 (1H, m, 2'- H_b), 3.65 (1H, m, 1'- H_b), 4.30 (1H, m, 2-H), 4.59 (4H, s. a., 2 \times CH_2Ph), 7.07–7.65 (18H, m, Ph), 7.82/8.01 (2H, [d, $J = 6.3$ Hz/d, $J = 6.0$ Hz], Ph). ^{13}C RMN (125.7 MHz, CD_3OD , 26 $^\circ\text{C}$) δ_{C} 28.0/29.1 (CH_2 , 3-C), 48.5 (CH_2 , 2'-C), 50.9/51.2 (CH_2 , 4-C), 52.8/53.1 (CH_3 , OMe), 59.5/59.7 (CH_2 , 1'-C), 59.9 (CH , 2-C), 61.5 (2 \times CH_2 , 2 \times CH_2Ph), 127.6 /128.0 (2 \times CH, Ph), 128.3 (CH, Ph), 129.2/129.5 (4 \times CH, Ph), 129.9 (6 \times CH, Ph), 130.3/130.5 (2 \times CH, Ph), 131.1/131.2 (CH, Ph), 134.6 (2 \times CH), 137.3 (2 \times C, Ph), 137.9/138.2 (C, Ph), 140.3/140.7 (C, Ph), 172.6/173.0 (C, CO), 174.3/175.2 (C, CO), 199.3/200.6 (C, CO). EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 571.2573, encontrado 571.2579. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 76.62; H, 6.61; N, 5.11. Encontrado: C, 76.57; H, 6.84; N, 4.88.

Metil éster de *N*-(*N*-Benciloxycarbonil-L-fenilalanil)-*N*-(3-oxo-3-fenilpropil)-4-dibencilamino-L-homoalanina (96).



Se obtuvo a partir del péptido **91** (67 mg, 0.1 mmol) y 1-fenil-1-trimetilsiloxietileno (96 mg, 102 μ L, 0.5 mmol) de acuerdo al procedimiento general de adición de *C*-

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

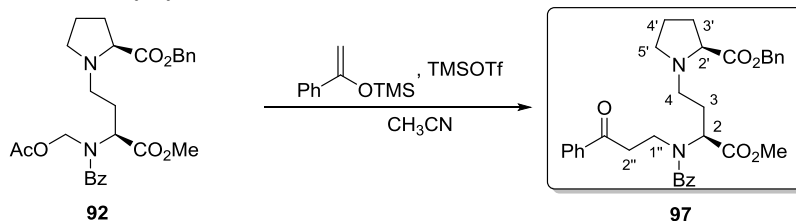
Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

nucleófilos. Tras extraer y concentrar, el residuo se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 80:20) aislándose el producto **96** (63 mg, 87%) como un aceite. $[\alpha]_D$: -19 (c 1.10, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 3427, 3030, 1735, 1718, 1646, 1496 cm⁻¹. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, 70 °C) Se observa mezcla de rotámeros a 26 °C, un rotámero a 70 °C: δ_H 1.77 (1H, m, 3-H_a), 2.35 (1H, m, 3-H_b), 2.38 – 2.50 (2H, m, 4-H₂), 2.78–2.92 (2H, m, 3'-H₂), 3.15 – 3.50 (2H, m, 2''-H₂), 3.30 – 3.60 (2H, m, 1''-H₂), 3.36 (3H, s, OMe), 3.48 (2H, d, $J = 13.3$ Hz, NCH₂Ph), 3.54 (2H, d, $J = 13.2$ Hz, NCH₂Ph), 4.09 (1H, b. a., NH), 4.11 (1H, dd, $J = 6.4, 6.5$ Hz, 2-H), 4.84 (1H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 2'-H), 5.00 (1H, d. a., $J = 12.3$ Hz, OCH₂Ph), 5.03 (1H, d. a., $J = 12.1$ Hz, OCH₂Ph), 7.05 – 7.32 (20H, m, Ph), 7.49 (2H, d, $J = 7.6, 7.8$ Hz, Ph), 7.61 (1H, dd, $J = 7.2, 7.3$ Hz, Ph), 7.92 (2H, b. a., Ph). ¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD, 70 °C) δ_C 28.6 (CH₂, 3-C), 40.2 (CH₂, 3'-C), 45.4 (CH₂, 2''-C), 51.7 (CH₂, 4-C), 52.3 (CH₃, OMe), 54.0 (CH, 2'-C), 59.8 (2 × CH₂, NCH₂Ph), 60.6 (CH, 2-C), 67.8 (CH₂, OCH₂Ph), 127.5 (2 × CH, Ph), 128.1 (2 × CH, Ph), 128.8 (2 × CH, Ph), 129.0 (4 × CH, Ph), 129.2 (2 × CH, Ph), 129.5 (2 × CH, Ph), 129.6 (2 × CH, Ph), 129.8 (2 × CH, Ph), 130.3 (4 × CH, Ph), 130.6 (2 × CH, Ph), 134.5 (CH, Ph), 137.9 (C, Ph), 138.3 (C, Ph), 140.5 (C, Ph), 140.8 (2 × C, Ph), 157.9 (C, NCO₂), 172.8 (C, CO), 173.9 (C, CO), 199.7 (C, CO). EMAR (ESI) calculado para C₄₅H₄₈N₃O₆ [M + H]⁺ 726.3543, encontrado 726.3549. Análisis elemental calculado para C₄₅H₄₇N₃O₆: C, 74.46; H, 6.53; N, 5.79. Encontrado: C, 74.21; H, 6.72; N, 5.43.

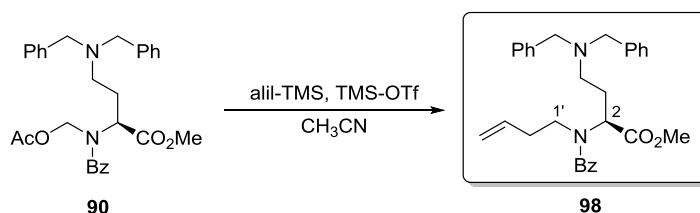
Metil éster de *N*-(benzoil)-*N*-(3-oxo-3-fenilpropil)-4-[*O*-bencil-L-prolin-*N*-il]-L-homoalanina (97**)**



Parte experimental. Capítulo 2

Este compuesto se obtuvo a partir del *N*-acetoximetil derivado **92** (50 mg, 0.1 mmol) y 1-fenil-1-trimetilsilioxietileno (96 mg, 102 μ L, 0.5 mmol) como se describe en el procedimiento general para la adición de *C*-nucleófilos. Tras extraer y concentrar, el residuo se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 70:30) obteniéndose el producto **97** (36 mg, 65%) como un aceite. $[\alpha]_D$: -60 (c 1.70, CHCl_3). IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ 1739, 1634, 1258, 1030 cm^{-1} . ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD , 70 $^\circ\text{C}$) Se observa mezcla de rotámeros a 26 $^\circ\text{C}$, un solo rotámero a 70 $^\circ\text{C}$: δ_{H} 1.75–1.85 (2H, m, 4'-H₂), 1.91 (1H, m, 3'-H_a), 2.08 (1H, m, 3'-H_b), 2.10–2.40 (2H, m, 3-H₂), 2.44 (1H, m, 5'-H_a), 2.56 (1H, m, 4-H_a), 2.86 (1H, m, 4-H_b), 3.09 (1H, m, 5'-H_b), 3.25–3.57 (2H, m, 1''-H₂), 3.67 (3H, s, OMe), 3.72 (1H, dd, $J = 6.0, 14.8$ Hz, 2''-H_a), 4.25 (1H, dd, $J = 6.5, 14.5$ Hz, 2''-H_b), 4.35–4.50 (2H, m, 2-H + 2'-H), 5.12 (2H, s, OCH_2Ph), 7.25–7.50 (12H, m, Ph), 7.58 (1H, dd, $J = 7.3, 7.6$ Hz, Ph), 7.89 (2H, b. a., Ph). ^{13}C RMN (125.7 MHz, CD_3OD , 70 $^\circ\text{C}$) δ_{C} 24.0 (CH_2 , 4'-C), 29.4 (CH_2 , 3-C), 30.0 (CH_2 , 3'-C), 38.3 (CH_2 , 2''-C), 52.8 (CH_3 , OMe), 54.0 (CH_2 , 5'-C), 67.0 (CH_2 , 1''-C), 67.5 (CH_2 , OCH_2Ph), 127.7 (CH, Ph), 129.2 (2 \times CH, Ph), 129.3 (2 \times CH, Ph), 129.4 (2 \times CH, Ph), 129.5 (2 \times CH, Ph), 129.7 (4 \times CH, Ph), 130.9 (CH, Ph), 134.4 (CH, Ph), 137.5 (2 \times C, Ph), 138.2 (C, Ph), 173.0 (C, CO), 175.1 (2 \times C, CO). No se observa bien la señal (C) del carbonilo 3''-C (si bien a 26 $^\circ\text{C}$, se observa a δ_{C} 200.4). Además, se observan bandas anchas, de muy poca altura, para un CH_2 (4-C) y dos CH (2'-C y 2-C) entre δ_{C} 48-49 y δ_{C} 60-65, respectivamente. EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ 579.2471, encontrado 579.2469. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 71.20; H, 6.52; N, 5.03. Encontrado: C, 71.10; H, 6.89; N, 5.10.

Metil éster de (2S)-N-(but-3-en-1-il)-N-(benzoil)-4-dibencilamino-L-homoalanina (98)



153

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

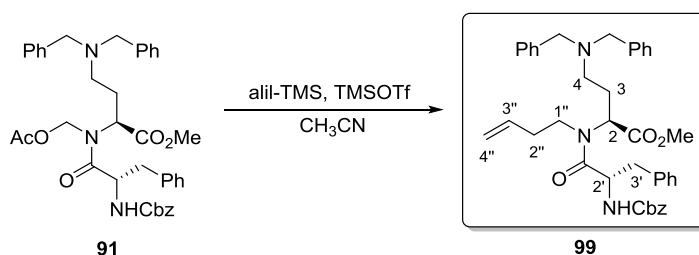
Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Obtenido a partir del *N*-acetoximetil derivado **90** (49 mg, 0.1 mmol) y aliltrimetilsilano (57 mg, 80 μ L, 0.5 mmol) como se describe en el procedimiento general de adición de *C*-nucleófilos, pero agitando durante 1.5 h. Tras extraer y concentrar, el residuo se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 80:20) obteniéndose el producto **98** (39 mg, 82%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D$: -55 (c 0.39, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\text{máx}}$ 3069, 1737, 1633, 1495 cm⁻¹. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD, 70 °C) Se observa mezcla de rotámeros a 26 °C, un rotámero a 70 °C: δ_H 1.96 (1H, m, 3-H_a), 2.20 (2H, m, 2'-H₂), 2.37 (1H, m, 3-H_b), 2.56 (2H, m, 4-H₂), 3.05–3.30 (2H, m, 1'-H₂), 3.35–3.62 (4H, m, 2 \times CH₂Ph), 3.63 (3H, s, OMe), 4.30 (1H, m, 2-H), 4.94 (2H, d. a., *J* = 9.5 Hz, 4'-H₂), 5.56 (1H, m, 3'-H), 7.15–7.50 (15H, m, Ph). ¹³C RMN (125.7 MHz, CD₃OD, 70 °C) δ_C 28.9 (CH₂, 3-C), 34.1 (CH₂, 2'-C), 51.4 (CH₂, 4-C), 51.5 (CH₂, 1'-C), 52.6 (CH₃, OMe), 59.7 (CH, 2-C), 59.9 (2 \times CH₂, 2 \times CH₂-Ph), 117.2 (CH₂, 4'-C), 127.6 (CH, Ph), 128.1 (3 \times CH, Ph), 129.5 (4 \times CH, Ph), 129.7 (2 \times CH, Ph), 130.2 (4 \times CH, Ph), 130.9 (CH, Ph), 135.9 (CH, 3'-C), 137.6 (C, Ph), 140.7 (2 \times C, Ph), 172.7 (C, CO), 174.3 (C, CO). EMAR (ESI) calculado para C₃₀H₃₄N₂O₃Na [M + Na]⁺ 493.2467, encontrado 493.2468. Análisis elemental calculado para C₃₀H₃₄N₂O₃: C, 76.57; H, 7.28; N, 5.95. Encontrado: C, 76.20; H, 7.38; N, 6.06.

Metil éster de (2S)-N-(but-3-en-1-il)-N-[N-(benciloxycarbonil)-fenilalanil]-4-dibencilamino-L-homoalanina (99)



Obtenido a partir del *N*-acetoximetil derivado **91** (67 mg, 0.1 mmol) y aliltrimetilsilano (57 mg, 80 μ L, 0.5 mmol) como se describe en el procedimiento general de adición de *C*-nucleófilos. Tras 1.5 h, se extrajo y concentró, y el residuo resultante se purificó por cromatografía rotatoria (hexanos:AcOEt, 80:20) obteniéndose el producto

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 2

99 (52 mg, 80%) como un aceite incoloro. $[\alpha]_D = -17$ (c 0.39, CHCl_3). IR (CHCl_3) $\nu_{\text{máx}}$ 3427, 1734, 1716, 1645, 1507, 1496, 1455 cm^{-1} . ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD , 70 °C) Se observa mezcla de rotámeros a 26 °C, un rotámero a 70 °C: δ_{H} 1.69 (1H, dddd, $J = 6.6, 6.9, 7.3, 13.4$ Hz, 3-H_a), 2.09 (1H, m, 2''-H_a), 2.21 (1H, m, 2''-H_b), 2.32 (1H, dddd, $J = 6.5, 6.9, 7.6, 13.8$ Hz, 3-H_b), 2.40-2.55 (2H, m, 4-H₂), 2.79 (1H, dd, $J = 7.2, 12.9$ Hz, 3'-H_a), 2.86 (1H, dd, $J = 7.4, 13.4$ Hz, 3'-H_b), 2.95 (1H, m, 1''-H_a), 3.11 (1H, m, 1''-H_b), 3.50 (3H, s, OMe), 3.53 (2H, d, $J = 14.2$ Hz, 2 x CH_a-Ph), 3.58 (2H, d, $J = 13.3$ Hz, 2 x CH_b-Ph), 3.97 (1H, dd, $J = 6.5, 6.8$ Hz, 2'-H), 4.69 (1H, m, 2-H), 4.93-5.10 (4H, m, $\text{OCH}_2\text{Ph} + 4''\text{-H}_2$), 5.67 (1H, m, 3''-H), 7.14-7.31 (20H, m, Ph). ^{13}C RMN (125.7 MHz, CD_3OD , 26 °C) δ_{C} 28.7 (CH₂, 3-C), 34.3 (CH₂, 2''-C), 40.3 (CH₂, 3'-C), 49.9 (CH₂, 1''-C), 51.7 (CH₂, 4-C), 52.5 (CH₃, OMe), 59.6 (CH, 2'-C), 59.8 (2 x CH₂, 2 x CH₂-Ph), 59.9 (CH, 2-C), 67.9 (CH₂, OCH_2Ph), 117.7 (CH₂, 4''-C), 128.0 (CH, Ph), 128.1 (4 x CH, Ph), 129.0 (CH, Ph), 129.3 (4 x CH, Ph), 129.5 (2 x CH, Ph), 129.5 (2 x CH, Ph), 130.3 (4 x CH, Ph), 130.6 (2 x CH, Ph), 135.6 (CH, 3''-C), 137.9 (2 x C, Ph), 140.7 (2 x C, Ph), 172.7 (C, CO), 173.4 (C, CO), no se observa la señal (C) correspondiente al grupo carbonilo del Cbz. EMAR (ESI) calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 670.3257, encontrado 670.3257. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 74.16; H, 7.00; N, 6.49. Encontrado: C, 74.03; H, 7.13; N, 6.27.

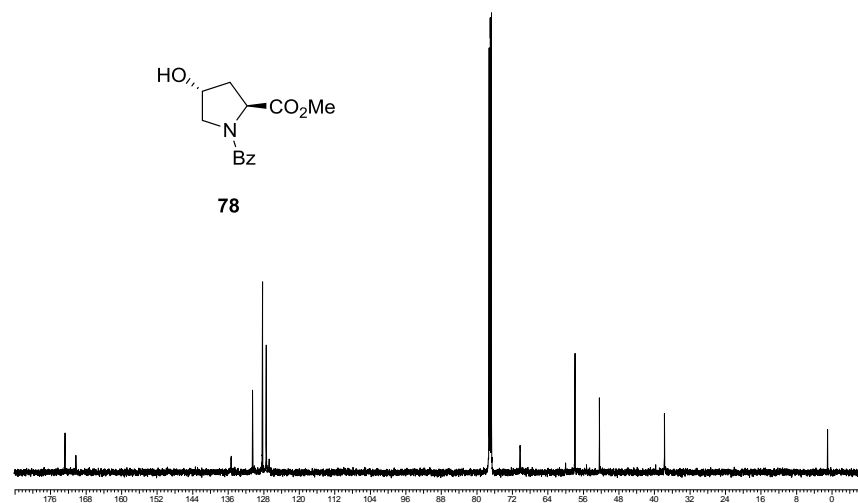
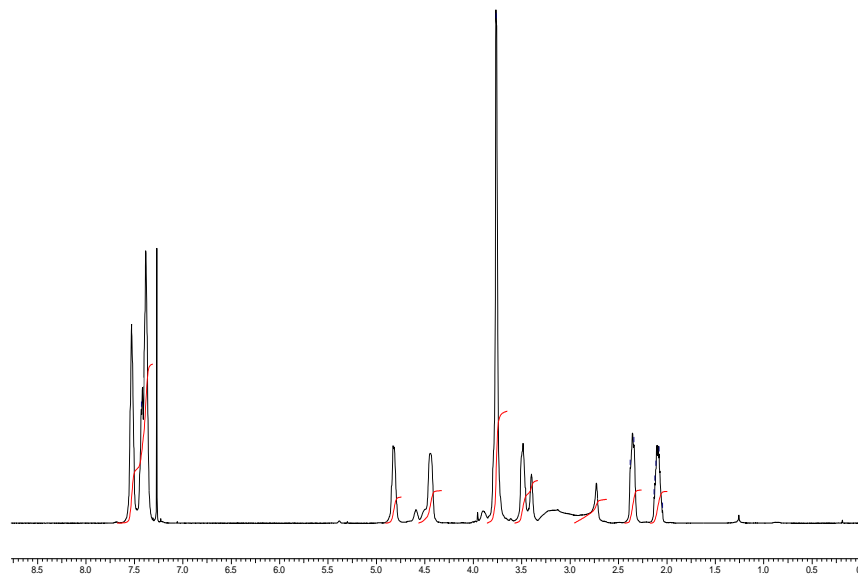
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto **78**:



156

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

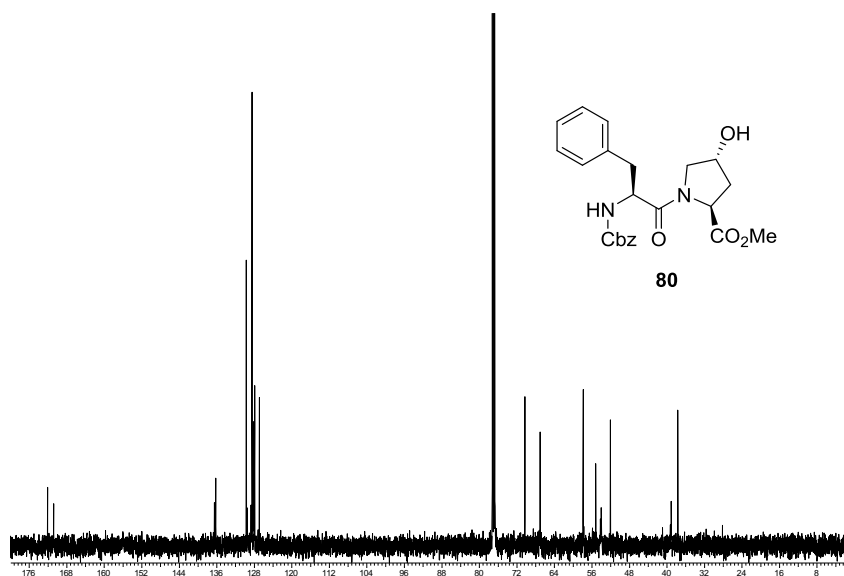
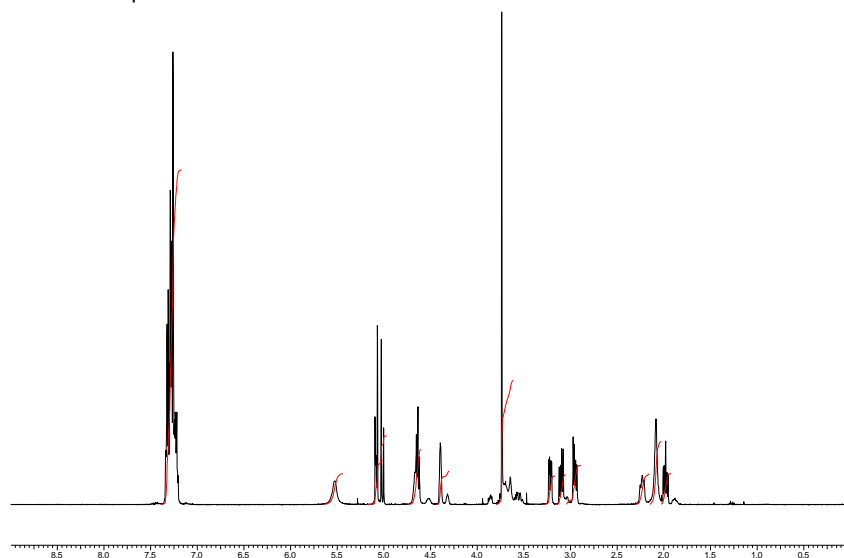
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 2

RMN del compuesto **80**:



157

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

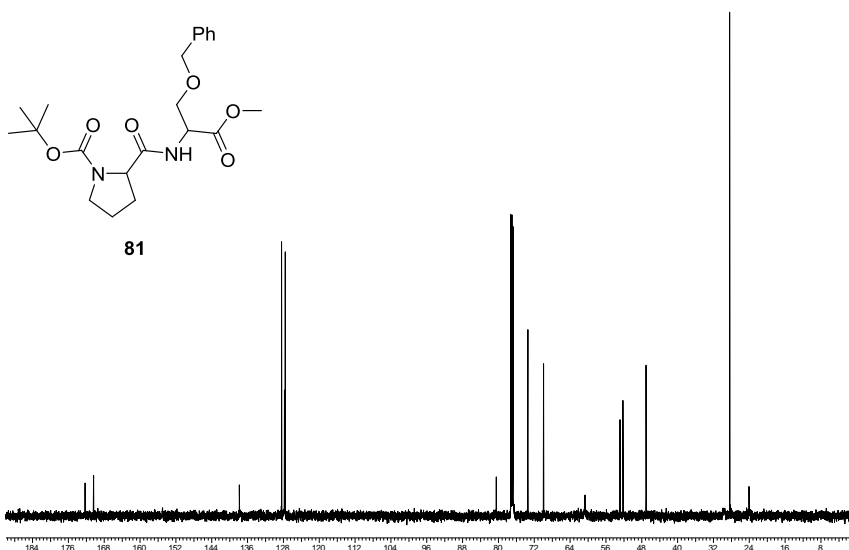
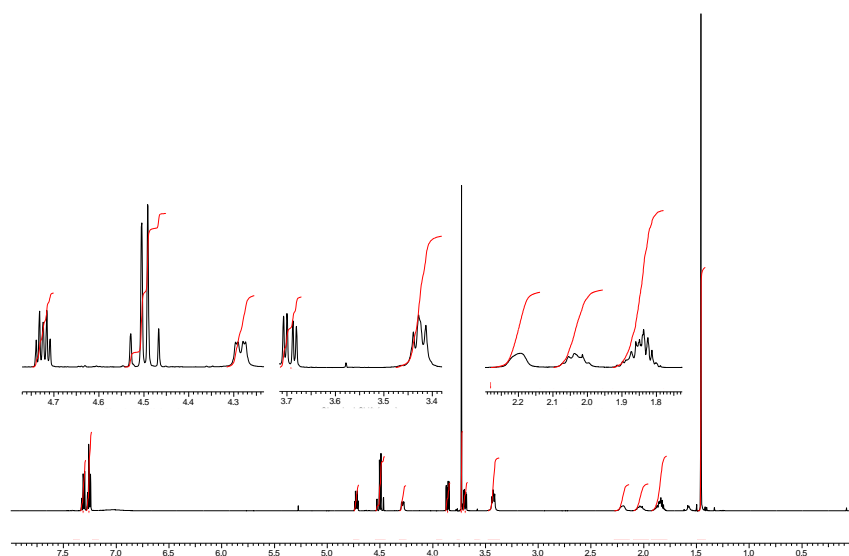
ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto **81**:



158

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

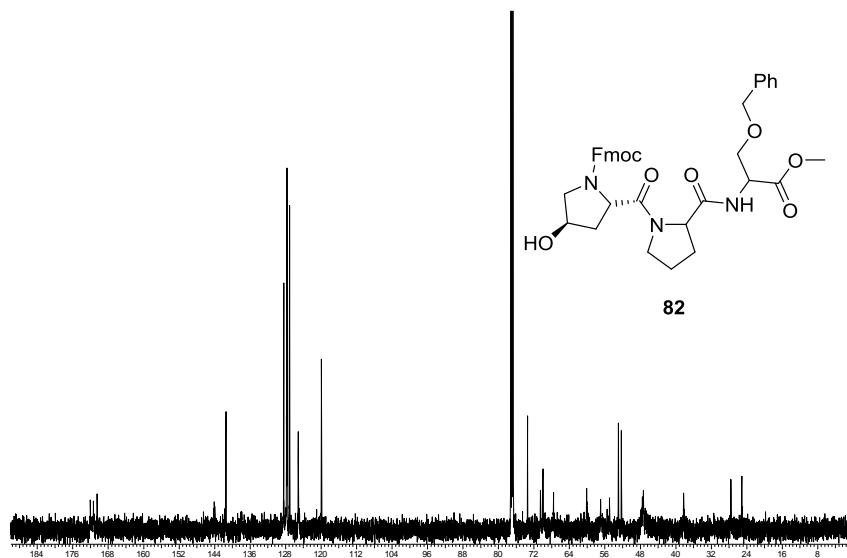
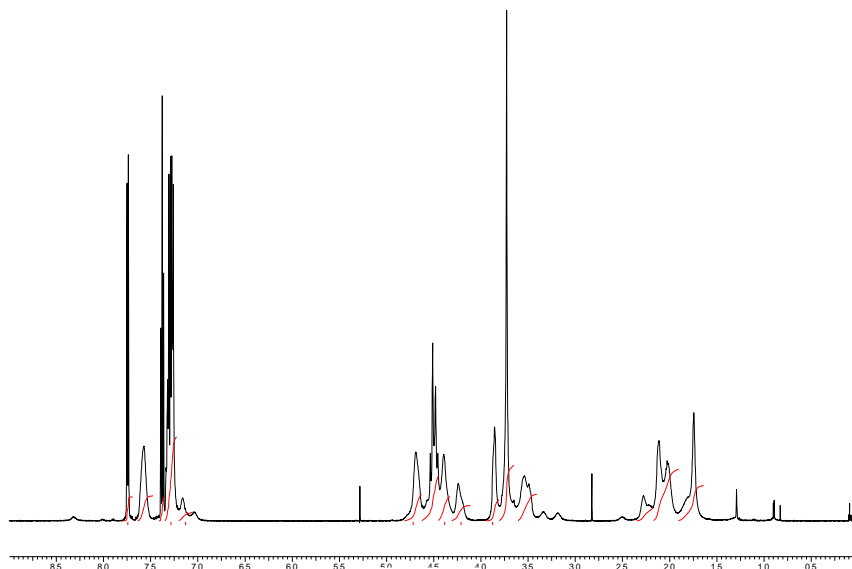
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 2

RMN del compuesto **82**:



159

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

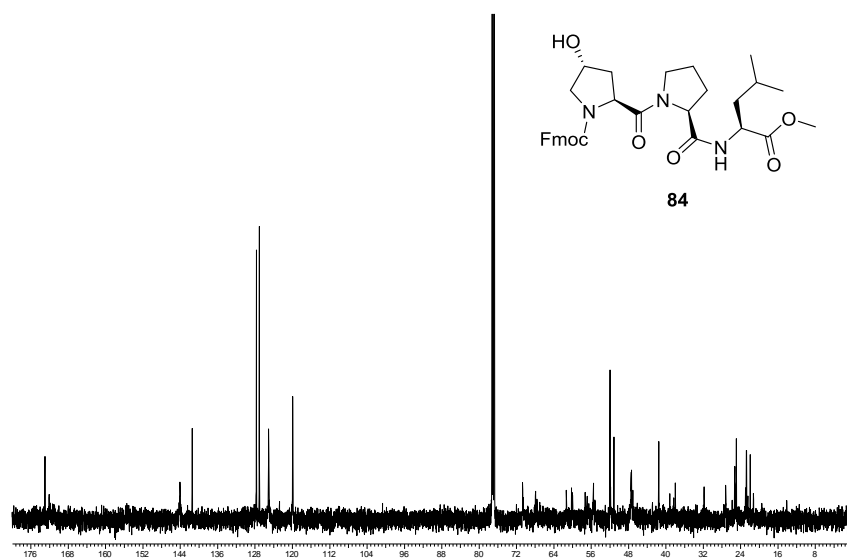
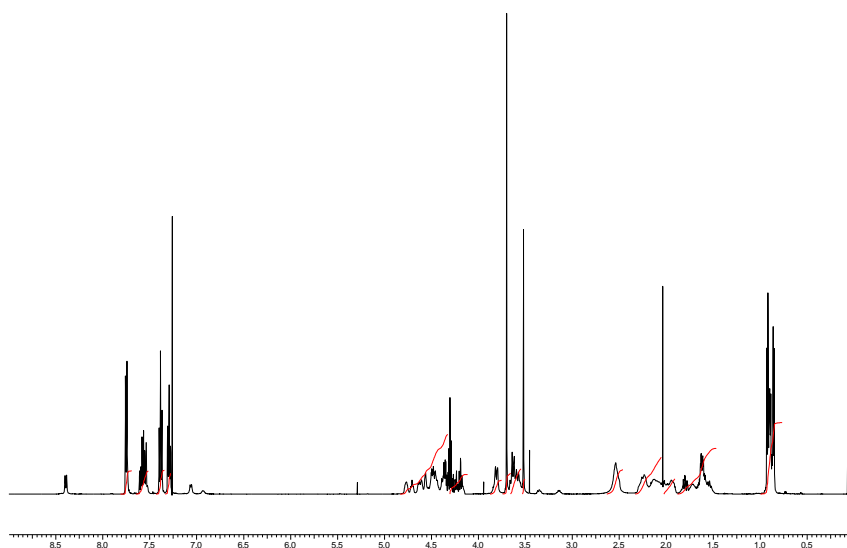
ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto **84**:



160

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

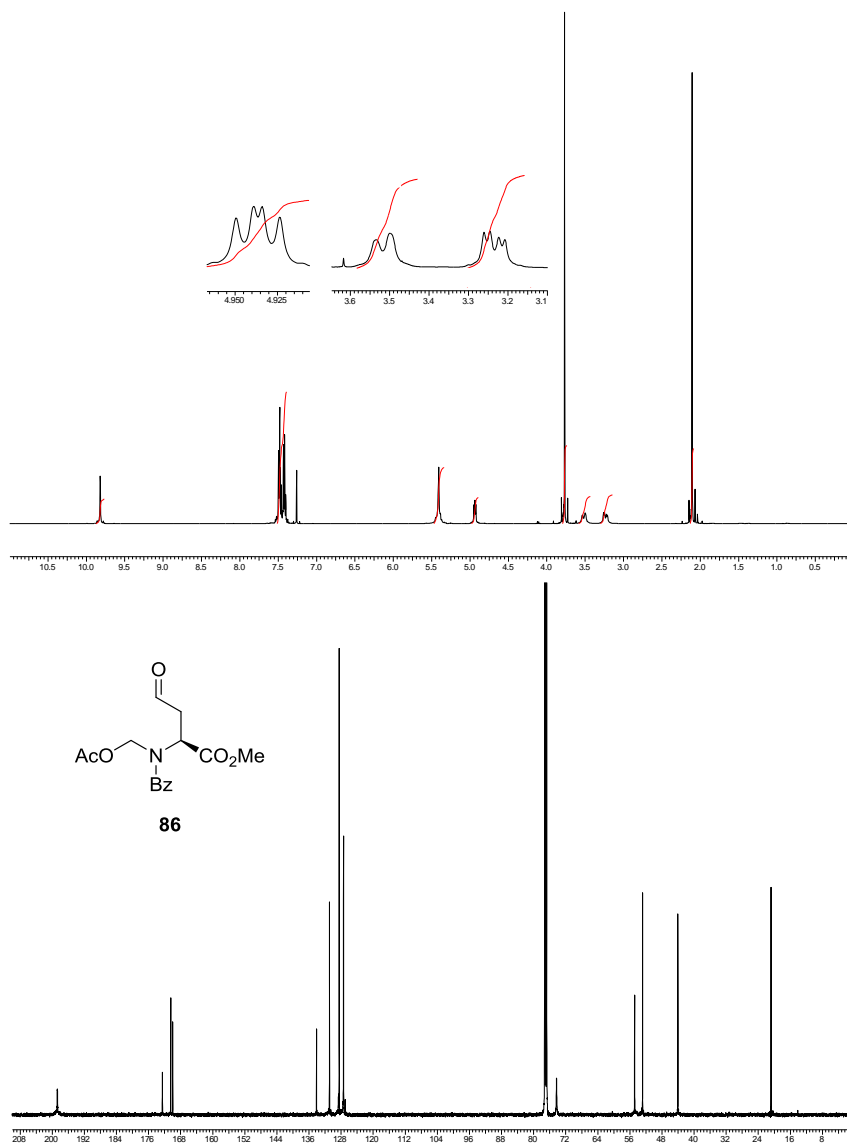
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 2

RMN del compuesto **86**:



161

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

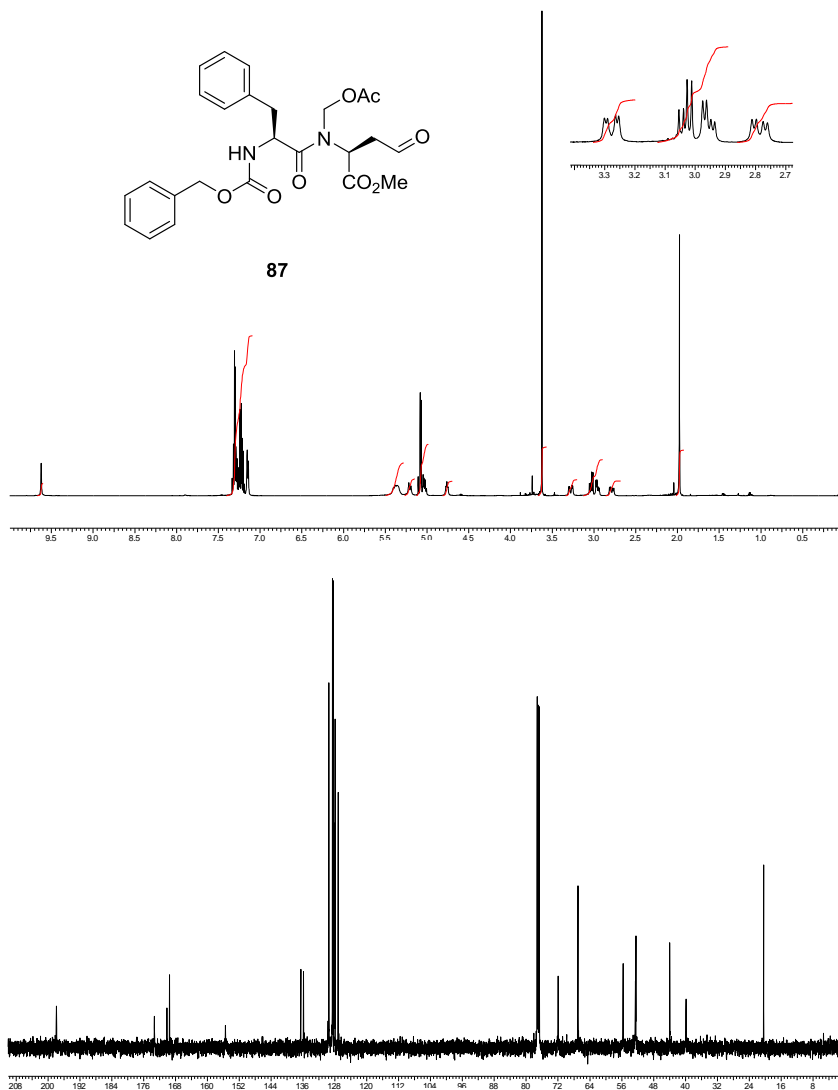
ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto **87**:



162

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

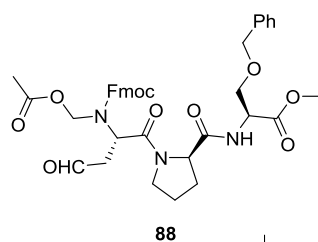
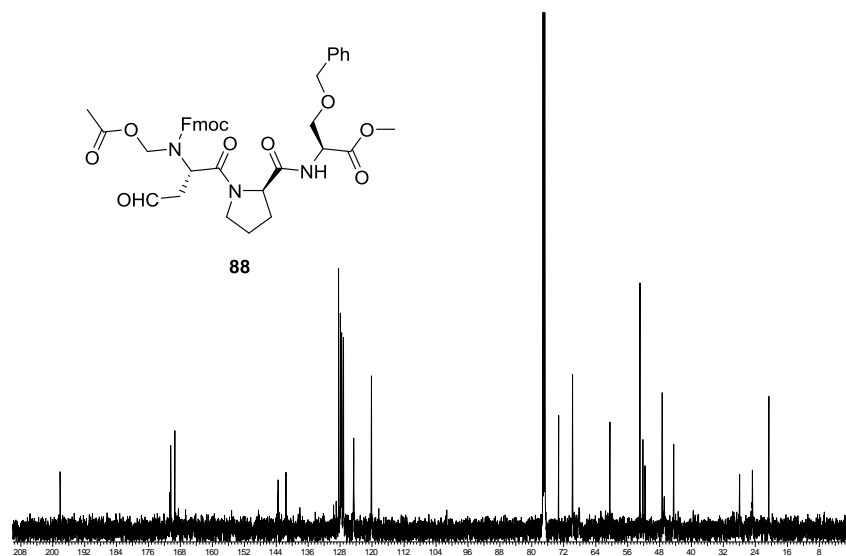
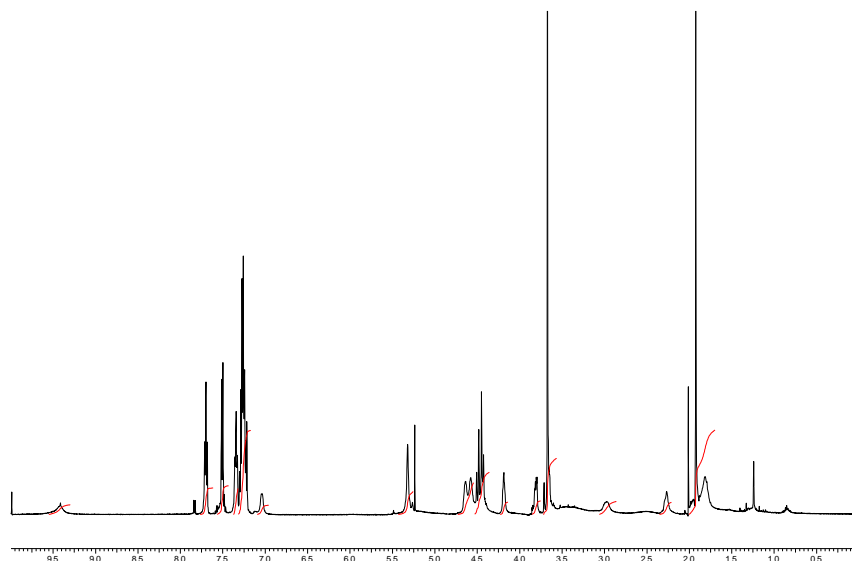
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 2

RMN del compuesto **88**:



163

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

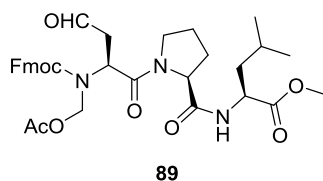
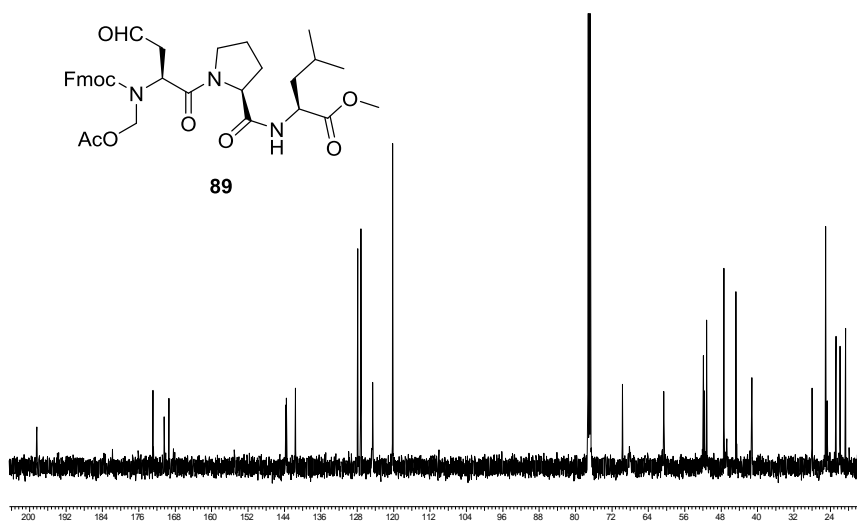
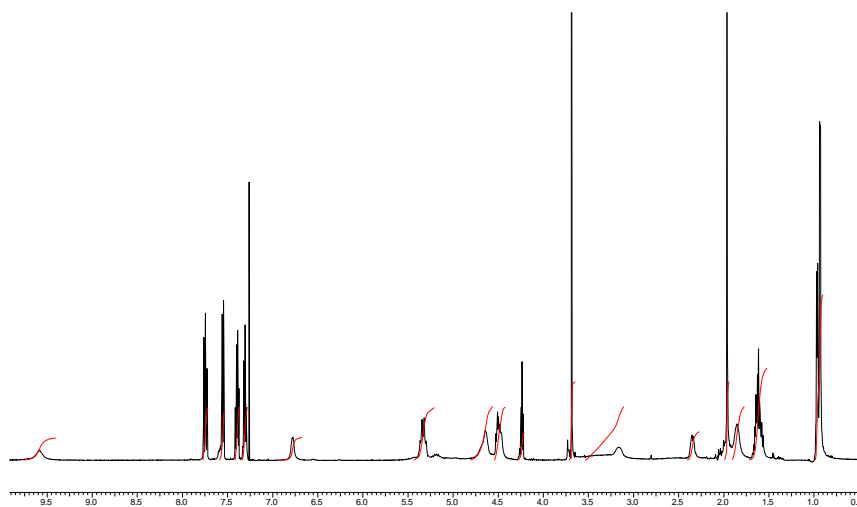
ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto **89**:



164

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

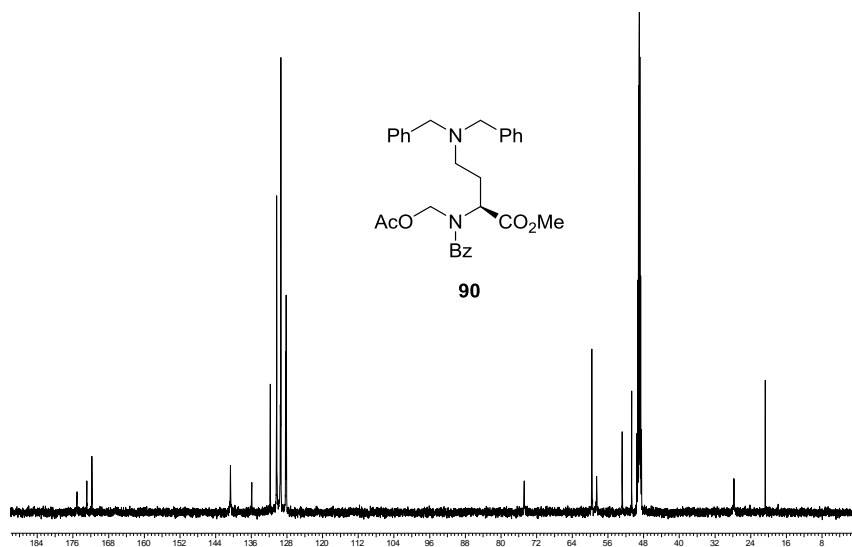
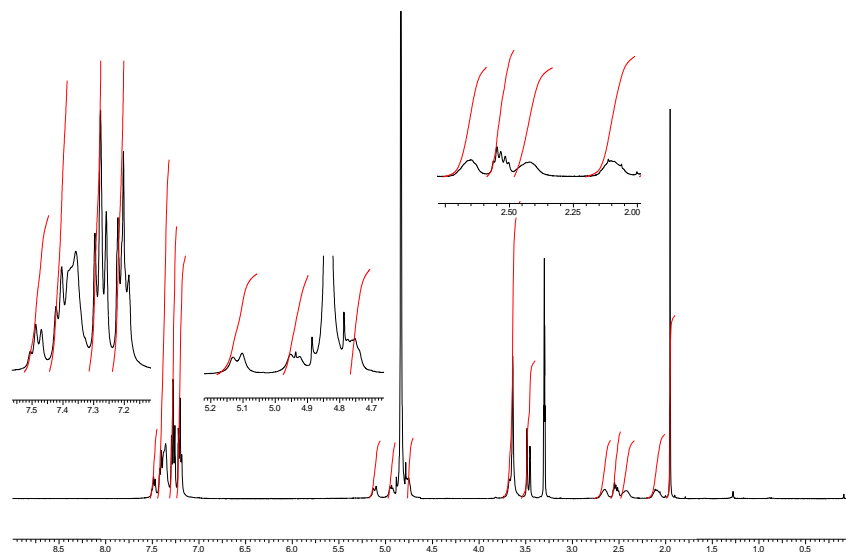
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 2

RMN del compuesto 90:



165

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

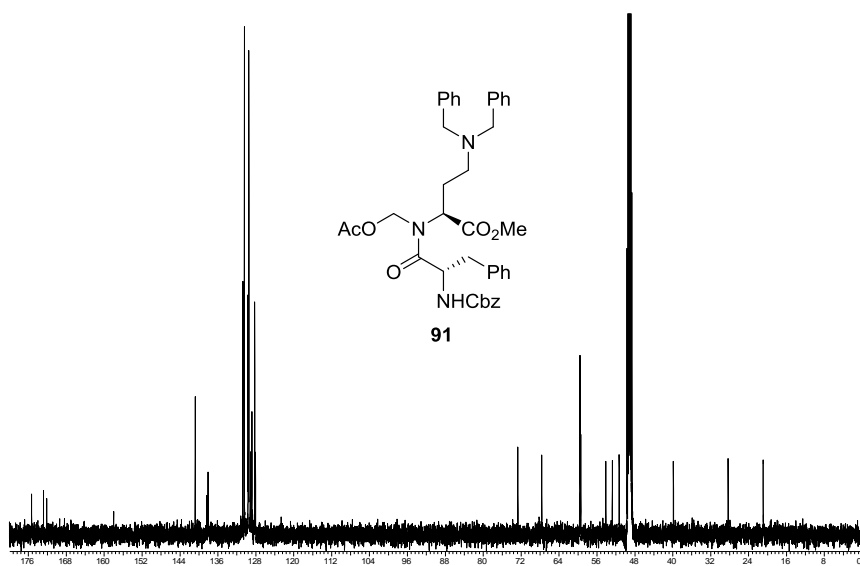
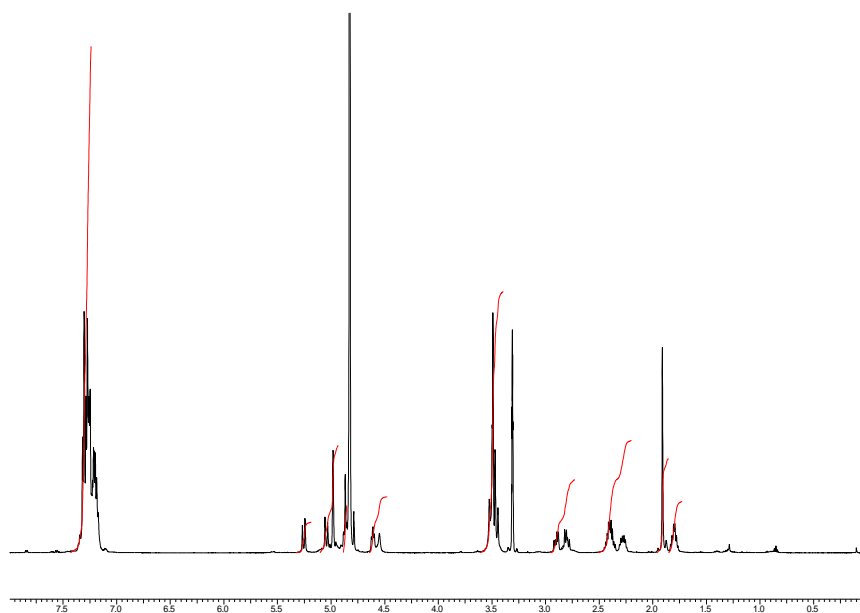
ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto 91:



166

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

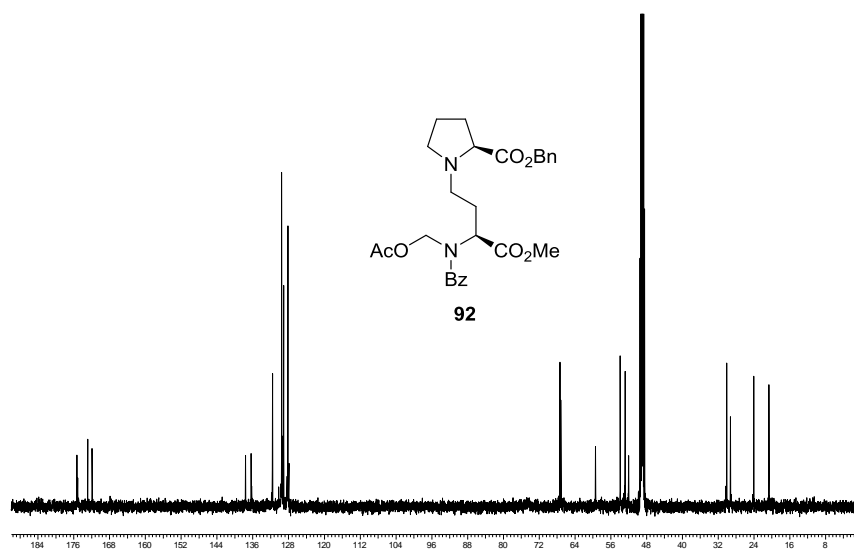
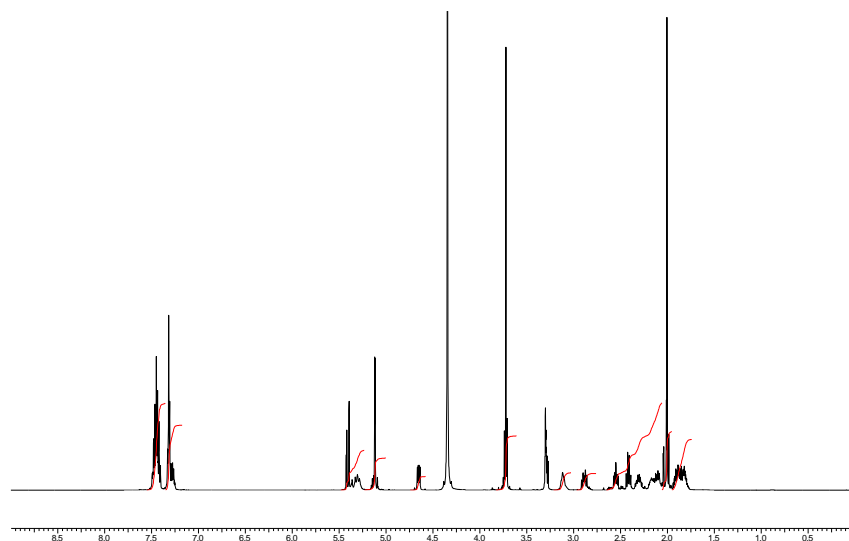
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 2

RMN del compuesto **92**:



167

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

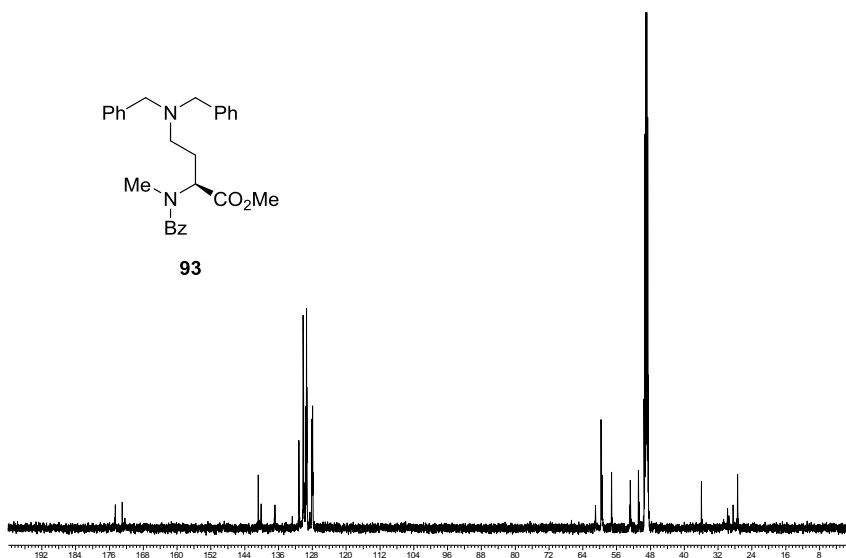
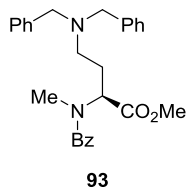
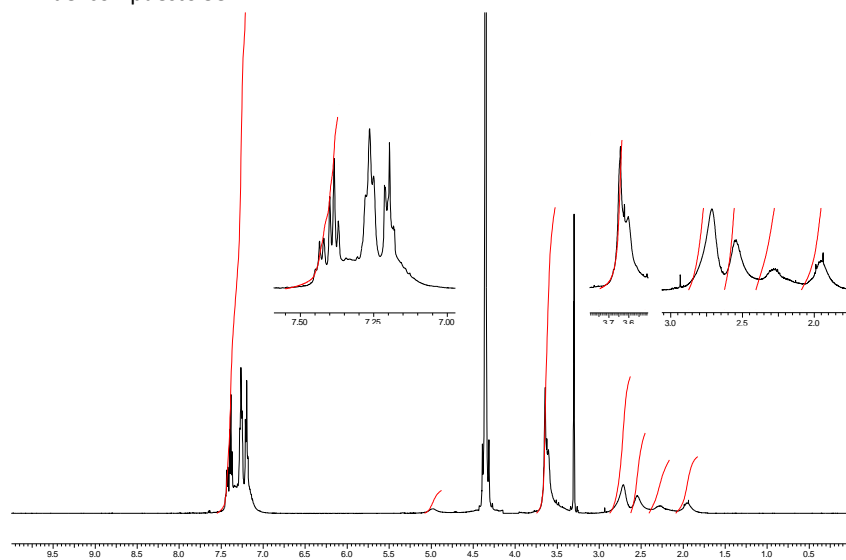
ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto **93**:



168

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

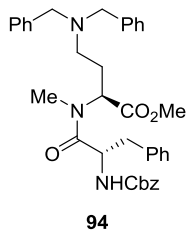
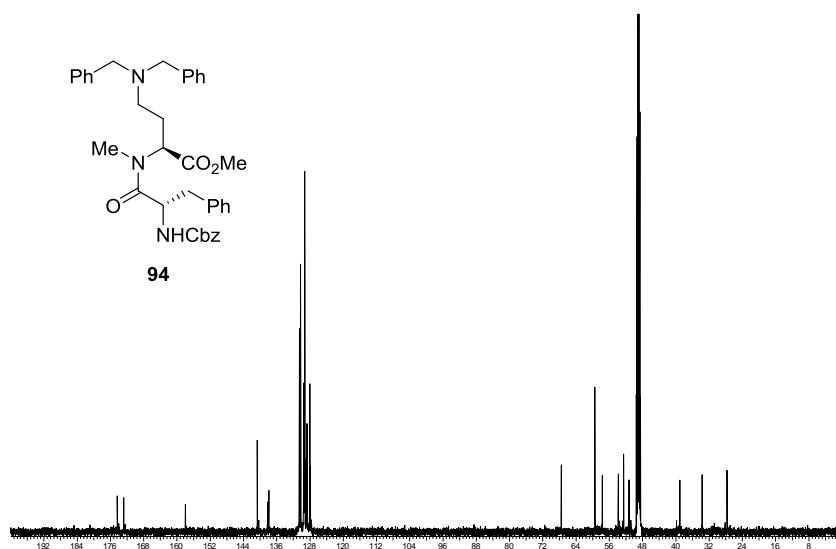
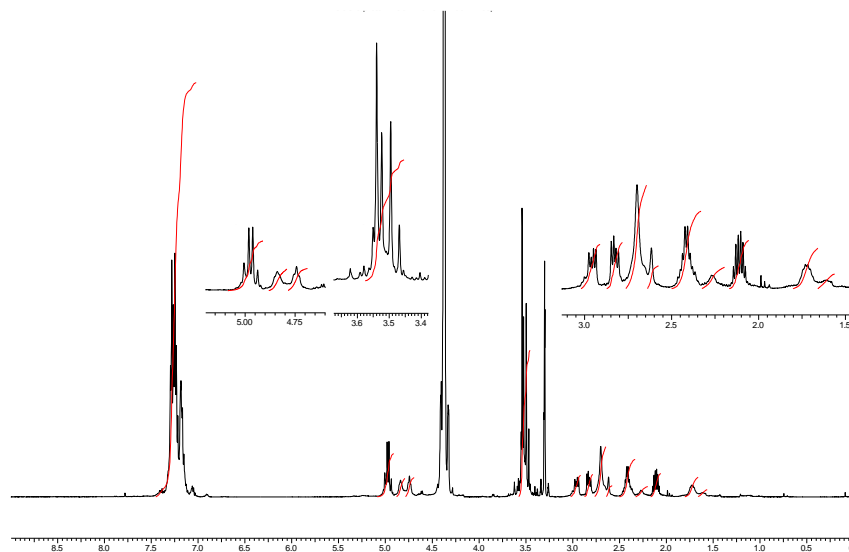
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 2

RMN del compuesto **94**:



169

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

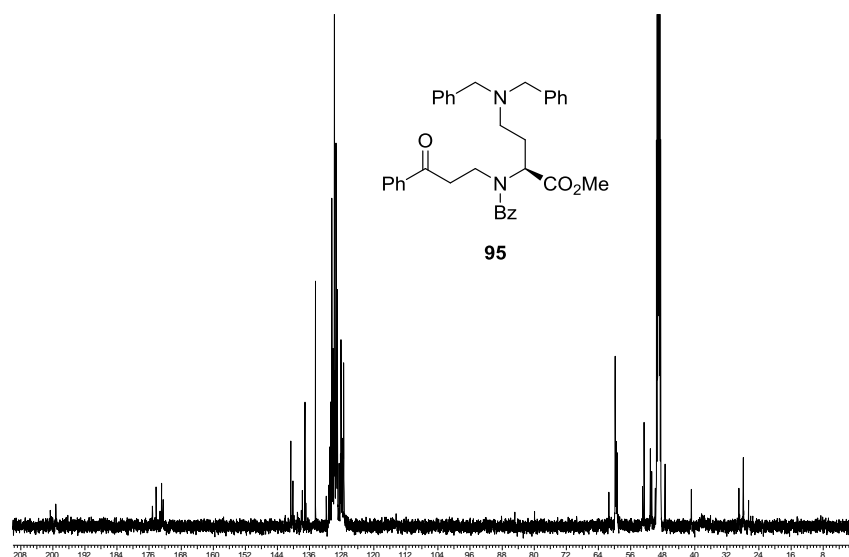
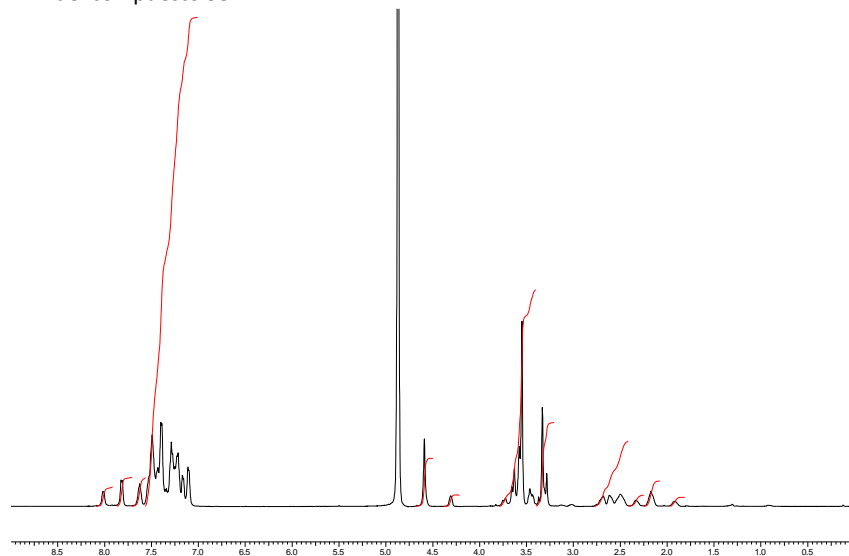
ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto 95:



170

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

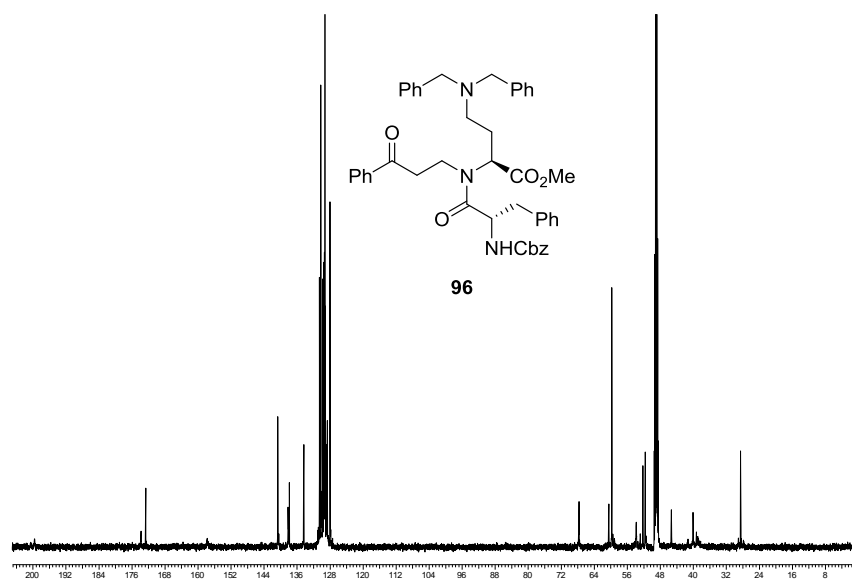
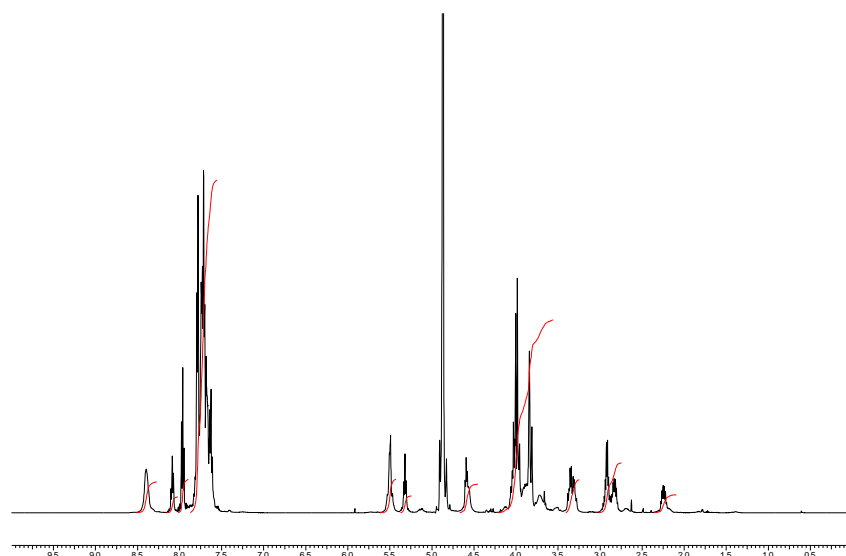
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 2

RMN del compuesto 96:



171

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

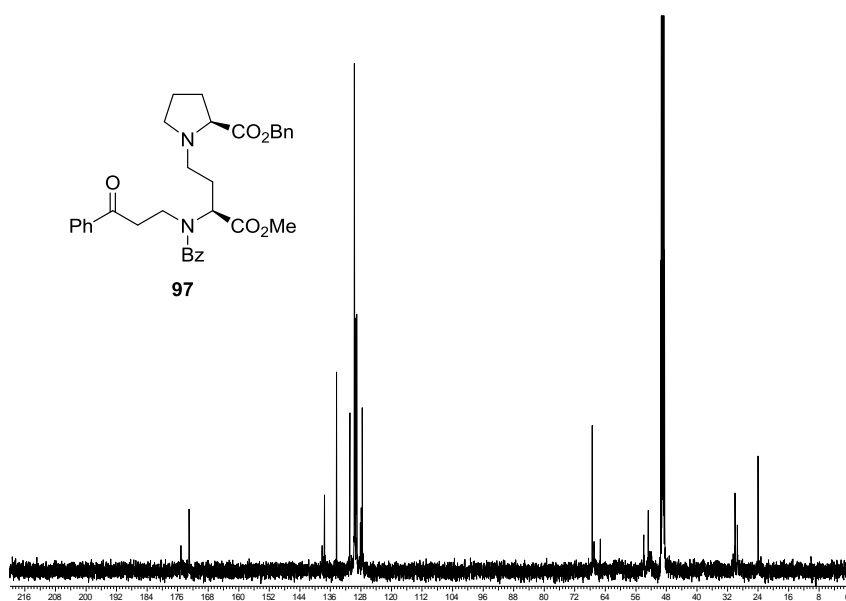
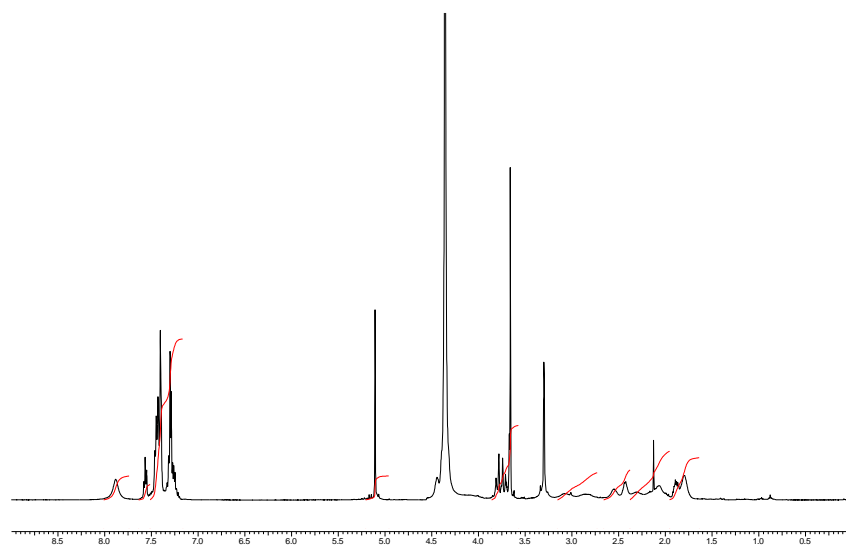
ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto 97:



172

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

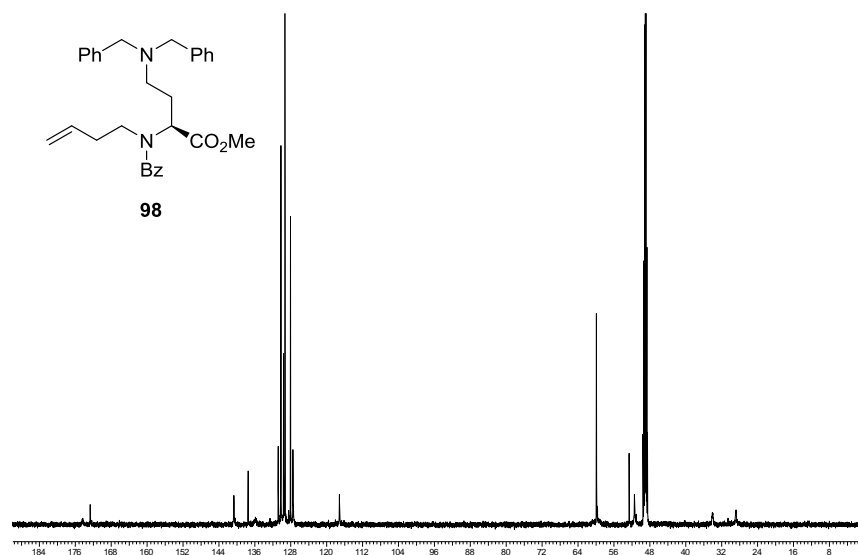
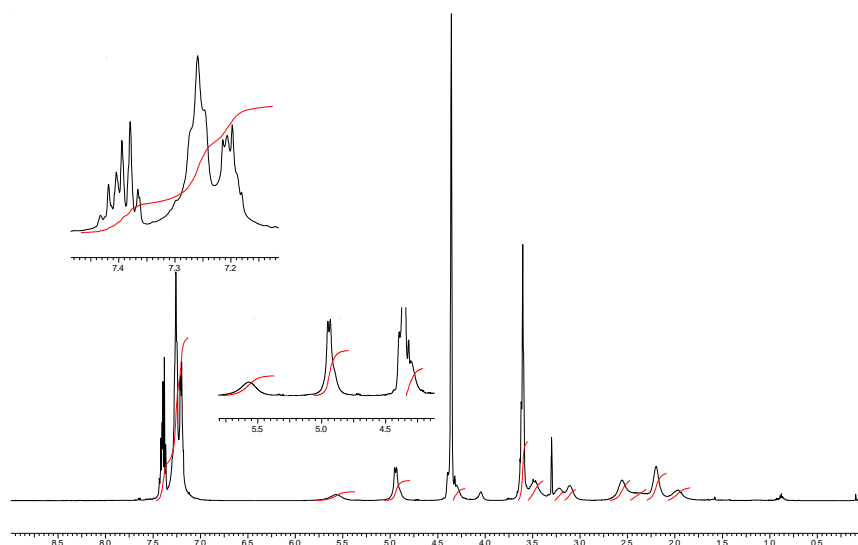
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 2

RMN del compuesto 98:



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

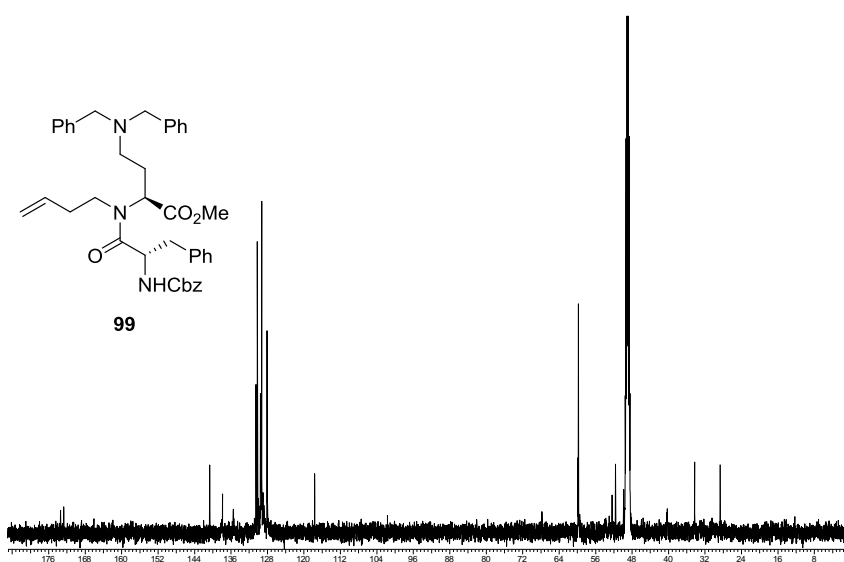
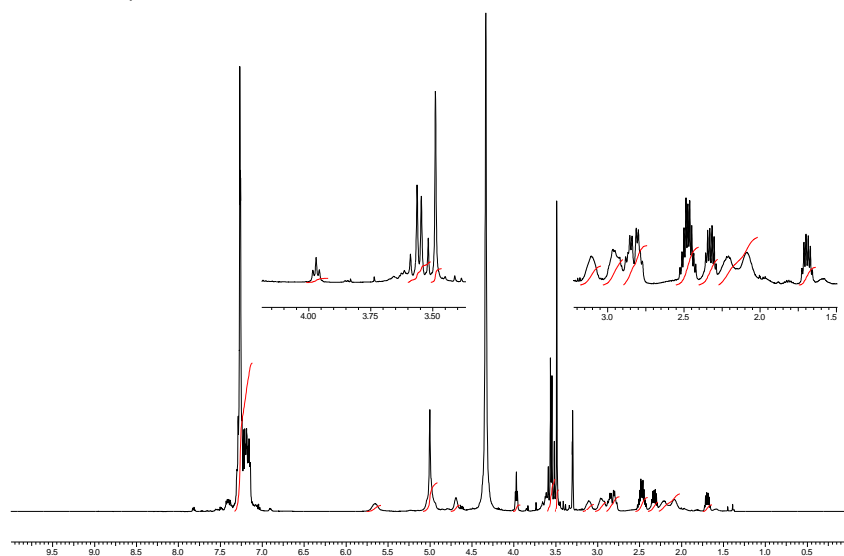
ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto 99:



174

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

PARTE EXPERIMENTAL.

CAPÍTULO 3

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

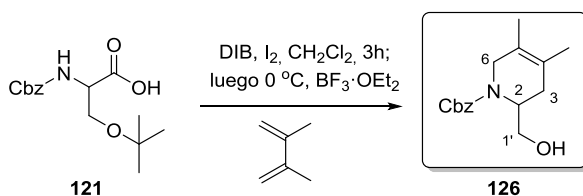
Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Procedimiento general de descarboxilación radicalaria–aza-Diels–Alder

A una disolución del sustrato de partida (0.5 mmol) en diclorometano seco (7 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación, se le añadió I₂ (64 mg, 0.25 mmol) y DIB (322 mg, 1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, mientras se irradiaba con luz visible. Entonces, la disolución se enfrió a 0 °C, se le añadió el dieno (2.5 mmol) gota a gota, se agitó durante 5 min y lentamente se añadió el ácido de Lewis (2 mmol), la reacción transcurrió con agitación durante 4 h. La mezcla resultante se vertió en disoluciones acuosas de Na₂S₂O₃ diluida al 10% y de NaHCO₃ saturada (1:1) y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener los productos deseados.

1-(Benciloxicarbonil)-2-(hidroximetil)-4,5-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (126)

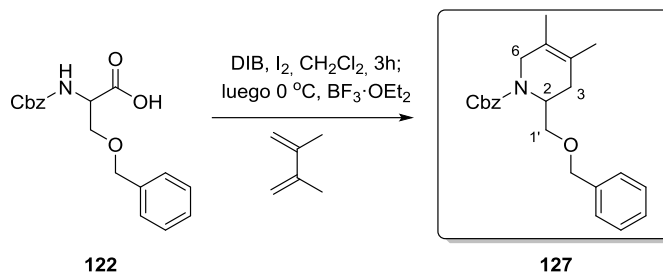


Este compuesto se obtuvo a partir de Cbz-Ser(^tBu)-OH (**121**) comercial (148 mg, 0.5 mmol) como se describe en el procedimiento general de descarboxilación radicalaria–aza-Diels–Alder utilizando como dieno 2,3-dimetil-1,3-butadieno (0.28 mL, 2.5 mmol) y como ácido de Lewis BF₃·OEt₂ (0.25 mL, 2.0 mmol). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexanos:AcOEt, 70:30) obteniéndose el producto **126** (82 mg, 60%) como un aceite. IR (CHCl₃) ν_{máx} 3603, 3440, 1681, 1426, 1343 cm⁻¹. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_H 1.51 (3H, s, Me), 1.56 (3H, s, Me), 1.78 (1H, d, J = 17.3 Hz, 3-H_a), 2.28 (1H, d. a., J = 16.7 Hz, 3-H_b), 3.41 – 3.46 (2H, m, 1'-H_a + 6-H_a), 3.50 (1H, m, 1'-H_b), 3.98 (1H, d. a., J = 17.3 Hz, 6-H_b), 4.37 (1H, m, 2-H), 5.08 (2H, s. a., OCH₂Ph),

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

7.20–7.28 (5H, m, Ph). ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , 70 °C) δ_c 15.9 (CH₃, Me), 18.7 (CH₃, Me), 31.4 (CH₂, 3-C), 44.9 (CH₂, 6-C), 51.3 (CH, 2-C), 62.9 (CH₂, 1'-C), 67.2 (CH₂, Cbz), 121.7 (C, 4-C), 122.4 (C, 5-C), 127.8 (2 × CH, Ph), 127.9 (CH, Ph), 128.5 (2 × CH, Ph), 137.0 (C, Ph), la señal del grupo carbonilo del Cbz no se observa bien. EMAR (IE) calculado para C₁₆H₂₁NO₃ (M⁺) 275.1521, encontrado 275.1526; calculado para C₁₅H₁₈NO₂ (M⁺ – CH₂OH) 244.1338, encontrado 244.1341; calculado para C₇H₇ [CH₂Ph]⁺ 91.0548, encontrado 91.0546. Análisis elemental calculado para C₁₆H₂₁NO₃: C, 69.79; H, 7.69 N, 5.09. Encontrado: C, 69.51; H, 7.49; N, 5.02.

1-(Benciloxycarbonil)-2-(benciloximetil)-4,5-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (127)



Este compuesto se obtuvo a partir de Cbz-Ser(Cbz)-OH (**122**) (165 mg, 0.5 mmol) como se describe en el procedimiento general de descarboxilación radicalaria–aza-Diels–Alder utilizando como dieno 2,3-dimetil-1,3-butadieno (0.28 mL, 2.5 mmol) y como ácido de Lewis BF₃·OEt₂ (0.25 mL, 2.0 mmol). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexanos:AcOEt, 95:5) obteniéndose el derivado de piridina **127** (127 mg, 70%) como un aceite. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 70 °C) δ_H 1.56 (3H, s, Me), 1.61 (3H, s, Me), 1.90 (1H, d, $J = 17.0$ Hz, 3-H_a), 2.35 (1H, d. a., $J = 16.7$ Hz, 3-H_b), 3.35 (1H, dd, $J = 7.3, 9.8$ Hz, 1'-H_a), 3.39 (1H, d. a., $J = 16.7$ Hz, 6-H_a), 3.45 (1H, dd, $J = 7.3, 9.8$ Hz, 1'-H_b), 4.02 (1H, d. a., $J = 17.9$ Hz, 6-H_b), 4.44 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, OCH_aPh), 4.48 (1H, d, $J = 12.0$ Hz, OCH_bPh), 4.61 (1H, m, 2-H), 5.14 (2H, s, OCH₂Ph), 7.21–7.33 (10H, m, Ph). ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , 70 °C) δ_c 15.9 (CH₃, Me), 18.7 (CH₃, Me), 31.7 (CH₂, 3-C),

178

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

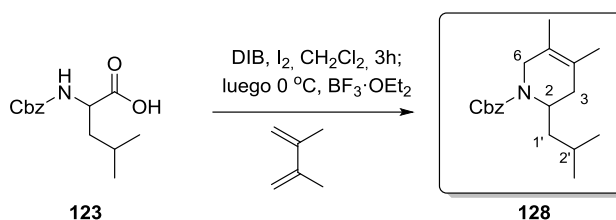
Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 3

45.0 (CH₂, 6-C), 48.5 (CH, 2-C), 67.0 (CH₂, OCH₂Ph), 69.5 (CH₂, 1'-C), 72.9 (CH₂, OCH₂Ph), 121.7 (C, 4-C), 122.4 (C, 5-C), 127.48 (CH, Ph), 127.51 (2 × CH, Ph), 127.8 (CH, Ph), 127.9 (2 × CH, Ph), 128.3 (2 × CH, Ph), 128.4 (2 × CH, Ph), 137.2 (C, Ph), 138.6 (C, Ph), 155.7 (C, CO). EMAR (IE) calculado para C₂₃H₂₇NO₃ (M⁺) 365.1991, encontrado 365.1998; calculado para C₁₅H₁₈NO₂ (M⁺ – CH₂OCH₂Ph) 244.1338, encontrado 244.1348; calculado para C₁₅H₂₀NO (M⁺ – Cbz) 230.1545, encontrado 230.1554; calculado para C₇H₇ [CH₂Ph]⁺ 91.0548, encontrado 91.0550.

1-(Benciloxycarbonil)-2-(isobutil)-4,5-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (128)



Este compuesto se obtuvo a partir de Cbz-Leu-OH (**123**) comercial (133 mg, 0.5 mmol) como se describe en el procedimiento general de descarboxilación radicalaria-aza-Diels-Alder, utilizando como dieno 2,3-dimetil-1,3-butadieno (0.28 mL, 2.5 mmol) y como ácido de Lewis BF₃·OEt₂ (0.25 mL, 2.0 mmol). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexanos:AcOEt, 98:2) obteniéndose el compuesto **128** (107 mg, 71%) como un aceite. IR (CHCl₃) ν_{máx} 2959, 1677, 1429, 1346 cm⁻¹. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_H 0.80 (3H, s, 2'-Me_a), 0.82 (3H, s, 2'-Me_b), 1.05 (1H, m, 1'-H_a), 1.36–1.45 (2H, m, 1'-H_b + 2'-H), 1.52 (3H, s, Me), 1.55 (3H, s, Me), 1.61 (1H, d, J = 16.7 Hz, 3-H_a), 2.33 (1H, d. a., J = 16.7 Hz, 3-H_b), 3.30 (1H, d, J = 17.7 Hz, 6-H_a), 4.02 (1H, d, J = 17.7 Hz, 6-H_b), 4.35 (1H, m, 2-H), 5.07 (2H, s, OCH₂Ph), 7.18–7.30 (5H, m, Ph). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_C 15.8 (CH₃, 4-Me o 5-Me), 18.9 (CH₃, 4-Me o 5-Me), 22.6 (CH₃, 2'-Me_a), 23.0 (CH₃, 2'-Me_b), 25.3 (CH, 2'-C), 35.3 (CH₂, 3-C), 41.0 (CH₂, 1'-C), 44.2 (CH₂, 6-C), 47.6 (CH, 2-C), 66.9 (CH₂, OCH₂Ph), 121.6 (C, 4-C), 122.6 (C, 5-C), 127.8 (CH, Ph), 127.9 (2 × CH, Ph), 128.4 (2 × CH, Ph), 137.3 (C, Ph), 155.3 (C, CO). EMAR

179

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

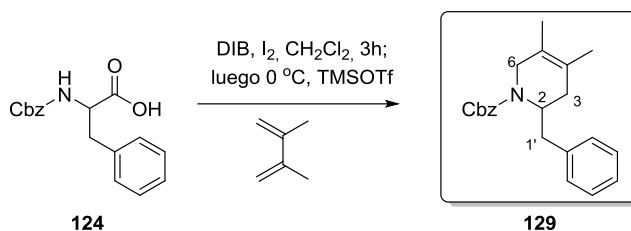
Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

(IE) calculado para $C_{19}H_{27}NO_2$ (M^+) 301.2042, encontrado 301.2053; calculado para $C_{15}H_{18}NO_2$ ($M^+ - CH_2CHMe_2$) 244.1338, encontrado 244.1330; calculado para $C_{12}H_{20}NO_2$ ($M^+ - CH_2Ph$), 210.1494, encontrado 210.1502; calculado para C_7H_7 ($[CH_2Ph]^+$) 91.0548, encontrado 91.0548. Análisis elemental calculado para $C_{19}H_{27}NO_2$: C, 75.71; H, 9.03 N, 4.65. Encontrado: C, 76.01; H, 8.84; N, 4.67.

1-(Benciloxycarbonil)-2-(bencil)-4,5-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (129)



Este compuesto se obtuvo a partir de Cbz-Phe-OH (**124**) comercial (150 mg, 0.5 mmol) como se describe en el procedimiento general de descarboxilación radicalaria-aza-Diels-Alder, utilizando como dieno 2,3-dimetil-1,3-butadieno (0.28 mL, 2.5 mmol) y como ácido de Lewis TMSOTf (0.36 mL, 2.0 mmol). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexanos:AcOEt, 95:5) obteniéndose el derivado **129** (117 mg, 70%) como un aceite. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 70 °C) δ_H 1.65 (6H, s. a., 2 \times Me), 1.77 (1H, d, $J = 16.7$ Hz, 3-H_a), 2.31 (1H, d. a., $J = 16.4$ Hz, 3-H_b), 2.64 (1H, dd, $J = 8.4, 13.1$ Hz, 1'-H_a), 2.77 (1H, dd, $J = 6.9, 13.6$ Hz, 1'-H_b), 3.54 (1H, d, $J = 17.9$ Hz, 6-H_a), 4.09 (1H, d, $J = 17.7$ Hz, 6-H_b), 4.57 (1H, m, 2-H), 4.99 (1H, d. a., $J = 11.9$ Hz, OCH_2Ph), 5.06 (1H, d. a., $J = 12.3$ Hz, OCH_2Ph), 7.08–7.34 (10H, m, Ph). ^{13}C RMN (125.7 MHz, $CDCl_3$, 70 °C) δ_C 15.9 (CH₃, Me), 18.8 (CH₃, Me), 33.7 (CH₂, 3-C), 38.3 (CH₂, 1'-C), 44.9 (CH₂, 6-C), 51.0 (CH, 2-C), 66.9 (CH₂, OCH_2Ph), 121.8 (C, 4-C), 122.3 (C, 5-C), 126.2 (CH, Ph), 127.79 (CH, Ph), 127.83 (2 \times CH, Ph), 128.3 (2 \times CH, Ph), 128.4 (2 \times CH, Ph), 129.3 (2 \times CH, Ph), 137.2 (C, Ph), 139.2 (C, Ph), 155.3 (C, CO). EMAR (IE) calculado para $C_{15}H_{19}NO_2$ ($M^+ + H - CH_2Ph$) 245.1416, encontrado 245.1427; calculado para $C_{14}H_{18}N$ ($M^+ - Cbz$) 200.1439, encontrado 200.1447; calculado para C_7H_7 ($[CH_2Ph]^+$) 91.0548, encontrado

180

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

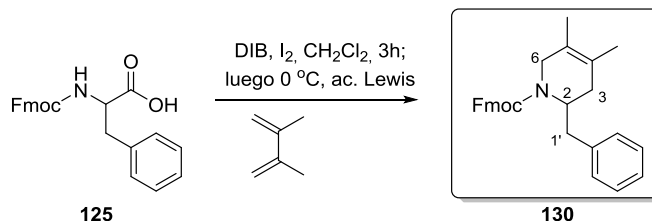
Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 3

91.0549. Análisis elemental calculado para $C_{22}H_{25}NO_2$: C, 78.77; H, 7.51 N, 4.18.
Encontrado: C, 78.59; H, 7.20; N, 4.16.

**1-(9-fluorenilmetiloxicarbonil)-2-(bencil)-4,5-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
(130)**



Este compuesto se obtuvo siguiendo el procedimiento general de descarboxilación radicalaria-aza-Diels-Alder, a partir de Fmoc-Phe-OH (**125**) comercial (193 mg, 0.5 mmol) utilizando como dieno 2,3-dimetil-1,3-butadieno (0.28 mL, 2.5 mmol) y como ácido de Lewis $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.25 mL, 2.0 mmol). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexanos:AcOEt, 95:5), obteniéndose el producto **130** (129 mg, 61%).

En un ensayo similar, pero usando como ácido de Lewis TMSOTf (0.36 mL, 2.0 mmol), se obtuvo el producto **130** (176 mg, 83%) como un aceite. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, $70\text{ }^\circ\text{C}$) δ_H 1.70 (6H, s. a., $2 \times Me$), 1.78 (1H, d, $J = 16.1$ Hz, 3- H_a), 2.29 (1H, d. a., $J = 13.9$ Hz, 3- H_b), 2.68–2.73 (2H, m, 1'- H_2), 3.55 (1H, d, 6- H_a), 4.08 (1H, m, 6- H_b), 4.20 (1H, m, CH_{Fmoc}), 4.40 (1H, dd, $J = 6.5, 10.6$ Hz, OCH_aPh), 4.49 (1H, dd, $J = 6.5, 10.6$ Hz, OCH_bPh), 4.53 (1H, m, 2-H), 7.21–7.35 (7H, m, Ar), 7.41 (2H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, Ar), 7.55–7.62 (2H, m, Ar), 7.78 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, Ar). ^{13}C RMN (125.7 MHz, $CDCl_3$, $70\text{ }^\circ\text{C}$) δ_c 15.8 (CH_3 , Me), 18.8 (CH_3 , Me), 33.3 (CH_2 , 3-C), 38.0 (CH_2 , 1'-C), 44.8 (CH_2 , 6-C), 47.6 (CH, CH_{Fmoc}), 50.7 (CH, 2-C), 66.9 (CH_2 , OCH_2Ph), 119.8 ($2 \times CH$, Ph), 121.6 (C, 4-C), 122.3 (C, 5-C), 124.9 ($2 \times CH$, Ph), 126.2 (CH, Ph), 127.0 ($2 \times CH$, Ph), 127.5 ($2 \times CH$, Ph), 128.3 ($2 \times CH$, Ph), 129.2 ($2 \times CH$, Ph), 139.0 (C, Ph), 141.4 ($2 \times C$, Ph), 144.3 ($2 \times C$, Ph), 155.2 (C, CO). EM (IE)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

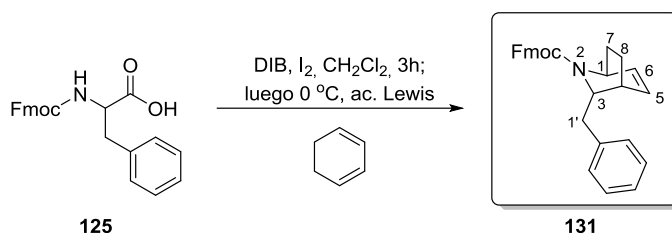
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

calculado para $C_{22}H_{22}NO_2$ ($M^+ - CH_2Ph$) 332.1651, encontrado 332.1641; calculado para $C_{14}H_{11}$ ([fluorenilo] $^+$) 179.0861, encontrado 179.0860; calculado para C_7H_7 [CH_2Ph] $^+$ 91.0548, encontrado 91.0545. Análisis elemental calculado para $C_{29}H_{29}NO_2$: C, 82.24; H, 6.90 N, 3.31. Encontrado: C, 82.37; H, 6.55; N, 3.48.

(1S*,3S*,4R*)-N-(9H-fluoren-9-iloxicarbonil)-3-bencil-2-azabicyclo[2.2.2]-5-octeno (131)



Este compuesto se obtuvo a partir de Fmoc-Phe-OH (**125**) comercial (193 mg, 0.5 mmol) como se describe en el procedimiento general de descarboxilación radicalaria-aza-Diels-Alder, utilizando como dieno 1,3-ciclohexadieno (0.24 mL, 2.5 mmol) y como ácido de Lewis TMSOTf (0.36 mL, 2.0 mmol). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos:AcOEt, 95:5) obteniéndose el producto **131** (48 mg, 23%) como un aceite.

En un ensayo similar, pero usando como ácido de Lewis $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.25 mL, 2.0 mmol), se obtuvo el producto **131** (43 mg, 21%) como un aceite. 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 70 °C) δ_H 1.11 (1H, m, 8-H_a), 1.44 (1H, dddd, $J = 2.8, 2.8, 12.0, 12.6$ Hz, 7-H_a), 1.94 (1H, m, 7-H_b), 2.03 (1H, m, 8-H_b), 2.31 (1H, m, 4-H), 2.38–2.51 (2H, m, 1'-H₂), 3.29 (1H, m, 3-H), 4.27 (1H, dd, $J = 5.4, 5.7$ Hz, CH_{Fmoc}), 4.50–4.63 (2H, m, CH_{2Fmoc}), 4.70 (1H, m, 1-H), 6.28–6.36 (2H, m, 6-H + 5-H), 7.19 (2H, dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, Ar), 7.23–7.34 (4H, m, Ar), 7.36 (1H, dd, $J = 7.3, 7.5$ Hz, Ar), 7.38 (2H, dd, $J = 7.3, 7.6$ Hz, Ar), 7.61 (2H, d, $J = 7.6$ Hz, Ar), 7.75 (2H, d. a., $J = 7.6$ Hz, Ar). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$, 26 °C) δ_H 1.72–1.79 (2H, m, 8-H₂), 2.04 (1H, m, 7-H_a), 2.05–2.13 (2H, m, 7-H_b + 4-H), 2.64 (1H, m, 1'-H_a), 3.14 (1H, m,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

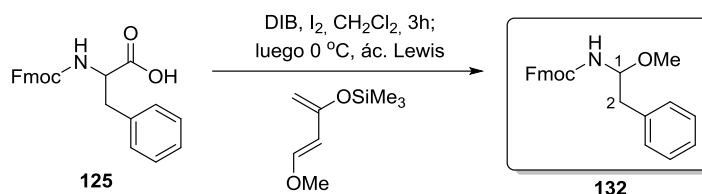
Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 3

1'-H_b), 3.60 (1H, m, 1-H), 3.98 (1H, m, 3-H), 4.25 (1H, dd, $J = 6.5, 6.6$ Hz, CH_{Fmoc}), 4.46–4.65 (2H, m, CH_{2Fmoc}), 5.77 (1H, dd, $J = 2.8, 10.2$ Hz, 5-H), 5.85 (1H, dd, $J = 1.8, 10.1$ Hz, 6-H), 7.06 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, Ar), 7.14 (1H, dd, $J = 7.6, 7.8$ Hz, Ar), 7.20 (1H, dd, $J = 7.3, 7.5$ Hz, Ar), 7.25 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, Ar), 7.32 (3H, dd, $J = 7.4, 7.5$ Hz, Ar), 7.40 (2H, dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, Ar), 7.60 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, Ar), 7.75 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, Ar). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_c 17.1 (CH₂, 8-C), 25.0 (CH₂, 7-C), 31.3 (CH, 4-C), 37.7 (CH₂, 1'-C), 47.3 (CH, 1-C), 47.9 (CH, CH_{Fmoc}), 57.7 (CH, 3-C), 66.6 (CH₂, CH_{2Fmoc}), 120.0 (2 × CH, Ar), 124.9 (CH, Ar), 126.1 (2 × CH, Ar), 127.1 (2 × CH, Ar), 127.6 (2 × CH, Ar), 128.4 (4 × CH, Ar), 129.1 (2 × C, Ar), 132.5 (CH, 5-C), 135.8 (CH, 6-C), 139.0 (C, Ar), 141.6 (2 × C, Ar), 144.4 (C, CO). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 26 °C) δ_c 22.4 (CH₂, 7-C), 23.8 (CH₂, 8-C), 35.3 (CH₂, 1'-C), 37.5 (CH, 4-C), 38.2 (CH, 1-C), 47.5 (CH, CH_{Fmoc}), 48.1 (CH, 3-C), 66.4 (CH₂, CH_{2Fmoc}), 119.8 (2 × CH, Ar), 124.8 (2 × CH, Ar), 125.9 (CH, Ar), 126.5 (CH, Ar), 126.9 (3 × CH, Ar), 127.1 (CH, 5-C), 127.5 (2 × CH, Ar), 128.1 (CH, Ar), 128.9 (CH, Ar), 129.6 (CH, 6-C), 133.4 (C, Ar), 139.0 (C, Ar), 141.4 (C, Ar), 144.0 (2 × C, Ar), 156.1 (C, CO). EMAR (IE) calculado para C₂₉H₂₇NO₂ (M⁺) 421.2042, encontrado 421.2106. Análisis elemental calculado para C₂₉H₂₇NO₂: C, 82.63; H, 6.46 N, 3.32. Encontrado: C, 82.38; H, 6.88; N, 3.67.

N-[(9H-Fluoren-9-il)metoxicarbonil]-1-metoxi-2-feniletan-1-amina (132)



Este compuesto se obtuvo a partir de Fmoc-Phe-OH (**125**) comercial (193 mg, 0.5 mmol) como se describe en el procedimiento general de descarboxilación radicalaria-aza-Diels-Alder, utilizando el dieno de Danishefsky (0.49 mL, 2.5 mmol) y como ácido de Lewis ZnI₂ (638 mg, 2.0 mmol). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexanos:AcOEt, 90:10) obteniéndose el producto **132** (123

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

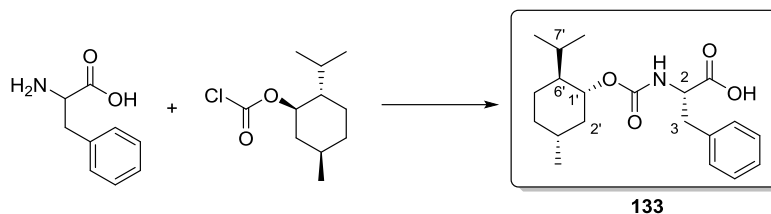
Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

mg, 66%). En un ensayo similar, pero usando como ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.25 mL, 2.0 mmol), se obtuvo el producto **132** (51 mg, 28%) como un aceite.

En un tercer ensayo, similar a los anteriores, pero usando como ácido de Lewis TMSOTf, (0.36 mL, 2.0 mmol) se obtuvo el producto **132** (39 mg, 21%) como un aceite. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 70 °C) δ_{H} 2.89 (2H, m, 2- H_2), 3.25 (3H, s. a., OMe), 4.16 (1H, dd, $J = 6.6$, 6.7 Hz, CH_{Fmoc}), 4.41 (2H, m, $\text{CH}_2_{\text{Fmoc}}$), 4.88 (1H, b. a., NH), 5.07 (1H, m, 1-H), 7.18–7.73 (13H, m, Ar). ^{13}C RMN (125.7 MHz, CDCl_3 , 70 °C) δ_{C} 41.9 (CH_2 , 2-C), 47.5 (CH, CH_{Fmoc}), 55.5 (CH_3 , OMe), 66.7 (CH_2 , $\text{CH}_2_{\text{Fmoc}}$), 84.0 (CH, 1-C), 120.0 (2 \times CH, Ar), 124.9 (2 \times CH, Ar), 126.8 (CH, Ar), 127.1 (2 \times CH, Ar), 127.7 (2 \times CH, Ar), 128.4 (2 \times CH, Ar), 129.7 (2 \times CH, Ar), 136.1 (C, Ar), 141.5 (2 \times C, Ar), 143.9 (C, Ar), 144.0 (C, Ar), 155.8 (C, CO). EMAR (IE) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (M^+) 373.1678, encontrado 373.1688.

N-(1R(-)-mentiloxicarbonil)-L-fenilalanina (**133**)

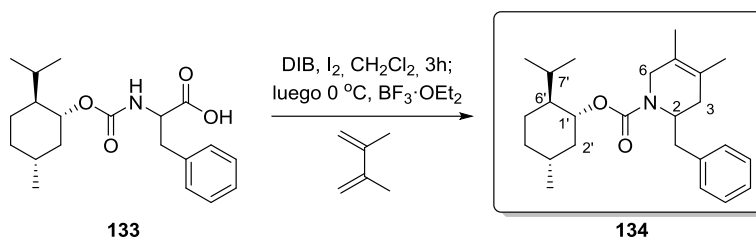


A una disolución de L-fenilalanina (613 mg, 3.7 mmol) en una mezcla de THF y NaHCO_3 ac. sat. (10 mL, 1:1) enfriada a 0 °C, se le añadió gota a gota cloroformato de 1R(-)-mentilo (0.94 mL, 4.38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y, transcurrido este tiempo, se vertió sobre agua y se extrajo con AcOEt . La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Tras purificar por cromatografía en columna (hexanos: AcOEt , 20:80) se obtuvo el producto **135** (1.24 g, 96%) como un aceite. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3 , 70 °C) δ_{H} 0.71 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, 3'-Me), 0.81 (1H, m, 4'- H_a), 0.82 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, 7'- Me_a), 0.84 (1H, m, 2'- H_a), 0.86 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, 7'- Me_b), 0.99 (1H, dddd, $J = 4.1$, 12.6, 12.7, 14.1 Hz, 5'- H_a), 1.27 (1H, m, 6'-H), 1.39 (1H, m, 3'-H), 1.59–1.65 (2H, m, 4'- H_b + 5'- H_b), 1.81 (1H, m, 7'-H),

Parte experimental. Capítulo 3

1.93 (1H, m, 2'-H_b), 2.95 (1H, dd, $J = 7.9, 13.6$ Hz, 3-H_a), 3.17 (1H, d. a., $J = 13.6$ Hz, 3-H_b), 4.34 (1H, ddd, $J = 5.4, 7.6, 7.6$ Hz, 2-H), 4.47 (1H, ddd, $J = 4.1, 10.6, 10.7$ Hz, 1'-H), 5.26 (1H, b. a., NH), 7.10–7.21 (5H, m, Ph). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ_c 16.3 (CH₃, 3'-Me), 20.8 (CH₃, 7'-Me_a), 22.0 (CH₃, 7'-Me_b), 23.6 (CH₂, 5'-C), 26.1 (CH, 7'-C), 31.4 (CH, 3'-C), 34.5 (CH₂, 4'-C), 38.5 (CH₂, 3-C), 41.4 (CH₂, 2'-C), 47.4 (CH, 6'-C), 57.1 (CH, 2-C), 75.3 (CH, 1'-C), 126.5 (CH, Ph), 128.3 (2 × CH, Ph), 129.5 (2 × CH, Ph), 137.8 (C, Ph), 156.7 (C, CO), 177.9 (C, CO). EMAR (IE) calculado para C₂₀H₂₉NO₄ (M⁺) 347.2097, encontrado 347.2097; calculado para C₉H₈O₂ (PhCH₂CHCO₂H – H⁺) 148.0524, encontrado 148.0527; calculado para C₇H₇ [CH₂Ph]⁺ 91.0548, encontrado 91.0552.

N-(1R(-)-mentiloxicarbonil)-2-(bencil)-4,5-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (134)



Este compuesto se obtuvo a partir del sustrato **133** (173 mg, 0.5 mmol) como se describe en el procedimiento general de descarboxilación radicalaria–aza-Diels–Alder, utilizando como dieno 2,3-dimetil-1,3-butadieno (0.28 mL, 2.5 mmol) y como ácido de Lewis BF₃·OEt₂ (0.25 mL, 2.0 mmol). El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexanos:AcOEt, 98:2) obteniéndose el producto **134** (94 mg, 49%) como un aceite. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) Se observa mezcla de diastereómeros: δ_H 0.77/0.78 (3H, [d, $J = 6.9/ d, J = 6.8$ Hz], 3'-Me), 0.84 (1H, m, 4'-H_a), 0.89 (3H, d, $J = 6.9$ Hz, 7'-Me_a), 0.90/0.91 (3H, [d, $J = 6.8/ d, J = 6.9$ Hz], 7'-Me_b), 0.85/0.87 (1H, m/m, 3-H_a), 1.06/1.08 (1H, m/m, 5'-H_a), 1.32/1.34 (1H, m/m, 6'-H), 1.47 (1H, m, 7'-H), 1.65 (1H, m, 5'-H_b), 1.68 (6H, s.a., 4-Me + 5-Me), 1.69 (1H, m, 3-H_b), 1.79 (1H, m, 2'-H_a), 1.85 (1H, m, 3'-H), 1.99 (1H, m, 4'-H_b), 2.32 (1H, m, 2'-H_b), 2.66/2.67 (1H, m/m, CH_aPh), 2.78/2.79 (1H,

185

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

m/m, CH₆Ph), 3.50/3.55 (1H, [d.a., *J* = 17.2 Hz]/[d.a., *J* = 17.1 Hz], 6-H_a), 4.08 (1H, d.a., *J* = 17.3 Hz, 6-H_b), 4.53-4.65 (1H, m, 2-H + 1'-H), 7.14–7.20 (3H, m, Ph), 7.23–7.29 (2H, m, Ph). ¹³C RMN (125.7 MHz, CDCl₃, 70 °C) Mezcla de diastereómeros: δc 15.9 (CH₃, 4-Me o 5-Me), 17.1 (CH₃, 3'-Me), 18.8 (CH₃, 4-Me o 5-Me), 20.7/20.9 (CH₃, 7'-Me_a), 22.0 (CH₃, 7'-Me_b), 24.4 (CH₂, 5'-C), 26.9 (CH, 7'-C), 31.46/31.48 (CH, 3'-C), 33.5/34.0 (CH₂, 3-C), 34.6 (CH₂, 2'-C o 4'-C), 38.26/38.30 (CH₂, CH₂Ph), 41.7/41.8 (CH₂, 2'-C o 4'-C), 44.8/44.9 (CH₂, 6-C), 47.7/47.8 (CH, 6'-C), 50.7 (CH, 2-C), 75.01/75.05 (CH, 1'-C), 122.0 (C, 4-C o 5-C), 122.3 (C, 4-C o 5-C), 126.2 (CH, Ph), 128.3 (2 × CH, Ph), 129.3 (2 × CH, Ph), 139.4 (C, Ph), 155.1/155.3 (C, CO).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

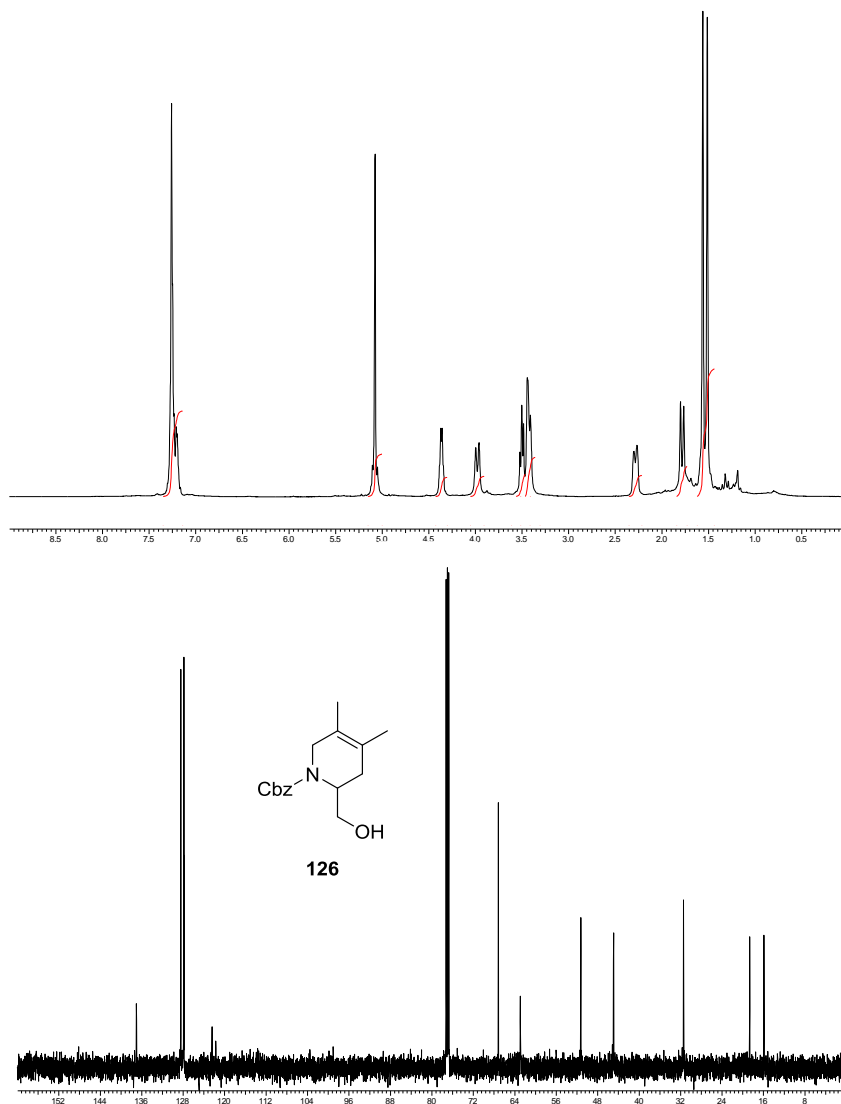
Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 3

RMN del compuesto **126**:



187

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

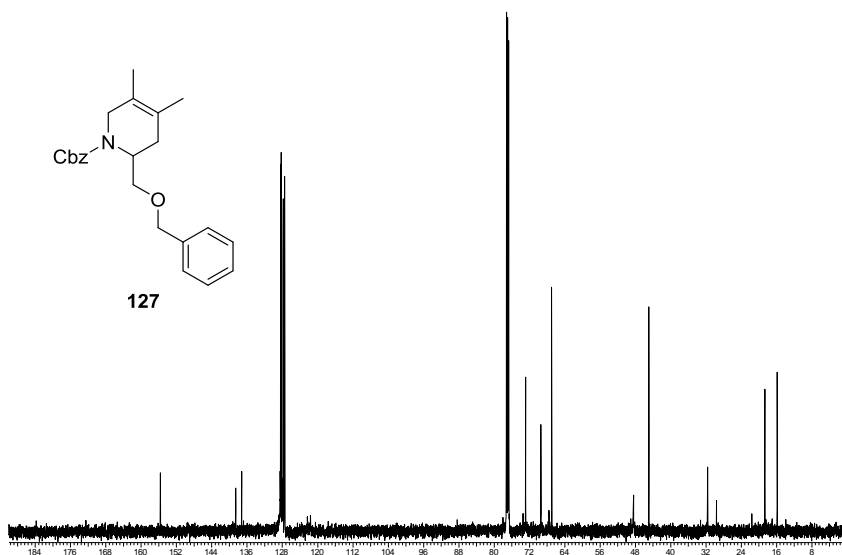
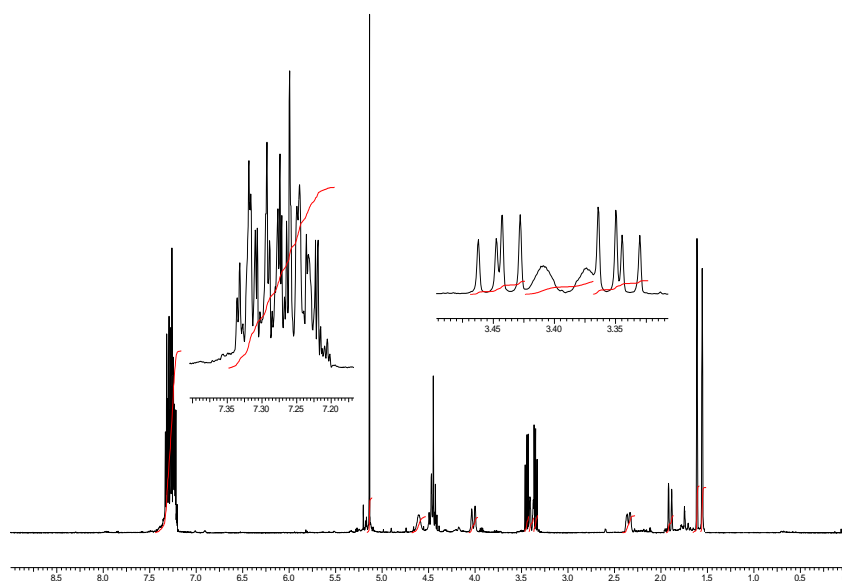
ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto **127**:



188

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

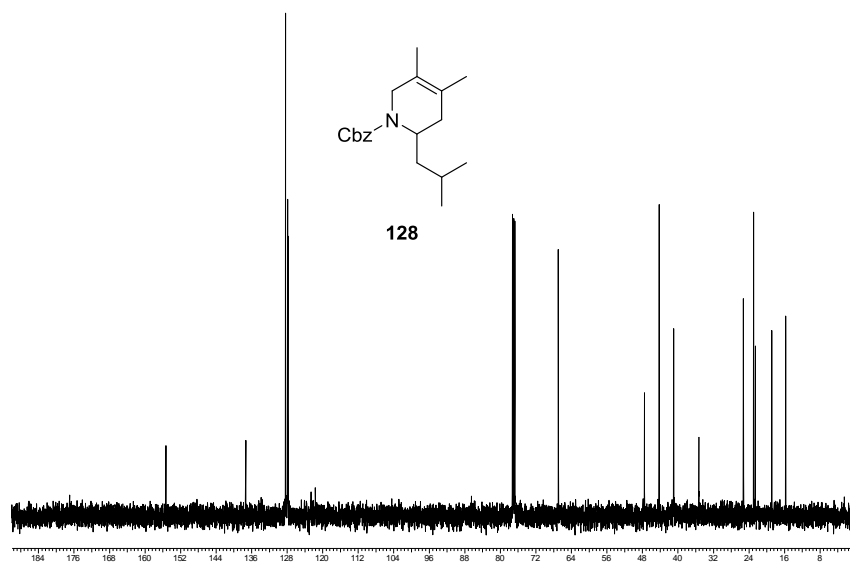
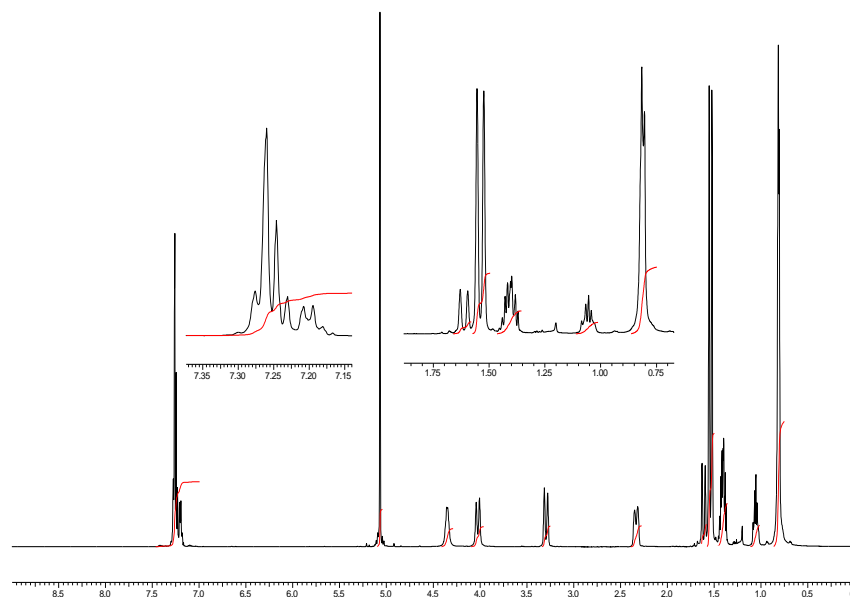
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 3

RMN del compuesto **128**:



189

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

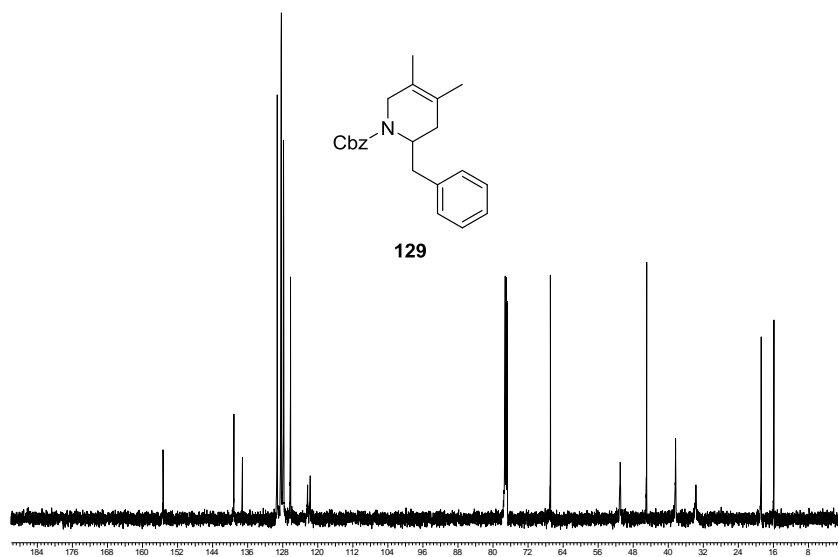
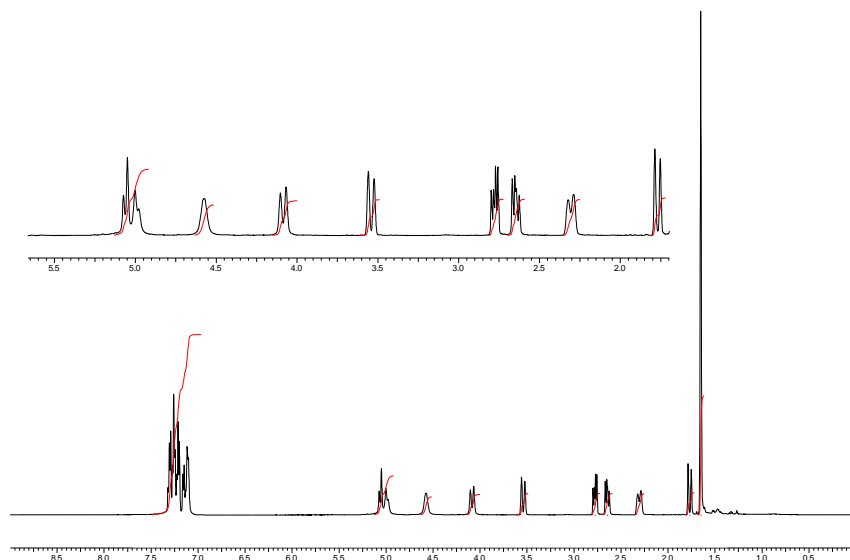
ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto **129**:



190

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

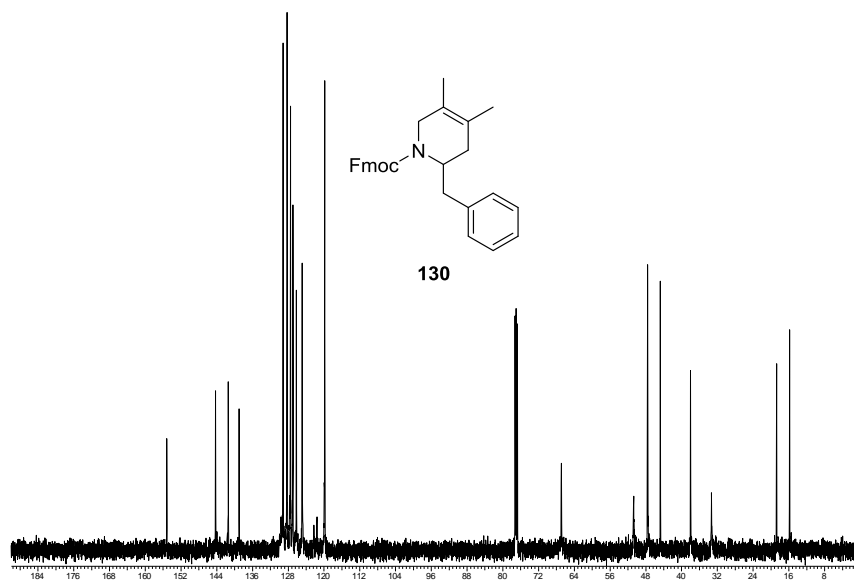
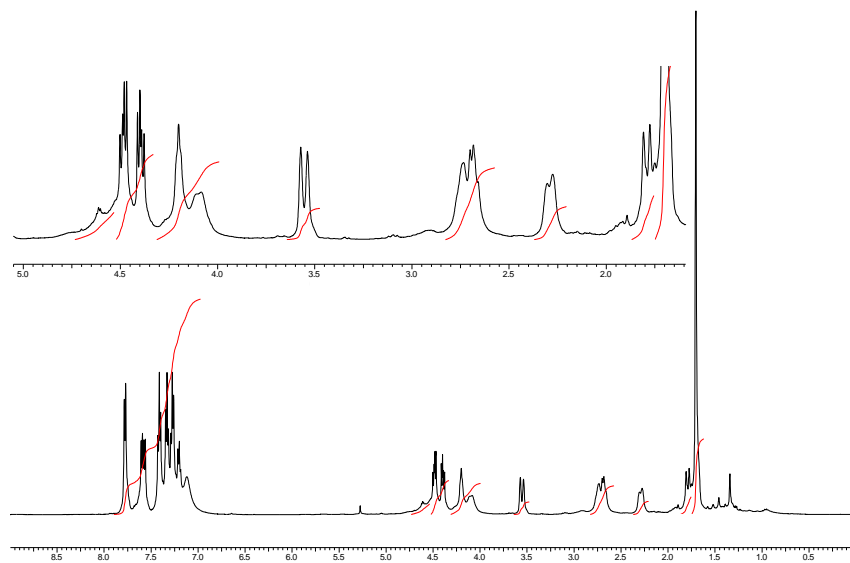
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 3

RMN del compuesto **130**:



191

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

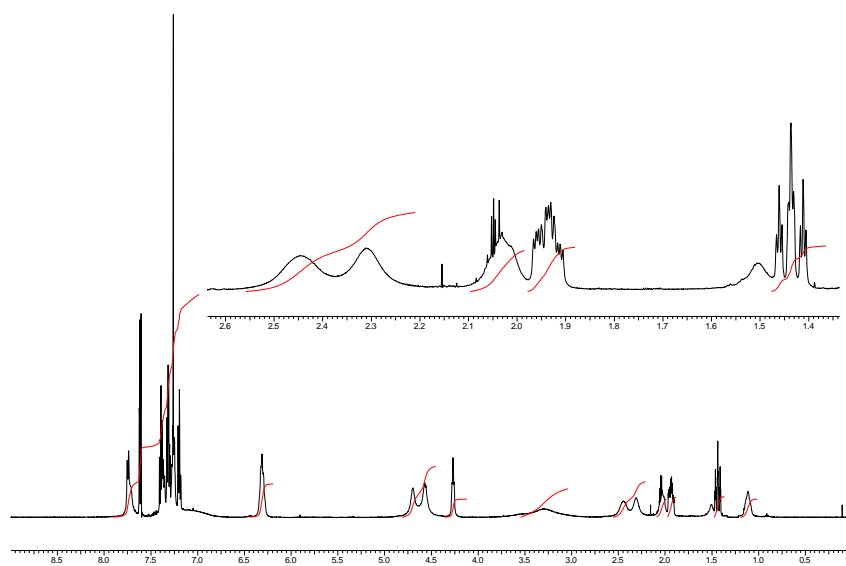
ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

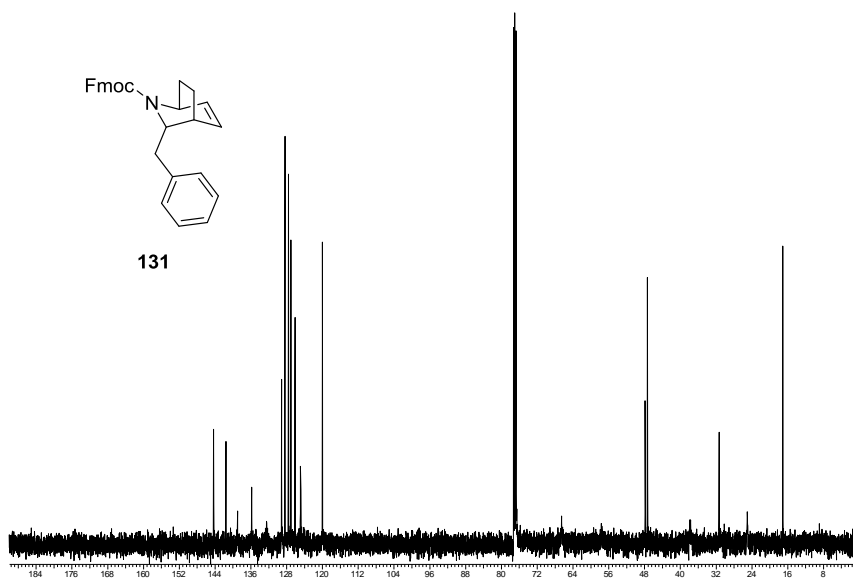
Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto **131**:



131



192

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

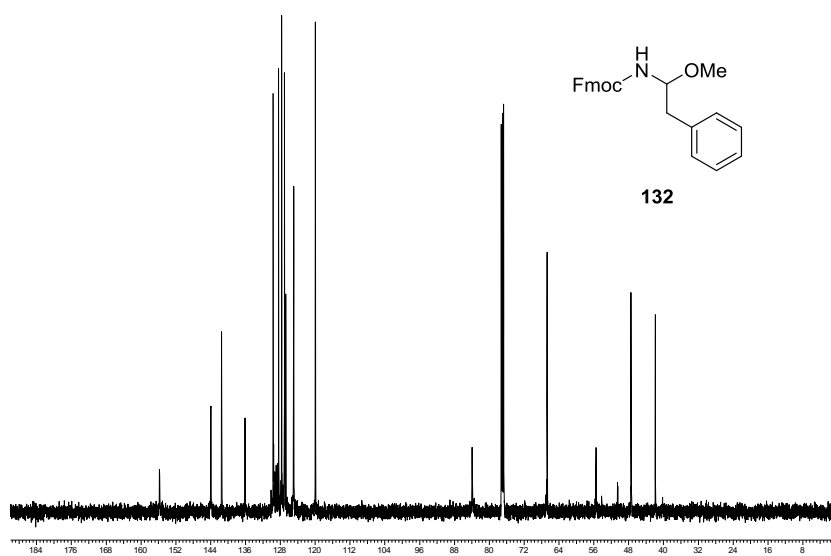
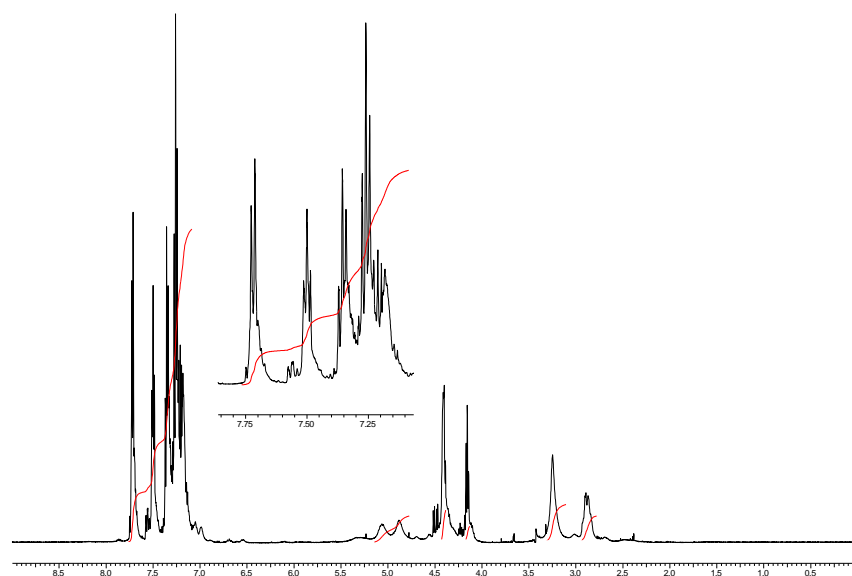
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 3

RMN del compuesto **132**:



193

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

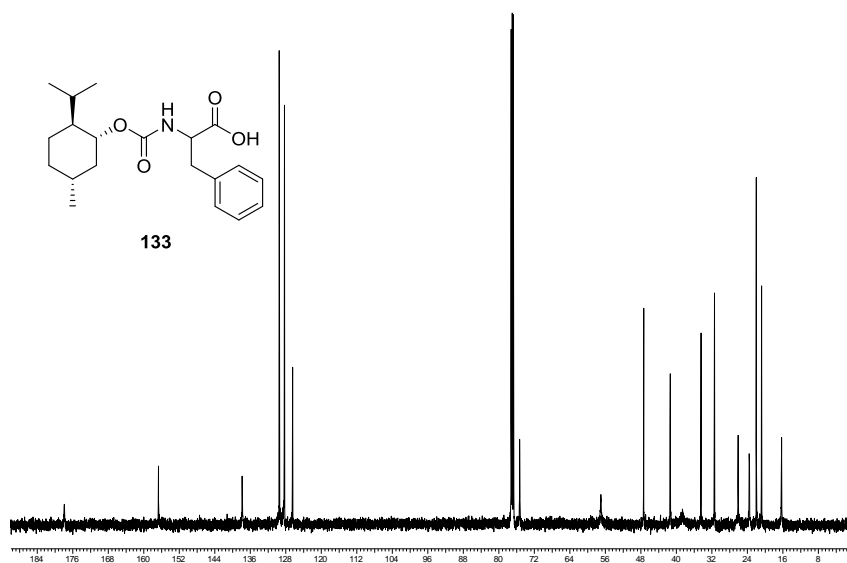
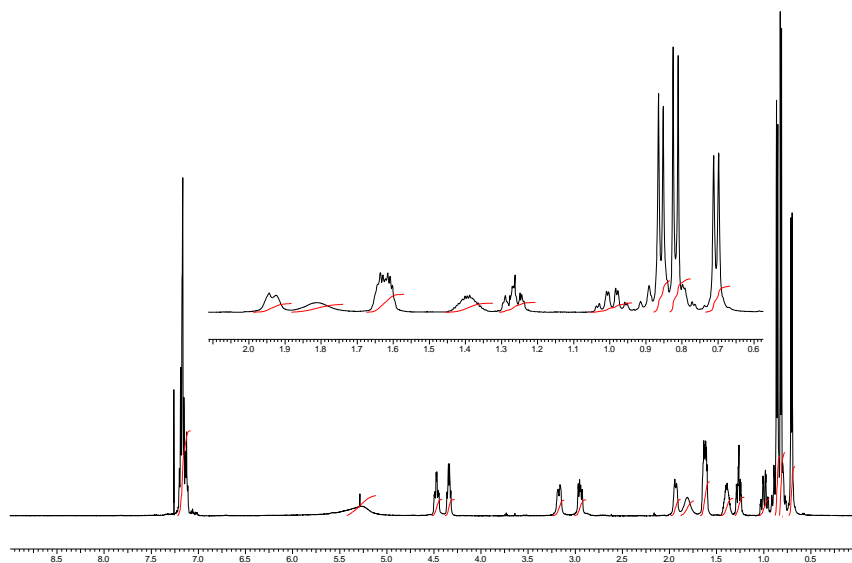
ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

RMN del compuesto **133**:



194

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

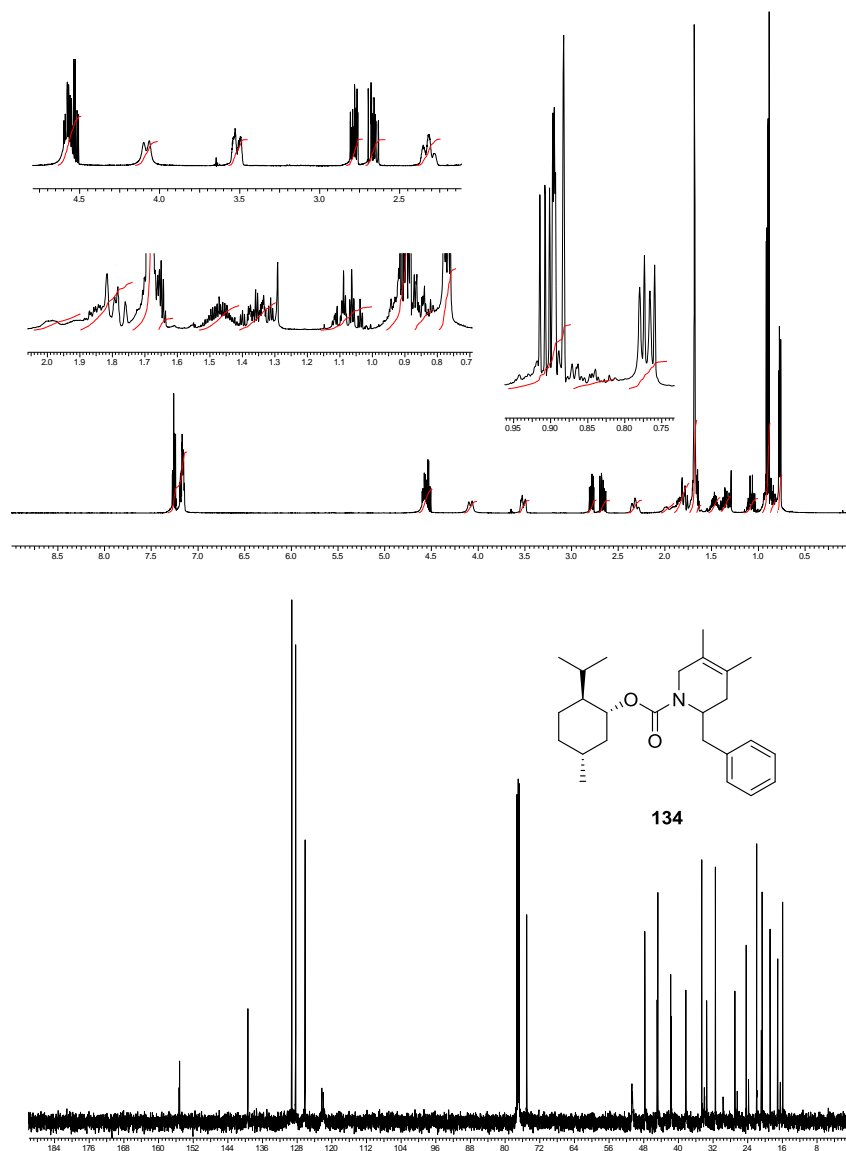
25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

Parte experimental. Capítulo 3

RMN del compuesto **134**:



195

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/02/2019 18:35:01

Dácil Hernández Mesa
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/02/2019 18:38:13

ALICIA BOTO CASTRO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 08:25:49

Hilario Gabriel García Llanos
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

25/02/2019 10:13:19

CONCLUSIONES

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

CONCLUSIONES

- **Se han diseñado procesos dominó o secuenciales que encadenan varias reacciones, con el fin de lograr procesos de mayor eficacia y menor impacto ambiental.**

El desarrollo de los procesos dominó o secuenciales permitió aumentar la productividad respecto a procesos convencionales, ya que al no tener que purificarse los productos intermedios, se pueden ahorrar tiempo y materiales de purificación y disminuir la generación de residuos, tratándose, por tanto, de procesos más sostenibles.

- **Se han desarrollado procedimientos para preparar β -aminoaldehídos y 1,3-diaminas de alta pureza óptica a partir de hidroxiprolina, un aminoácido natural y de bajo coste.**

Partiendo de derivados de hidroxiprolina como sustratos, se ha llevado a cabo un proceso secuencial de descarboxilación radicalaria–oxidación–adición de C-nucleófilos, generando derivados de 2-alkil-4-(hidroxi)pirrolidinas en buenos rendimientos y alta pureza óptica.

Tras desproteger el grupo hidroxilo, se realizó un proceso dominó de escisión radicalaria del enlace C₄–C₅ de las hidroxipirrolidinas, que se acopló con la oxidación del C-radical resultante a un ion aciliminio, y la adición de acetato para generar β -(acetoximetilamino)aldehídos. En estos procesos en cadena se utilizaron reactivos de yodo hipervalente de baja toxicidad y no era necesario emplear promotores metálicos.

Los β -(acetoximetilamino)aldehídos poseen dos cadenas (con grupos CHO y N,O-acetal) que se pudieron funcionalizar de forma independiente, dando lugar a una importante variedad de compuestos, de interés como componentes de fármacos. Por ejemplo, los β -aminoaldehídos se convirtieron en 1,3-diaminas

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Conclusiones

mediante reacciones de aminación reductiva. Es de destacar que el proceso permitió la obtención de isómeros tanto 2R como 2S.

- **Se han preparado *N*-alquil α -aminoácidos de alta pureza óptica y elevado valor comercial a partir de 4R-hidroxi-L-prolina.**

Esta conversión se llevó a cabo en tres etapas, que incluyen la escisión del enlace C₄–C₅ del anillo de hidroxiprolina, la posterior aminación reductiva de la cadena lateral en C _{α} y la modificación del grupo *N*-acetoximetilo, en condiciones suaves, sin promotores metálicos y obteniendo productos de alta pureza óptica.

La escisión de derivados de hidroxiprolina, por medio de un proceso dominado de escisión radicalaria–oxidación–adición de acetato, genera dos cadenas que se pueden transformar de forma independiente (α -alquilo y *N*-acetoximetilo). El grupo *N*-acetoximetilo se redujo para obtener derivados de *N*-metil aminoácidos y también se modificó por adición de C-nucleófilos para obtener cadenas alílicas o alquílicas. Dichas modificaciones tuvieron lugar con rendimientos de buenos a excelentes, incluso cuando se introdujeron sustituyentes voluminosos. Los grupos funcionales de estas cadenas podrían ser útiles para alargar los péptidos o conjugarlos con otras moléculas.

Esta metodología podría ser una alternativa valiosa a la introducción convencional de *N*-alquil aminoácidos en péptidos, ya que el acoplamiento de residuos con *N*-sustituyentes voluminosos suele ser problemático. En cambio, la introducción de unidades de hidroxiprolina en péptidos es sencilla, y su posterior conversión en aminoácidos con cadenas *N*-alquilo voluminosas se realiza de manera eficiente.

- **Se han preparado heterociclos de nitrógeno mediante un proceso de descarboxilación radicalaria de aminoácidos–oxidación–aza-Diels–Alder.**

Se ha estudiado el proceso de escisión radicalaria–oxidación–cicloadición con un número significativo de derivados de aminoácidos, comprobándose que

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19

Conclusiones

en general transcurre con buenos rendimientos, dando lugar a tetrahidropiridinas sustituidas y a sistemas policíclicos. Aunque en este estudio preliminar no se consiguió el control de la estereoselectividad de la reacción, los productos que se obtuvieron tienen un alto valor añadido.

Por otra parte, el proceso desarrollado ha abierto el camino para estudiar la modificación selectiva de péptidos mediante la introducción de unidades cíclicas que aporten rigidez conformacional a la estructura y, por tanto, permitan modular su actividad biológica.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1766317

Código de verificación: QaPorBbl

Firmado por: CARMEN CARRO SABINA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 22/02/2019 18:35:01
Dácil Hernández Mesa UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	22/02/2019 18:38:13
ALICIA BOTO CASTRO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 08:25:49
Hilario Gabriel García Llanos UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	25/02/2019 10:13:19