

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

CENTRO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS

**“Desarrollo de procesos secuenciales para la síntesis de
 γ -aminoácidos y α,β -dipéptidos con potencial actividad
antimicrobiana”**

TESIS PROFESIONAL PARA OBTENER EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

M. en C. HUGO CASAS MORALES

DIRECTOR: DR. IVAN OMAR ROMERO ESTUDILLO

CODIRECTORA: DRA. ALICIA BOTO CASTRO

CUERNAVACA, MORELOS

JUNIO, 2026

JURADO DE EXAMEN DE GRADO

Presidente: Dr. José Mario Ordoñez Palacios

Secretario: Dra. Angélica Berenice Aguilar Guadarrama

Vocal: Dr. Oscar García Barradas

Vocal: Dra. Alicia Boto Castro

Vocal: Dr. José Luis Viveros Ceballos

Suplente: Dr. Fernando Cuevas Remigio

Suplente: Dr. Rubén Oswaldo Argüello Velasco

Candidato al grado

M. en C. Hugo Casas Morales

Director de tesis

Dr. Ivan Omar Romero Estudillo



El presente trabajo se realizó en el laboratorio 215 del Centro de Investigaciones Químicas de la Universidad Autónoma del estado de Morelos (CIQ-UAEM), bajo la dirección del Dr. Ivan Omar Romero Estudillo y con el apoyo de Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI), a través del Proyecto de Ciencia Básica y de Frontera CBF-2025-I-4061 y la beca de posgrado número 806120. Parte de proyecto se desarrolló en el laboratorio de “Síntesis de Fármacos y Compuestos Bioactivos” a cargo de la Dra. Alicia Boto Castro en el IPNA-CSIC con proyecto COOPA20252, financiado por el CSIC en la convocatoria iCOOP2021-A, el apoyo brindado para su estancia de investigación en el IPNA-CSIC (2022). Asimismo, agradecemos la contribución del proyecto RETOS-SELECTFIGHT (PID2020 116688RBC21/AEI/10.13039/501100011033/FEDER «Una forma de hacer Europa» del Plan Estatal I+D del Ministerio de Ciencia de España, con financiación del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), que cubrió los gastos de investigación durante su estancia.

Agradecimientos

A Dios por ayudarme a encontrar siempre el mejor camino para mi vida, brindarme salud y amor a mí y a las personas que más amo.

A mis Hugos, gracias a mi Huguito por enseñarme lo que es el amor más puro y sincero que he podido sentir. Gracias papá por enseñarme que el amor de padre debe ser incondicional, ojalá pudieras estar presente en esta etapa tan importante en mi vida, un beso enorme. Gracias mamá por prepararme para enfrentar la vida con amor y paciencia, han sido excelentes padres. A Irving por ser mi mejor amigo, por escuchar y siempre saber que decir. A Faty por ser mi gran compañera, gracias por tu paciencia, amor y apoyo incondicional, gracias por regalarme lo más hermoso que tengo en esta vida.

A mi director de tesis Dr. Ivan Romero, gracias por la confianza y permitirme ser parte del grupo de investigación, este tiempo ha sido sumamente enriquecedor, gracias por los consejos y por prepararme en mi camino de la investigación.

A mi codirectora de tesis la Dra. Alicia Boto por brindarme la confianza de pertenecer a su grupo de investigación, gracias por todos los conocimientos compartidos conmigo y por los ánimos que me dio a lo largo del doctorado.

A mi comité tutorial y jurado revisor por tomarse el tiempo de revisar mi tesis. Gracias al Dr. Oscar García Barradas por inspirar a una gran cantidad de ex alumnos de QFB, al Dr. Mario Ordoñez por brindare un espacio de trabajo y por los conocimientos que me aportó en sus clases y en el desarrollo del proyecto.

A mi familia por siempre recibirme con una sonrisa y por el amor brindado. A mis amigas, Quetzalli y Pamela por las risas, abrazos y apoyo incondicional.

A mis compañeros de trabajo a quienes les repito constantemente que hacen el trabajo en el laboratorio mucho más ameno. Omar, Piña, Angie, Josue, Itzel, Javi, Fer, Fany, Sindy, Alma, Isra.

Al personal del área analítica CIQ (LANEM) por los experimentos de caracterización realizados y en general, a todo el personal que conforma el CIQ-UAEM.

Publicación

Casas-Morales, H.; Hernández, D.; Ordoñez, M.; Boto, A.; Romero-Estudillo, I. Decarboxylative-Allylation of Pyroglutamic Acid Derivatives: Stereocontrolled Access to Acyclic and Conformationally Restricted α,γ -Disubstituted γ -Amino Acids. *Molecules* **2026**, 31, 2087. <https://doi.org/10.3390/molecules31122087>

Presentación en congresos

Hugo Casas Morales, “Síntesis de péptidos cortos y evaluación *in vitro* contra bacterias resistentes”, Centro de Investigaciones Químicas, Cuernavaca, Morelos, mayo 2025.

Hugo Casas Morales, Ivan Omar Romero Estudillo, Alicia Boto Castro, Dácil Hernández Mesa “Procesos secuenciales para la obtención de híbridos peptídicos como potenciales agentes antimicrobianos”. Concurso de Carteles Estudiantiles- CIQ, Cuernavaca, Morelos, diciembre 2022.

Hugo Casas Morales, Dácil Hernández Mesa, Ivan Omar Romero Estudillo, Alicia Boto Castro “Síntesis de derivados de γ y de β - aminoácidos por modificación de α -amino ácidos “personalizables””, XXIV Semana Científica "Antonio González”, San Cristóbal de La Laguna, Islas Canarias, octubre 2022.

Hugo Casas Morales, Ivan Omar Romero Estudillo, Alicia Boto Castro, Dácil Hernández Mesa, “Procesos secuenciales para la obtención de híbridos peptídicos como potenciales agentes antimicrobianos”, XVII Reunión de la Academia Mexicana de Química Orgánica A. C., Puebla, Puebla, agosto 2022.

Hugo Casas Morales, Ivan Omar Romero Estudillo, Alicia Boto Castro, Dácil Hernández Mesa, “Síntesis de péptidos incorporando β -aminoácidos β -sustituidos como potenciales agentes antimicrobianos”, CESQuim XVI Congreso de Estudiantes de la Sección de Química, San Cristóbal de La Laguna, Islas Canarias, abril 2022.

Contenido

Abreviaturas	11
Resumen	14
Summary	16
Índice de compuestos	18
Capítulo I	18
Capítulo II	20
Introducción	22
Antecedentes	30
Capítulo I	37
Introducción	38
Objetivos	45
Objetivo general	45
Objetivos específicos	45
Discusión de resultados	47
Conclusiones	63
Capítulo II	65
Introducción	66
Objetivos	78
Objetivo General	78
Objetivos específicos	78
Discusión de resultados	80
Conclusiones	97
Parte experimental (Capítulo I)	99
Técnicas generales	99
Preparación de los productos.	100
Síntesis de (S)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de <i>terc</i> -butilo 99.	100
Síntesis de (S)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de di- <i>terc</i> -butilo 100.	101
Síntesis de (2S,4R)-4-bencil-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de di- <i>terc</i> -butilo 101a	102
Síntesis de (2S,4R)-4-(4-fluorobencil)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de di- <i>terc</i> -butilo 101b.	102
Síntesis de (2S,4R)-4-bencil-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de <i>terc</i> -butilo 102a.	103

Síntesis de (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-fluorobencil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de <i>terc</i> -butilo 102b.	103
Síntesis de ácido (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-bencil-5-oxopirrolidina-2-carboxílico 103a.	104
Síntesis de ácido (2 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-(4-fluorobencil)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico 103b.	105
Síntesis de (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-alil-3-bencilpirrolidin-2-ona 104a.	106
Síntesis de (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-alil-3-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona 104b.	106
Síntesis de (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-bencil-5-((<i>E</i>)-undec-2-en-1-il)pirrolidin-2-ona 107a.	107
Síntesis de (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-bencil-5-cinamilpirrolidin-2-ona 107b.	108
Síntesis de (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-(4-fluorobencil)-5-((<i>E</i>)-undec-2-en-1-il)pirrolidin-2-ona 107c.	108
Síntesis de (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-cinamil-3-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona 107d.	109
Síntesis de (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-1,5-dialil-3-bencilpirrolidin-2-ona 110.	109
Síntesis de (2 <i>R</i> ,8 <i>aR</i>)-2-bencil-1,5,8,8a-tetrahidroindolizin-3(2 <i>H</i>)-ona 111.	110
Síntesis de (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-bencil-5-propilpirrolidin-2-ona 105a.	111
Síntesis de (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-bencil-5-undecilpirrolidin-2-ona 108a.	111
Síntesis de (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-bencil-5-(3-fenilpropil)pirrolidin-2-ona 108b.	112
Síntesis de (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-(4-fluorobencil)-5-propilpirrolidin-2-ona 105b.	112
Síntesis de (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-(4-fluorobencil)-5-undecilpirrolidin-2-ona 108c.	113
Síntesis de (3 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-3-(4-fluorobencil)-5-(3-fenilpropil)pirrolidin-2-ona 108d.	113
Síntesis de (2 <i>R</i> ,8 <i>aR</i>)-2-bencilhexahidroindolizin-3(2 <i>H</i>)-ona 112.	114
Síntesis de clorhidrato de ácido (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-amino-2-bencilheptanoico 106a.	115
Síntesis de clorhidrato de ácido (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-amino-2-bencilpentadecanoico 109a.	115
Síntesis de clorhidrato de ácido (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-amino-2-bencil-7-fenilheptanoico 109b.	116
Síntesis de clorhidrato de ácido (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-amino-2-(4-fluorobencil)heptanoico 106b.	116
Síntesis de clorhidrato de ácido (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-amino-2-(4-fluorobencil)pentadecanoico 109c.	117
Síntesis de clorhidrato de ácido (2 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-amino-2-(4-fluorobencil)-7-fenilheptanoico 109d.	117
Síntesis de clorhidrato de ácido (<i>R</i>)-2-bencil-3-((<i>R</i>)-piperidin-2-il)propanoico 113.	118
Parte experimental (Capítulo II)	119
Síntesis de ácido (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-hidrox-1-(metoxycarbonil)pirrolidina-2-carboxílico 137.	119
Síntesis de ácido (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-acetoxi-1-(metoxycarbonil)pirrolidina-2-carboxílico 138.	119
Síntesis de (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-acetoxi-2-alilpirrolidina-1-carboxilato de metilo 139.	120

Síntesis de (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-alil-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de metilo 140.	121
Síntesis de (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-2-cinamil-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de metilo 149.	122
Síntesis de (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-hidroxi-2-((<i>E</i>)-undec-2-en-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de metilo 154.	122
Síntesis de (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-hidroxi-2-propilpirrolidina-1-carboxilato de metilo 141.	123
Síntesis de (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-hidroxi-2-(3-fenilpropil)pirrolidina-1-carboxilato de metilo 151.	124
Síntesis de (2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-hidroxi-2-undecilpirrolidina-1-carboxilato de metilo 155.	124
Síntesis de ácido (<i>R</i>)-3-((metoxicarbonil)amino)hexanoico 143.	125
Síntesis de ácido (<i>R</i>)-3-((metoxicarbonil)amino)-6-fenilhexanoico 153.	126
Síntesis de ácido (<i>R</i>)-3-((metoxicarbonil)amino)tetradecanoico 157.	126
Síntesis de (<i>S</i>)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((<i>R</i>)-3-((metoxicarbonil)amino)hexanamido)pentanoato de metilo 167a.	127
Síntesis de (<i>R</i>)-3-((metoxicarbonil)amino)hexanoil)-L-triptófano de metilo 167b.	128
Síntesis de metil ((<i>R</i>)-3-((metoxicarbonil)amino)hexanoil)-L-histidinato 167c.	129
Síntesis de pentanoato de metilo de (<i>S</i>)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((<i>R</i>)-3-((metoxicarbonil)amino)-6-fenilhexanamido 168a.	129
Síntesis de pentanoato de metilo (<i>S</i>)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((<i>R</i>)-3-((metoxicarbonil)amino)tetradecanamido) 169a.	130
Síntesis de (<i>R</i>)-3-((metoxicarbonil)amino)tetradecanoil)-L-triptófano metílico 169b.	131
Síntesis de metil ((<i>R</i>)-3-((metoxicarbonil)amino)tetradecanoil)-L-histidinato 169c.	132
Síntesis de ácido (<i>S</i>)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((<i>R</i>)-3-((metoxicarbonil)amino)-hexanamido)-pentanoico 170a.	133
Síntesis de ((<i>R</i>)-3-((metoxicarbonil)amino)hexanoil)-L-triptófano 170b.	133
Síntesis de ((<i>R</i>)-3-((metoxicarbonil)amino)hexanoil)-L-histidina 170c.	134
Síntesis del ácido (<i>S</i>)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((<i>R</i>)-3-((metoxicarbonil)amino)-6-fenilhexanamido)pentanoico 171a.	135
Síntesis de ((<i>R</i>)-3-((metoxicarbonil)amino)-6-fenilhexanoil)-L-triptófano 171b.	135
Síntesis de ((<i>R</i>)-3-((metoxicarbonil)amino)-6-fenilhexanoil)-L-histidina 171c.	136
Síntesis de ácido (<i>S</i>)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((<i>R</i>)-3-((metoxicarbonil)amino)tetradecanamido)pentanoico 172a.	137
Síntesis de ((<i>R</i>)-3-((metoxicarbonil)amino)tetradecanoil)-L-triptófano 172b.	138
Síntesis de ((<i>R</i>)-3-((metoxicarbonil)amino)tetradecanoil)-L-histidina 172c.	138
Síntesis de ácido (<i>S</i>)-5-amino-2-((<i>R</i>)-3-((metoxicarbonil)amino)hexanamido)pentanoico 173a.	139

Síntesis de ((<i>R</i>)-3-((metoxicarbonil)amino)tetradecanoil)-L-histidina 173b.	140
Síntesis de ((<i>R</i>)-3-((metoxicarbonil)amino)tetradecanoil)-L-histidina 173c.	140
Índice de espectros de RMN (Capítulo I)	142
Anexo (Capítulo I)	145
Índice de espectros de RMN (Capítulo II)	176
Anexo (Capítulo II)	179
Votos aprobatorios	210
Artículo publicado	210

Abreviaturas

$\text{CH}_2=\text{C}(\text{OTMS})\text{Ph}$	1-fenil-1-trimetilsiloxietileno
HOBT	1-hidroxibenzotriazol
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo
DMAP	4-dimetilaminopiridina
AcOEt	Acetato de etilo
MeCN	Acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
APTS	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
TFA	Ácido trifluoroacético
AlilTMS	Aliltrimetilsilano
AC ₂ O	Anhidrido acético
LiHMDS	Bis (trimetilsilil) amiduro de litio
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
EDC	Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

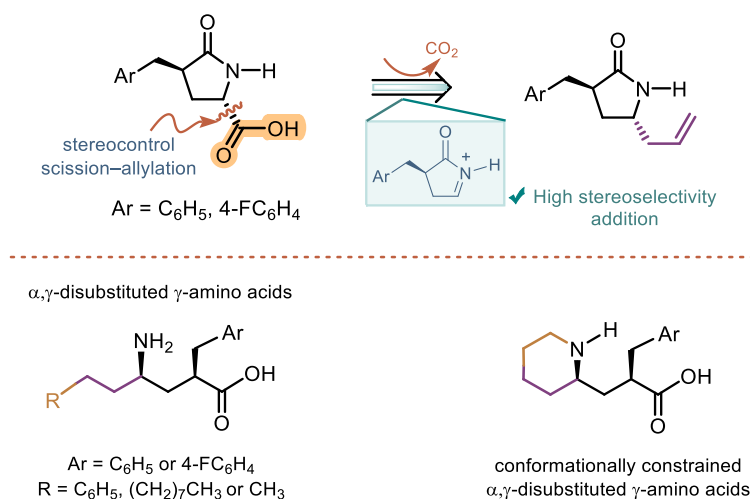
Cbz-Cl	Cloroformiato de bencilo
<i>i</i> -bu-COOCl	Cloroformiato de isobutilo
MeOCOC	Cloroformiato de metilo
TMSCl	Clorotrimetilsilano
TsCl	Cloruro de tosilo
DMP	Dess-Martin peryodinano
DIB	Diacetato de yodobenceno
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
PDC	Dicromato de piridinio
LDA	Diisopropilamiduro de litio
BF ₃ OEt ₂	Eterato de trifluoruro de boro
P(OEt) ₃	Fosfito de trietilo
P(OMe) ₃	Fosfito de trimetilo
HBTU	Hexafluorofosfato de <i>N</i> -(<i>O</i>)-benzotriazol- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
Hex	Hexano

AcOI	Hipoyodito de acetilo
MeOH	Metanol
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
NMM	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
PAM	Péptidos antimicrobianos catiónicos
Py	Piridina
RAM	Resistencia antimicrobiana
SNC	Sistema Nervioso Central
<i>tert</i> -BuSH	<i>terc</i> -butil mercaptano
THF	Tetrahidrofurano
TBAF	<i>Tetra</i> -n-butilamonio
PhMe	Tolueno
NaBH(OAc) ₃	Triacetoxiborohidruro de sodio
Et ₃ N	Trietilamina
BEt ₃	Trietilborano

Resumen

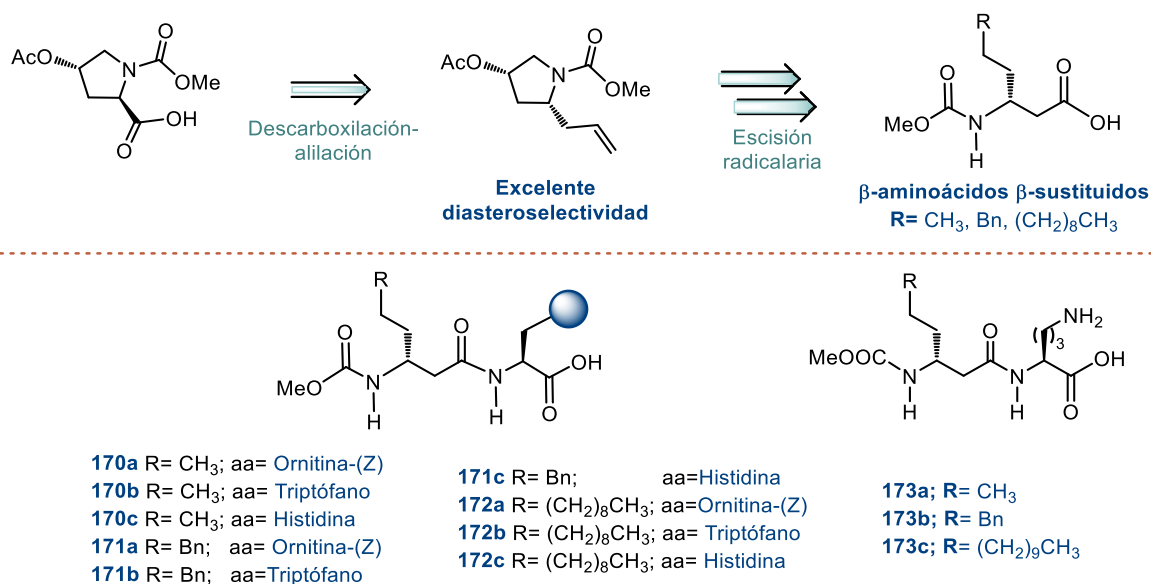
En esta tesis se describen dos rutas de síntesis para la obtención de moléculas de interés químico y biológico a través de procesos secuenciales. Los cuales permitieron preparar moléculas con una importante variedad estructural, en general, las reacciones transcurrieron con buenos a excelentes rendimientos químicos, además de que las reacciones transcurrieron con excelentes diastereoselectividades.

En el capítulo 1 se aborda la síntesis de 7 γ -aminoácidos α,γ -disustituidos donde se inicia del ácido L-pirolglutámico generando una biblioteca de aminoácidos donde el paso clave es un proceso secuencial de descarboxilación radicalaria oxidativa-adición de C-nucleófilos, en dicho proceso, la reacción transcurre mediante un estado de transición de *N*-aciliminio, el producto alilado se obtuvo con una excelente diastereoselectividad. Además, un proceso de metátesis de cierre de anillo permitió la preparación de un novedoso γ -aminoácido conformacionalmente restringido.



Por otro lado, en el capítulo 2 (Esquema 2) se explora la síntesis de una biblioteca de 12 α,β -dipéptidos, al igual que en el capítulo 1, la obtención de los dipéptidos se centra en un proceso secuencial de descarboxilación radicalaria oxidativa-adición de C-nucleófilos, lo que permitió la obtención del producto alilado con buen rendimiento químico y una excelente diastereoselectividad, a continuación, la ruta de síntesis conlleva una reacción dominada de escisión radicalaria oxidativa permitiendo la obtención una serie de β -aminoácidos β -sustituidos con una

importante variabilidad estructural, los cuales, fueron acoplados a distintos α -aminoácidos generados dipéptidos con destacables rendimientos químicos.

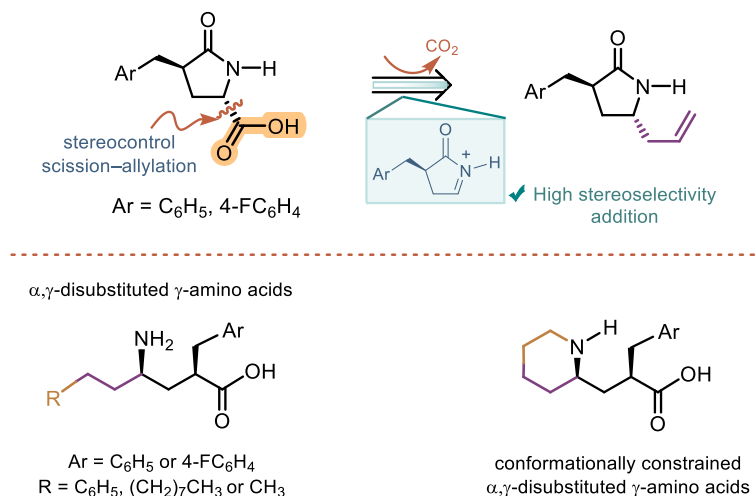


Los α,β -dipéptidos sintetizados poseen características estructurales importantes (cargas catiónicas y cadenas lipofílicas) que les confieren una alta probabilidad de actuar sobre membranas microbianas, los resultados preliminares de uno de los α,β -dipéptidos mostró una actividad bactericida en la cepa multirresistente *S. aureus* ATCC, mostrando una reducción de >99% en la viabilidad bacteriana a concentraciones inferiores a 100 $\mu\text{g/mL}$. Así como una importante inhibición de la formación de biofilm en la cepa *S. aureus* ATCC, encontrando que a concentraciones de 100 $\mu\text{g/mL}$. la mayoría de los α,β -dipéptidos analizados mostraron un efecto inhibitorio en comparación con la gentamicina.

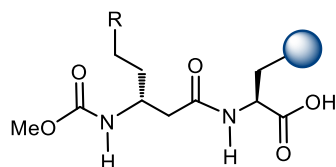
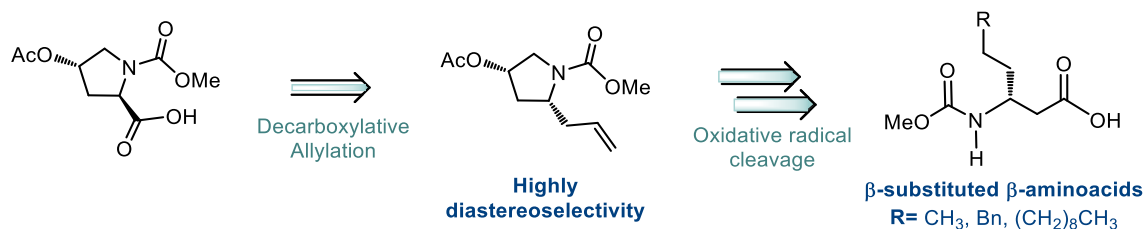
Summary

In this thesis, two synthetic routes for obtaining molecules of chemical and biological interest through sequential processes are described. These allowed the preparation of molecules with significant structural variety. In general, the reactions proceeded with good to excellent chemical yields, and also the reactions proceeded with excellent diastereoselectivities.

In Chapter 1, the synthesis of seven α,γ -disubstituted γ -amino acids is described, starting from L-pyroglutamic acid, generating a library of amino acids where the key step is a sequential process of oxidative radical decarboxylation-*C*-nucleophile addition. In this process, the reaction proceeds through an *N*-acyliminium transition state, and the allylated product was obtained with excellent diastereoselectivity. Additionally, a ring-closing metathesis process allowed the preparation of a novel conformationally constrained γ -amino acid.



On the other hand, in Chapter 2, the synthesis of a library of twelve α,β -dipeptides is explored. As in Chapter 1, the obtaining of the dipeptides is centered on a sequential process of oxidative radical decarboxylation-*C*-nucleophile addition, which allowed the obtention of the allylated product with good chemical yield and excellent diastereoselectivity. Next, the synthetic route involves a domino reaction of oxidative radical scission, allowing the obtention of a series of β -substituted β -amino acids with significant structural variability, which were then coupled to different α -amino acids, generating dipeptides with remarkable chemical yields.



170a $R = \text{CH}_3$; aa= Ornitina-(Z)

170b $R = \text{CH}_3$; aa= Triptófano

170c $R = \text{CH}_3$; aa= Histidina

171a $R = \text{Bn}$; aa= Ornitina-(Z)

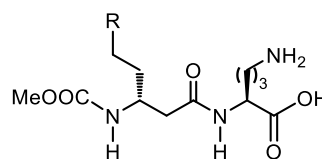
171b $R = \text{Bn}$; aa=Triptófano

171c $R = \text{Bn}$; aa=Histidina

172a $R = (\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$; aa=Ornitina-(Z)

172b $R = (\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$; aa= Triptófano

172c $R = (\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$; aa= Histidina



173a; $R = \text{CH}_3$

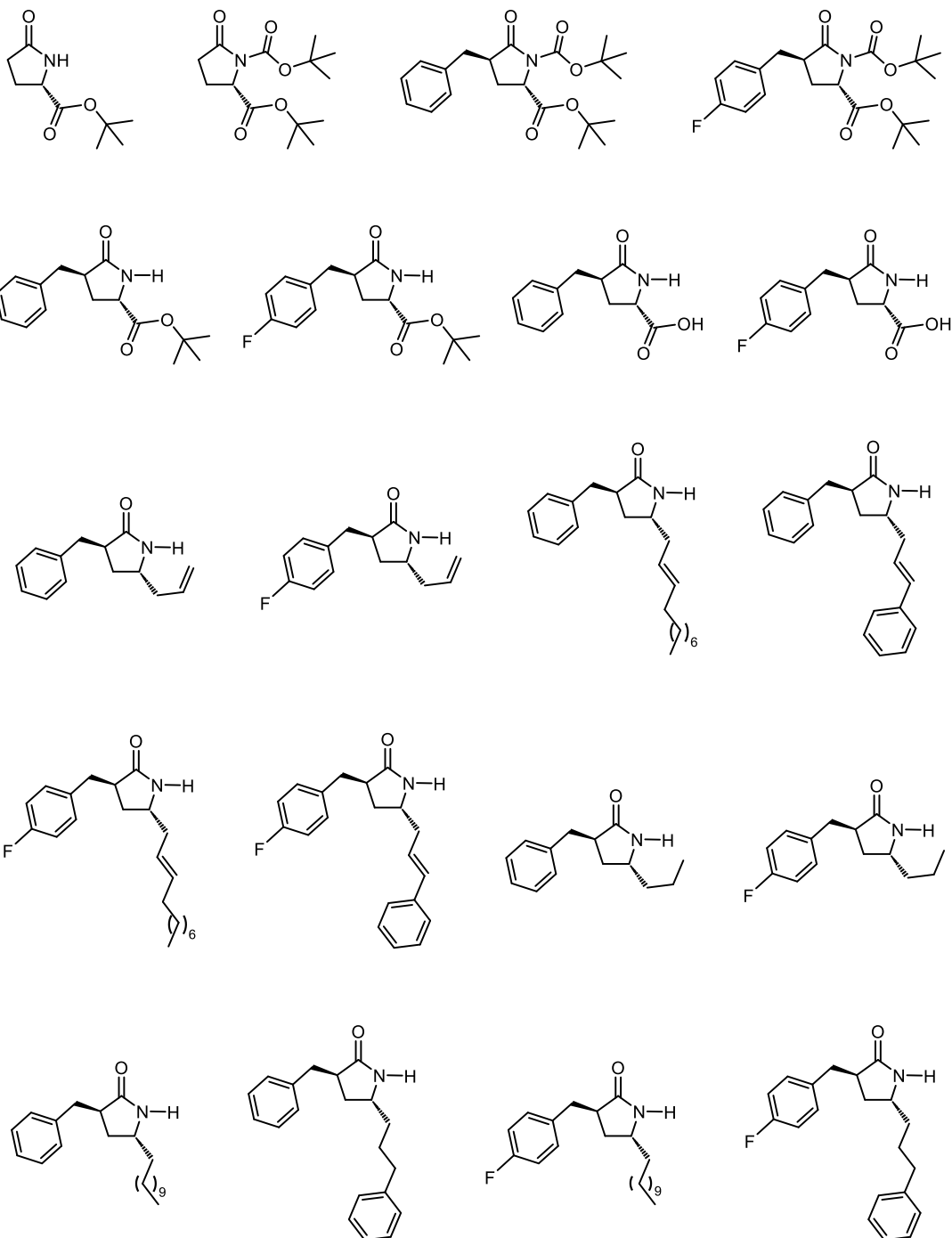
173b; $R = \text{Bn}$

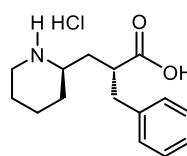
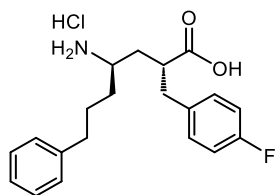
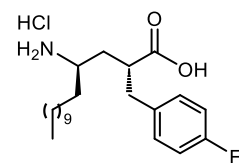
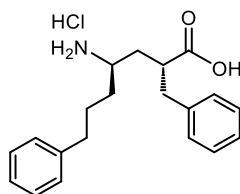
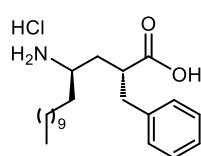
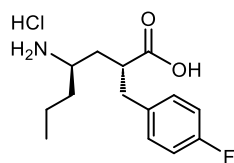
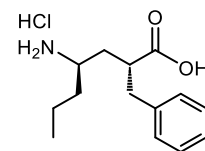
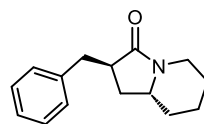
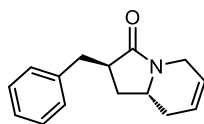
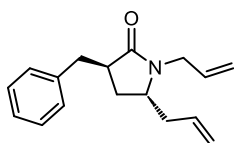
173c; $R = (\text{CH}_2)_9\text{CH}_3$

The synthesized α,β -dipeptides possess important structural characteristics (cationic charges and lipophilic chains) that give them a high probability of acting on microbial membranes. The preliminary results of one of the α,β -dipeptides showed bactericidal activity against the multidrug-resistant strain *S. aureus* ATCC, showing a reduction of >99% in bacterial viability at concentrations below 100 $\mu\text{g/mL}$. As well as significant inhibition of biofilm formation in the *S. aureus* ATCC strain, finding that at concentrations of 100 $\mu\text{g/mL}$, most of the α,β -dipeptides analyzed showed an inhibitory effect compared to gentamicin.

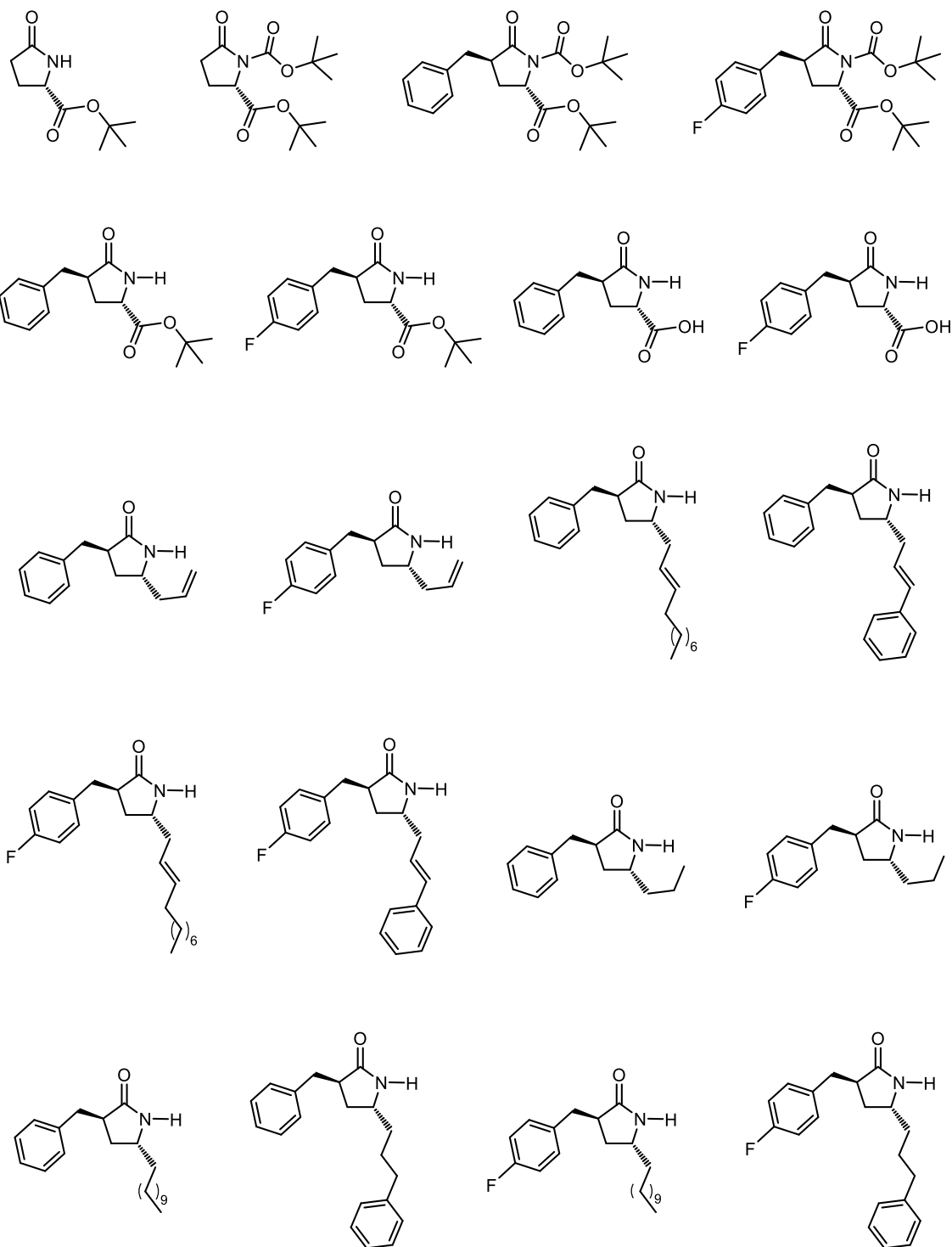
Índice de compuestos

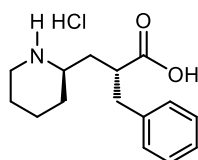
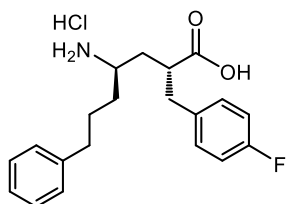
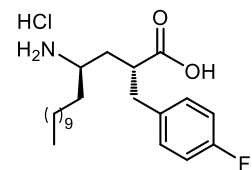
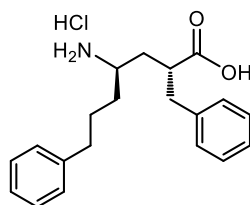
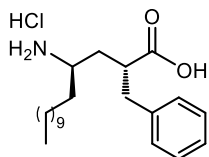
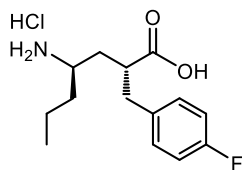
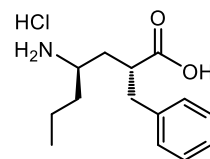
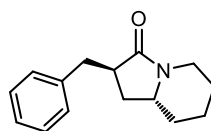
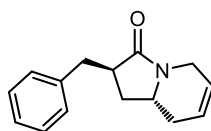
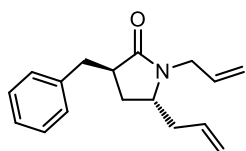
Capítulo I





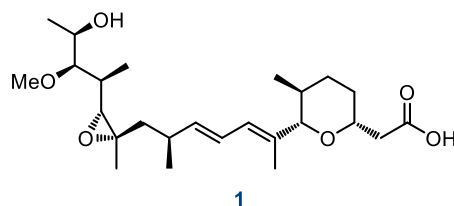
Capítulo II





Introducción

Uno de los principales desafíos de la síntesis orgánica moderna es la preparación de moléculas con un alto grado de complejidad estructural. Un ejemplo representativo es la síntesis de herboxidieno/GEX 1^a (**Esquema 1**) un potente agente citotóxico que ha mostrado ser eficaz frente a diferentes líneas celulares tumorales humanas, cuya estructura contiene nueve centros estereogénicos, lo que implica 16 pasos de reacción para su síntesis total.¹ De manera aún más notable, la palitoxina², constituye uno de los productos naturales más complejos conocidos, al presentar 64 centros estereogénicos en su estructura. Estos ejemplos ilustran la dificultad inherente a la síntesis de moléculas complejas y ponen de manifiesto la necesidad de desarrollar metodologías más eficientes para su preparación.



Esquema 1. Estructura química del herboxidieno/GEX 1^a.

Ante este panorama, la química moderna se conceptualiza cada vez más desde una perspectiva de la química verde, la cual promueve el desarrollo de procesos químicos amigables con el medio ambiente para la preparación de compuestos. Este enfoque se centra en el desarrollo de metodologías sintéticas que disminuyan el número de pasos de reacción, el consumo energético y la generación de residuos. De acuerdo con el reporte de energías renovables correspondiente al año 2021, cerca del 34% de la energía consumida a nivel mundial corresponde al área industrial, siendo la industria química y la del hierro las de mayor demanda energética. En términos de emisiones de CO₂, tan solo en 2023 se registró una emisión global de 9.37 gigatoneladas de este gas, donde nuevamente la industria química y la del hierro destacaron por ser las que presentaron mayores emisiones de CO₂, representando cerca del 71%. Considerando que la industria química es la responsable de un gran porcentaje de contaminación global, resulta

¹ Zhang, Y.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3141–3143.

² (a) Kishi, Y. *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65, 771–77; (b) Suh, E. M.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11205–11206.

imprescindible replantear el diseño de los métodos de síntesis. En este contexto, es fundamental desarrollar métodos químicos más eficientes y sostenibles que puedan ser transferidos a procesos de producción a gran escala, procurando disminuir su impacto ambiental, y sus efectos sobre la salud humana, animal y en los sistemas agrícolas.³

Entre las estrategias que han contribuido significativamente al cumplimiento de estos objetivos, destacan los *procesos dominó* y *procesos secuenciales*. Estas metodologías permiten realizar diferentes transformaciones químicas de manera consecutiva en un mismo sistema de reacción, evitando el aislamiento y purificación de los intermediarios. Como consecuencia, se logra una reducción considerable de reactivos, tiempo de operación, disolventes y energía, lo que convierte a esta estrategia particularmente atractiva desde la perspectiva de la química verde.⁴

Los **procesos dominó** se caracterizan por la formación sucesiva de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo, sin necesidad de aislar los intermediarios y *sin modificar las condiciones de reacción*. Por su parte, en los **procesos secuenciales** *sí es necesario modificar las condiciones de reacción*, por ejemplo, cambiando la temperatura o añadiendo un nuevo reactivo para que la reacción tenga lugar (**Esquema 2**). Ambos procesos, han permitido preparar una gran variedad de productos de interés químico y farmacéutico, esto, a través de rutas más cortas, eficaces y amigables con el medio ambiente que aquellas empleadas con los métodos convencionales.⁵

³ (a) REN21. Renewables 2024 Global Status Report Collection, Renewables in Energy Demand. 2024. Disponible en línea: https://www.ren21.net/gsr2024/modules/energy_demand/01_renewables_in_in-dustry/#top (acceso el 26 de enero de 2026); (b) Fiorentino, G. *Energies* **2025**, *18*, 5532–5537.

⁴ Marotta, E.; Righi, P.; Rosini, G. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1041–1044.

⁵ (a) Tietze, L. F.; Brasche, G.; Gericke, K. *Domino reactions in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2006; (b) Enders, D.; Grondal, C.; Hüttl, M.R.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570–1581; (c) Nicolaou, K. C.; Edmons, D. J.; Bulger, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134–7186; (d) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1619–1665 (Part A) y *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2143–2173 (Part B); (e) Guo, H. C.; Ma, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 354–366. (f) Wasilke, J. C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001–1020.

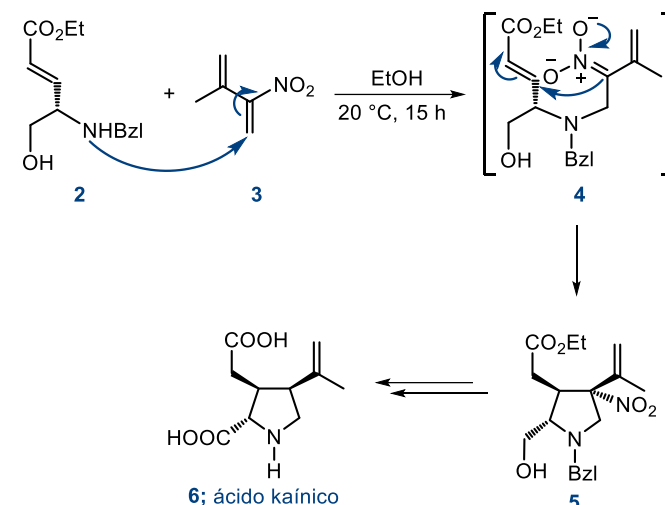


Esquema 2. Representación gráfica de los procesos secuenciales y dominó.

Un ejemplo representativo de un *proceso dominó* es la síntesis del ácido kaínico (**Esquema 3**), en el cual, el paso clave es una reacción tipo Michael que conduce a la formación de *N*-heterociclos. Inicialmente, el γ -aminoéster α,β -insaturado **2** reaccionó con el nitrobutadieno **3** en etanol como disolvente, proporcionando el derivado de pirrolidina **5** con un rendimiento químico cuantitativo. Por último, la transferencia de un hidruro y la desprotección de los diferentes grupos funcionales proporcionó el ácido kaínico **6**.⁶ La formación del derivado de pirrolidina **5** tiene lugar mediante una secuencia de transformaciones consecutivas que ocurren sin aislamiento de intermediarios ni modificación de las condiciones de reacción, por lo que este proceso se clasifica como una reacción dominó de tipo aniónico, de acuerdo con la clasificación propuesta por Tietze y Beifuss⁷. Además de las reacciones dominó aniónicas, estas transformaciones pueden clasificarse según la naturaleza de la especie que inicia la secuencia, distinguiéndose procesos catiónicos, **radicalarios**, pericíclicos, fotoquímicamente inducidos, catalizados por metales de transición o promovidos por procesos de oxidación-reducción.

⁶ Barco, A.; Benetti, S.; Pollini, G. P.; Spalluto, G.; Zanirato, V. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 6, 390–391.

⁷ Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, 32, 131–163.



Esquema 3. Proceso dominó para la síntesis del ácido kaínico.

Los procesos secuenciales o dominó mediados por radicales comenzaron a desarrollarse de manera significativa a partir de la década de 1980, y desde entonces, se han descrito numerosos trabajos de su aplicación en química orgánica, médica y para el desarrollo de materiales. El interés de estas transformaciones radica en las características particulares de los radicales libres, ya que en muchas reacciones transcurren bajo condiciones suaves y en muchos casos, neutras. Además, estas especies suelen ser menos susceptibles al impedimento estérico, y presentar menos dependencia a los efectos del disolvente en comparación con otras especies reactivas. Asimismo, su capacidad para reaccionar tanto con sustratos ricos como pobres en electrones amplía considerablemente su utilidad en la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo.

En términos generales, los radicales se generan por la ruptura homolítica de un enlace químico, proceso que puede ser promovido por calentamiento, irradiación fotoquímica o por procesos de oxido-reducción.⁸ Tradicionalmente, la generación de radicales libres ha requerido el empleo de iniciadores radicalarios, muchos de los cuales contienen metales pesados como plomo,⁹ mercurio¹⁰ o estaño.¹¹ Sin embargo, el principal problema de estos iniciadores de radicales es

⁸ (a) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 557–576; (b) Studer, A.; Curran, D. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 55, 58–102.

⁹ Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1811–1812.

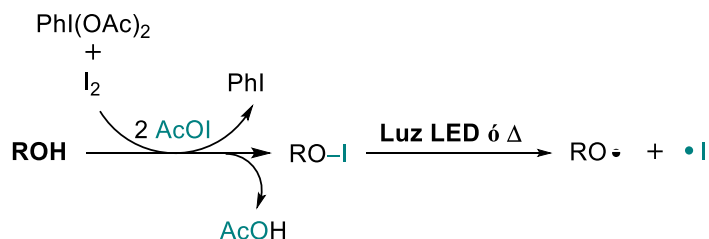
¹⁰ Barluenga, J.; Yus, M. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 487–509.

¹¹ Boger, D. L.; Mathvink, R. J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1429–1443.

su alta toxicidad. Este inconveniente resalta la necesidad de desarrollar nuevas estrategias sintéticas que permitan la obtención de radicales libres a través de métodos más seguros y sostenibles.

En este contexto, los compuestos de yodo hipervalente han emergido como una alternativa particularmente atractiva para la generación de especies radicalarias. Estos reactivos destacan por su baja toxicidad, disponibilidad comercial, facilidad de manipulación y capacidad para operar bajo condiciones suaves de reacción.¹² Entre ellos, la combinación de (diacetoxi)yodobenceno (DIB) y yodo molecular (I_2) ha demostrado ser especialmente eficiente para la generación *in situ* de hipoyoditos, intermediarios clave en la formación de radicales alcoxilo.

Como se puede observar en el **esquema 4**, la reacción entre el DIB y I_2 produce yodo benceno y dos moléculas de hipoyodito de acetilo (AcOI), este último, reacciona con el alcohol (ROH), generando un hipoyodito de alquilo (RO-I) y ácido acético (AcOH). Debido a la baja energía de disociación del enlace O-I, estos intermediarios sufren fácilmente una ruptura homolítica bajo irradiación de luz visible o calentamiento moderado, generando especies radicalarias altamente reactivas que pueden participar en procesos dominó y secuenciales de gran utilidad sintética.

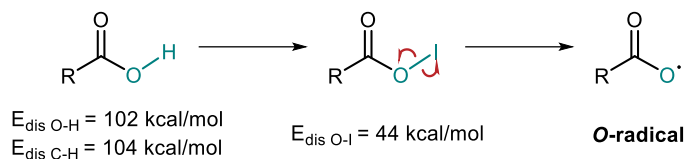


Esquema 4. Método general para la generación de O-radicales a partir de hipoyoditos de alquilo.

La energía de disociación de los enlaces O-H y C-H es de 102 y 104 kcal/mol, respectivamente, lo que representa una barrera energética alta que dificulta su ruptura bajo condiciones normales de reacción. Para superar esta limitación, es necesario transformar estos enlaces a otros que presenten menos energía de disociación, y de esta manera facilitar su ruptura. En este sentido, el enlace O-I el cual proviene del hipoyodito de alquilo o acetilo, posee una energía de

¹² (a) Kita, Y.; Takada, T.; Tohma, H. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 627–630; (b) Varvoglis, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 1179–1255.

disociación de alrededor de 44 kcal/mol¹³ (**Esquema 5**). Debido a esta energía, el enlace se puede romper con facilidad mediante condiciones térmicas suaves o irradiación de luz visible, lo que permite el desarrollo de transformaciones químicas más eficientes.

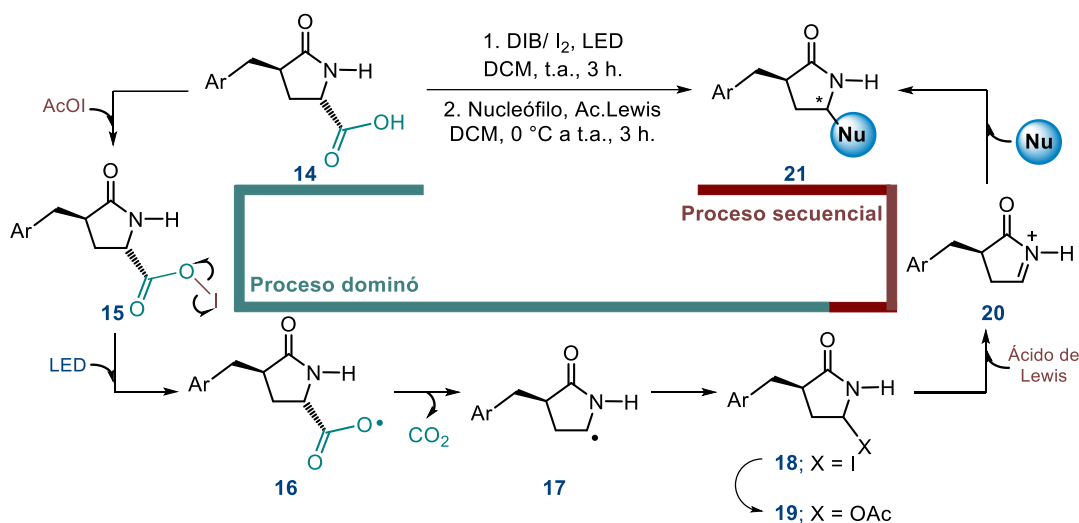


Esquema 5. Energías requeridas para disociar el enlace.

Considerando la importancia de los procesos secuenciales y dominó en síntesis orgánica, así como, la eficiencia para la generación de O-radicales a través de hipoyoditos, en este proyecto se aborda la síntesis de γ -aminoácidos α,γ -disustituidos y de α,β -dipeptidos a través de procesos secuenciales.

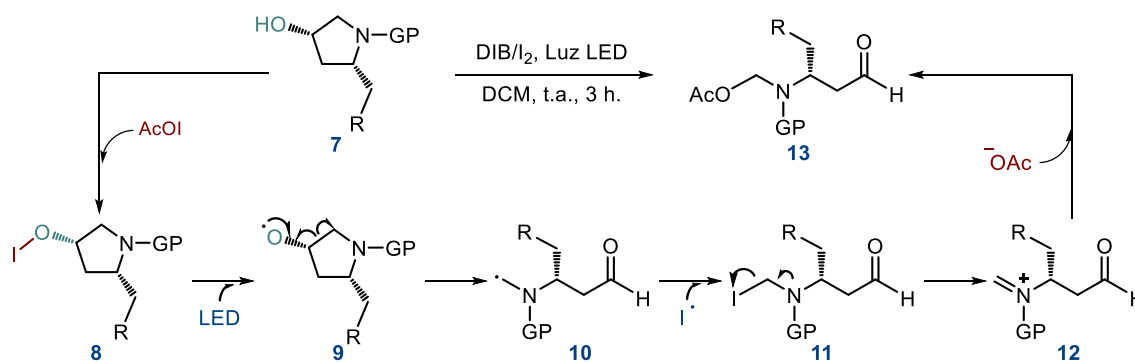
Para la síntesis de los γ -aminoácidos α,γ -disustituidos se emplea un proceso de tipo secuencial iniciado por una secuencia dominó. La reacción comienza cuando el ácido carboxílico **14** reacciona con AcOI, generando el hipoyodito de acetilo **15**. Posteriormente, bajo irradiación de luz LED blanca, este compuesto produce el radical **16**, que experimenta una descarboxilación para dar lugar al C-radical **17**. La captura de esta especie por radicales de yodo conduce a la formación a la correspondiente α -yodoamida. A continuación, la extrusión de yoduro genera el ion *N*-aciliminio **20**, el cual es atrapado por los grupos O-acetilos del medio proporcionando el intermediario **19** (**Esquema 6**). Hasta esta etapa, la reacción corresponde a un proceso dominó, ya que las reacciones ocurren consecutivamente sin modificar las condiciones de reacción. Sin embargo, en una etapa adicional se añade un ácido de Lewis promoviendo la formación del ion *N*-aciliminio **20**. Esta especie puede ser atrapada por distintos nucleófilos para dar lugar a las correspondientes lactamas **21**. Por lo tanto, la necesidad de modificar las condiciones de reacción convierte a la transformación global en un proceso secuencial que incorpora una etapa dominó como evento inicial.

¹³ Darwent, B. de B. *Bond dissociation energies in simple molecules*; University of California Libraries: California, 1970.



Esquema 6. Mecanismo general del proceso secuencial.

Po otro lado, para la preparación de los α,β -dipéptidos se propone que el hipoyodito de acetilo, generado *in situ* a partir de la mezcla de DIB/I₂, reacciona inicialmente con el enlace O-H del alcohol **7**, formando el correspondiente hipoyodito de alquilo **8**, que bajo irradiación de luz LED este intermediario sufre una ruptura homolítica del enlace O-H, formando el correspondiente O-radical **9**. A continuación, esta especie sufre una β -fragmentación mediante la escisión homolítica del enlace C-C, dando lugar al C-radical **10**. La captura del dicho radical por yodo radical presente en el medio conduce a la formación de la yodoamina **11**. Finalmente, este intermediario electrofílico es atrapado por los iones acetato presentes en el medio de reacción para producir el aldehído **13** (**Esquema 7**).



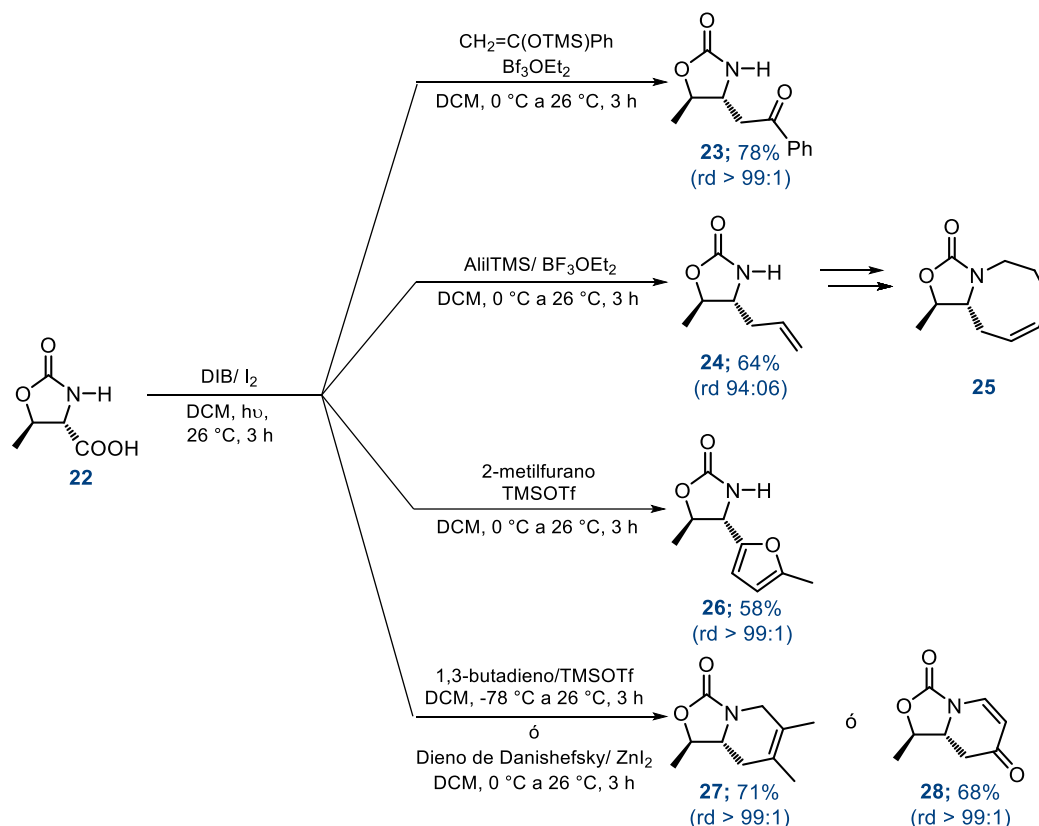
Esquema 7. Mecanismo general del proceso dominó.

La secuencia descrita constituye un proceso dominó de naturaleza radicalaria, ya que todas las transformaciones tienen lugar de manera consecutiva sin necesidad de aislar intermediarios ni modificar las condiciones de reacción.

En conjunto, tanto los procesos dominó como secuenciales desarrollados en este trabajo permitieron la obtención de una gran variedad de γ -aminoácidos α,γ -disustituidos y de α,β -dipéptidos con alta pureza óptica, compuestos que representan motivos estructurales de gran interés en química orgánica y farmacéutica.

Antecedentes

Los procesos secuenciales y los dominós mediados por radicales, generados a partir de hipoyoditos de alquilo han despertado un interés considerable en síntesis orgánica. Como se discutió en la introducción general, estas metodologías presentan diversas ventajas, entre las que destacan la facilidad para generar especies radicalarias bajo condiciones suaves de reacción, el empleo de reactivos económicos, de baja toxicidad y con un reducido impacto ambiental. Además, estos procesos permiten la construcción eficiente de moléculas estructuralmente complejas a través de secuencias de reacción que minimizan el número de etapas experimentales.



Esquema 8. Descarboxilación radicalaria-adición de C-nucleófilos.

Otra característica relevante de estas transformaciones es su capacidad para generar diversidad molecular, lo que facilita la preparación de bibliotecas de compuestos con potencial interés químico, biológico y farmacéutico. En este contexto, Boto y Romero-Estudillo reportaron la

síntesis de 1,2-aminoalcoholes quirales a partir de un derivado de treonina mediante un proceso secuencial iniciado por una reacción dominó (**Esquema 8**).¹⁴

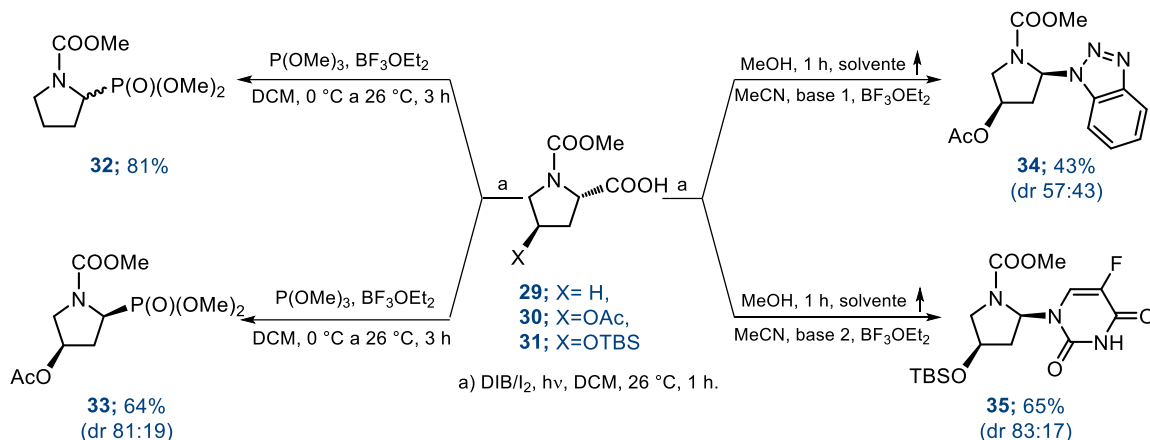
El estudio comenzó con un proceso de descarboxilación radicalaria oxidativa-adición de C-nucleófilos. En esta reacción, el derivado de ácido **22** se trató con 2 equivalentes de DIB y 0.5 equivalentes de I₂, bajo irradiación de luz visible. Posteriormente, la mezcla se enfrió a 0 °C y se hizo reaccionar con 1-fenil-1-trimetilsiloxietileno generando la cetona **23** con un 78% de rendimiento químico y una excelente relación diastereomérica (>99:1). Los autores demostraron la versatilidad del método al usar diferentes nucleófilos. Por ejemplo, en otro experimento el sustrato **22** se hizo reaccionar bajo las mismas condiciones descritas previamente, usando aliltrimetilsilano como nucleófilo. Bajo estas condiciones se logró aislar el derivado alilado **24** con 64% de rendimiento químico y una relación diastereoisomérica de 96:04. Además, se demostró que este proceso secuencial procede en presencia de nucleófilos aromáticos. Así, cuando se utilizó como nucleófilo el 2-metilfurano, se obtuvo el producto de adición **26** con un 58% de rendimiento químico una relación diastereoisomérica de >99:1. Adicionalmente, se estudió la obtención de bicíclos a través de una reacción aza-Diels-Alder. En este sentido, al usar el 1,3-dimetilbutadieno y el dieno de Danishefsky, se obtuvieron los aductos **27** y **28** con rendimientos químicos del 71 y 68%, respectivamente y excelentes diastereoselectividades. Por otro lado, también se estudió la transformación del producto de descarboxilación-adición **24** en el biciclo **25**. Para ello, el compuesto **24** se sometió a condiciones de N-alilación, seguida de una reacción de cierre de anillo mediante metátesis, empleando un catalizador de Grubbs, estas condiciones permitieron la obtención del derivado **25** con un buen rendimiento y alta pureza óptica (**Esquema 8**).

En otro ejemplo, Boto y colaboradores¹⁵ demostraron que es posible adicionar nucleófilos de fósforo (**Esquema 9**). Partiendo del derivado de prolina **29**, y bajo condiciones de descarboxilación radicalaria-adición de nucleófilos, usando una mezcla de DIB/I₂ y como nucleófilo fosfito de trimetilo (P(OMe₃)), lograron aislar el derivado de fosfoprolina **32** con un 81% de rendimiento.

¹⁴ Boto, A.; Romero-Estudillo, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3426–3429.

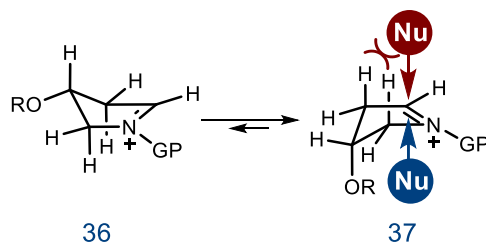
¹⁵ Boto, A.; Gallardo, J. A.; Hernández, R.; Saavedra, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7807–7811.

Este resultado puso de manifiesto la versatilidad de los iones *N*-aciliminio generados *in situ*, los cuales pueden ser atrapados eficientemente por nucleófilos de fósforo para dar acceso a α -aminofosfonatos cíclicos de interés sintético y biológico.



Esquema 9. Descarboxilación radicalaria-adición de *P*- y *N*-nucleófilos.

En este trabajo también se demostró que la adición de nucleófilos con distintos volúmenes genera diastereoselectividades diferentes. Este fenómeno se puede explicar con el efecto Woerpel,¹⁶ como se observa en el **esquema 10**, en el que el sustrato adopta una conformación preferida **36** estabilizada por interacciones electrostáticas con la carga positiva del *N*-aciliminio formado.



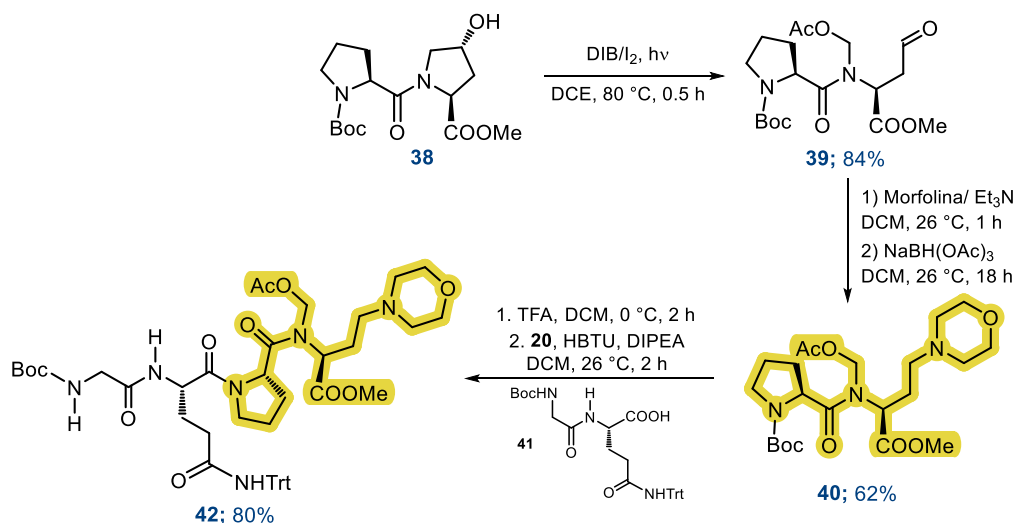
Esquema 10. Estado de transición del proceso de descarboxilación.

¹⁶ (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) Bongers, K. M.; Wennekes, T.; Filip-pov, D. V.; Lodder, G.; Van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3678–3688.

Cuando este intermediario reacciona con un nucleófilo de menor tamaño, la adición se da preferentemente por la cara *re* ya que evita la repulsión diaxial del sustrato. Esta adición altamente diastereoselectiva permite la formación del derivado de uracilo **35** con un 65% de rendimiento químico y una diastereoselectividad 83:17 (**Esquema 9**). En contraste, cuando se adicionó un nucleófilo más voluminoso como el derivado de benzotriazol, se observó una menor diastereoselectividad (57:43) y un rendimiento químico del 43%. Este resultado se atribuye al impedimento estérico generado en la cara *si*, debido a las interacciones entre el nucleófilo voluminoso y el grupo protector también voluminoso ubicado en el oxígeno. Estos resultados abren la puerta a explorar nucleófilos de distinta naturaleza, lo que permitirá ampliar la diversidad estructural a través de la aplicación de esta estrategia para la preparación de bibliotecas de compuestos.

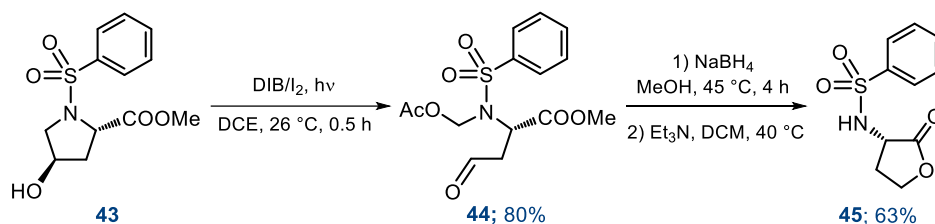
Hasta este punto se han descrito procesos secuenciales basados en una descarboxilación mediada por hipoyodito de acetilo y la posterior adición de nucleófilos de distinta naturaleza. Sin embargo, esta no son las únicas transformaciones radicalarias que han sido exploradas con esta estrategia. De hecho, en el grupo de investigación de Boto y colaboradores, se han desarrollado procesos dominó para la preparación de bibliotecas de compuestos biológicamente activos. Un ejemplo de esto es la síntesis del tetrapéptido **42** reportado recientemente.¹⁷ Partiendo de dipéptido **38** al hacerlo reaccionar bajo condiciones de escisión radicalaria oxidativa utilizando una mezcla de DIB y I₂, condujo a la formación del aldehído **39** con un 84% de rendimiento químico. A continuación, **139** se hizo reaccionar bajo condiciones aminación reductiva utilizando morfolina en presencia de trietilamina, y en un segundo paso NaBH(OAc)₃, generando el derivado **40** con un 62% de rendimiento químico. Por otra parte, bajo condiciones de acoplamiento se obtuvo el análogo estructural de la rigina **42**. Los estudios de actividad antifúngica de **42** demostraron que es un buen inhibidor del crecimiento sobre los hongos *A. alternata*(Fr.) Keissl. y *B. cinérea* Pers.

¹⁷ Porras, M.; Hernández, D.; Boto, A. *Int. J. Mol. Sci.* **2025**, 26, 1900–1928.



Esquema 11. Preparación de análogo estructural de rigina.

Por otra parte, este mismo proceso se ha aplicado para la preparación de otra clase de moléculas bioactivas.¹⁸ En este estudio, el derivado de hidroxiprolina **43** se trató bajo condiciones de escisión radicalaria oxidativa usando una mezcla de DIB/I₂, proporcionando el aldehído **44** con 80% de rendimiento químico. El tratamiento de **44** con borohidruro de sodio (NaBH₄) y Et₃N, proporcionó la lactona **45** con un 63% de rendimiento químico (**Esquema 12**).



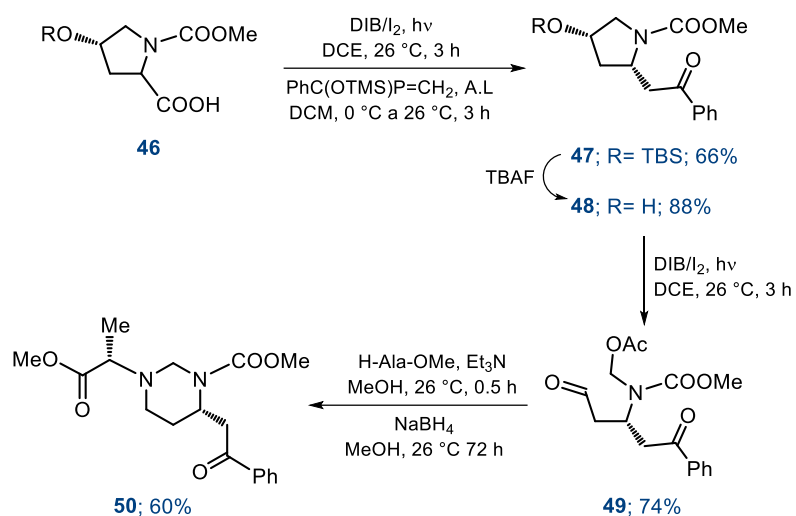
Esquema 12. Generación de la lactona **23** como potencial inhibidor de *quórum sensing*.

Los estudios biológicos demostraron que la lactona **45** presenta actividad como inhibidor de *quorum sensing*, un mecanismo de comunicación celular bacteriana cuya inhibición representa una de las estrategias más prometedoras para combatir la resistencia antimicrobiana.

Como se puede observar, tanto los procesos secuenciales de descarboxilación radicalaria oxidativa-adición de nucleófilos, como las reacciones dominó de escisión radicalaria oxidativa

¹⁸ Porras, M.; Hernández, D.; Boto, A. *Int. J. Mol. Sci.* **2025**, *26*, 1775–1805.

han permitido preparar bibliotecas de compuestos. Además, ambos procesos pueden ser aplicados sobre el mismo sustrato para crear una versatilidad estructural aún mayor. En este contexto, se reportó la síntesis de hidropirimidinas a través del uso de unidades “doblemente personalizables”.¹⁹ Para ello, el derivado de L-hidroxiprolina se hizo reaccionar bajo condiciones de descarboxilación radicalaria seguido de la adición de 1-fenil-1-trimetilsiloxietileno y la posterior remoción del grupo protector *O*-TBS permitió aislar la fenil cetona **48**, que bajo condiciones de escisión radicalaria oxidativa generó el aldehído **49** con un 74% de rendimiento químico. Finalmente, el aldehído **49** se sometió a condiciones de aminación reductiva usando como amina el éster metílico de alanina H-Ala-OMe y NaBH₄, lo que generó la dihidropiridina **50** con 60% de rendimiento químico y una alta pureza óptica (**Esquema 13**).



Esquema 13. Síntesis de hidropirimidinas a través de unidades “doblemente personalizables”.

En conjunto, estos antecedentes destacan la aplicación y el gran potencial de la química radicalaria como una estrategia sintética para la preparación de moléculas con diferentes funciones. En este contexto, el presente proyecto de investigación se plantea explorar la aplicación de la química de radicales para la preparación de β - y γ -aminoácidos, con el objetivo de desarrollar

¹⁹ Hernández, D.; Porras, M.; Boto, A. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 9910–9919.

metodologías sintéticas eficientes que permitan acceder a nuevas moléculas con potencial interés químico y farmacológico.

Capítulo I

Procesos secuenciales para la obtención de γ -aminoácidos α,γ -disustituidos con alta diastereoselectividad.

Introducción

La síntesis de γ -aminoácidos ha constituido, durante décadas, un área de gran interés en la síntesis orgánica²⁰ y en la química medicinal, debido a la relevancia química y biológica de esta clase compuestos. En particular, los γ -aminoácidos han encontrado importantes aplicaciones en el desarrollo de agentes terapéuticos destinados al tratamiento de enfermedades asociadas con el sistema nervioso central (SNC). Esto radica en que el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso es precisamente un γ -aminoácido conocido como GABA (ácido γ -aminobutírico), cuyas bajas concentraciones están relacionadas a múltiples trastornos neurológicos. Inicialmente, se consideró que la administración directa de GABA podría constituir una estrategia eficaz para corregir dichos desequilibrios; sin embargo, la alta hidrofiliidad de GABA, limita su capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica. Como consecuencia, se emprendió la búsqueda de análogos estructurales capaces de conservar la actividad biológica del GABA, pero con propiedades fisicoquímicas que favorecieran su transporte hacia el SNC. Estos esfuerzos condujeron al desarrollo de diversos fármacos de relevancia clínica, entre los que destacan la (S)-pregabalina²¹ (Lyrika®), (S)-vigabatrina²² (Sabril®), (R)-baclofeno²³ (Lioresal®), gabapentina²⁴ (Neurotin®) y mirogabalina.²⁵ La eficacia terapéutica de estos compuestos ha consolidado a los γ -aminoácidos como una familia de moléculas de gran interés para el diseño y desarrollo de nuevos agentes farmacológicos.

Una de las primeras síntesis realizadas para la obtención de γ -aminoácidos ópticamente puros surgió con el desarrollo de la (S)-pregabalina, la cual presenta una actividad biológica significativamente superior que su enantiómero R. La síntesis comienza con una reacción de alquilación mediante el tratamiento del compuesto **51** con diisopropilamiduro de litio (LDA) seguido de la adición de bromoacetato de bencilo, proporcionando el derivado **52** con un 53%

²⁰ (a) Ordoñez, M.; Cativela, C.; Romero-Estudillo I. *Tetrahedron Asymmetry* **2016**, 27, 999–1055; (b) Ordoñez, M.; Cativela, C. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, 18, 3–99.

²¹ (a) Silverman, R. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3500–3504; (b) Yuen, P.-w; Kanter, G. D.; Taylor, C. P.; Vartanian, M. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, 4, 823–826.

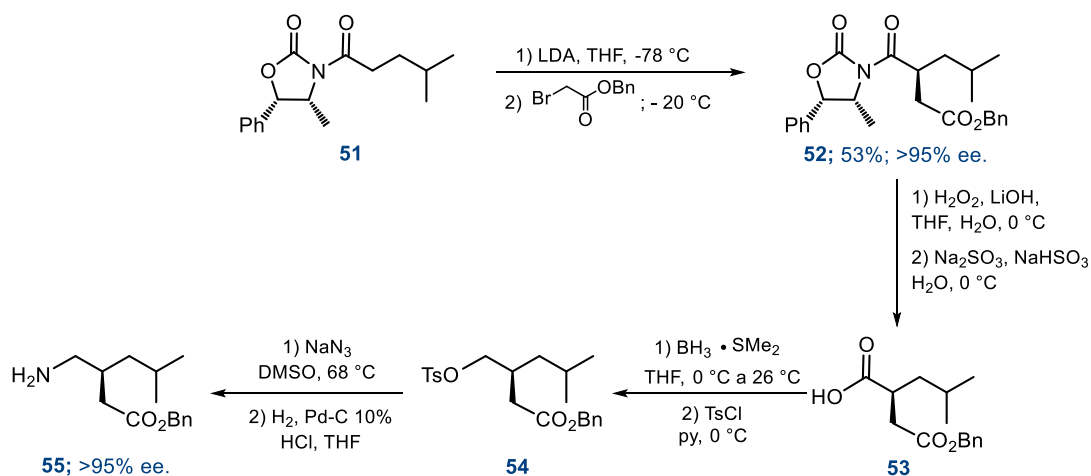
²² (a) Silverman, R. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3500–3504; (b) Lippert, B.; Metcalf, B. W.; Jung, M. J.; Casara, P. *Eur. J. Biochem.* **1977**, 74, 441–445.

²³ (a) Bowery, N. G.; Hill, D. R.; Hudson A. L.; Doble, A.; Middlemiss, D. N.; Shaw, J.; Turnbull, M. *Nature*, **1980**, 283, 92–94; (b) Sachais, B. A.; Logue, J. N.; Carey, M. S. *Arch. Neurol.* **1977**, 34, 422–428.

²⁴ (a) Alamry, K. A.; Katritzky, A. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 1479–1486; (b) McLean, M. J. *Epilepsia* **1995**, 36, S73–S86.

²⁵ Calandre, E. P.; Rico-Villademoros, F.; Slim, M. *Expert Rev. Neurother.* **2016**, 16, 1263–1277.

de rendimiento químico y un exceso enantiomérico (ee) del 95%. El siguiente paso, consistió en la remoción del auxiliar quiral mediante el uso de una mezcla de hidróxido de litio y peróxido de hidrógeno, seguido de una extracción reductiva con bisulfito de sodio generando el ácido **53**. En el siguiente paso, el ácido carboxílico **53** se redujo al alcohol usando sulfuro de dimetil borano (BH_3SMe_2), seguido de la protección de alcohol con cloruro de tosilato (TsCl) proporcionando el alcohol protegido **54**. Finalmente, el alcohol **54** se transformó a la azida mediante el tratamiento con azida de sodio (NaN_3) y la posterior reducción catalítica condujo a la (*S*)-pregabalina **55** (**Esquema 14**).



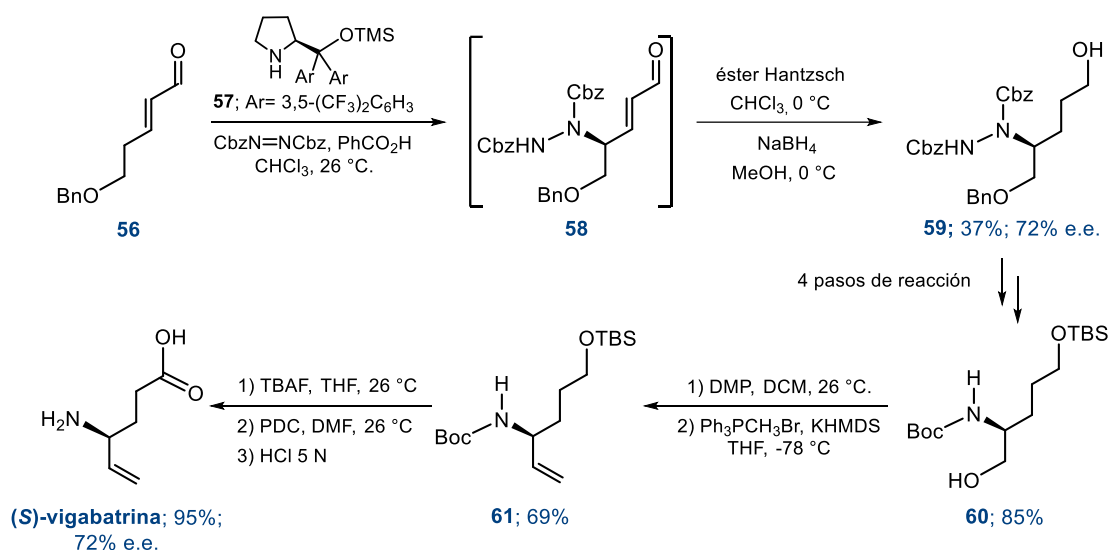
Esquema 14. Síntesis de (*S*)-pregabalina.

Como se puede observar, las moléculas previamente descritas comparten la característica estructural al ser γ -aminoácidos con sustituyentes en la posición β . No obstante, la posición del sustituyente no está exclusivamente relacionada a la actividad biológica. En este contexto se han desarrollado distintas estructuras con sustituyentes en diferentes posiciones lo que ha permitido descubrir nuevas moléculas biológicamente activas. Un ejemplo es la (*S*)-vigabatrina (Sabril®), el cual, es un γ -aminoácido γ -sustituido que actúa como inhibidor suicida sobre la enzima GABA-AT.²⁶ Una de sus síntesis más interesantes es la descrita por Brenner-Moyer y col.²⁷ El proceso comienza con una reacción en cascada catalizada por la adición de la amina **57** al aldehído **56**, generando el derivado α,β -insaturado **58** que por tratamiento con el éster

²⁶ Lippert, B.; Metcalf, B. W.; Jung, M. J.; Casara, P. *Eur. J. Biochem.* **1977**, 74, 441–445.

²⁷ Appayee, C.; Fraboni, A. J.; Brenner-Moyer, S. E. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8828–88347.

Hantzsch y borohidruro de sodio (NaBH_4) produjo el γ -amino alcohol **59** con un 37% de rendimiento químico y un ee del 72%. El compuesto **59** se trató bajo condiciones de protección y desprotección de grupos funcionales, permitiendo obtener el alcohol *O*-TBS protegido **60** con un 85% de rendimiento químico. La siguiente etapa de reacción consistió en una oxidación utilizando el reactivo de Dess-Martin peryodinano (DMP), dando lugar al aldehído intermediario que bajo condiciones de olefinación de Wittig, proporcionó el alqueno **61** con un 69% de rendimiento químico. La posterior remoción del grupo protector *O*-TBS, seguido de la oxidación del alcohol con dicromato de piridinio (PDC) y el subsecuente tratamiento con una disolución de HCl 5 N, proporcionó la (*S*)-vigabatrina con un 95% de rendimiento químico y un exceso enantiomérico de 72% (**Esquema 15**).



Esquema 15. Síntesis de (*S*)-vigabatrina.

Adicionalmente, se ha reportado la síntesis de una amplia variedad de γ -aminoácidos polisustituídos. Dentro de este grupo, los γ -aminoácidos α,γ -disustituídos han sido los menos explorados a pesar de su gran interés. Estas estructuras se encuentran presentes en diferentes compuestos biológicamente activos, incluyendo inhibidores de la recaptación de GABA²⁸ y como inhibidores del transportador de péptidos humano *hPepT1*²⁹. También, se ha demostrado

²⁸ (a) Breckenridge, R. J.; Nicholson, S. H.; Nicol, A. J.; Suckling, C. J. *Biochem. Pharmacol.* **1981**, 30, 3045–3049; (b) Nicholson, S. H.; Suckling, C. J.; Iversen, L. L. *J. Neurochem.* **1979**, 32, 249–252.

²⁹ Hubatsch, I.; Arvidsson, P. I.; Seebach, D.; Luthman, K.; Artursson, P. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 5238–5242.

que este tipo de estructuras son capaces de unirse a receptores humanos de somatostatina de manera submicromolar³⁰ y pueden incorporarse a pequeños péptidos híbridos con potencial actividad antimicrobiana.³¹

La relevancia de estas moléculas se ve reforzada por su presencia en productos naturales y compuestos de interés terapéutico. Por ejemplo, motivos estructurales derivados de γ -aminoácidos α,γ -disustituidos están presentes en derivados de péptidos naturales como tubulisina³² con capacidad de inhibición del crecimiento de células cancerígenas.

En conjunto, estas aplicaciones destacan el valor de los γ -aminoácidos α,γ -disustituidos como bloques de construcción privilegiadas para el diseño y desarrollo de moléculas bioactivas.

Dada la importancia de la tubulisina, diferentes métodos de síntesis se han descrito para su obtención. En un ejemplo, Wessjohann y col.³³ reportaron la síntesis total de tubulisina B y uno de los pasos de reacción más interesantes es la preparación del γ -aminoácido α,γ -disustituido **66** conocido como tubufenilalanina. La síntesis comenzó al tratar el β -amino alcohol **62** con el agente oxidante TEMPO, para proporcionar el aldehído intermediario que bajo condiciones de Wittig-Horner generando el γ -amino éster **63** con un 44% de rendimiento químico. A continuación, la hidrogenación catalítica de **63** mediante el tratamiento de Pd/C al 10% en atmósfera de hidrógeno dio lugar a los γ -amino ésteres α,γ -disustituidos **64** y **65** con un rendimiento global del 77% y una relación diastereoisomérica de 2.5:1. Finalmente, la hidrólisis

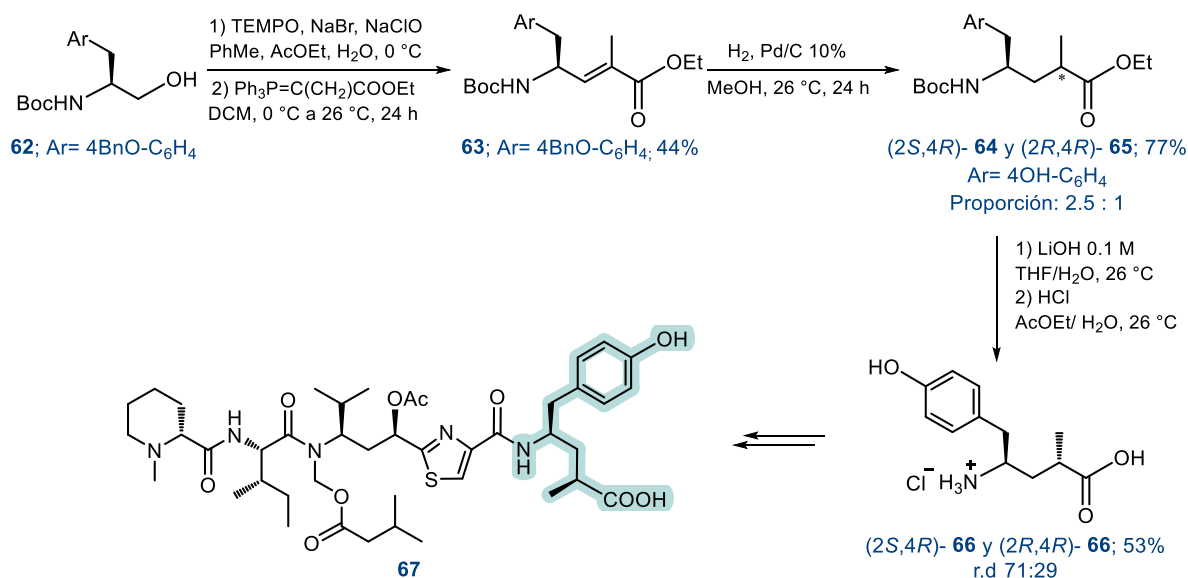
³⁰ Seebach, D.; Schaeffer, L.; Brenner, M.; Hoyer, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 7, 776–778.

³¹ Wani, N. A.; Singh, G.; Shankar, S.; Sharma, A.; Katoch, M.; Rai, R. *Peptides* **2017**, 97, 46–53.

³² (a) Nicolaou, K. C.; Pan, S.; Pulukuri, K. K.; Ye, Q.; Rigol, S.; Erande, R. D.; Vourloumis, D.; Nocek, B. P.; Munneke, S.; Lyssikatos, J.; Valdiosera, A.; Gu, C.; Lin, B.; Sarvaiaya, H.; Trinidad, J.; Sandoval, J.; Lee, C.; Hammond, M.; Aujay, M.; Taylor, N.; Pysz, M.; Purcell, J. W.; Gavriluk, J. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 3377–3421; (b) Vishwanatha, T. M.; Giepmans, B.; Goda, S. K.; Dömling, A. *Org. Lett.* **2020**, 22, 5396–5400; (c) Nicolaou, K. C.; Erande, R. H.; Yin, J.; Vourloumis, D.; Aujay, M.; Sandoval, J.; Munneke, S.; Gavriluk, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 3690–3711; (d) Colombo, R.; Wang, Z.; Han, J.; Balachandran, R.; Daghestani, H. N.; Camarco, D. P.; Vogt, A.; Day, B. W.; Mendel, D.; Wipf, P. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 10302–10320; (e) Raghavan, B.; Balasubramanian, R.; Steele, J. C.; Sackett, D. L.; Fecik, R. A. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 1530–1533; (f) Kaur, G.; Hollingshead, M.; Holbeck, S.; Schauer-Vukasinovic, V.; Camalier, R. F.; Domling, A.; Agarwal, S. *Biochem. J.* **2006**, 396, 235–242. (g) Steinmetz, H.; Glaser, N.; Herdtweck, E.; Sasse, F.; Reichenbach, H.; Höfle, G. *Angew. Chem. Int.* **2004**, 20, 4996–5000.

³³ Pando, O.; Dörner, S.; Preusentanz, R.; Denkert, A.; Porzel, A.; Richter, W.; Wessjohann, L. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5567–5569.

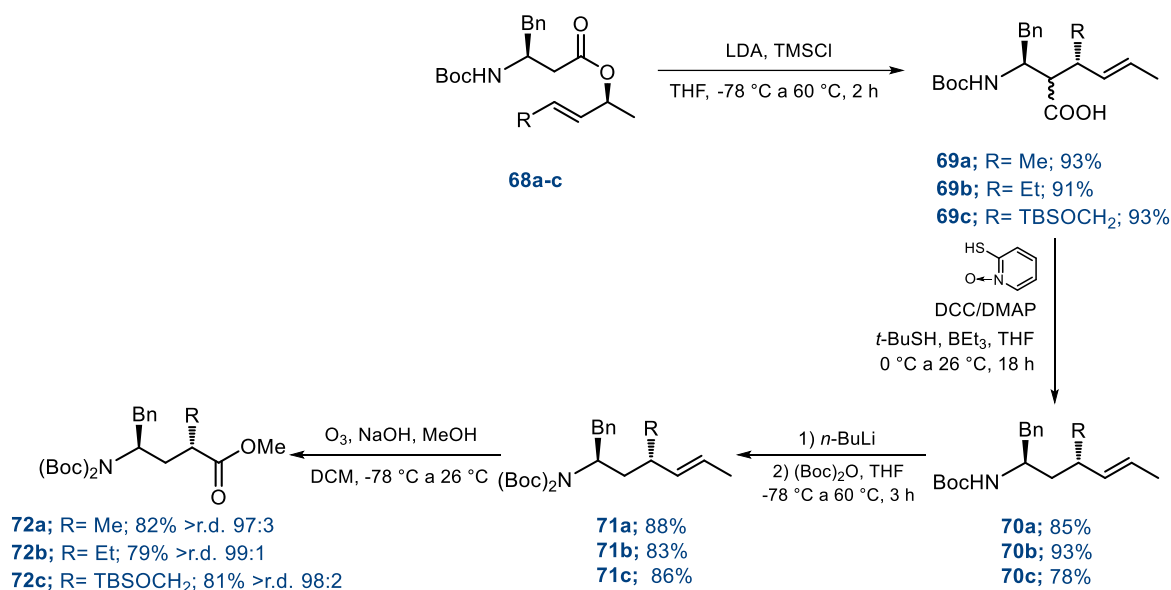
básica del éster de etilo en **64**, seguido de la desprotección de *N*-Boc en condiciones ácidas, generó el γ -aminoácido α,γ -disustituido **66** (Esquema 16).



Esquema 16. Síntesis de tubulisina B.

Otro ejemplo de la síntesis de la tubufenilalanina fue descrito por Becker-Kazmaier y col.³⁴ quienes lograron preparar distintos γ -aminoácido α,γ -disustituidos a través de una reacción de reordenamiento de Ireland Claisen. Inicialmente los alquenos **18a-c** se trataron con LDA seguido de la adición de clorotrimetilsilano (TMSCl), dando lugar a los β -aminoácidos α,β -disustituidos **19a-c** con rendimientos químicos del 93, 91 y 93%, respectivamente. A continuación, los derivados **19a-c** se trataron en condiciones de descarboxilación al hacerlos reaccionar con 2-mercaptopiridina-*N*-óxido y *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) seguido de la adición de *tert*-butil mercaptano (*t*-BuSH) y trietilborano (BET_3) formando los derivados **20a-c** con buenos rendimientos químicos. Enseguida, la protección de la amina empleando anhídrido de Boc (Boc_2O) en presencia de *n*-BuLi proporcionó los derivados dirpotegidos **21a-c** que bajo condiciones de ozonólisis oxidativa, generó los correspondientes γ -amino ésteres α,β -sustituidos **22a-c** con rendimientos químicos del 82, 79 y 81%, respectivamente y excelentes relaciones diastereoisoméricas (Esquema 17).

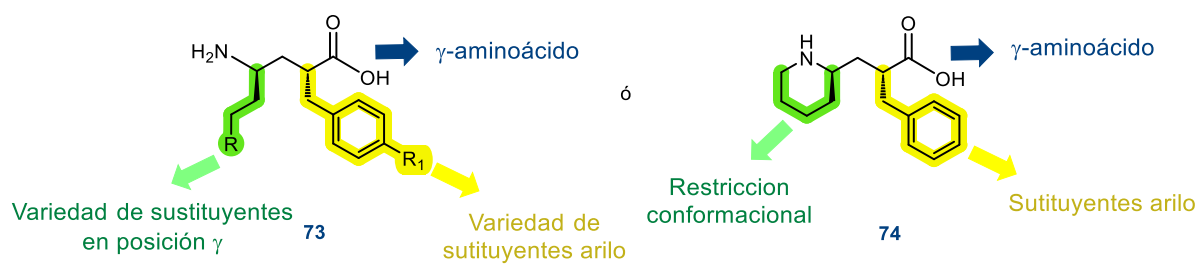
³⁴ Becker, D; Kazmaier, U. *J. Org. Chem.* **2012**, 78, 59–65.



Esquema 17. Síntesis de análogos estructurales de tubufenilalanina.

A pesar de la importancia biológica que tienen los γ -aminoácidos α,β -sustituidos, existen muy pocos reportes para su síntesis.^{20,35} Por tal motivo, en esta tesis se estudió la síntesis de una serie de γ -aminoácidos α,β -sustituidos a partir del ácido *L*-piroglutámico. Este método inicia con un proceso secuencial de descarboxilación radicalaria oxidativa-alilación para la obtención de lactamas α,γ -disustituidas. El producto alilado se hizo reaccionar mediante metátesis olefínica generando γ -lactamas con diversidad estructural, la posterior hidrólisis permite la obtención de γ -aminoácidos α,β -sustituidos con alta pureza óptica. Asimismo, a través de este precursor es posible obtener γ -aminoácidos conformacionalmente restringidos mediante un proceso de *N*-alilación seguido por una reacción de metátesis de cierre de anillo que tras la correspondiente hidrólisis generó derivados de γ -aminoácidos con restricción conformacional (**Esquema 18**).

³⁵ (a) Zimmer, R.; Hoffmann, M.; Reißig, H. *Chem. Ber.* **1992**, 125, 2243–2248; (b) Park, N. G.; Lee, S.; Maeda, H.; Aoyagi, H.; Kato, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 2315–2319.



Esquema 18. Esquema general de los γ -aminoácidos a sintetizar

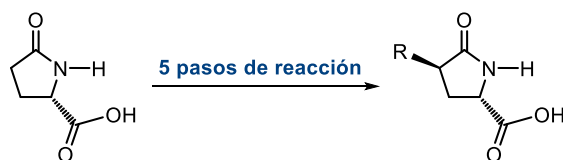
Objetivos

Objetivo general

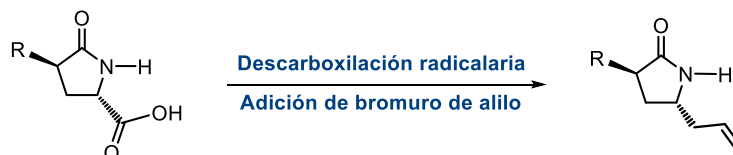
Desarrollar métodos de síntesis basados en procesos secuenciales eficientes para la obtención de γ -aminoácidos α,γ -disustituidos con diversidad estructural y elevado control estereoquímico, orientados a la generación de compuestos con alta pureza óptica.

Objetivos específicos

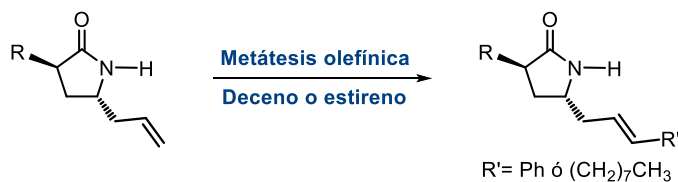
Optimizar las condiciones de reacción para la obtención de los ácidos carboxílicos como único diastereoisómero.



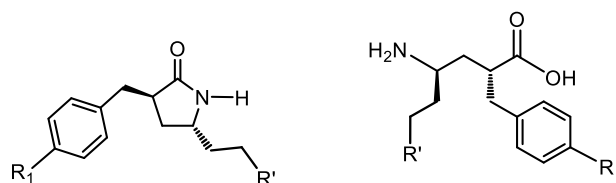
Desarrollar un proceso secuencial de descarboxilación radicalaria adición de nucleófilos para la obtención de lactamas α,γ -disustituidas como precursores clave para la síntesis de γ -aminoácidos α,γ -disustituidos con una alta pureza óptica.



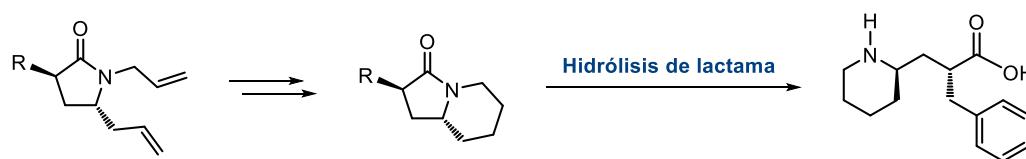
Aplicar la reacción de metátesis olefínica empleando los alquenos deceno y estireno, con el fin de construir moléculas con diversidad estructural.



Estudiar la reacción de hidrólisis ácida de las lactamas α,γ -disustituidas para la obtención de los nuevos derivados de γ -aminoácidos α,γ -disustituidos.

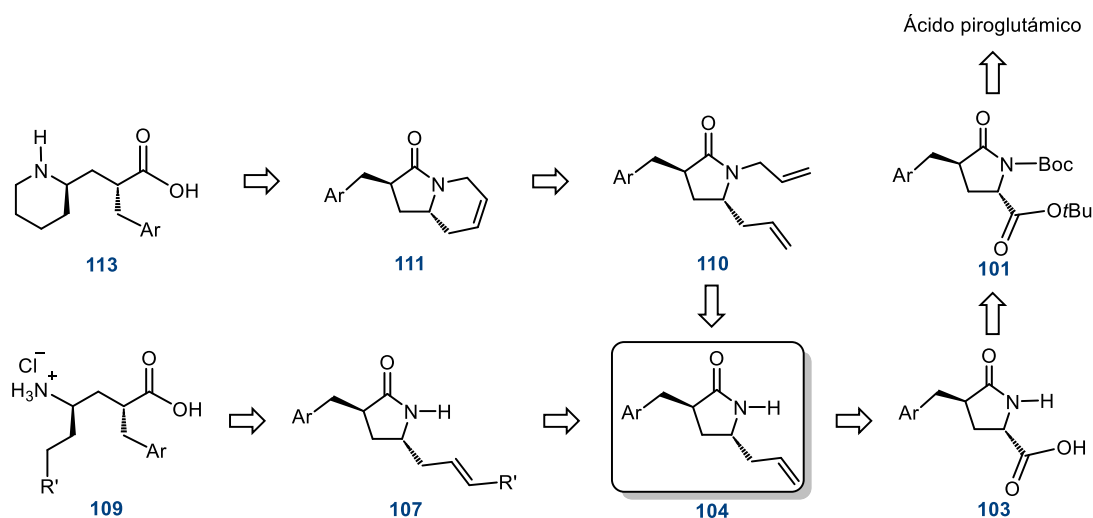


Diseñar y ejecutar una estrategia sintética basada en una etapa de ciclación intramolecular y posterior hidrólisis de lactama, orientada a la obtención de un novedoso γ -aminoácido α,γ -disustituido con restricción conformacional.



Discusión de resultados

Para cumplir con los objetivos de este trabajo, se plantea el siguiente análisis retrosintético (**Esquema 19**). Los derivados de α -aminoácidos α,γ -disustituidos **109** y el γ -aminoácido conformacionalmente restringido **113** podrían obtenerse mediante la reacción de reducción e hidrólisis de las lactamas **107** y **111**, respectivamente. Las lactamas **107** se podrían obtener a través de un proceso de metátesis olefínica a partir de **104**. Por otro lado, la lactama **111** se podría obtener por reacción de metátesis de cierre de anillo de la lactama di-alilada **110** que a su vez se generaría del intermediario común **104** por reacción de *N*-alquilación. El intermediario común **104** se originaría a través de un proceso secuencial de descarboxilación radicalaria oxidativa-alilación a partir del ácido **103**. Finalmente, el ácido carboxílico **103** podría provenir de un proceso de α -alquilación y así como de etapas de protección y desprotección de los grupos amida y carboxilo del ácido piroglutámico comercialmente disponible (**Esquema 19**).

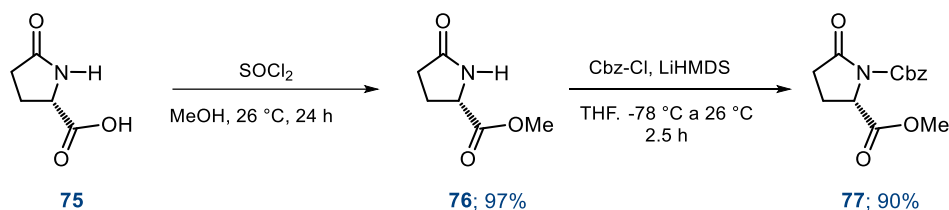


Esquema 19. Análisis retrosintético para la síntesis de γ -aminoácidos α,γ -disustituidos.

Estudios preliminares para la obtención de α -aminoácidos α,γ -disustituidos **85** a partir del ácido *L*-piroglutámico.

La síntesis se inició con la preparación de los ácidos carboxílicos precursores para la síntesis de los α -aminoácidos α,γ -disustituidos objetivo. Inicialmente el proceso de la α -alquilación del ácido piroglutámico, se llevó a cabo a través de la protección de la amida y el ácido carboxílico. Para ello el ácido *L*-piroglutámico comercialmente disponible **75** se hizo reaccionar con cloruro

de tionilo (SOCl_2) en MeOH ³⁶ generando el éster metílico **76** con un 97% de rendimiento químico. A continuación, el éster **76** disuelto en THF seco se trató con la base hexametildisilazano amiduro de litio (LiHMDS) y cloroformiato de bencilo (Cbz-Cl) siguiendo el método descrito por Brenneman y col.,³⁷ lo que condujo a la formación del derivado *N*-Cbz protegido **77** con un rendimiento químico del 90% (**Esquema 20**).



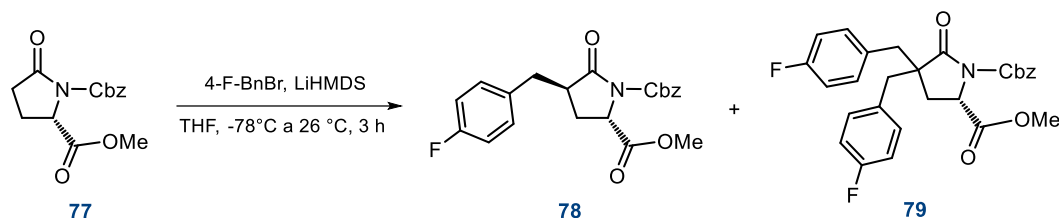
Esquema 20.

Una vez obtenida la lactama *N*-Cbz protegida **77**, se estudió el proceso de α -alquilación, en donde se estudiaron dos diferentes métodos como se describe a continuación: en el método A, el éster metílico **77** disuelto en THF anhidro a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se trató con LiHMDS y se agitó durante 1 hora. A continuación, la disolución se trató con bromuro de 4-fluoro bencilo y se continuó con la agitación por otras 2 horas a la misma temperatura.³⁸ Bajo estas condiciones se logró aislar por columna cromatográfica el compuesto α -alquilado **78** con un rendimiento químico del 36% (ensayo 1, **Tabla 1**). Por otro lado, para el método B, el éster metílico **77** disuelto en THF anhidro a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se trató con el electrófilo bromuro de 4-fluoro bencilo, la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, transcurrido el tiempo, la disolución se trató gota a gota con LiHMDS y se dejó en agitación por 2 horas, no obstante, bajo estas condiciones no se observó mejoría en el rendimiento químico de la reacción (32%). A continuación, en el ensayo 3, se incrementó la cantidad de electrófilo y la base siguiendo el método B, sin embargo, en este experimento no se encontró la presencia del compuesto esperado **78**, en cambio, estas condiciones condujeron a la formación del subproducto dialquilado **79** (**Tabla 1**).

³⁶ Buckman, B.; Nicholas, J. B.; Serebryany, V.; Selwert, S. Preparation of bisarylenes, bis fused heterocyclines and carbocyclines end-capped with amino acid and peptide derivatives as inhibitors of hepatitis C, virus replication for treating hepatitis C infection and liver fibrosis. U.S. Patent 2011-61454438. 18-03-2011.

³⁷ Brenneman, J. B.; Machauer, R.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2004**, 60, 7301–7314.

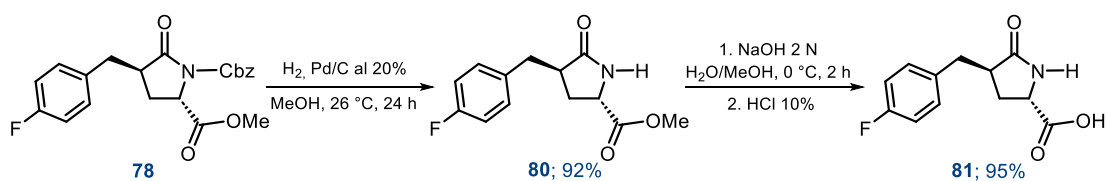
³⁸ Dikshit, D. K.; Panday, S. K. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1920–1924.

Tabla 1. Ensayos de la reacción de α -alquilación.

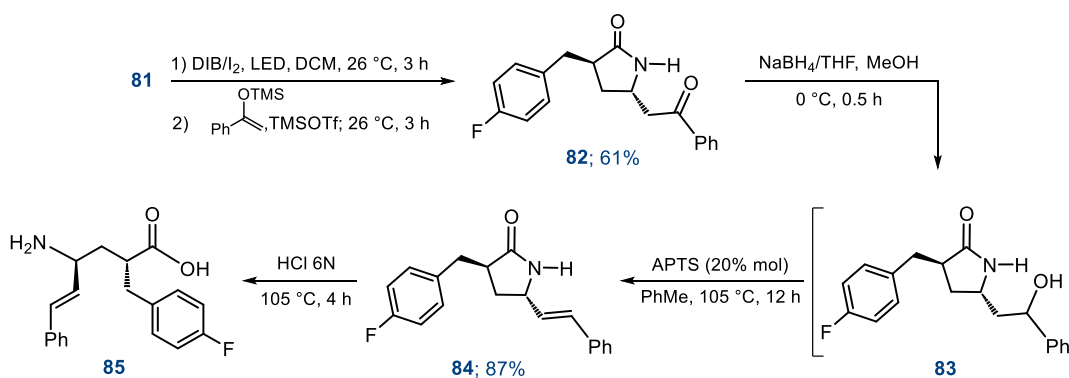
Ensayo	Método	Electrófilo (eq.)	Base (eq.)	Rendimiento (78)
--------	--------	-------------------	------------	---------------------------

1	A	1.1	1	36%
2	B	1.1	1	32%
3	B	1.5	5	-

Considerando que hasta el momento los mejores rendimientos se habían obtenido mediante el método A, se continuó con la ruta de síntesis propuesta. Así, la lactama **78** disuelta en metanol y se hizo reaccionar bajo condiciones de hidrogenólisis catalítica usando Pd/C al 20% bajo atmósfera de hidrógeno, que tras agitar a temperatura ambiente durante 24 horas proporcionó el producto de desprotección **80** con un rendimiento químico del 92%, que sin purificación adicional, se trató con una disolución de NaOH 2 N en una mezcla de H₂O/MeOH a 0 °C durante 2 horas. El residuo se acidificó con una disolución de HCl al 10%, generando el ácido carboxílico **81** con un rendimiento químico del 95% (**Esquema 21**).

**Esquema 21.**

A continuación, utilizando condiciones de descarboxilación radicalaria adición de C-nucleófilos³⁹, el ácido precursor **81** se disolvió en DCM seco y se trató con una mezcla de DIB y I₂, la mezcla de reacción se irradió con luz LED blanca durante 3 horas a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se adicionó lentamente el 1-fenil-trimetilsililoxietileno seguido de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf), y se agitó durante 4 horas hasta alcanzar temperatura ambiente. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna flash, logrando aislar la lactama **82** con un 61% de rendimiento químico. A continuación, siguiendo el método descrito por Ordoñez y col.⁴⁰, la cetona **82** disuelta en una mezcla de THF y MeOH, se trató bajo condiciones de reducción empleando borohidruro de sodio (NaBH₄), transcurridos 30 minutos de reacción se observó por cromatografía en placa fina la transformación de la materia prima, proporcionando el alcohol **83** que sin purificación adicional se trató con ácido *p*-toluensulfónico (APTS) al 20%, la reacción se calentó a 105 °C durante 12 horas proporcionando el alqueno **84** con un 87% de rendimiento químico. El último paso de reacción para la obtención del γ -aminoácido α,γ -disustituido consistió en la apertura de la lactama **84**. Para lo anterior, la amida **84** se trató con una disolución acuosa de HCl 6 N y se calentó a reflujo durante 4 horas. Transcurrido el tiempo de reacción se observó la formación de dos productos altamente polares, lo que imposibilitó su purificación por cromatografía en columna (**Esquema 22**).

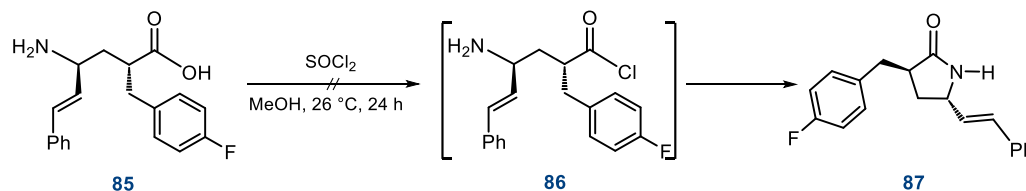


Esquema 22.

³⁹ Boto, A; Romero-Estudillo, I. *Org. Lett.* **2011**, 13, 3426–3429.

⁴⁰ Ordóñez, M.; Palillero-Cisneros, A.; Labastida-Galvan, V.; Terán-Vázquez, J. L. *Tetrahedron* **2020**, 76, 130838.

Con el objetivo de convertir los productos a especies menos polares que permitieran su purificación, se decidió llevar a cabo la esterificación del correspondiente ácido. Para ello, el ácido **85** disuelto en MeOH, se hizo reaccionar con cloruro de tionilo (SOCl_2) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, sin embargo, bajo estas condiciones no se logró obtener el producto deseado, en cambio, se generó la lactama **87** en un 17% de rendimiento químico por ciclación del intermediario de reacción **86**. (Esquema 23).



Esquema 23.

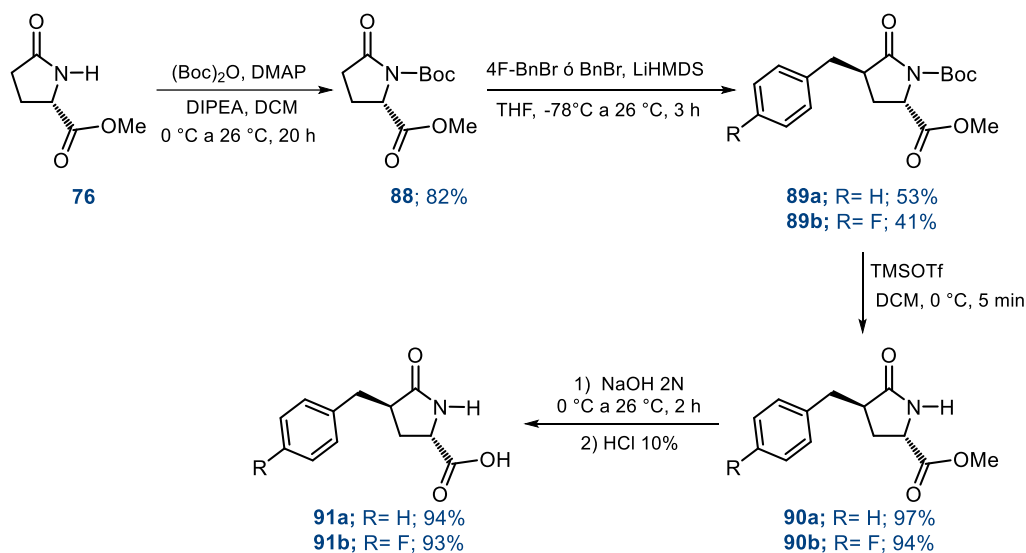
Optimización de las condiciones de reacción para la obtención de γ -aminoácidos α,γ -disustituidos.

Hasta este punto se había diseñado una ruta de síntesis para la obtención de γ -aminoácidos. Sin embargo, la síntesis desarrollada implicaba pasos con bajos rendimientos, uno de ellos es el proceso de α -alquilación. Con la finalidad de mejorar dicho proceso, se optó por utilizar el grupo protector Boc. La síntesis inició al tratar una disolución del éster metílico **76** en DCM seco con *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) y dicarbonato de di-*terc*-butilo $(\text{Boc})_2\text{O}$,⁴¹ proporcionando la lactama *N*-Boc protegida **88** con un 82% de rendimiento químico. Enseguida, se estudió el proceso de α -alquilación. Para ello, la lactama **88** se disolvió en THF seco, se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió lentamente LiHMDS, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y posteriormente se trató con bromuro de bencilo ó bromuro de 4-fluorobencilo dando lugar a los compuestos α -alquilados **89a** y **89b** con rendimientos químicos del 53 y 41% respectivamente. La siguiente etapa de síntesis consistió en la remoción de los grupos protectores de la amida y del ácido carboxílico. Para conseguir lo anterior, las lactamas **89a** y **89b** disueltas en DCM seco se trataron gota a gota con TMSOTf ⁴² y se agitó durante 5 minutos, proporcionando las lactamas libres **90a** y **90b** con rendimientos químicos del 97 y 94% respectivamente.

⁴¹ Ragnarsson, U.; Grehn, L. *RSC Adv.* **2013**, 3, 18691-18698.

⁴² Chiha, S.; Spilles, M.; Neudörfl, J.-M.; Schmalz, H.-G. *Synlett* **2019**, 30, 813–816.

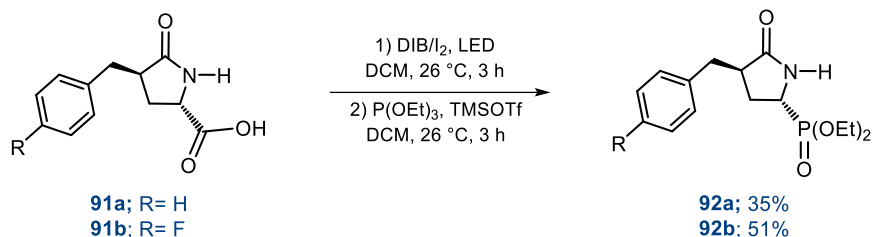
Finalmente, se llevó a cabo la saponificación de los ésteres metílicos **90** empleando una disolución de NaOH 2 N en una mezcla de MeOH:H₂O y la neutralización utilizando una disolución de HCl al 10% dio lugar al derivado de ácido carboxílico **91a** y **91b** con un 94 y 93% de rendimiento químico. (**Esquema 24**). Con estos resultados se puede decir que el reemplazo del grupo protector en la amida (Boc) es clave y permite la obtención del producto esperado en mejores rendimientos en comparación con la ruta de síntesis mostrada en **tabla 1**.



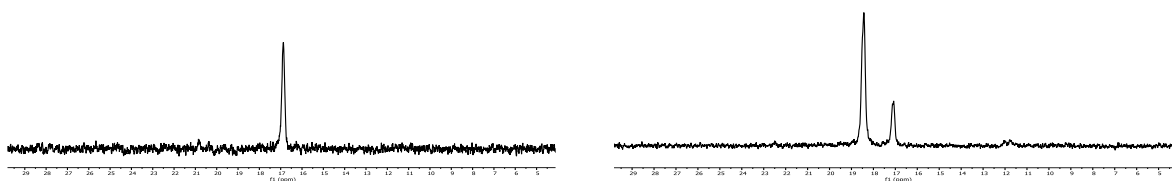
Esquema 24.

Una vez obtenidos los ácidos carboxílicos **91a** y **91b** se llevó a cabo el estudio del proceso secuencial de descarboxilación radicalaria adición de nucleófilos.⁴³ Para ello, los ácidos carboxílicos **91a** y **91b** en DCM se trataron de manera independiente con DIB y I₂, y se irradiaron con luz LED blanca durante 3 horas. Posteriormente la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se adicionaron 1.6 equivalentes de fosfito de trietilo (P(OEt)₃) seguido de 0.7 equivalentes TMSOTf. La mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente durante 3 horas, proporcionando el derivado de fosfopiroglutamato **92a** y **92b** con un rendimiento químico del 35 y 51 %. (**Esquema 25**).

⁴³ (a) Hernández, D.; Porras, M.; Boto, A. *Amino Acids*, **2022**, 54, 955–966; (b) Romero-Estudillo, I.; Saavedra, C.; Boto, A.; Álvarez, E. *J. Pept. Sci.*, **2015**, 104, 650–662; (c) Romero-Estudillo, I.; Boto, A. *Org. Lett.*, **2013**, 15, 5778–5781.

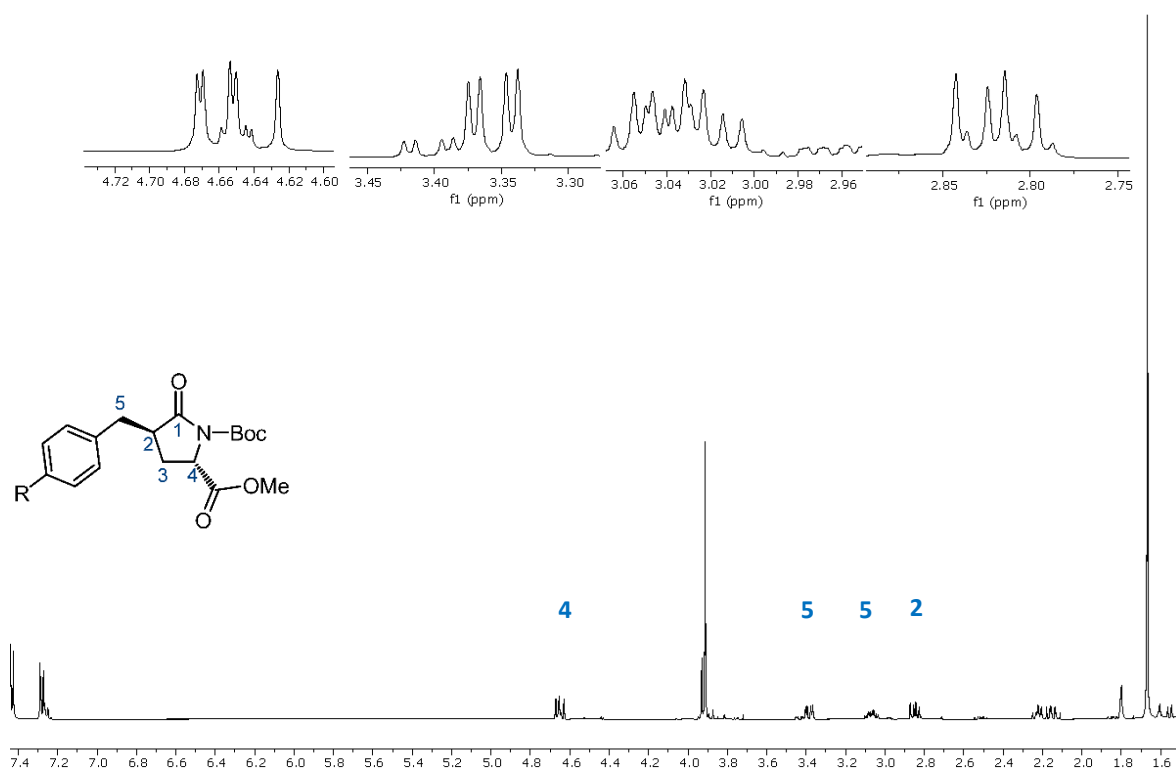


Esquema 25.

Esquema 26. Señales observadas para el crudo de las reacciones **92b** (izquierda) y **92a** (derecha) en RMN ^{31}P .

Los crudos de reacción de los compuestos **92a** y **92b** fueron analizados por RMN de ^{31}P , se logró observar una señal de fósforo para el caso de **92b**, y para el crudo del supuesto **92a** se observan cuatro señales de fósforo (**Esquema 26**). Posteriormente, se llevó a cabo la purificación por cromatografía en columna del compuesto **92a**. Encontrando que dos de los compuestos aislados mostraron ser diastereoisómeros por análisis RMN de ^1H . Debido a que se creyó que la presencia del grupo arilo en la posición C-2 controlaba la estereoquímica de la adición, se esperaba que ambas reacciones condujeran a la formación de un solo diastereoisómero, por lo tanto, se procedió a indagar en las causas que afectaban la estereoquímica de la reacción. En un análisis más meticuloso de los resultados previamente obtenidos, se logró deducir que existían principalmente dos problemas, uno de ellos era la epimerización en C-2 catalizado por el uso de NaOH en el proceso de hidrólisis del éster metílico (**Esquema 24**), la epimerización en C-2 había sido previamente descrita usando incluso bases

más débiles.⁴⁴ Por otra parte, se observó en los espectros de RMN de ^1H de la reacción de alquilación, se observó que algunas señales aparecían duplicadas, principalmente en los protones ubicados en 2, 4 y 5. Lo que permite inferir que desde ese proceso existía la formación de diastereoisómeros (**Esquema 27**).



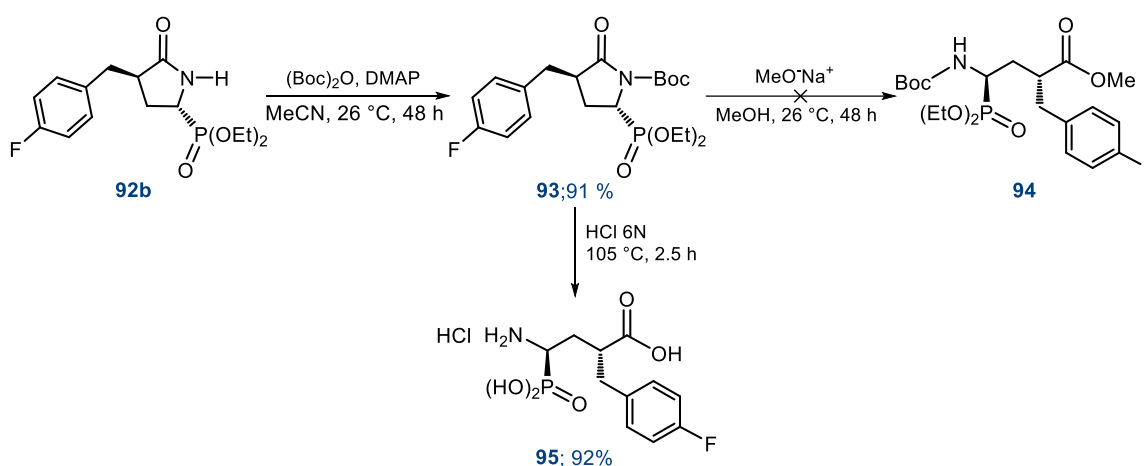
Aprovechando que se había obtenido el derivado **92b** como único producto, se estudió el proceso de la apertura de la lactama para la obtención del α -aminofosfonato correspondiente. En primer lugar, se llevó a cabo la protección de la lactama para favorecer el ataque nucleofílico sobre el carbonilo de la amida. Para lo anterior, la lactama **92b** se trató bajo las condiciones previamente utilizadas⁴⁵ proporcionando el derivado *N*-Boc protegido **93** con un rendimiento químico del 91%. La siguiente etapa de reacción consistió en la apertura de la lactama, en un primer ensayo, se siguieron las condiciones descritas por Meyers y col.,⁴⁶ donde el sustrato **93**

⁴⁴ (a) Chiha, S.; Soicke, A.; Barone, M.; Müller M.; Bruns, J.; Opitz, R.; Neudörfl, J.M.; Kühne R.; Schmalz, H.G. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 455–460; (b) Charrier, J-D.; Hadfield, D.S.; Hitchcock, P.B.; Young, D.W. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 474–482; (a) Coudert, E.; Acher, F.; Azerad, R. *Synthesis*, **1997**, 1997, 863–866.

⁴⁵ Valle, M. S.; Retailleau, P.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 1957–1960.

⁴⁶ Burgess, L. E.; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9858–9859.

disuelto en MeOH seco se trató con 5 equivalentes de metóxido de sodio (MeONa), después de 24 horas de agitación a temperatura ambiente, no observando la transformación de la materia prima, por lo que, se añadieron 5 equivalentes adicionales de MeONa y se continuó la agitación durante 48 horas, después de este tiempo no se logró observar la transformación de la materia prima. En consecuencia, se optó por llevar a cabo la apertura de la lactama bajo condiciones ácidas. Para conseguir lo anterior, el derivado **93** se trató con una disolución de HCl 6 N, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2.5 horas,⁴⁷ proporcionando el α -aminoácido α,γ -disustituido **95** con un rendimiento químico del 92% (**Esquema 28**).



Esquema 28.

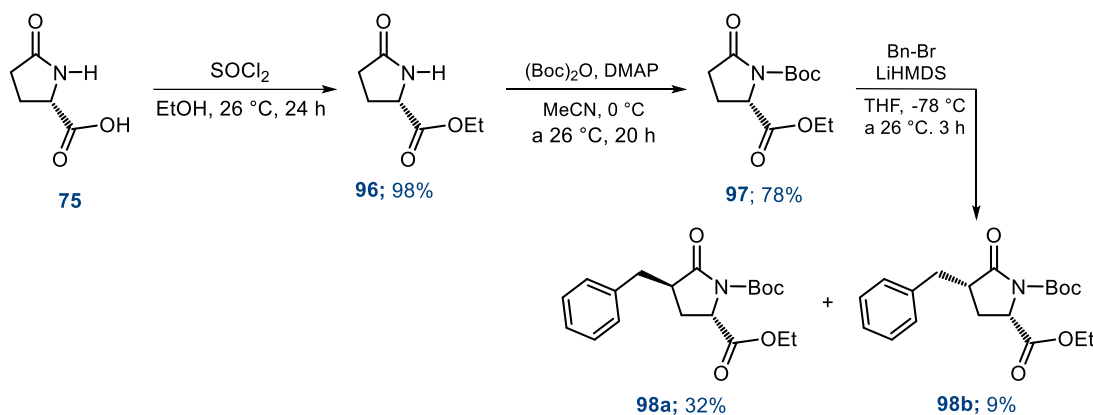
Síntesis de las lactamas α -alquiladas **98a,b** a partir de ésteres de etilo.

Debido a los problemas sintéticos señalados anteriormente, con base en los trabajos descritos por Baldwin y col.,⁴⁸ se encontró que al utilizar éster más voluminoso es posible llevar a cabo la α -alquilación de manera regioselectiva, en concreto un grupo etilo o *tert*-butil éster que puede ser fácilmente en condiciones básicas por lo que se evitaría la utilización del uso de bases y de esta manera obtener un solo producto. Inicialmente, se decidió realizar la utilización del éster etílico. Para conseguirlo, el ácido *L*-piroglutámico **75** suspendido en EtOH a 0 °C, se hizo

⁴⁷ De Dios, A.; Prieto, L.; Martín, J. A.; Rubio, A.; Ezquerra, J.; Tebbe, M.; De Uralde, B. L.; Martín, J.; Sánchez, A.; LeTourneau, D. L.; McGee, J. E.; Boylan, C.; Parr, T. R.; Smith, M. C. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 4559–4570.

⁴⁸ Baldwin, J. E.; Miranda, T.; Moloney, M. *Tetrahedron* **1989**, 45, 7459–7468.

reaccionar con 2 equivalentes de SOCl_2 generando el éster etílico **96** con un 98% de rendimiento químico. Enseguida, **96** se disolvió en acetonitrilo (MeCN) y se trató con 1.1 equivalentes de $(\text{Boc})_2\text{O}$ y cantidades catalíticas de DMAP, proporcionando la lactama *N*-Boc protegida **97** con un rendimiento químico del 78%. Una vez obtenida la lactama diprotegida **97** se procedió a realizar la α -alquilación siguiendo las condiciones previamente descritas. En este sentido, la lactama **97** disuelta en THF seco se enfrió a -78°C y se trató gota a gota 1 equivalente de LiHMDS, y se agitó por 1 hora. Enseguida, la mezcla se trató con BnBr y continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas, que después de aislar por cromatografía en columna se lograron obtener los derivados **98a** y **98b** con rendimientos químicos del 32 y 9%, respectivamente (**Esquema 29**). Al encontrar la presencia de una mezcla de diastereoisómeros se optó por aumentar aún más el volumen del grupo protector en el éster.



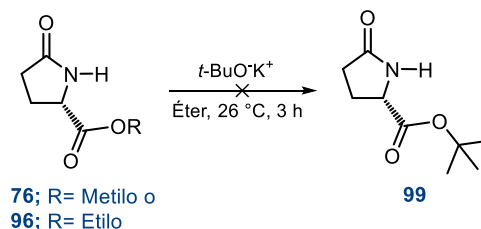
Esquema 29.

Síntesis de los γ -aminoácidos α,γ -disustituidos **106a,b** a partir de ésteres de *tert*-butilo.

Con base en los resultados descrito por Baldwin y col.,⁴⁸ en donde indican que al usar ésteres de *tert*-butilo se obtiene un solo diastereoisómero se optó por aplicar esta estrategia para la síntesis de nuestros precursores clave. Debido a que se contaba con cantidad suficiente de los ésteres de metilo y etilo previamente sintetizados, se estudió la preparación del éster de *tert*-butilo a través del proceso de transesterificación. Con base en los trabajos descritos por Vasin y Razin⁴⁹ los ésteres metílicos y etílicos del ácido piroglutámico **76** y **96**, disueltos en éter seco, se trataron

⁴⁹ Vasin, V.A.; Razin, V.V. *Synlett* **2001**, 2001, 658–660.

con 5 equivalentes del *tert*-butóxido de potasio. Después de 3 horas de reacción no se logró la transformación al éster de *tert*-butilo **99**, en cambio, se observó únicamente la presencia de la materia prima (**Esquema 30**).

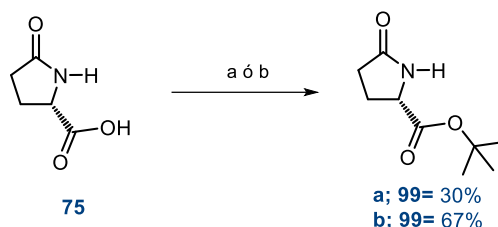


Esquema 30.

En una segunda aproximación, se decidió llevar a cabo la transformación directa del ácido piroglutámico **75** al éster de *tert*-butilo **99**. Para lograr lo anterior, se siguieron dos métodos previamente descritos. El primero, centrado en el acoplamiento de aminoácidos descrito por Ordoñez y col.,⁵⁰ donde una disolución del ácido piroglutámico **75** en DCM, se trató con 1.1 equivalentes de la base *N*-metilmorfolina (NMM) seguido de 1 equivalente de cloroformiato de isobutilo. La mezcla de reacción se trató con *tert*-butanol disuelto en DCM y NMM, la mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 12 horas dando lugar al éster de *tert*-butilo **100** con un rendimiento químico del 30%. En un segundo experimento, se probaron las condiciones descritas por Ghinet y col.,⁵¹ en donde el ácido piroglutámico **75** disuelto en DCM a 0 °C, se trató con 3.6 equivalentes de trietilamina (Et₃N), seguido de la adición de 2.5 equivalentes bromuro de zinc (ZnBr₂) seco, y 3 equivalentes de bromuro de *tert*-butilo. La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas, logrando aislar el éster de *tert*-butilo **99** con un 67% rendimiento químico (**Esquema 31**).

⁵⁰ Cervera-Villanueva, J. M. J.; Viveros-Ceballos, J. L.; Linzaga-Elizalde, I.; Ordoñez, M. J. *Pept. Sci.* **2016**, 22, 70–75.

⁵¹ Claverie, C.; Ghinet, A.; Gautret, P.; Vuong, C.-T; Rigo, B. *Tetrahedron* **2013**, 69, 6821–6825.

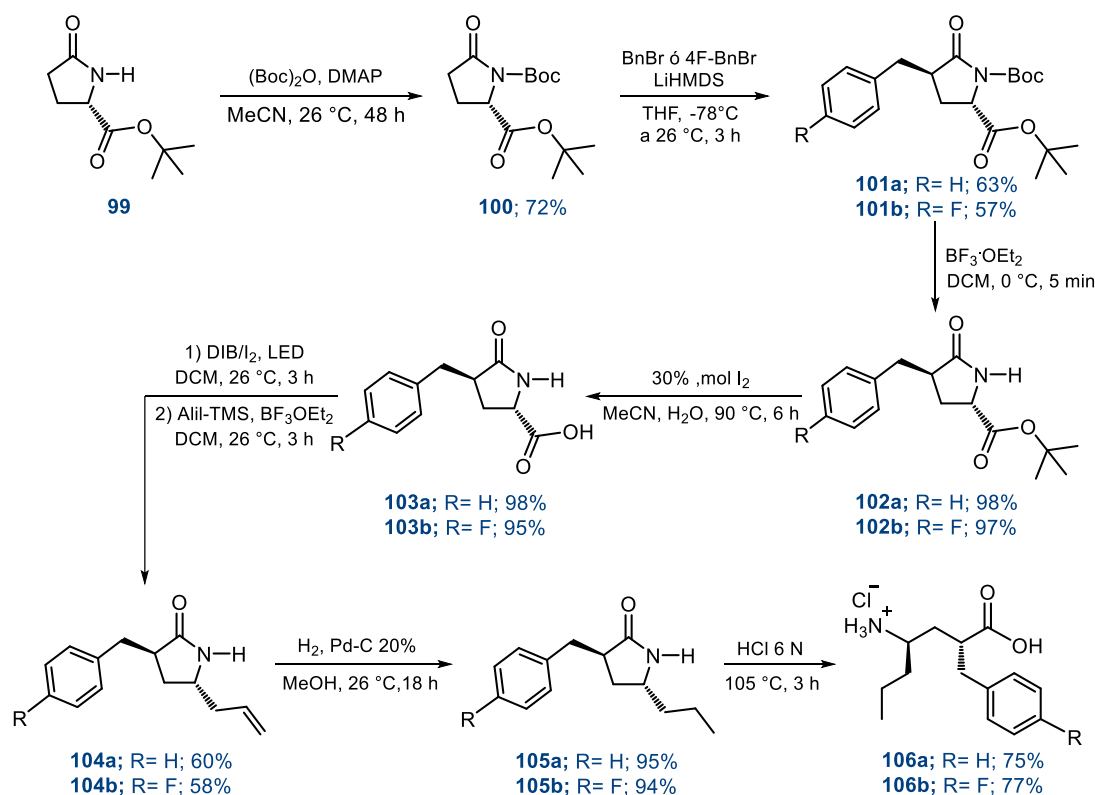


(a) 1) *i*-BuOC(O)Cl, NMM, DCM, 2) Terbutanol, NMM. (b) Et₃N, ZnBr₂, Bromuro de terbutilo, DCM.

Esquema 31.

Una vez obtenido el éster *tert*-butilo **99** se estudió la α -alquilación utilizando las condiciones previamente descritas. En primer lugar, se llevó a cabo la protección de la amida. Para conseguir lo anterior, el éster **99** disuelto en MeCN, reaccionó bajo las condiciones previamente descritas generando el derivado *N*-Boc protegido **100** con un 72% de rendimiento químico. Enseguida se realizó la α -alquilación, utilizando 1.2 equivalentes de BnBr ó 4F-C₆H₄CH₂Br, la mezcla se agitó durante 2 horas proporcionando los derivados α -alquilados **101a** y **101b** con rendimientos químicos del 63% y 57%, respectivamente. Para comprobar la presencia de un solo producto, los compuestos se analizaron por RMN encontrando que solo se observaba un único producto. Adicionalmente, se llevó a cabo la rotación óptica del compuesto **101a**, el cual que ya se encuentra reportado observando una rotación -49.1° valores similares a los descritos en la literatura (-49.2°).⁴⁸ Con este análisis, se puede confirmar la formación de un solo producto **101a** y **101b**. Enseguida, se estudió la desprotección del grupo Boc. Los derivados **101a** y **101b** disueltos en DCM y se enfriaron a 0°C , y se trataron con BF₃·OEt₂ generando las amidas libres **102a** y **102b** con rendimientos químicos del 98 y 97% respectivamente. Enseguida, los ésteres *tert*-butilo **102a** y **102b** se hicieron reaccionar bajo las condiciones descritas por Yadav y col.⁵² donde los ésteres disueltos en MeCN, se trataron con I₂ (30% mol) seguido de la adición de agua, la mezcla se calentó a reflujo, generando los ácidos carboxílicos **103a** y **103b** con rendimientos del 98 y 95%, respectivamente (**Esquema 32**).

⁵² Yadav, J. S.; Balanarsaiah, E.; Raghavendra, S.; Satyanarayana, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4921–4924.



Esquema 32.

Una vez obtenidos los ácidos carboxílicos **103a** y **103b** se estudió el proceso secuencial de descarboxilación radicalaria adición de C-nucleófilos bajo las mismas condiciones descritas en el **esquema 22**, lo que permitió obtener los derivados alilados **104a** y **104b** con rendimientos químicos del 60 y 58%, respectivamente. A continuación, se llevó a cabo la reducción del doble enlace. Para ello, **104a** y **104b** disueltos en metanol se trataron Pd/C al 20% y se agitaron durante 18 horas bajo atmósfera de hidrógeno, proporcionando los derivados 5-propílico **105a** y **105b** con rendimientos químicos de 95 y 94%, respectivamente. Por último, los γ -aminoácidos α,γ -disustituídos **106a** y **106b**, se obtuvieron a partir de la hidrólisis ácida de las lactamas **105a** y **105b**, las cuales de manera independiente se trataron con una disolución acuosa de HCl 6 N.⁵³ La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 horas proporcionando las moléculas objetivo **106a** y **106b** con rendimientos del 75 y 77%, respectivamente (**Esquema 32**).

⁵³ (a) Shankar, S. P.; Sani, M.; Saunders, F. R.; Wallace, H. M.; Zanda, M. *Synlett*. **2011**, 12, 1673–1676; (b) Konas, D. W.; Coward, J. K. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8831–8842.

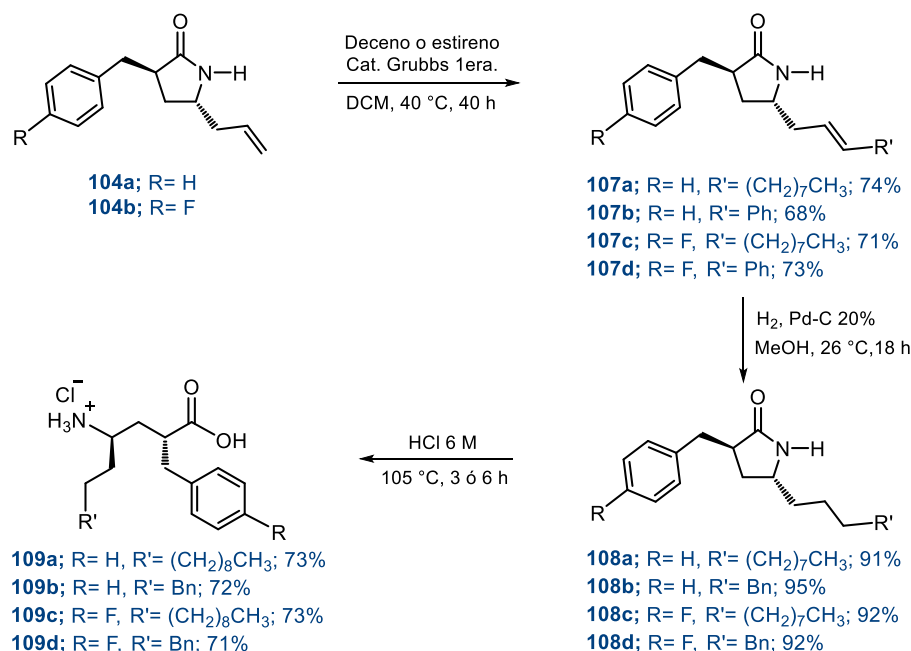
Síntesis de los γ -aminoácidos α,γ -disustituidos **109a-d a partir de una reacción de metátesis olefínica de **107a,b**.**

Por otra parte, se conoce que algunos pequeños γ -péptidos que poseen un balance apropiado entre cadenas lipofílicas y residuos catiónicos pueden llegar a mostrar actividad antimicrobiana o antibiofilms.^{54,55} En este contexto, la síntesis de γ -aminoácidos con cadenas lipofílicas representan una estrategia interesante en el descubrimiento de nuevos agentes antimicrobianos, considerando lo anterior, se propuso aprovechar la reactividad del alqueno para elongar la cadena lateral de **104a** y **104b** mediante una reacción de metátesis olefínica.⁵⁶ En primer lugar, la lactama **104a** se trató de con el catalizador de Grubbs de 1^{era} generación, utilizando diferentes alquenos, cuando se usó el alqueno deceno, se logró aislar el producto **107a** con un rendimiento químico del 74%. Por otro lado, cuando se utilizó estireno se obtuvo el derivado **107b** con un 68% de rendimiento. Esta misma estrategia se utilizó para la obtención de los derivados **107c** y **107d** a partir de la lactama **104b**, logrando obtener los productos esperados **107c** y **107d** con un rendimiento químico del 71 y 73%, respectivamente. A continuación, los γ -lactamas **107a-d** se trataron bajo condiciones de reducción empleando una mezcla de Pd/C al 20% en atmósfera de H₂, lo que origino los derivados **108a-d** con 91, 95, 92 y 92% de rendimiento químico respectivamente. Por último, las lactamas **108a-d** se trataron bajos condiciones de hidrólisis ácida al hacerlas reaccionar con una disolución acuosa de HCl 6 N, y calentamiento a reflujo, después de 6 horas de reacción, se lograron aislar los nuevos γ -aminoácidos α,γ -disustituidos **109a-d** con rendimientos del 73, 72, 73 y 71%, respectivamente (**Esquema 33**).

⁵⁴ Wani, N. A.; Singh, G.; Shankar, S.; Sharma, A.; Katoch, M.; Rai, R. *Peptides* **2017**, 97, 46–53.

⁵⁵ (a) Shankar, S.; Singh, G.; Rahim, J. U.; Qayum, A.; Sharma, P. R.; Katoch, M.; Rai, R. *J. Pep Sci.* **2020**, 26, e3243; (b) Gopi, H. N.; Benke, S. N.; Nagendra, N.; Srivastava, P. L.; Thulasiram, H. V.; Shankar, S. *J. Med. Chem.* **2012**, 56, 8468–8474.

⁵⁶ Jagadeesh, Y.; Reddy, K. K. S.; Rao, B. V. *Tetrahedron Asymmetry*. **2011**, 22, 1485–1489.



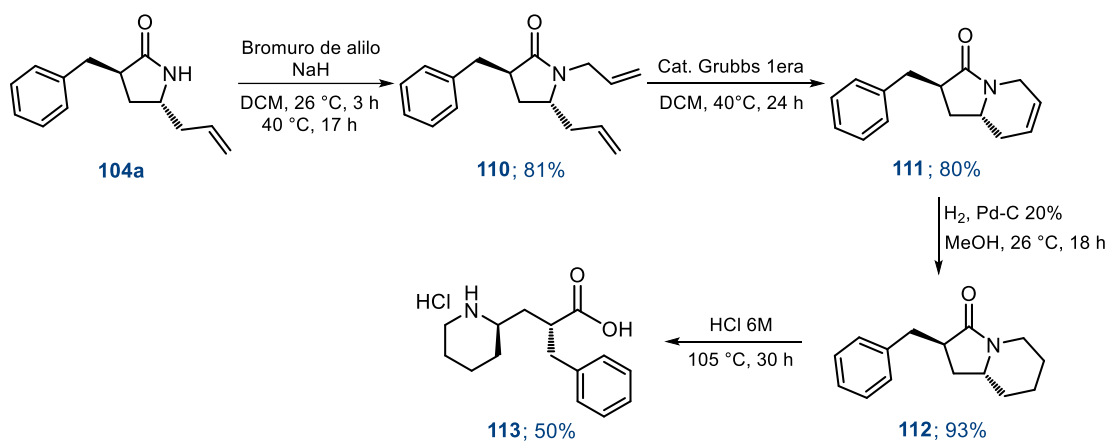
Esquema 33.

Síntesis del γ -aminoácido α,γ -disustituido conformacionalmente restringido **113** a partir de un proceso de metátesis de cierre de anillo.

La restricción conformacional es una herramienta que permite construir moléculas bioactivas con mejores características, ya que les confiere (en algunos casos) un aumento en la potencia, así como, una mejor selectividad en la interacción fármaco-receptor en comparación con sus análogos acíclicos.⁵⁷ Este método provee una estrategia versátil para la obtención de un γ -aminoácidos α,γ -disustituido conformacionalmente restringido **113**. Para lograr lo anterior, el derivado alilado **104a** disuelto en DCM seco se trató con NaH y bromuro de alilo.³⁹ La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas, proporcionando el derivado dialilado **110** con 81% de rendimiento químico. Enseguida, **110** disuelto en DCM seco, se trató con el catalizador de Grubbs de 1^{era} generación, la mezcla se calentó a reflujo y después de 24 horas se aisló el biciclo **111** con 80% de rendimiento químico. A continuación, el alqueno **111** disuelto en MeOH y se trató con Pd/C al 20% bajo atmósfera de hidrógeno, generando la lactama **112** con un 93% de rendimiento químico. Finalmente, la apertura de la lactama bicíclica **113** usando una disolución

⁵⁷ (a) Spear, K. L.; Brown, M. S.; Reinhard, E. J.; McMahon, E. G.; Olins, G. M.; Palomo, M. A.; Patton, D. R. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1935–1940; (b) Reddy, V. K.; Valasinas, A.; Sarkar, A.; Basu, H. S.; Marton, L. J.; Frydman, B. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 4723–4732.

acuosa de HCl a reflujo durante 30 horas dio lugar a la formación del novedoso γ -aminoácido conformacionalmente restringido **113** con un rendimiento químico del 50% (**Esquema 34**).

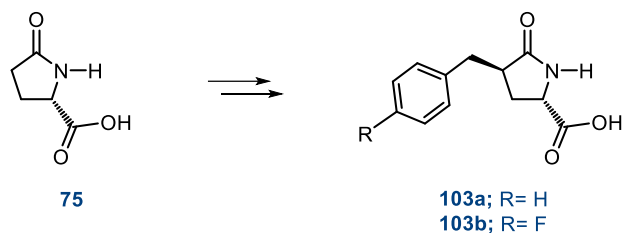


Esquema 34.

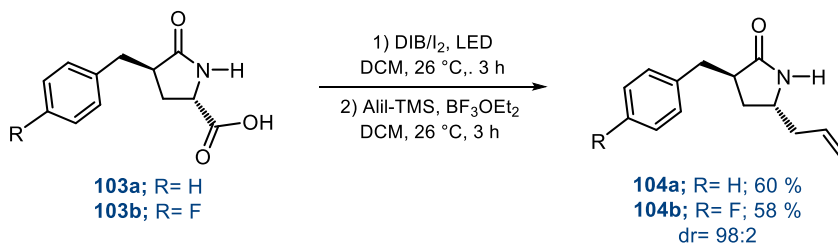
En general, la metodología desarrollada en este trabajo permite la generación de γ -aminoácidos α,γ -disustituídos acíclicos con diversidad estructural y es una estrategia de gran interés para la generación de γ -aminoácidos conformacionalmente restringidos.

Conclusiones

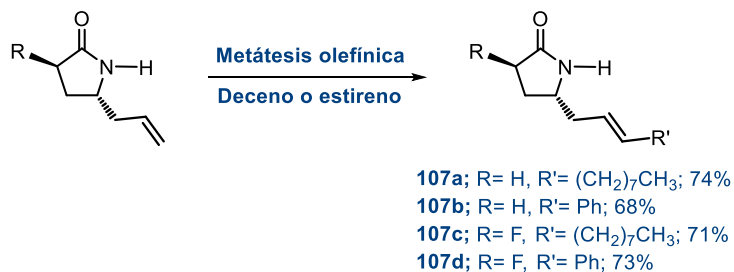
Se establecieron las mejores condiciones de reacción para la obtención de los ácidos carboxílicos precursores empleados en el proceso secuencial de descarboxilación-alilación. Las etapas de protección y desprotección de la amida y el ácido carboxílico transcurrieron con excelentes rendimientos químicos. Asimismo, el proceso de α -alquilación se llevó a cabo de manera regioselectiva.



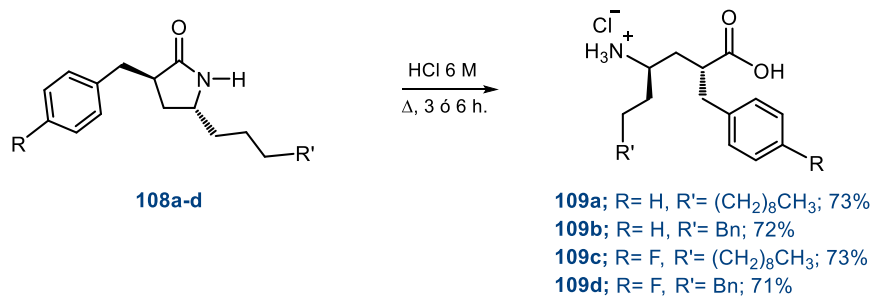
Se encontraron las condiciones de reacción óptimas para realizar un proceso secuencial de descarboxilación radicalaria oxidativa-alilación, lo que permitió la obtención de los derivados **31a,b** con buenos rendimientos químicos. Además, el producto se obtuvo con excelente diastereoselectividad.



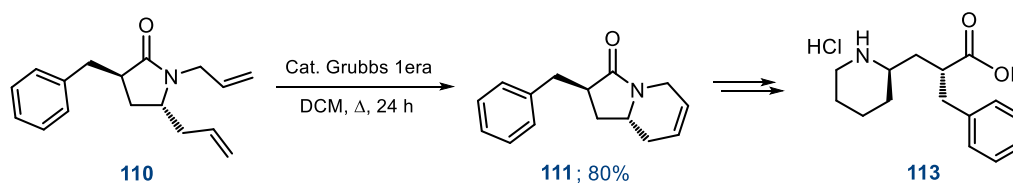
A partir los derivados alilados **31a,b** se llevó a cabo diferentes moléculas con diversidad estructural a través de una reacción de metátesis olefínica.



Se llevó a cabo de manera eficiente la hidrólisis ácida para la apertura de las lactamas **108a-d**, lo que permitió la obtención de los nuevos γ -aminoácidos α,γ -disustituidos **109a-d** con buenos rendimientos químicos.



Se sintetizó el α -aminoácidos α,γ -disustituido conformacionalmente restringido **113** usando como paso clave una reacción de metátesis de cierre de anillo.



Capítulo II

Procesos secuenciales para la síntesis de α,β -dipéptidos con potencial actividad antimicrobiana.

Introducción

Uno de los mayores problemas a los que se enfrenta la medicina moderna es la resistencia antimicrobiana (RAM). Este fenómeno se refiere a la capacidad que desarrollan los microorganismos (hongos, bacterias, virus y parásitos) para resistir a la acción de los medicamentos antimicrobianos que tradicionalmente se han utilizado para eliminarlos.

Las estimaciones mencionan que, en el año de 2019, la RAM fue directamente responsable de 1.27 millones de muertes a nivel mundial, y contribuyó a 4.95 millones de muertes adicionales asociadas con infecciones relacionadas.⁵⁸ Sin embargo, en caso de no tomar las medidas necesarias para mitigar este problema, se calcula que para el año de 2050 habrá alrededor de 10 millones de muertes asociadas a la RAM, superando incluso enfermedades tales como cáncer o diabetes.⁵⁹

En un contexto histórico, se puede decir que tan pronto apareció el primer antibiótico, las bacterias inmediatamente comenzaron a generar resistencia. Uno de los primeros reportes de resistencia bacteriana llegó con el descubrimiento de la penicilina en el año de 1928 por Alexander Fleming, este compuesto se aisló a partir del hongo *Penicillium notatum*,⁶⁰ y para el año de 1941 se realizaron ensayos clínicos exitosos en humanos (**Esquema 35**). No obstante, tan solo poco más de una década después de su descubrimiento, en el año de 1940, Abraham y Chain reportaron la presencia de una enzima capaz de destruir a la penicilina y fue nombrada penicilinasas.⁶¹ Tan solo dos años después de iniciar los ensayos clínicos en 1943, se reportaron los primeros casos clínicos de resistencia antimicrobiana en cepas de *Staphylococcus aureus* aislados a partir de pacientes hospitalizados quienes recibían tratamientos de penicilina.⁶² Casi al mismo tiempo, y como respuesta a la resistencia observada por parte de cepas de *S. aureus*, surgieron dos agentes antimicrobianos que prometían la eliminación de las cepas resistentes, el primero de ellos surgió en el año de 1959, un fármaco semisintético llamado meticilina.⁶³ Sin embargo, para el año 1961 Jevons demostró la aparición de nuevas cepas de *S. aureus* resistentes

⁵⁸ Antimicrobial Resistance Collaborators. *The Lancet*, **2022**, 399, 629-655.

⁵⁹ O'Neill, J. *Review on Antimicrobial Resistance*. **2016**.

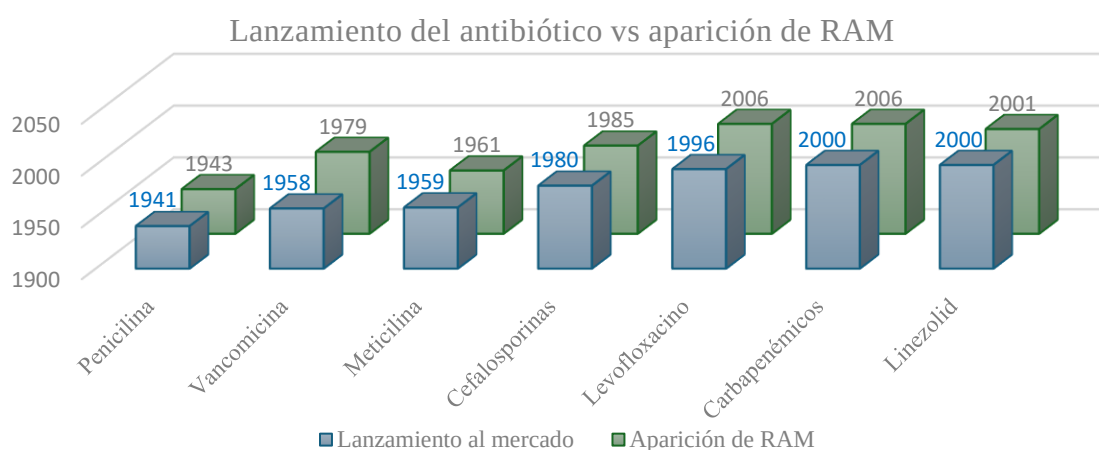
⁶⁰ Lobanovska, M.; Pilla, G. *Yale J. Biol. Med.* **2017**, 90, 135-145.

⁶¹ Abraham, E. P.; Chain, E. *Nature*, **1940**, 146, 837-838.

⁶² Rammelkamp, C. H.; Maxon, T. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **1942**, 51, 386-389.

⁶³ Enright, M.C; Robinson, D.A; Randle, G; Feil, E.J; Grundmann, H; Spratt, B.G. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2002**, 99, 687-692.

a la meticilina (MRSA) en pacientes hospitalizados.⁶⁴ Otro antibiótico aprobado fue la vancomicina, el cual, es un glucopéptido capaz de inhibir la formación de peptidoglucano, el cual previene la ruptura de la membrana del microorganismo, en principio, la vancomicina fue reconocida como un antibiótico eficaz y menos tóxico en el tratamiento de MRSA,⁶⁵ pero para el año de 1979 y 1983 se reportaron las primeras señales de resistencia a la vancomicina,⁶⁶ siendo hasta el año de 1997 cuando se reconoció formalmente el *Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina (VISA)⁶⁷ terminando con alrededor de 35 años de ser el antibiótico de primera elección.



Esquema 35. Antibióticos y aparición de su resistencia.

⁶⁴ Jevons, M. P. *Br Med J.* **1961**, *1*, 124–125.

⁶⁵ Levine, D. P. *South Med J.* **2008**, *101*, 284–291.

⁶⁶ Boneca, I. G.; Chiosis, G. *Expert Opin Ther Targets.* **2003**, *3*, 311–328.

⁶⁷ Hiramatsu, K.; Hanaki, H.; Ino, T.; Yabuta, K.; Oguri, T.; Tenover, F. C. *J. Antimicrob. Chemother.* **1997**, *40*, 135–136.

Esta misma tendencia se observó para el caso de otros antibióticos, por ejemplo, cefalosporinas de amplio espectro,⁶⁸ levofloxacin,⁶⁹ derivados carbapenémicos⁷⁰ y linezolid⁷¹ a su vez, en el **esquema 35** muestra que la diferencia entre la aparición de la RAM y el año de lanzamiento cada vez fue menor.

Como se puede observar, existen bacterias que son capaces de proliferar incluso después de haber sido expuestas a los antibióticos más eficaces disponibles en la actualidad. Aquellas bacterias que han desarrollado un alto nivel de resistencia antimicrobiana se les conoce como “superbacterias”⁷² que representan un problema importante para los sistemas de salud, ya que elevan los costos hospitalarios, prolongando los tiempos de tratamientos y el uso de antibióticos más costosos.⁷³ Además, su presencia complica tratamientos habituales, como intervenciones quirúrgicas, quimioterapias y dificulta el tratamiento en áreas clínicas sensibles como neonatología.⁷⁴ Los investigadores agrupan a estos patógenos responsables de los altos costos en nosocomios bajo el acrónimo “ESKAPE” que incluye a algunas formas resistentes de *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacter spp.*⁷⁵

⁶⁸ (a) Kliebe, C.; Nies, B. A.; Meyer, J. F.; Tolxdorff-Neutzling, R. M.; Wiedemann, B. *Antimicrob Agents Chemother.* **1985**, *28*, 302–307; (b) Bradford, P.A. *Clin Microbiol Rev.* **2001**, *14*, 933–951; (c) Arlet, G.; Barrett, T. J.; Butaye, P.; Cloeckert, A.; Mulvey, M. R.; White, D. G. *Microbes Infect.* **2006**, *8*, 1945–1954.

⁶⁹ (a) Podder, V.; Patel, P.; Sadiq, N. M. *Levofloxacin*. StatPearls – NCBI Bookshelf. -<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545180/>; (b) Fuchs, P. J. Barry, A.L.; Brown, S.D. *Antimicrob. Chemother.* **1997**, *39*, 671–67; (c) Chen, D. K.; McGeer, A.; De Azavedo, J. C.; Low, D. E. *N. Engl. J. Med.* **1999**, *341*, 233–239; (d) Jones, R. N.; Pfaller, M. A. *J. Clin. Microbiol.* **2000**, *38*, 4298–4299; (e) Kays, M. B.; Smith, D. W.; Wack, M. F.; Denys, G. A. *Pharmacotherapy* **2002**, *22*, 395–399.

⁷⁰ (a) Elshamy, A. A.; Aboshanab, K. M. *Future Sci. OA*, **2020**, *6*, FSO438; (b) Suay-García, B.; Pérez-García, M. T. *Antibiotics*, **2019**, *8*, 122–128.

⁷¹ (a) Gonzales, R. D.; Schreckenberger, P. C.; Graham, M. B.; Kelkar, S.; DenBesten, K.; Quinn, J. P. *The Lancet.* **2001**, *357*, 1179–1180; (b) Tsiodras, S.; Gold, H. S.; Sakoulas, G.; Eliopoulos, G. M.; Wennersten, C.; Venkataraman, L.; Moellering, R. C.; Ferraro, M. J. *The Lancet.* **2001**, *358*, 207–208; (c) Peykov, S.; Kirov, B.; Strateva, T. *Int. J. Mol. Sci.* **2025**, *26*, 8207–8237.

⁷² Maqbool, M.; Oral, O. *Sci. Chron.* **2025**, *29*, 406–419.

⁷³ Naylor, N. R.; Hasso-Agopsowicz, M.; Kim, C.; Ma, Y.; Frost, I.; Abbas, K.; Aguilar, G.; Fuller, N.; Robotham, J. V.; Jit, M. *BMJ Glob. Health* **2025**, *10*, e016249

⁷⁴ Littmann, J.; Viens, A. M. *Public Health Ethics.* **2015**, *8*, 209–224.

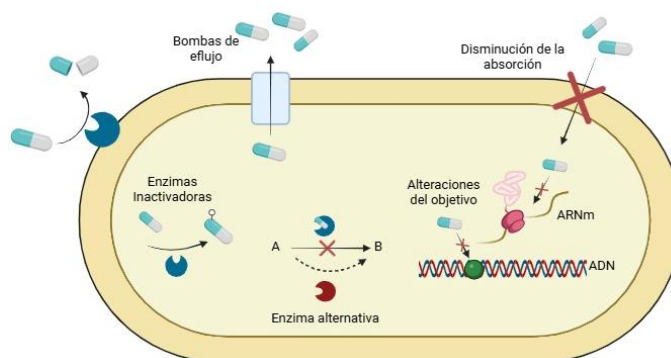
⁷⁵ Bereanu, A. S.; Bereanu, R.; Mohor, C.; Vintilă, B. I.; Codru, I. R.; Olteanu, C.; Sava, M. *Antibiotics.* **2024**, *13*, 400–420.

Con la finalidad de entender la amenaza que representan estos patógenos, es necesario comprender los mecanismos por los cuales adquieren la RAM. Desde una perspectiva evolutiva, las bacterias pueden desarrollar resistencia a través de tres mecanismos principales: *resistencia intrínseca*: capacidad innata de la bacteria defenderse de antibióticos sin la necesidad de sufrir mutaciones cromosómicas; *resistencia adquirida*: se genera a partir de la mutación en sus genes o la obtención de genes de resistencia de otra bacteria por transferencia genética horizontal, y *resistencia adaptativa*: surge bajo condiciones de estrés ambientales ocasionadas a la bacteria como nutrientes escasos, dosis bajas de antibiótico, pH, entre otros.⁷⁶ El proceso biológico por el cual los patógenos desarrollan resistencia adaptativa aún no se conoce del todo. Sin embargo, uno de los procesos biológicos más importantes que se creen involucrados es la formación de biopelículas, las cuales, son matrices extracelulares que se adhieren a superficies, en las cuales comunidades bacterianas se organizan con la finalidad de protegerse ante el estrés externo. Además de proporcionar protección frente a agentes antimicrobianos, estas estructuras favorecen la interacción con el hospedero y aumenta la patogenicidad. Diversos estudios realizados sobre cepas de *Staphylococcus aureus* muestran que la formación de biopelículas depende de múltiples factores, entre los que destacan la producción extracelular de polisacáridos, el polímero intercelular de adhesión, el ADN extracelular (ADNe), las proteínas citoplasmáticas, así como condiciones ambientales específicas como la presencia de glucosa y valores de pH bajos.⁷⁷ Debido a que las biopelículas contribuyen significativamente a la resistencia bacteriana, resulta importante desarrollar estrategias dirigidas a su desestabilización con el fin de debilitar a los microorganismos patógenos.

Una vez comprendido el origen evolutivo de la resistencia antimicrobiana, es necesario describir los mecanismos bioquímicos por los cuales los patógenos se defienden de agentes antimicrobianos. De manera general, se han descrito cuatro principales mecanismos, los cuales se describen brevemente a continuación (**Esquema 36**),

⁷⁶ Arzanlou, M.; Chai, W. C.; Venter, H. *Essays Biochem.* **2017**, 61, 49–59.

⁷⁷ (a) Joo, H.-S.; Otto, M. *Chem. Biol.* **2012**, 19, 1503–1513; (b) Foulston, L.; Elsholz, A. K. W.; DeFrancesco, A. S.; Losick, R. *mBio.* **2014**, 5, e01667-14.



Esquema 36. Representación gráfica de los mecanismos de resistencia de las bacterias.

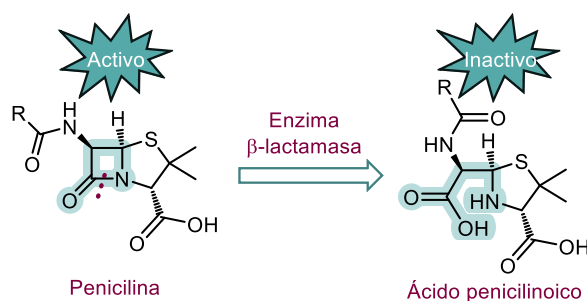
(a) Disminución de permeabilidad: en este mecanismo la bacteria es capaz de disminuir la expresión de las porinas, proteínas encargadas de transporte de moléculas hacia el interior celular. Como consecuencia se limita la entrada de antibióticos⁷⁸ y, por tanto, su eficacia terapéutica. (b) Modificación del sitio activo: las bacterias pueden modificar el sitio de unión. Como consecuencia, se disminuye o elimina la afinidad del fármaco, lo que impide que el antibiótico ejerza un efecto bactericida.⁷⁹ (c) Inactivación del fármaco: en este caso, las bacterias producen enzimas capaces de degradar los fármacos (**Esquema 37**). Un ejemplo corresponde a los antibióticos β -lactámicos como las penicilinas, cefalosporinas, y carbapenémicos. Este grupo de fármacos posee un anillo β -lactámico que puede ser atacado por distintas enzimas que producen los microorganismos, anulando así su actividad farmacológica.⁸⁰ (d) Bombas de eflujo: en muchos casos, la eficacia de un antibiótico depende de la cantidad de fármaco que logra acumularse al interior de la bacteria. Para contrarrestar este efecto, algunos patógenos han desarrollado bombas de eflujo, sistemas de transporte activo localizados en la membrana celular que permite expulsar a los agentes antimicrobianos hacia afuera de la célula. Como resultado,

78 Wu, M.; Harrower, R. M.; Li, Z. Brown, A. C. *Biotechnol Bioeng*, **2025**, 123, 235–244.

79 (a) Weigel, L. M.; Steward, C. D.; Tenover, F. C. *Antimicrob Agents Chemother* **1998**, 42, 2661–2667; (b) Munita, J. M.; Arias, C. A. *Microbiol. Spectr.* **2016**, 4, 1–24.

80 (a) Vahaboglu, H.; Hall, L. M. C.; Mulazimoglu, L.; Dodanli, S.; Yildirim, I.; Livermore, D. M. *J. Med. Microbiol.* **1995**, 43, 294–299; (b) Al-Marzooq, F.; Ghazawi, A.; Allam, M.; Collins, T.; Saleem, A. *Antibiotics* **2024**, 13, 1158–1178.

disminuye la concentración intracelular del antibiótico, reduciendo su actividad y favoreciendo la supervivencia del microorganismo.⁸¹



Esquema 37. Mecanismo de apertura del anillo de penicilina catalizado por la enzima β -lactamasa.

La resistencia antimicrobiana es un proceso evolutivo que ocurre de manera natural en las poblaciones bacterianas; sin embargo, lo que resulta preocupante es la velocidad con la que este fenómeno se está desarrollando. Uno de los factores más importantes que influyen a esta aceleración es el incumplimiento de los tratamientos. Cuando un paciente no finaliza el tratamiento, puede sobrevivir una mínima cantidad de bacterias, generalmente aquellas que resultan ser las más resistentes. Estos microorganismos se reproducen, sobreviven y dan origen a poblaciones de bacterias más resistentes a los antibióticos. No obstante, el incumplimiento del tratamiento no es la única causa, otra es el uso excesivo de antibióticos, las prescripciones incorrectas, las cuales se estima que son alrededor del 30-50%. Adicionalmente, el uso excesivo de antibióticos en la agricultura y ganadería, donde se utiliza para promover el crecimiento de los cultivos y para prevenir infecciones en el ganado. A estos factores se le suma la disminución en el desarrollo y disponibilidad de nuevos antibióticos.⁸²

Debido a la complejidad del problema que representa la resistencia antimicrobiana, distintas organizaciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), han propuesto una estrategia multidimensional considerada como una de las mejores estrategias para abordar este problema global. Esta estrategia es conocida como “One Health”, propone afrontar

⁸¹ Whittle, E. E.; Orababa, O.; Osgerby, A.; Siasat, P.; Element, S. J.; Blair, J. M. A.; Overton, T. W. *mBio*, **2024**, 15, 1–18.

⁸² Ventola C. L. *P T*. **2015**, 40, 277–283.

el problema desde diferentes perspectivas, reconociendo que la salud humana se encuentra estrechamente vinculada a la salud animal y ambiental. En este sentido, este enfoque plantea que el cuidado y mejora de una de estas áreas depende necesariamente del cuidado integral de las demás.⁸³ Asimismo, la Asamblea Mundial de la Salud señala la importancia de prevenir la RAM mediante la difusión de información que permita mejorar el entendimiento de este problema de salud global. También, enfatiza en la necesidad de fortalecer la vigilancia y monitoreo para identificar los sitios de donde emergen con mayor frecuencia microorganismos multirresistentes. De igual manera, se recomienda cuidar la inocuidad de los alimentos y la higiene en general, así como el uso adecuado y racional de los antibióticos disponibles en el mercado. Por último, la OMS destaca la importancia de desarrollar nuevos agentes antimicrobianos y nuevas estrategias terapéuticas innovadoras capaces de combatir las llamadas superbacterias.⁸⁴

En este contexto, distintos grupos de investigación han desarrollado nuevas alternativas terapéuticas enfocadas en la disminución de la resistencia antimicrobiana. Entre estas estrategias se destacan la terapia con bacteriófagos,⁸⁵ terapia fotodinámica antimicrobiana⁸⁶ y uso de **péptidos antimicrobianos catiónicos (PAC)**.

El interés por los PAC surge debido a que es un grupo de moléculas altamente presentes en la naturaleza, se han encontrado en todo tipo de organismos. Estos compuestos han sido identificados en una gran variedad de organismos, desde microorganismos hasta en la inmunidad innata de los seres humanos. Un ejemplo representativo es la clase de compuestos conocidos como catelicidinas, péptidos presentes en diferentes fluidos y tejidos del cuerpo humano⁸⁷ que desempeñan un papel fundamental en los mecanismos de defensa frente a infecciones. Desde el punto de vista estructural, los PAC presentan características comunes que

⁸³ World Health Organization: WHO. One Health. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/one-health>.

⁸⁴ World Health Organization: WHO. *Antimicrobial resistance*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.

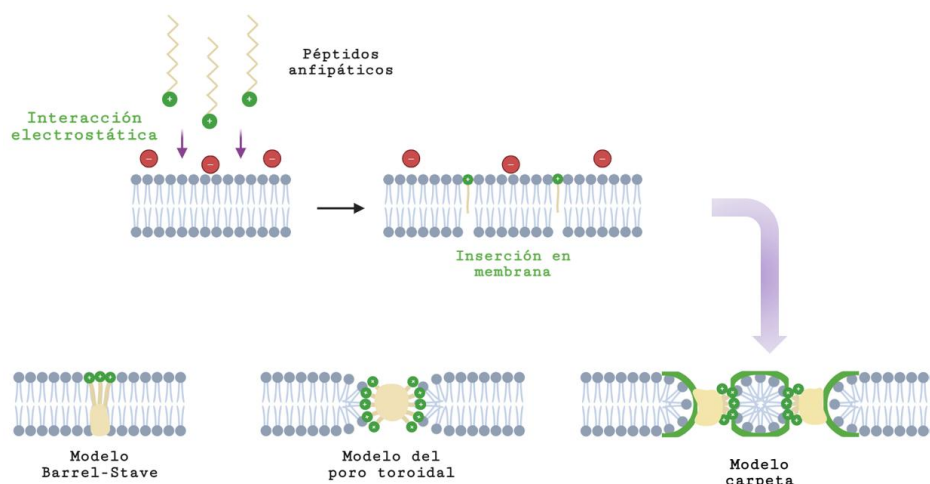
⁸⁵ Moon, K.; Ryu, S.; Song, S. H.; Chun, S. W.; Lee, N.; Lee, A. H. *J. Microbiol.* **2025**, 63, 1–13.

⁸⁶ Fan, D.; Liu, X.; Ren, Y.; Luo, Z.; Li, Y.; Dong, J.; Wegner, S. V.; Chen, F.; Zeng, W. *Acta Pharm Sin B.* **2023**, 14, 1759–1771.

⁸⁷ Olascoaga-Del Angel, K. S.; Sánchez-Evangelista, G.; Carmona-Navarrete, I.; Galicia-Sánchez, M.; Gómez-Luna, A.; Islas-Arrollo, S. J.; Castañeda-Sánchez, J. I. *Kompass Neumol.* **2019**, 1, 15–21.

contribuyen a su actividad biológica. Generalmente están constituidos de 10 a 50 residuos de aminoácidos, poseen una carga neta positiva y contiene regiones hidrofóbicas, lo que les confiere una naturaleza anfipática.⁸⁸

En el mecanismo de acción de los PAC se propone que las cargas catiónicas son atraídas electrostáticamente por las cargas aniónicas provenientes de los grupos fosfato de los fosfolípidos que conforman la membrana celular de los microorganismos. Posteriormente, las porciones hidrofóbicas de los PCA interactúan con las porciones hidrofóbicas presentes en las cadenas carbonadas de la misma membrana celular. Como resultado, de estas interacciones electrostáticas e hidrofóbicas, los péptidos se insertan parcial o totalmente en la membrana, alterando su integridad estructural. A partir de este proceso, se han propuesto tres mecanismos mediante los cuales ocurre la disrupción de la membrana: el modelo de Barrel-Stave, el modelo de poro toroidal y el modelo de capeta⁸⁹ (**Esquema 38**).



Esquema 38. Actividad antimicrobiana de los PCA.

A pesar de las múltiples ventajas y la gran eficacia que presentan los PCA, la mayoría de estos han sido obtenidos de fuentes naturales. Dichas moléculas sirvieron como fuente de inspiración para la obtención de los primeros PCA sintéticos, proceso que se vio favorecido por el descubrimiento de la síntesis de péptidos en fase sólida. Ejemplos representativos incluye a la

88 Pasupuleti, M.; Schmidtchen, A.; Malmsten, M. *Crit. Rev. Biotechnol.* **2012**, 32, 143–171.

89 Mahlapuu, M.; Hakansson, J.; Ringstad, L.; Björn, C. *Front Cell Infect Microbiol.* **2016**, 6, 194

magainina⁹⁰ y cecropina⁹¹ los cuales han sido ampliamente estudiados por su potente actividad antimicrobiana. Posteriormente la síntesis de PCA se centró construir moléculas de menor tamaño, principalmente debido a su facilidad de obtención en laboratorio. A pesar de la disminución en tamaño, muchos de estos péptidos no perdieron su actividad antimicrobiana, incluso, en algunos casos se potenció.⁹² Hasta este punto, los PCA sintetizados se componían únicamente por unidades de α -aminoácidos. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que la introducción de residuos de aminoácidos no convencionales como los β - y γ -aminoácidos, genera péptidos con propiedades mejoradas y una alta estabilidad ante la degradación enzimática.⁹³

Además, estos híbridos han mostrado ser una alternativa muy potente en el combate de bacterias multirresistentes. Por ejemplo, Wani y colaboradores sintetizaron una serie de ocho dipéptidos híbridos con notable actividad antimicrobiana.⁹⁴ La síntesis inició con el β -aminoácido β -sustituido **114**, el cual fue sometido a condiciones de acoplamiento con feniletilamina proporcionando el β -aminoácido β -sustituido **115**. Enseguida, **115** fue desprotegido utilizando una disolución de TFA al 30%, lo que permitió la generación de la amina libre. Esta amina intermediaría reaccionó bajo condiciones de acoplamiento peptídico con Boc-Lys(Z)-OH, permitiendo aislar el α,β -dipéptido **116**. En el siguiente paso, se introdujo una nueva cadena carbonada a través del acoplamiento con ácido láurico, generando el derivado **117**. Finalmente, la remoción del grupo protector Cbz usando Pd/C al 10% bajo atmósfera de hidrógeno, originó al α,β -dipéptido **118** (**Esquema 39**). El compuesto **118** mostró una actividad antimicrobiana significativa, presentando concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) de 6.25 a 25 μ M en cepas de bacterias *Staphylococcus aureus* MTCC 737; *Bacillus subtilis* MTCC 12; *Salmonella typhimurium* MTCC 98; *Klebsiella pneumonia* MTCC 109; *Pseudomonas aeruginosa* MTCC

⁹⁰ Chen, H.-C.; Brown, J. H.; Morell, J. L.; Huang, C. M. *FEBS Lett.* **1988**, 236, 462–466.

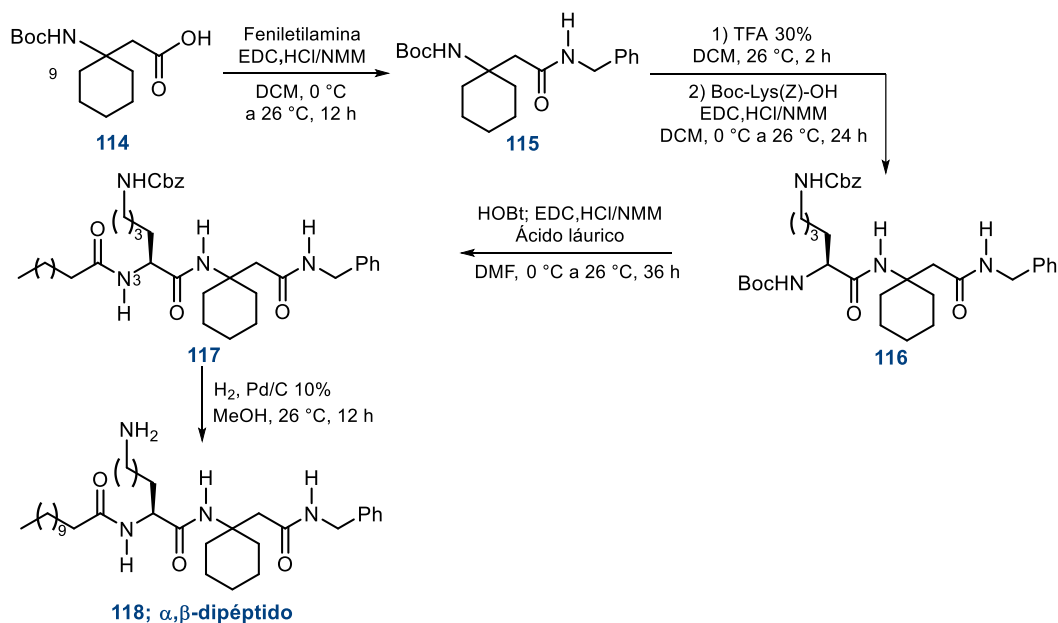
⁹¹ Merrifield, R.B.; Vizioli, L. D.; Boman, H. G. *Biochem.* **1982**, 21, 5020–5031.

⁹² (a) Lavery, G.; McLaughlin, M.; Shaw, C.; Gorman, S. P.; Gilmore, B. F. *Chem. Biol. Drug Des.* **2010**, 75, 563–569; (b) Garro, A. D.; Garibotto, F. M.; Rodriguez, A. M.; Raimondi, M.; Zacchino, S. A.; Perczel, A.; Somlai, C.; Penke, B.; Enriz, R. D. *Lett. Drug Des. Discov.* **2011**, 8, 562–567; (c) Lima, B.; Ricci, M.; Garro, A.; Juhász, T.; Szigyártó, I. C.; Papp, Z. I.; Feresin, G.; De La Torre, J. G.; Cascales, J. L.; Fülöp, L.; Beke-Somfai, T.; Enriz, R. D. *Biochim. Biophys. Acta – Biomembranes* **2021**, 1863, 183665.

⁹³ Frackenhohl, J.; Arvidsson, P. I.; Schreiber, J. V.; Seebach, D. *ChemBioChem*, **2001**, 2, 445–455.

⁹⁴ Wani, N. A.; Singh, G.; Shankar, S.; Sharma, A.; Katoch, M.; Rai, R. *Peptides*, **2017**, 97, 46–53

424; *Escherichia coli* MTCC 118. En ensayos adicionales, el α,β -dipéptido **118** demostró promover la disrupción de la membrana bacteriana, lo cual fue respaldado por los resultados obtenidos de micrografías fluorescentes, que evidenciaron daños en la integridad de la membrana celular.

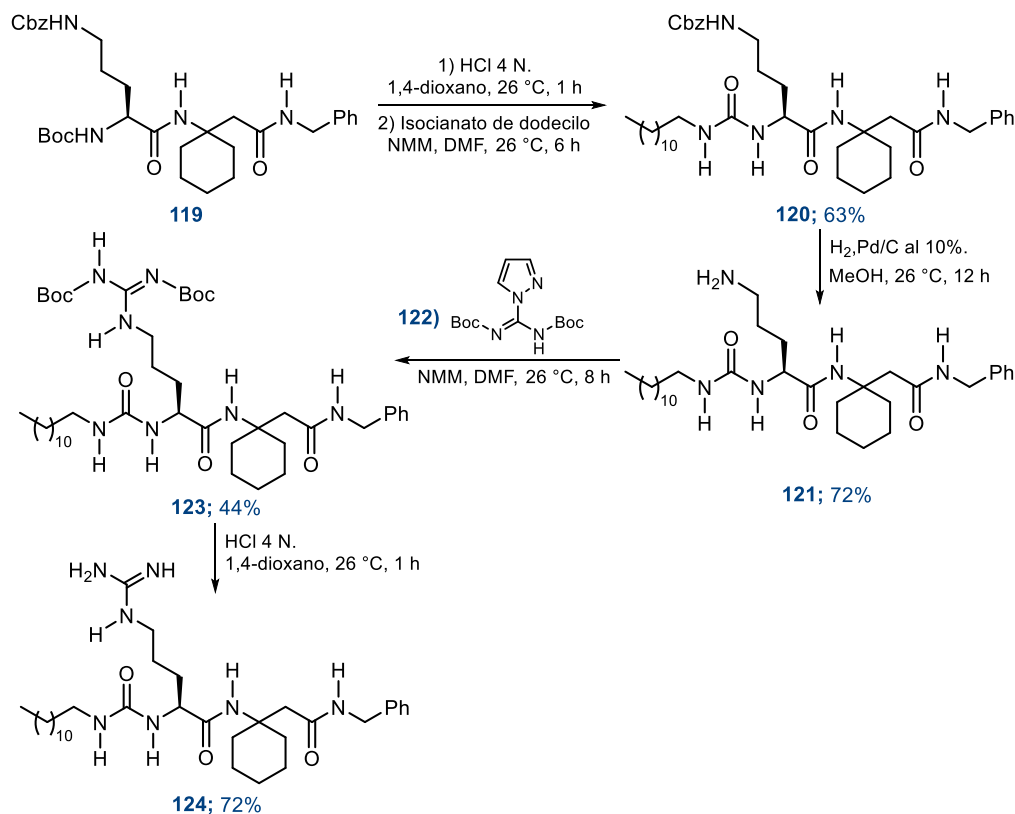


Esquema 39. Síntesis del α,β -dipéptido 118.

Otro estudio similar fue reportado por Firdous y colaboradores⁹⁵, quienes evaluaron la actividad antimicrobiana del α,β -dipéptido **124** frente a bacterias multirresistentes *Pseudomona aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA). Los resultados mostraron una MIC en el intervalo de 0.79 a 6.25 μ M, lo que evidencia un notable potencial antimicrobiano. La preparación del dipéptido se basa en reacciones similares reportadas por Wani y col. La síntesis inicia a partir del α,β -dipéptido **119**, el cual se sometió a condiciones de desprotección. Posteriormente, el compuesto resultante se hizo reaccionar mediante un acoplamiento con el isocianato de dodecilo, dando lugar al derivado carbonado **120**. A continuación, el compuesto **120** el cual se desprotege nuevamente y reacciona con la carboxamidina **122**, proporcionando el derivado de guanidina **123**. Finalmente, la desprotección

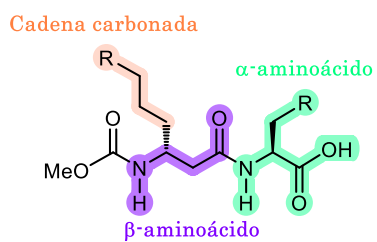
⁹⁵ Firdous, S.; Sarkar, A. R.; Manhas, R.; Chowdhary, R.; Rathore, A.; Kumari, J.; Rai, R.; Mahapa, A. *ACS Omega* **2025**, *10*, 2102–2115.

de grupo Boc en condiciones ácidas, generó el PCA **124** en un 72% de rendimiento (**Esquema 40**).



Esquema 40. Síntesis del α,β -dipéptido **124**.

Considerando las características estructurales clave de los péptidos antimicrobianos catiónicos (PAC) necesarias para ejercer su actividad biológica, en el presente proyecto doctoral se propone el desarrollo de una biblioteca de α,β -dipéptidos (**Esquema 41**). En estos compuestos se incorporará un α -aminoácido de naturaleza catiónica (representado en verde), el cual se espera que establezca interacciones electrostáticas con las cargas negativas presentes en la membrana bacteriana. Asimismo, se integrará un β -aminoácido (representado en morado), cuya presencia puede conferir mayor estabilidad frente a la degradación enzimática. Finalmente, se incluirá una cadena alquílica (representada en rosa), la cual se prevé que contribuya a la interacción hidrofóbica con la membrana lipídica y a la eventual disrupción de la membrana bacteriana.



Esquema 41. Diseño racional de α,β -dipéptidos como potenciales PAC.

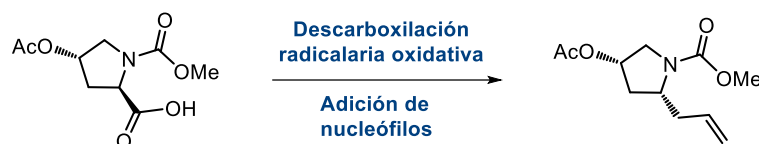
Objetivos

Objetivo General

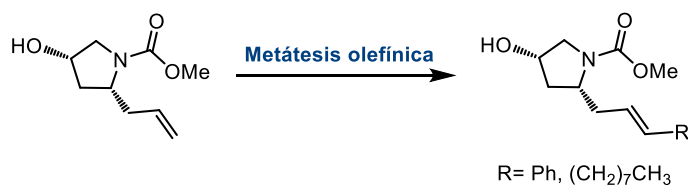
Desarrollar un método de síntesis centrado en procesos secuenciales que permita la obtención α,β -dipéptidos con alta pureza óptica, que incorporen un residuo catiónico y una porción hidrofóbica, con potencial aplicación para el desarrollo de agentes antimicrobianos.

Objetivos específicos

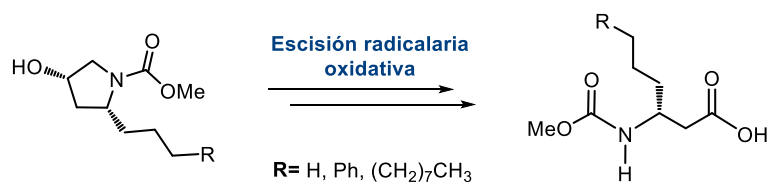
Desarrollar un proceso secuencial de descarboxilación radicalaria-alilación para la síntesis de derivados de pirrolidin-4-ol-2-sustituidas.



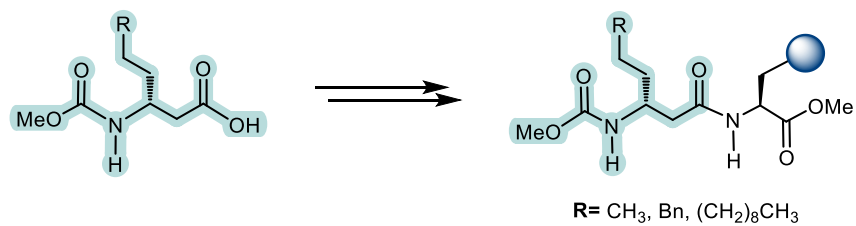
Estudiar el proceso de metátesis olefínica con distintos alquenos estructuralmente diferentes, con la finalidad de ampliar la diversidad estructural.



Llevar a cabo la transformación de las pirrolidin-4-ol-2-sustituidas para la preparación de nuevos β -aminoácidos β -sustituidos, a través de un proceso dominó de escisión radicalaria oxidativa.

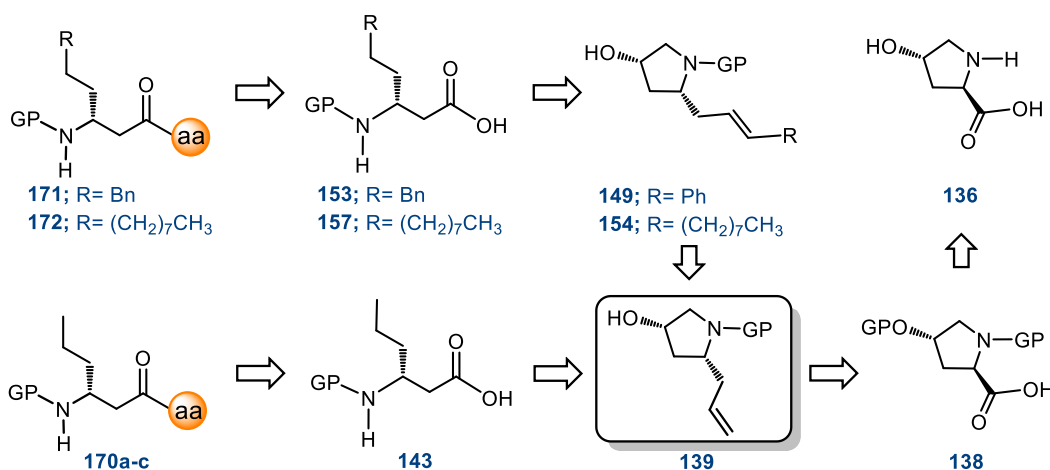


Estudiar reacciones de acoplamiento peptídico e hidrólisis para la preparación de nuevos α,β -dipéptidos con alta pureza óptica.



Discusión de resultados

Siguiendo los objetivos planteados para este proyecto doctoral, se propone el siguiente análisis retrosintético. Los α,β -dipéptidos **170-172** podrían obtenerse mediante el acoplamiento del correspondiente derivado de α -aminoácido con los β -aminoácidos **143**, **153** y **157**. El β -aminoácido β -sustituido **143** se obtendrían a partir de una reacción de escisión radicalaria de la pirrolidina **139** (intermediario clave). Por otro lado, los β -aminoácidos β -sustituidos **153** y **157** usarían el mismo proceso de escisión radicalaria y una reacción de metátesis olefínica a partir del intermediario clave **139**. La pirrolidina **139** se obtendría a través de un proceso secuencial de descarboxilación radicalaria-alilación a partir del ácido **138**, el cual se prepararía a partir de la protección del aminoácido natural L-hidroxiprolina **136** (**Esquema 42**).



Esquema 42.

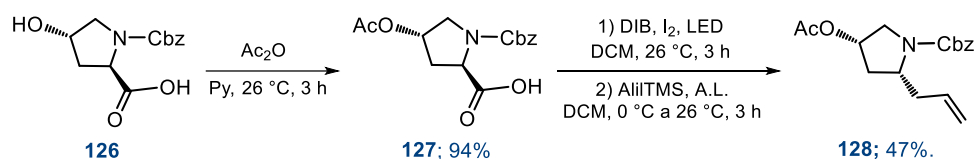
Con base en el análisis retrosintético mostrado en el **esquema 42**, el derivado de la 4-*trans*-L-hidroxiprolina *N*-Cbz protegido **126** se trató con anhídrido acético en presencia de piridina, y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, logrando aislar el ácido **2** con un 94% de rendimiento químico (**Esquema 2**). Una vez obtenido el ácido precursor **127** y con base en los trabajos previos descritos por Romero-Estudillo y Boto⁹⁶ se estudió el proceso secuencial de descarboxilación radicalaria-alilación.⁹⁷ Como se muestra en la tabla 1, en el primer ensayo, el ácido **127** se hizo reaccionar con una mezcla de DIB (1 equivalente) y I₂ (1 equivalente)

⁹⁶ Boto, A.; Romero-Estudillo, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3426–3429

⁹⁷ Saavedra, C. J.; Carro, C.; Hernández, D.; Boto, A. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8392–8410.

utilizando como disolvente diclorometano (DCM), la reacción se agitó a 26 °C bajo irradiación de luz LED blanca. Transcurridas 3 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se adicionó lentamente aliltrimetilsilano (AlilTMS) seguido de eterato de trifluoruro de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) que después de purificar por cromatografía en columna proporcionó el derivado alilado **128** con un 42% de rendimiento químico. Con la finalidad de aumentar el rendimiento de la reacción, en un segundo ensayo, se disminuyó la cantidad de I_2 a 0.5 equivalentes y en el segundo paso se reemplazó el ácido de Lewis utilizando en este experimento trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf), bajo estas condiciones se logró aislar el producto esperado **128** con un 47% de rendimiento químico. Al observar que había aumentado ligeramente el rendimiento de reacción, se decidió realizar un tercer ensayo en donde se utilizaron 0.3 equivalentes de I_2 , sin embargo, el rendimiento se mantuvo (Tabla 1).

Tabla 2. Estudio de las condiciones de descarboxilación radicalaria-alilación.



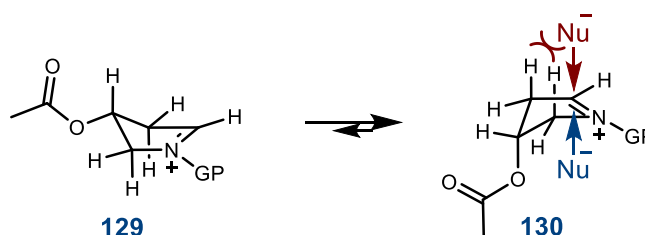
Ensayo Yodo (equiv.) Ácido de Lewis Rendimiento 128 (%)

1	1	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$	-
2	0.5	TMSOTf	47
3	0.3	TMSOTf	47

La asignación de la estereoquímica en el producto **128** se podría explicar a través del efecto Woerpel,⁹⁸ el cual indica que el equilibrio se encuentra desplazado hacia el conformero **5** (**Esquema 43**) debido a la estabilización electrostática entre los electrones presentes en el oxígeno y la deficiencia electrónica del ion *N*-aciliminio. La adición del nucleófilo por la cara *re* (rojo) se encuentra impedido estéricamente por los hidrógenos axiales de las posiciones 2 y

⁹⁸ Smith, D. M.; Woerpel, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 1195–1201.

4. Por lo anterior, la adición del nucleófilo se lleva a cabo por la cara *si* (azul) proporcionando el producto 1,3-*cis*. Además, con base en los trabajos previos descritos por Boto y colaboradores se ha observado la obtención de la mezcla *cis/trans* es consecuencia del incremento en el volumen del grupo protector del alcohol y del nucleófilo adicionado.⁹⁹



Esquema 43.

Continuando con los objetivos, el derivado alilado **128** se hizo reaccionar con una disolución de NaOH 1 M en una mezcla de MeOH:H₂O a 0 °C, el subsecuente tratamiento con una disolución de HCl al 10% proporcionó el alcohol **130** con un 98% de rendimiento. Una vez obtenido el alcohol **130** se estudió el proceso secuencial de escisión radicalaria oxidativa previamente descrito por el grupo de investigación.¹⁰⁰ Así, el precursor **130** se trató con una mezcla de DIB (2.0 equivalentes) y I₂ (0.45 equivalentes) en DCM bajo irradiación de luz LED durante 3 horas, observando por cromatografía en capa fina diferentes productos. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna y se lograron aislar como principales productos **134** y **135** con un rendimiento del 22% y 24%, respectivamente que corresponden a la adición sobre el alqueno a través de la formación del ión yodonio.¹⁰¹ Considerando que la cantidad de yodo utilizada podría ser la responsable de la obtención de los compuestos **134** y **135**. Se decidió llevar a cabo un segundo ensayo generando hipoyodito de acetilo *in situ*. En este experimento se hicieron reaccionar 2 equivalentes de DIB y 0.3 equivalentes de I₂, la mezcla se agitó a 26 °C durante 15 minutos. A continuación, la mezcla resultante se hizo reaccionar con una disolución

⁹⁹ Hernández, D.; Carro, C.; Boto, A. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 2796–2809.

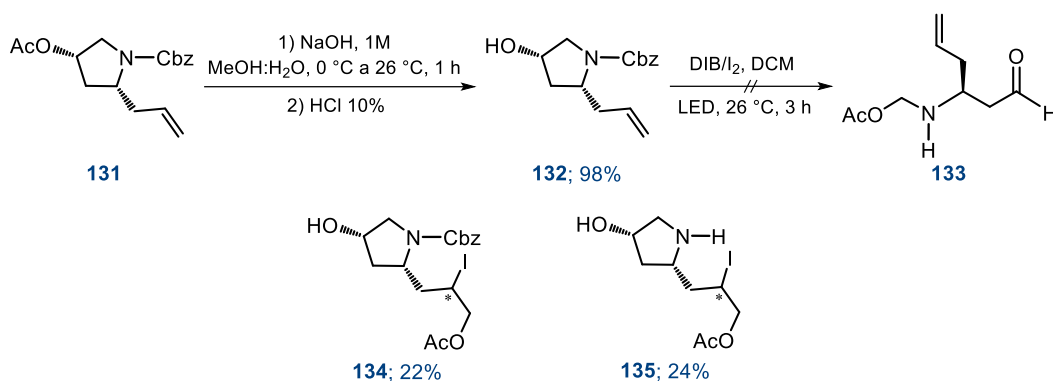
¹⁰⁰ (a) Carro, C.; Romero, I.; Boto, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2017*, 373–380; (b) Romero-Estudillo, I.; Saavedra, C.; Boto, A.; Álvarez, E. *Biopolym.* **2015**, *104*, 650–662; (c) Romero-Estudillo, I.; Boto, A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5778–5781.

¹⁰¹ (a) Batchu, V. R.; Romero-Estudillo, I.; Boto, A.; Miguélez, J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9547–9556; (b) French, A. N.; Bissmire, S.; Wirth, T. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 354–362.

del alcohol **6** en DCM, y se irradió con luz LED durante 2.5 horas, observando por cromatografía en capa fina la formación de los productos **134** y **135**.

En conjunto estos resultados son consistentes por el trabajo descrito por Barluenga y colaboradores¹⁰² quienes reportaron la generación de productos de adición sobre alquenos en presencia del hipoyodito de acetilo generado *in situ*.

Tabla 3. Estudio de las condiciones de escisión radicalaria oxidativa.



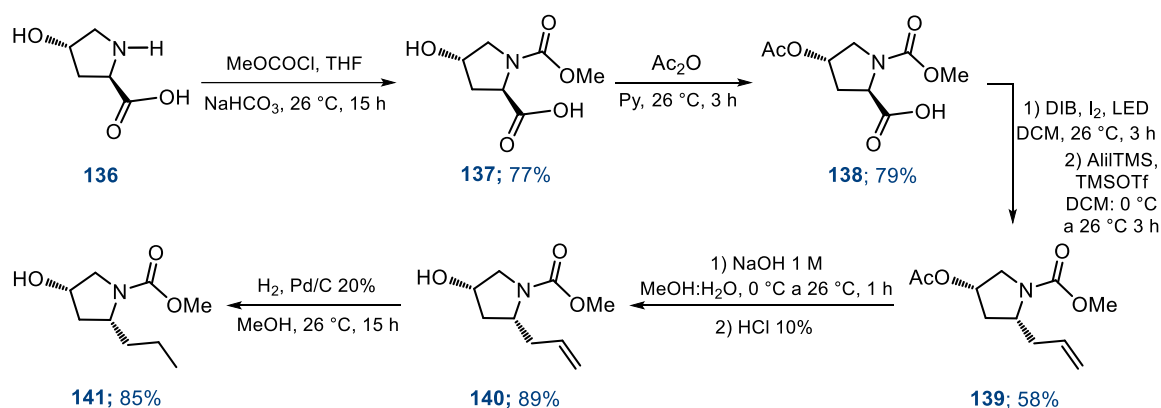
Ensayo	Yodo (equiv.)	Temperatura (° C)
1	0.45	26
2	0.3	26
3	0.3	80

Considerando que la presencia de un grupo alqueno en el producto da lugar a productos no deseados, se decidió llevar a cabo la reducción del mismo y el reemplazo del grupo *N*-Cbz para que no se afectara durante el paso de reducción. En este contexto, y con base en trabajos previos descritos por el grupo de investigación,¹⁰³ La 4-*trans*-L-hidroxiprolina **136** se hizo reaccionar con cloroformiato de metilo en una disolución saturada de bicarbonato de sodio (NaHCO₃) y

¹⁰² Barluenga, J.; González-Bobes, F.; González, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2556–2558.

¹⁰³ Carro, S. C. Nuevos métodos para convertir sustratos de bajo coste en compuestos de alto valor añadido, por su interés químico y farmacéutico: Tesis en línea. Universidad de La Laguna, 2019. <http://riull.ull.es/xmlui/handle/915/24089> (consultado 12-02-2026).

tetrahidrofurano (THF), después de agitar durante 15 horas a 26 °C, se logró aislar el derivado *N*-protegido **137** con un 77% de rendimiento químico. Enseguida, **137** se trató con anhídrido acético y piridina, y se agitó durante 3 horas proporcionando el ácido carboxílico **138** con un 79% de rendimiento químico. Una vez obtenido el ácido carboxílico **138**, se estudió el proceso de descarboxilación radicalaria-alilación. Para lograr lo anterior, inicialmente **138** se trató con una mezcla de DIB y I₂ bajo irradiación de luz LED, el posterior tratamiento con aliltrimetilsilano y BF₃·OEt₂ proporcionó como único producto el derivado alilado **139** con un 58% de rendimiento químico. A continuación, el éster de metilo **139** se hizo reaccionar bajo condiciones de hidrólisis básica empleando una disolución de NaOH 1 M y el posterior tratamiento con HCl al 10% proporcionando el alcohol **140** con un 89% de rendimiento químico. El siguiente paso consistió en una reducción catalítica, al hacer reaccionar el compuesto **140** con Pd/C bajo atmósfera de hidrógeno en metanol proporcionando el derivado 2-propílico **141** con un 85% de rendimiento químico (**Esquema 44**).

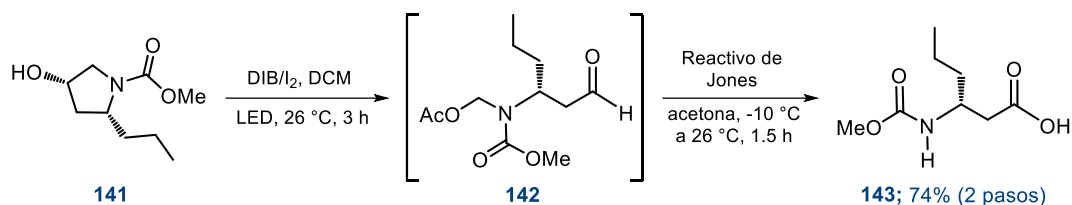


Esquema 44. Síntesis de alcohol **141**.

Siguiendo con los objetivos de este proyecto, el siguiente paso consistió en la escisión radicalaria oxidativa seguida de un proceso de oxidación para la obtención de β-aminoácidos β-sustituídos. En este sentido, el alcohol **143** se trató bajo condiciones de escisión radicalaria usando DIB y I₂ bajo irradiación de luz LED generando el aldehído intermediario **142** que es inestable. A continuación, y con base en las condiciones descritas por Gizecki y col.¹⁰⁴ el

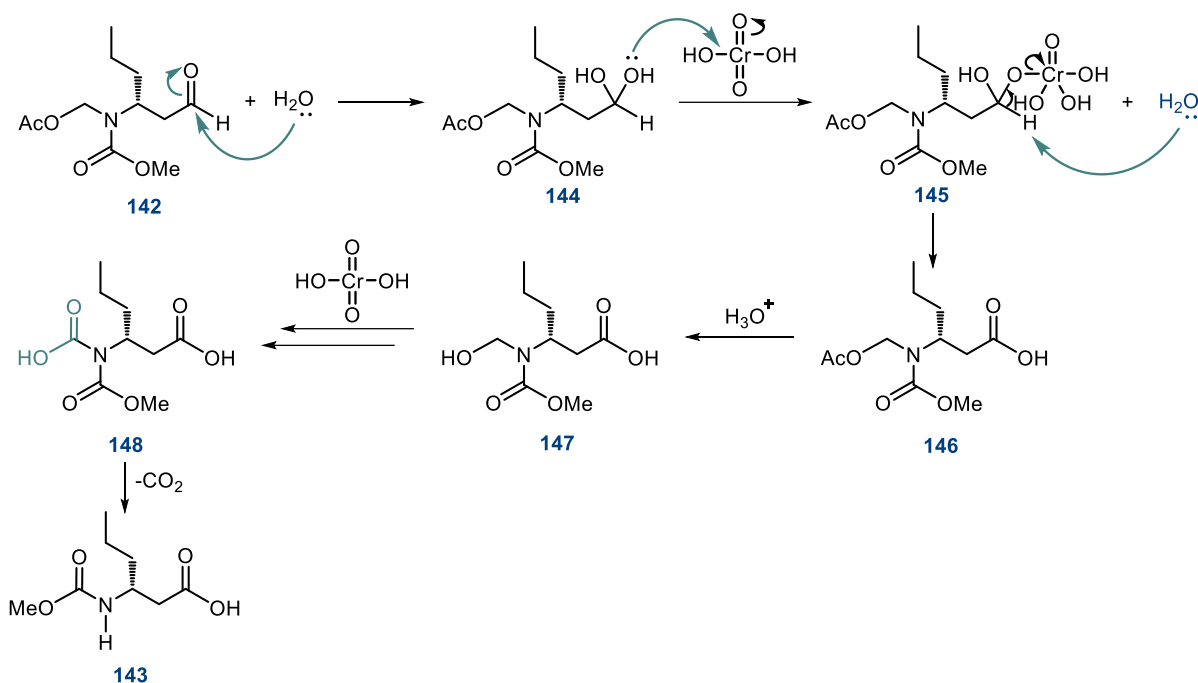
¹⁰⁴ Gizecki, P.; Dhal, R.; Toupet, L.; Dujardin, G. *Org. Lett.* **2000**, 2, 585–588.

aldehído intermediario **142** reaccionó en condiciones oxidantes al tratarlo con el reactivo de Jones, logrando aislar el β -aminoácido **143** con un 74% de rendimiento químico (**Esquema 45**).



Esquema 45. Condiciones de escisión radicalaria oxidativa y oxidación del aldehído.

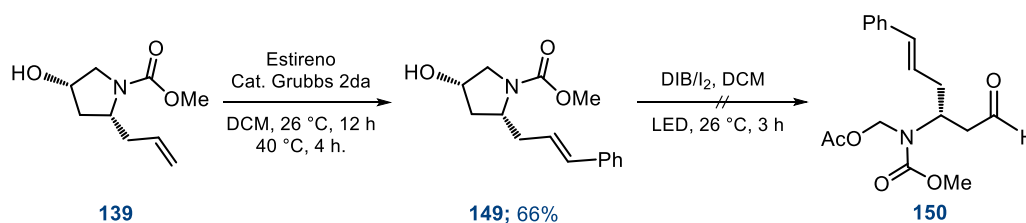
La pérdida del grupo *O*-acetilo en la transformación de **142** a **143**, se podría explicar con base en el mecanismo de reacción propuesto en el **esquema 46**. En primer lugar, el β -aminoaldehído **142** se hidrata para generar el diol geminal **144**, enseguida, un hidróxilo reacciona con el ácido crómico proveniente del reactivo de Jones formando el éster de cromo **145**, el cual sufre una eliminación en ácido crómico para dar lugar al ácido carboxílico **146**, una vez obtenido el ácido carboxílico **146** se llevó a cabo un proceso de saponificación por las condiciones ácidas del medio proporcionadas por el reactivo de Jones, generando el alcohol **147**, el cual es oxidado por la presencia del ácido crómico dando lugar al ácido carbámico **148**, que es inestable y que mediante una descarboxilación promueve la formación de la amina secundaria **143** (**Esquema 46**).



Esquema 46. Propuesta del mecanismo de reacción de la oxidación con reactivo de Jones.

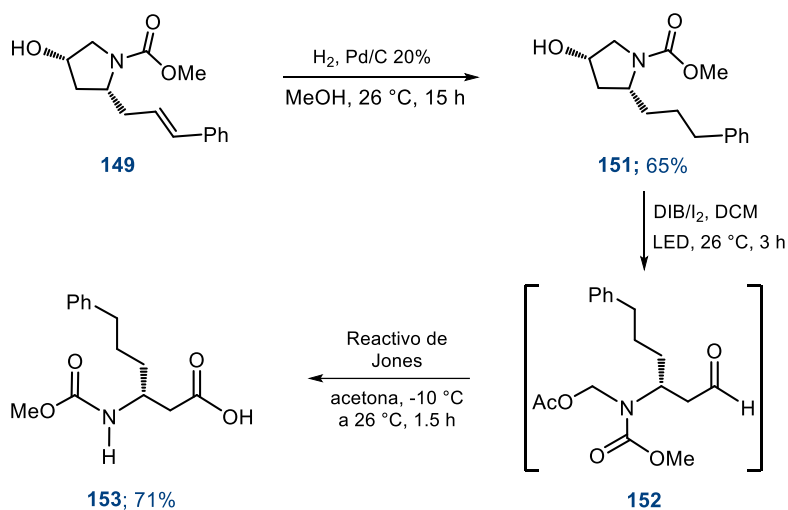
Una vez obtenido el derivado de β-aminoácido β-sustituido **143**, y comprobar la versatilidad del método. Partiendo del producto de descarboxilación-alilación **139**, se estudió la transformación del grupo alqueno terminal a otras cadenas a través de reacciones de metátesis olefínica.¹⁰⁵ Desde el punto de vista farmacológico, la obtención de α,β-dipéptidos con diferentes cadenas lipofílicas podría ser interesante ya que son esenciales para promover la ruptura de la membrana en microorganismos y dar lugar a una lisis bacteriana. Así, el alqueno **139** se trató con estireno y el catalizador de Grubbs' de 2^{da} generación generando el derivado **149** con un 66% de rendimiento químico. Para confirmar que efectivamente el grupo alqueno afecta la reacción de escisión radicalaria como se había visto en la tabla 3. En un primer ensayo, el derivado **139** se trató con una mezcla de DIB y I_2 bajo irradiación de luz LED, observando por cromatografía en placa la formación de una gran cantidad de subproductos que fueron difícil de separar por cromatografía en columna (**Esquema 47**).

¹⁰⁵ Jagadeesh, Y; Reddy, K.K.S; Rao, B.V. *Tetrahedron Asymmetry* **2011**, 22, 1485–1489.



Esquema 47. Ensayo de escisión radicalaria oxidativa a partir del alqueno **149**.

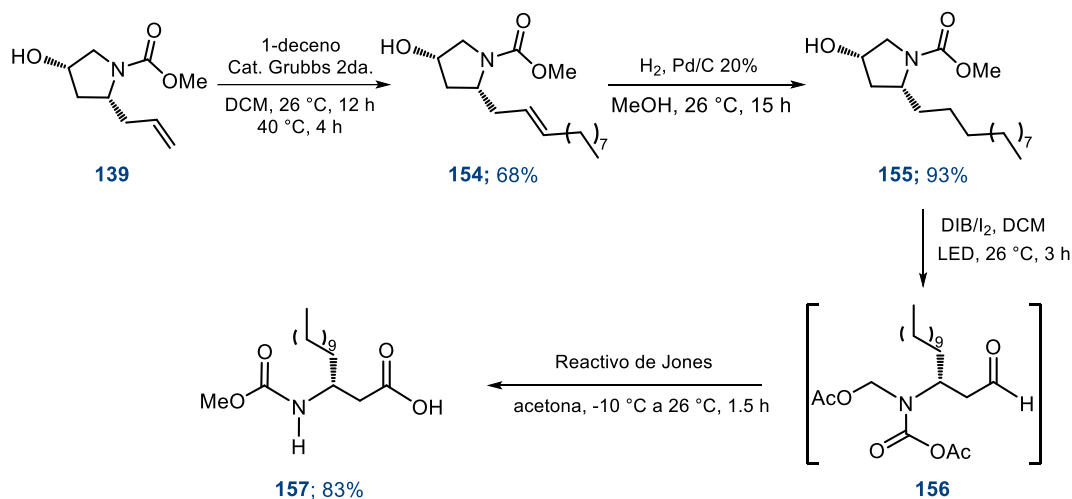
Con base en estos resultados, se decidió llevar a cabo la reducción en **149** al tratarlo con cantidades catalíticas de Pd/C (20% p/p) bajo atmósfera de hidrógeno logrando aislar el derivado **151** con un 65% de rendimiento químico (**Esquema 48**). Una vez obtenido el derivado reducido **151**, se utilizaron las mismas condiciones de escisión radicalaria oxidativa proporcionando el aldehído **152** que sin purificación adicional se trató bajo condiciones oxidantes utilizando el reactivo de Jones, generando el β-aminoácido β-sustituido **153** con 71% de rendimiento químico (**Esquema 48**).



Esquema 48. Síntesis del β-aminoácido β-sustituido **153**.

Continuando con el estudio de metátesis olefínica, y con el objetivo de introducir otras cadenas laterales. El alqueno **139** se hizo reaccionar con 1-deceno en presencia de catalizador de Grubbs de 2^{da} generación proporcionando el derivado **154** con un 68% de rendimiento químico que bajo condiciones de reducción catalítica se logró aislar el derivado **155** con un 93% de rendimiento químico. Finalmente, **155** se trató bajo las condiciones previamente descritas de escisión

radicalaria-oxidativa para proporcionar el aldehído **156**, el subsecuente tratamiento con el reactivo de Jones generó el β -aminoácido β -sustituido **157** con un 83% de rendimiento químico y alta pureza óptica (**Esquema 49**).



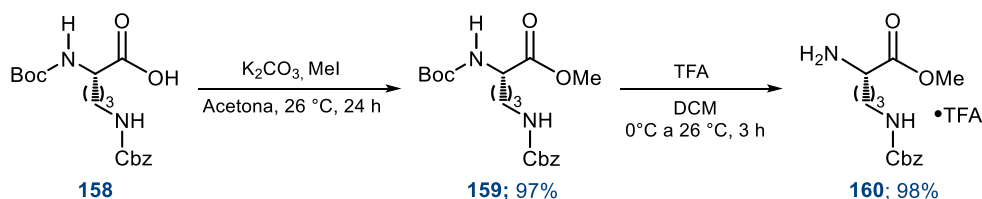
Esquema 49. Preparación del β -aminoácido β -sustituido **157**.

Con base en el análisis retrosintético propuesto en el **esquema 42**. Una vez obtenidos los β -aminoácidos β -sustituidos que contienen cadenas hidrofóbicas y se llevará a cabo el acoplamiento con residuos de aminoácidos de carácter catiónico. Está bien descrito que péptidos que tienen un balance adecuado entre cadenas lipofílicas y residuos catiónicos han mostrado tener destacables actividades antimicrobianas.¹⁰⁶

Para conseguir lo anterior, en primer lugar, se llevó a cabo la síntesis de los ésteres metílicos de los aminoácidos triptófano, histidina y ornitina. Inicialmente, se llevó a cabo la preparación del éster metílico de ornitina **160**. Una suspensión de Boc-Orn(Z)-OH **158** comercialmente disponible se disolvió en acetona a 0 °C y se trató con K_2CO_3 seguido de la adición de metilo (MeI), la mezcla se agitó a 26 °C generando el éster metílico **159** con 97% de un rendimiento químico. A continuación, el derivado *N*-Boc protegido **159** se disolvió en DCM y se trató con

¹⁰⁶ Lin, B.; Hung, A.; Singleton, W.; Darmawan, K. K.; Moses, R.; Yao, B.; Wu, H.; Barlow, A.; Sani, M.; Sloan, A. J.; Hossain, M. A.; Wade, J. D.; Hong, Y.; O'Brien-Simpson, N. M.; Li, W. *Aggregate*, **2023**, 4, e329.

ácido trifluoroacético (TFA)¹⁰⁷ logrando aislar el éster metílico **160** con un 98% de rendimiento químico (**Esquema 50**).



Esquema 50. Obtención del éster metílico de ornitina **160**.

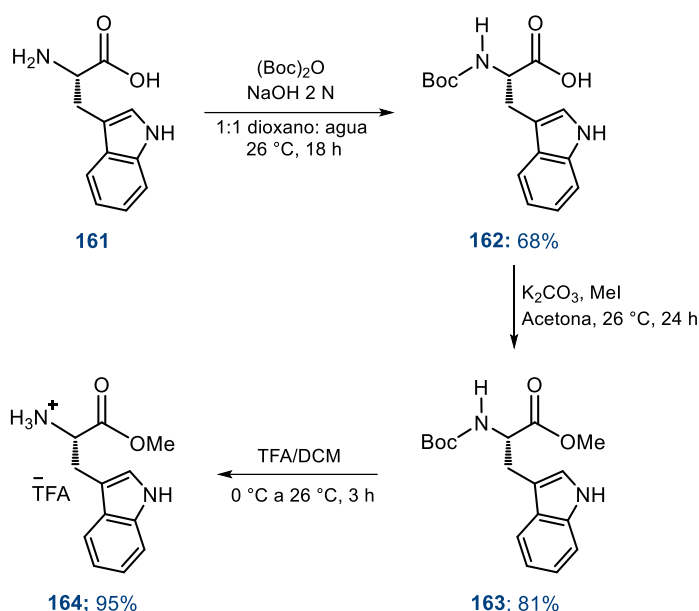
Por otra parte, estas mismas condiciones se utilizaron para la preparación del éster metílico del triptófano, sin embargo, no se observó la transformación de la materia prima. Con base en estos resultados se decidió utilizar las condiciones descritas por Alexander y colaboradores.¹⁰⁸ Así el H-Trp-OH suspendido en metanol se trató con cloruro de tionilo y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, por placa no se observó un cambio por lo que se decidió cambiar las condiciones de reacción y llevarla a temperatura de reflujo, la mezcla se agitó durante 8 horas, sin observar la transformación de la materia prima.

Para evitar reacciones no deseadas, se decidió llevar a cabo la protección de la amina y la posterior esterificación. En este sentido, el triptófano **161** suspendido en una mezcla de dioxano y agua, se trató con una disolución de NaOH 2 N hasta observar la completa disolución del compuesto, posteriormente la disolución se enfrió a 0 °C y se adicionó gota a gota $(Boc)_2O$, la mezcla continuó en agitación durante 18 horas, proporcionando el derivado N-Boc protegido **162** con un 68% de rendimiento. A continuación, el compuesto **162** se suspendió en acetona y se trató con K_2CO_3 seguido de la adición de MeI¹⁰⁹ dando lugar al éster metílico **163** con un 81% de rendimiento químico. Finalmente, se llevó a cabo la remoción del grupo protector Boc al hacer reaccionar el derivado N-Boc protegido **163** disuelto en DCM con TFA, proporcionando éster metílico **164** con un 95% de rendimiento químico (**Esquema 51**).

¹⁰⁷ Allison, B.D; Mani, N.S. *ACS Omega*, **2017**, 2, 397–408.

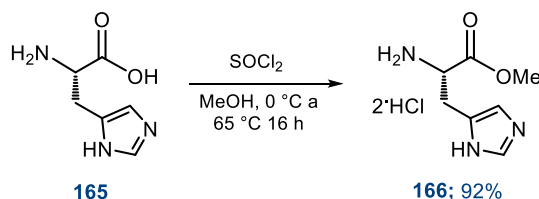
¹⁰⁸ Alexander, M. D.; McDonald, J. J.; Ni, Y.; Niu, D.; Petter, R. C.; Qlao, L.; Singh, J.; Wang, T.; Zhu, Z. *Mk2 inhibitors and uses thereof*. WO2014149164A1. 25-09-2014.

¹⁰⁹ Zhang, L.; Bao, W.; Liang, Y.; Pan, W.; Li, D.; Kong, L.; Wang, Z.; Peng, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 11414–11422.



Esquema 51. Preparación del éster metílico derivado de triptófano **164**.

Por otro lado, se preparó el éster metílico de la histidina **166**. Así, la histidina **165** disuelta en metanol se hizo reaccionar con cloruro de tionilo a reflujo durante 16 horas. A continuación, la mezcla se calentó a reflujo,¹¹⁰ proporcionando el éster metílico dihidroclorado **166** con un 92% de rendimiento químico (**Esquema 52**).



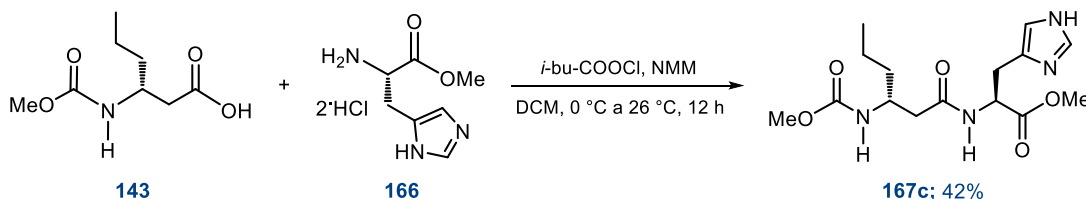
Esquema 52. Síntesis del éster metílico de histidina **166**.

Una vez obtenidos los ésteres **160**, **164** y **166**, se llevó a cabo el estudio del acoplamiento para la generación de los α,β -dipéptidos objetivo. Para conseguir el producto **167c**, se decidió utilizar el método de acoplamiento de anhídridos mixtos descrito por Cervera-Villanueva,¹¹¹ en donde el β -aminoácido β -sustituido **143** en DCM, se trató con *N*-metilmorfolina (NMM), la mezcla de

¹¹⁰ Turtaut, F.; Ouahrani-Bettache, S.; Montero, J.-L.; Köhler, S.; Winum, J.-Y. *MedChemComm* **2011**, 2, 995–1000.

¹¹¹ Cervera-Villanueva, J. M.; Viveros-Ceballos, J. L.; Linzaga-Elizalde, I.; Ordoñez, M. *J. Pept. Sci.* **2016**, 22, 70–75.

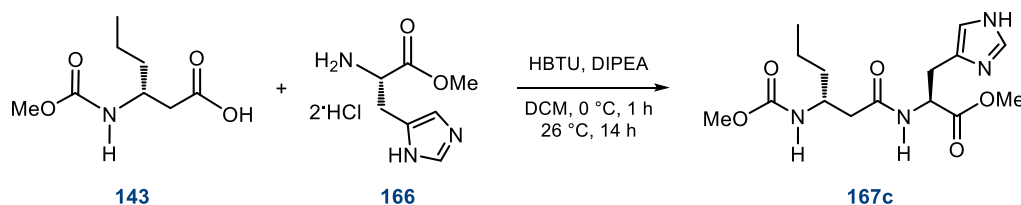
reacción se enfrió a 0 °C y se le añadió lentamente cloroformiato de isobutilo. Posteriormente, la mezcla se trató con una disolución 0.2 M del α -aminoácido **166** en DCM y NMM, logrando aislar el α,β -dipéptido **167c** con un 42% de rendimiento químico (**Esquema 17**).



Esquema 53. Ensayo de acoplamiento por método de anhídridos mixtos.

Al mismo tiempo se probaron las condiciones de acoplamiento utilizando HBTU, en un primer ensayo el β -aminoácido β -sustituido **143** disuelto en DCM, se trató con 1.15 equivalentes de HBTU y 2.5 equivalentes de DIPEA, enseguida, la mezcla se trató con 1 equivalente del éster metílico **166**, dando lugar a una mezcla compleja que productos que al purificar no correspondía al producto esperado el dipéptido **167c** (**Tabla 4**). Considerando que probablemente la presencia de dos clorhidratos en el éster metílico **166**, podría ocasionar la formación de subproductos, se decidió llevar a cabo ensayos más detallados. Como se muestra en la tabla 4, en el segundo experimento, el β -aminoácido β -sustituido **143** disuelto en DCM a 0 °C, se trató con 4 equivalentes de DIPEA, seguido de la adición de 1.1 equivalentes de HBTU y 1 equivalente del éster metílico de la histidina **166**, proporcionando el α,β -dipéptido **167c** con un 37% de rendimiento químico. Considerando los bajos rendimientos obtenidos, se decidió llevar a cabo la destilación de la DIPEA debido a que se notó la presencia de un sólido en el reactivo. Una vez destilada la DIPEA, se llevó a cabo el tercer ensayo utilizando las mismas condiciones descritas para el ensayo 2, proporcionando el α,β -dipéptido **167c** con un 88% de rendimiento químico (**Tabla 4**).

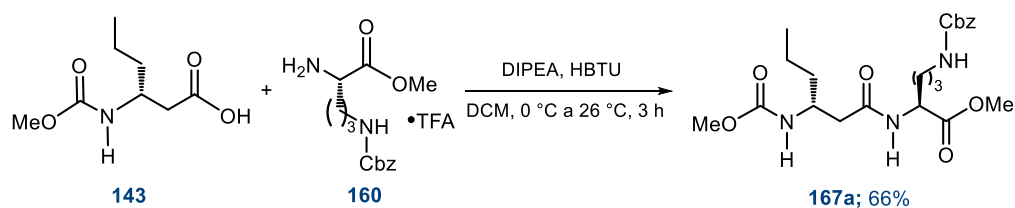
Tabla 4. Estudios de acoplamiento de **143** con H-His-OMe.



Ensayo	DIPEA (equiv.)	HBTU (equiv.)	Rendimiento (%)
1	2.5	1.15	-
2	4.0	1.10	37
3	4 (DIPEA destilada)	1.10	88

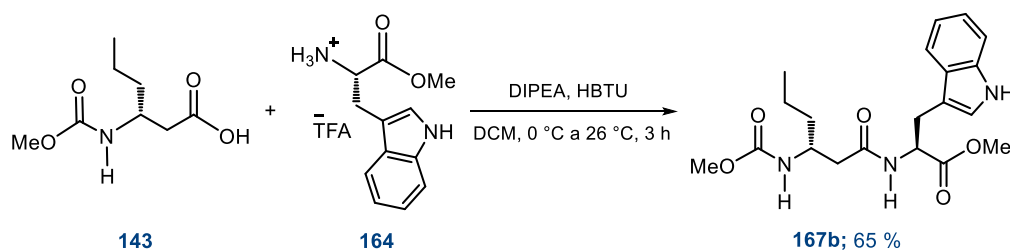
Con base en estos resultados, y continuando con los objetivos planteados en este proyecto, se estudió la síntesis del α,β -dipéptido **167a**. En un primer ensayo, el β -aminoácido **143** disuelto en DCM se hizo reaccionar con 1.5 equivalentes de DIPEA y 1.05 equivalentes de HBTU, dando lugar a una mezcla compleja de productos. Con base en estos resultados, se decidió el incrementar la cantidad de base promoviendo así la completa liberación del grupo amino en el α -aminoácido **160**. En un segunda se utilizaron 2.5 equivalentes de DIPEA bajo las mismas condiciones descritas previamente, logrando aislar el dipéptido **167a** con un 25% de rendimiento químico. Considerando los bajos rendimientos, se llevó a cabo un tercer ensayo aumentando la cantidad de HBTU a 1.15 equivalentes, proporcionando el α,β -dipéptido **167a** con un 66% de rendimiento químico (**Tabla 5**).

Tabla 5. Estudios de acoplamiento de **167a** con H-Orn(Z)-OMe.



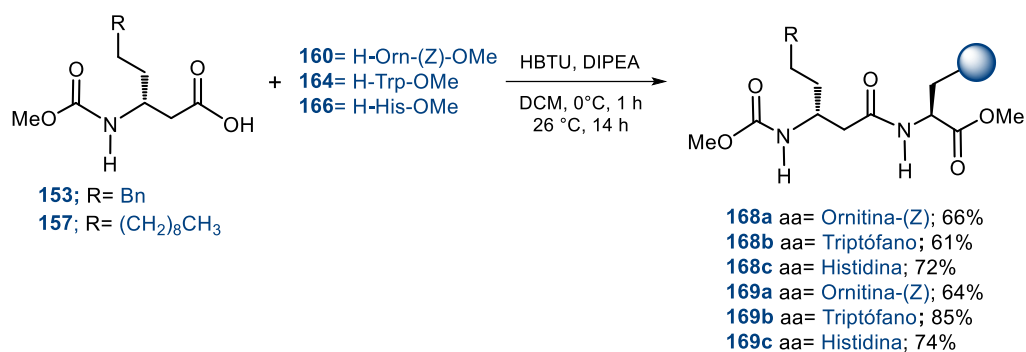
Ensayo	DIPEA (equiv.)	HBTU (equiv.)	Rendimiento (%)
1	1.5	1.05	-
2	2.5	1.05	25
3	2.5	1.15	66

En este punto, se había sintetizado exitosamente dos α,β -dipéptido derivados del β -aminoácido **143** y para cumplir con los objetivos planteados, se continuó con el acoplamiento con el α -aminoácido derivado de triptófano. Para ello, el β -aminoácido **143** disuelto en DCM se trató bajo las condiciones previamente descritas, logrando aislar el α,β -dipéptido **167b** con 65% de rendimiento químico (**Esquema 54**).



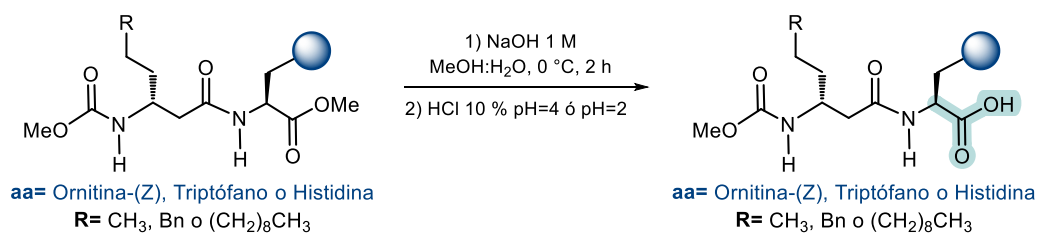
Esquema 54. Síntesis del dipéptido **167b**.

A continuación, se estudió el acoplamiento de los β -aminoácidos **153** y **157** con los derivados de His, Orn y Trp. Con base en las mejores condiciones encontradas, los β -aminoácidos **153** y **157**, se acoplaron a los ésteres de H-His-OMe, H-Orn(Z)-OMe y H-Trp-OMe utilizando 1.15 equivalentes HBTU y un exceso de DIPEA, cuando se parte del β -aminoácido **153** se generaron los dipéptidos **168a-c** con un 66, 61 y 71% de rendimiento químico, respectivamente. Por otro lado, cuando los ésteres se acoplan con el β -aminoácido **157** se obtuvieron los dipéptidos **169a-c** con 64, 85 y 74% de rendimiento químico, respectivamente (**Esquema 55**).

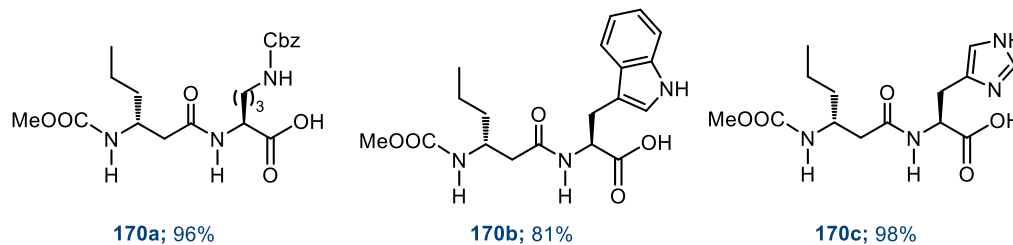


Esquema 55.

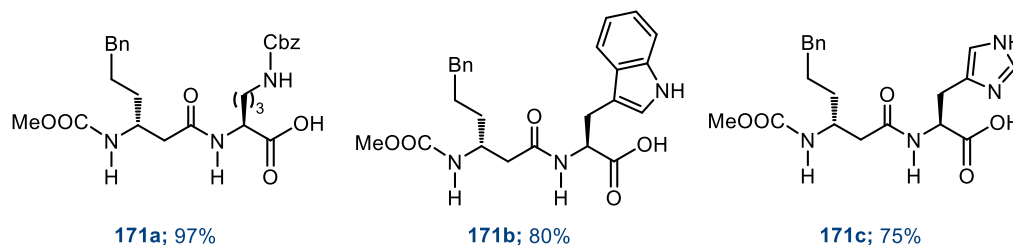
Continuando con los objetivos de este proyecto, se estudió la obtención de los correspondientes ácidos carboxílicos **170-172a-c**. De manera independiente los ésteres de metilo **167-169a-c**, se trataron con una disolución de NaOH 1 M en una mezcla de H₂O:MeOH, la posterior acidificación usando HCl al 10%, proporcionó las moléculas objetivo **170-172a-c** con rendimientos químicos de buenos a excelentes (**Esquema 56**).



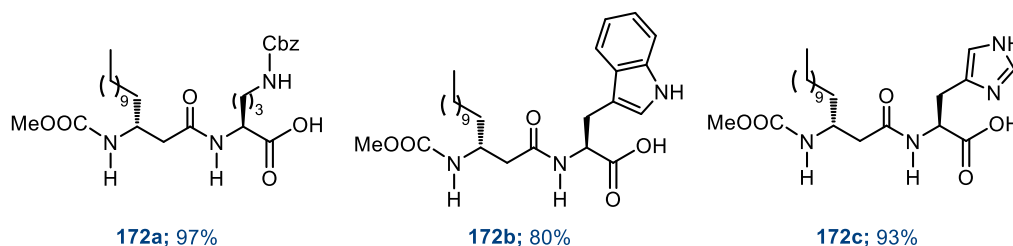
Derivados del β -aminoácido β -propil sustituido



Derivados del β -aminoácido β -aril sustituido



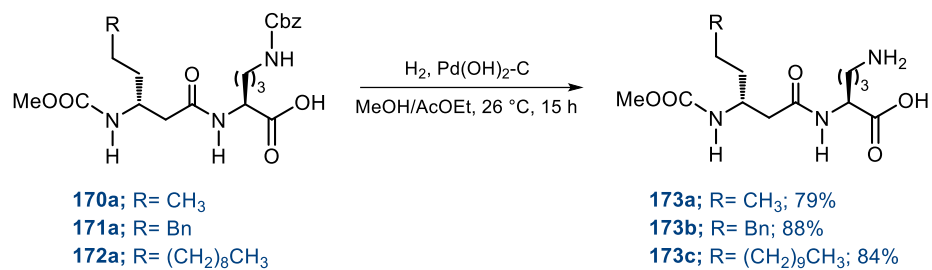
Derivados del β -aminoácido β -alquil sustituido



Esquema 56. Obtención de los α,β -dipeptidos 170-172a-c.

Por otro lado, con el objetivo de obtener péptidos con residuos catiónicos se llevó a cabo la remoción del grupo protector *N*-Cbz en los dipéptidos **40-42a**. En este sentido, los derivados del α -aminoácido ornitina **40-42a** disueltos en una mezcla de MeOH:AcOEt se trataron bajo condiciones catalíticas usando hidróxido de paladio sobre carbono bajo atmósfera de

hidrógeno,¹¹² proporcionando los dipéptidos *N*-desprotegidos **43a-c** con rendimientos químicos del 79, 88 y 84% respectivamente (**Esquema 20**).



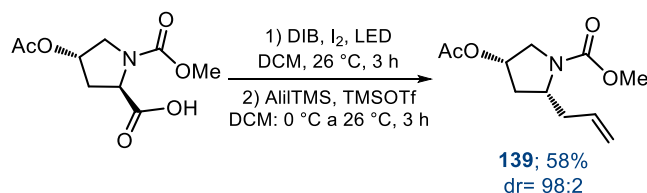
Esquema 57.

Las doce moléculas sintetizadas **170-172a-c** y los derivados **173a-c** se encuentran actualmente en evaluación como potenciales agentes antimicrobianos.

¹¹² Mohiti, M.; Lu, Y.; He, H.; Ni, S.; Somfai, P. *Chem. Eur. J.* **2024**, 30, e202303078.

Conclusiones

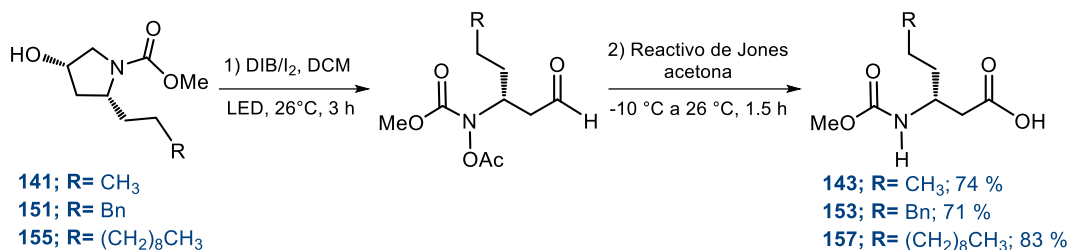
Se encontraron las condiciones óptimas de reacción para el proceso secuencial de descarboxilación radicalaria oxidativa-alilación, lo que permitió la obtención del producto **139** con buen rendimiento químico y una excelente diastereoselectividad.



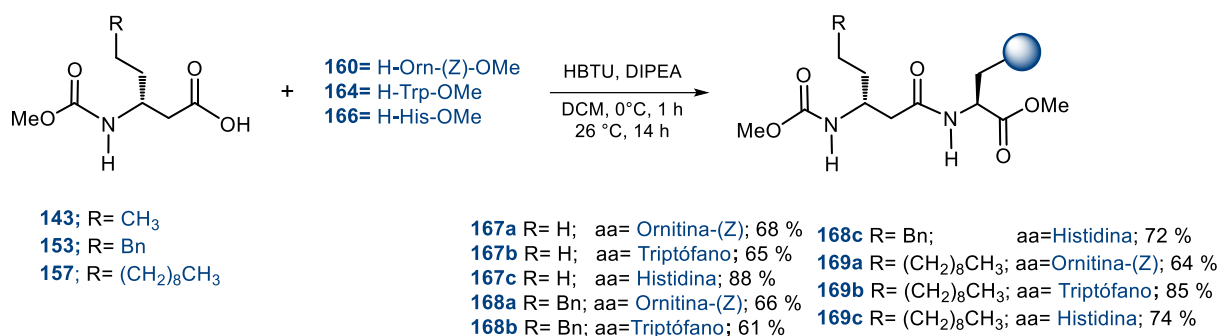
Se demostró que el producto **139** resultó ser un excelente precursor, ya que a partir de él se logró ampliar la diversidad estructural mediante las reacciones de metátesis olefínica, que condujeron al compuesto **149** y **154**.



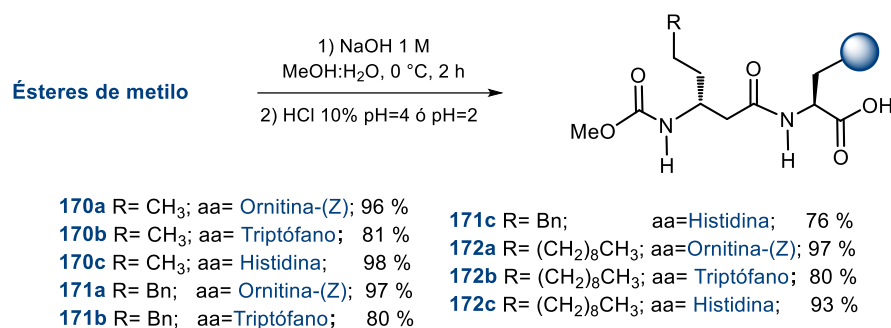
Se evidenció que los derivados **141**, **151** y **155** pueden transformarse eficientemente en los β-aminoácidos β-sustituídos **143**, **153** y **157** mediante un proceso dominado de escisión radicalaria oxidativa. Este proceso conduce a la formación de aldehídos intermediarios que, bajo condiciones oxidantes empleando el reactivo de Jones, permiten la obtención de los compuestos **143**, **153** y **157** con buenos rendimientos químicos.



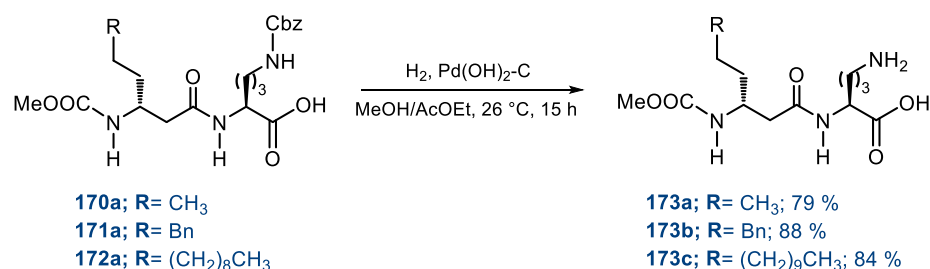
Se evaluaron las condiciones óptimas de reacción para llevar a cabo los acoplamiento peptídicos, lo que permitió la obtención de α,β-dipéptidos **167-169a-c** con rendimientos químicos.



Se llevó a cabo de manera eficiente la hidrólisis básica de los ésteres de metilo **170-172a-c**, obteniéndose excelentes rendimientos químicos y sin la formación de epímeros bajo dichas condiciones.



Se removió de manera selectiva el grupo protector *N*-Cbz de los dipéptidos **170a-172a** para la obtención de los péptidos catiónicos **173a-c**.



En general, los nuevos α,β-dipéptidos **170-172a-c** y **173a-c** exhiben un destacable potencial como candidatos para el desarrollo de agentes antimicrobianos, sustentado en su óptimo balance entre cadenas lipófilas y residuos catiónicos, característica clave para favorecer su interacción selectiva con membranas microbianas.

Parte experimental (Capítulo I)

Técnicas generales

Condiciones y seguimiento de las reacciones.

Todos los reactivos fueron utilizados sin la necesidad de modificaciones. Las reacciones sensibles a las condiciones atmosféricas se realizaron bajo atmósfera inerte de nitrógeno, además, se usaron disolventes grado reactivo anhidros, los cuales fueron secados usando hidruro de calcio y la posterior recuperación por destilación.

Para el seguimiento de las reacciones se usó cromatografía en capa fina fue realizada en placas de gel de sílica de la marca Merck (60 F₂₅₄) las cuales fueron visualizadas en lámpara de luz UV y revelados con ayuda de KMnO₄ y ninhidrina.

Actividad óptica y puntos de fusión

Las rotaciones ópticas fueron obtenidas en un polarímetro modelo 341 de la marca Perkin Elmer con una longitud de celda de 10 cm, las mediciones de realizaron a 20 °C con una lampara de sodio (589 nm), se usaron disolventes (CHCl₃ y CH₃OH) grado reactivo.

En el caso de los puntos de fusión de los productos obtenidos se llevó a cabo con un equipo de Fisher-Jones usando destinitos cubreobjetos para cada sustancia analizada.

Resonancia Magnética Nuclear (RMN).

Los espectros de resonancia magnética nuclear fueron obtenidos en un equipo Bruker AVANCE III HD (500 MHz), Jeol ECZ (600MHz) y Bruker AMX 500 (500 MHz) y disolventes como CDCl₃ y CD₃OD, se usó como referencia interna TMS, los desplazamientos químicos (δ) se expresaron en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) en Hertz (Hz).

Para la asignación inequívoca de los átomos de protón y carbono se usó espectrofotometría de 2 dimensiones como COSY, HSQC y HMBC. Para algunos casos en los cuales se observaban rotámetros los espectros se determinaron a 70 °C. Referencias ¹H RMN: CDCl₃ (7.26 ppm),

CD₃OD (3.31 ppm), (CD₃)₂SO (2.50 ppm), y D₂O (4.79 ppm); referencias ¹³C RMN: CDCl₃ (77.2 ppm), CD₃OD (49.0 ppm) y (CD₃)₂SO (39.5 ppm).

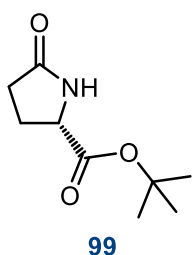
Espectrometría de masas.

Los espectros de masas de alta resolución fueron obtenidos mediante la técnica de ionización química en un equipo JEOL HRMStation JHRMS-700.

Cromatografía en columna. Para realizar las purificaciones de los productos obtenidos se usó cromatografía flash aumentando la presión sobre la columna mediante una línea de aire. Se realizaron empleando gel de sílice con tamaño de malla de 230-400 Silica Flash 60[®]. Como eluyentes se usaron mezclas de AcOEt:Hexano y DCM:CH₃OH.

Preparación de los productos.

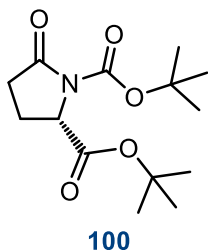
Síntesis de (S)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de *terc*-butilo 99.



En un matraz bola de 100 mL provisto de agitación magnética se colocó 1.03 g. (8 mmol; 1 eq.) del ácido *L*-piroglutámico, el compuesto se disolvió en 25 mL. de diclorometano (DCM) y se llevó a 0 °C con ayuda de un baño de hielo. A continuación, se adicionó gota a gota 4 mL (2.914 g.; 28.8 mmol; 3.6 eq.) de trietilamina (Et₃N). Enseguida, se adicionó lentamente 4.5 g. de bromuro de zinc (4.50 g, 20 mmol) seguido de 2.7 mL. (3.29 g.; 24 mmol; 3 eq.) de bromuro de *terc*-butilo. Posteriormente la mezcla se retiró del baño de hielo y se calentó a 40 °C con ayuda de un baño de aceite, la mezcla se agitó por 15 horas. Transcurrido el tiempo de reacción el crudo de reacción se concentró con ayuda del rotavapor, después, se adicionó 15 mL. de agua lo que originó un precipitado blanco que fue filtrado con papel filtro, el sólido se lavó con 15 mL. de acetato de etilo (AcOEt). Se realizaron lavados de AcOEt (3 X 15 mL.) sobre la fase acuosa, finalmente, las fases orgánicas se juntaron y se le realizaron extracciones con agua (9 x 25 mL.) lo que generó sin necesidad de purificación adicional el (S)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de *terc*-butilo (99) (1.00 g, 67%) como un sólido color blanco. m.p. 102-103 °C. [α]_D²⁰ = +7.0 ° (c 1.0, CH₃OH). ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.47 (s, 9H, CMe₃), 2.10-2.50 (m, 4H, 4-H₂ + 3-

H₂), 4.10-4.14 (m, 1H, 2-H). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 25.0 (CH₂, 3-C), 28.1 (3 × CH₃, CMe₃), 29.5 (CH₂, 4-C), 56.2 (CH, 2-C), 82.5 (C, OCM₃), 171.2 (C), 178.0 (C).

Síntesis de (S)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo 100.



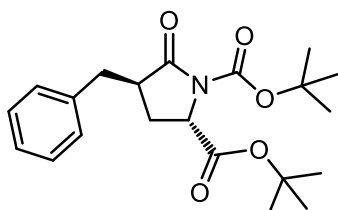
En un matraz bola de 50 mL. provisto de agitación magnética se colocó 695 mg (3.75 mmol; 1 eq.) del éster de *tert*butilo **1**, enseguida, se disolvió en 5 mL. de acetonitrilo y se adicionó 1.07 g. (4.88 mmol; 1.3 eq.) de dicarbonato de di-*tert*-butilo seguido de 367 mg (3 mmol; 0.8 eq.) de dimetilamino piridina (DMAP). La mezcla se agitó por 48 horas a temperatura ambiente,

transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se concentró bajo presión reducida y se purificó usando cromatografía en columna (95:05 DCM:MeOH) lo que originó el (S)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo (**100**) (764 mg; 72 %) como un sólido color blanco m.p. 51-52 °C. $[\alpha]_D^{20} = -36.9^\circ$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.47 (s, 9H, CCH₃), 1.50 (s, 9H, CCH₃), 1.95-2.01 (m, 1H, 3-H_a), 2.00-2.35 (m, 1H, 3-H_b), 2.42-2.49 (m, 1H, 4-H_a), 2.56-2.64 (m, 1H, 4-H_b), 4.45-4.48 (m, 1H, 2-H). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 21.8 (CH₂, 3-C), 28.1 (3 × CH₃, CMe₃), 31.3 (CH₂, 4-C), 59.7 (CH, 2-C), 82.4 (C, OCM₃), 83.5 (C, OCM₃), 149.5 (C, NCO₂), 170.5 (C, CO), 173.7 (C, CO).

Procedimiento general para la obtención de las lactamas alquiladas 101a-b.

En un matraz bola de 100 mL. provisto de agitación magnética se colocó 1 equivalente del sustrato di-*tert*-butyl (S)-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylate **100**, el compuesto se puso en atmósfera de N₂ seguido de la adición de 50 mL. de THF seco, a continuación, el matraz se llevó a - 70 °C con ayuda de un refrigerador de inmersión, transcurridos 15 minutos se adicionó lentamente 1.05 equivalentes de la base hexametildisilazano amiduro de litio (LiHMDS) y se agitó por 1 hora, enseguida, se añadió gota a gota 1.05 equivalentes del electrófilo, la mezcla reaccionó por 2 horas adicionales, finalmente, la reacción se trató con 3 mL. de cloruro de amonio y 10 mL. de salmuera, se realizaron extracciones con DCM (3 X 15 mL.), la fase orgánica se trató con sulfato de sodio (Na₂SO₄), se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó en cromatografía en columna (8:2 Hexano:AcOEt).

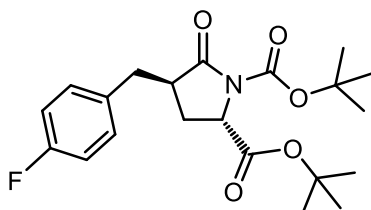
Síntesis de (2*S*,4*R*)-4-bencil-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo 101a.



101a

De acuerdo con el procedimiento general, se hizo reaccionar 1g. (3.5 mmol; 1 eq.) del sustrato, 3.7 mL. (3.7 mmol; 1.05 eq.) de LiHMDS y 0.44 mL. (633 mg; 3.7 mmol; 1.05 eq.) de bromuro de bencilo lo que generó el (2*S*,4*R*)-4-bencil-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo 101a (828 mg; 63 %) como un sólido color blanco m.p. 124-125 °C. $[\alpha]_D^{20} = -49.1^\circ$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.44 (s, 9H, CCH₃), 1.50 (s, 9H, CCH₃), 1.94-2.04 (m, 2H, 3-H₂), 2.69 (dd, *J* = 14.0, 9.3 Hz, 1H, CH_aPh), 2.90 (m, 1H, 4-H), 3.25 (dd *J* = 14.0, 4.3 Hz, 1H, CH_bPh), 4.33 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H, 2-H), 7.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, *o*-Ar), 7.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, *p*-Ar), 7.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, *m*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 28.1 (6 × CH₃), 29.8 (CH₂, 3-C), 36.4 (CH₂, CH₂Ph), 43.5 (CH, 4-C), 57.9 (CH, 2-C), 82.4 (C, CCH₃), 83.4 (C, CCH₃), 126.7 (CH, *p*-Ar), 128.8 (2 × CH, *o*-Ar), 129.1 (2 × CH, *m*-Ar), 138.5 (C), 149.5 (C, NCO), 170.4 (C, CO), 174.6 (C, CO).

Síntesis de (2*S*,4*R*)-4-(4-fluorobencil)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo 101b.



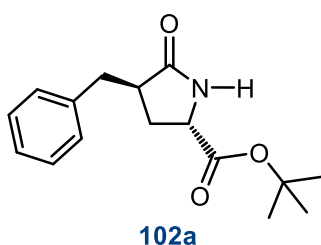
101b

De acuerdo con el procedimiento general, se hizo reaccionar 1g. (3.5 mmol; 1 eq.) del sustrato, 3.7 mL. (1.05 eq.) de LiHMDS y 0.46 mL. (699 mg; 3.7 mmol; 1.05 eq.) de bromuro de 4-fluorobencilo lo que generó el (2*S*,4*R*)-4-(4-fluorobencil)-5-oxopirrolidina-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo 101b (783 mg; 57 %) como un sólido color blanco m.p. 101-102 °C. $[\alpha]_D^{20} = -48.0^\circ$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (s, 9H, CCH₃), 1.50 (s, 9H, CCH₃), 1.90-2.05 (m, 2H, 3-H₂), 2.70 (dd, *J* = 14.1, 8.9 Hz, 1H, CH_aAr), 2.83-2.91 (m, 1H, 4-H), 3.17 (dd, *J* = 14.1, 4.4 Hz, 1H, CH_bAr), 4.33 (dd, *J* = 9.3, 2.0 Hz, 1H, 2-H), 6.97 (ddd *J* = 9.2, 8.7, 2.2 Hz, 2H, *m*-Ar), 7.13 (ddd, *J* = 9.9, 8.9, 2.3 Hz, 2H, *o*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 28.1 (6 × CH₃), 29.8 (CH₂, 3-C), 35.4 (CH₂, CH₂Ph), 43.5 (CH, 4-C), 57.8 (CH, 2-C), 82.5 (C, CCH₃), 83.5 (C, CCH₃), 115.5/115.7 (2 × C, d, *J* = 21 Hz, *m*-Ar), 130.7 (2 × CH, *o*-Ar), 134.0 (C, Ar), 149.5 (C, NCO), 161.8 (C, d, *J* = 245 Hz, CF), 170.4 (CO), 174.4 (CONH).

Procedimiento general para la obtención de las lactamas 4a-b.

En un matraz bola de 25 mL provisto de agitación magnética se colocó 1 equivalente de las lactamas α -alquiladas 3a-b, el compuesto se colocó en atmósfera de N_2 y se disolvió en 1.5 mL. de DCM seco a 0 °C, enseguida, se adicionó gota a gota 1 equivalente de trifluoruro de boro eterato (BF_3OEt_2) y se dejó agitar por 5 minutos, transcurrido el tiempo de reacción la mezcla se trató con 1.5 mL. de $NaHCO_3$ saturado y se agitó por 15 minutos adicionales, finalmente, la reacción se extrajo con DCM (3 X 15 mL.), la fase orgánica se trató con Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida, la purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna (1:1 Hexano:AcOEt).

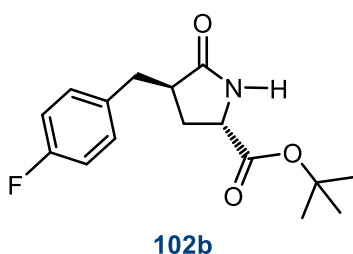
Síntesis de (2S,4R)-4-bencil-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de *terc*-butilo 102a.



De acuerdo con el procedimiento general se hizo reaccionar 1.173 g. (3.12 mmol; 1 eq.) del sustrato 3a y 0.39 mL. (443 mg; 3.12 mmol; 1 eq.) de BF_3OEt_2 , lo que generó el (2S,4R)-4-bencil-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de *terc*-butilo 102a (846 mg; 98 %) como un sólido color blanco m.p. 67-68 °C. $[\alpha]_D^{20} = -9.6^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$).

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.43 (s, 9H, CCH_3), 2.13 (ddd, $J = 13.4, 9.2, 7.9$ Hz, 1H, 3-Ha), 2.22 (ddd, $J = 12.7, 8.8, 3.4$ Hz, 1H, 3-Hb), 2.70 (dd $J = 13.6, 9.3$ Hz, 1H, CH_aPh), 2.78 (qd, $J = 8.7, 4.0$ Hz, 1H, 4-H), 3.18 (dd, $J = 13.7, 3.9$ Hz, 1H, CH_bPh), 3.88 (ddd, $J = 9.0, 3.8, 0.9$ Hz, 1H, CHN), 6.10 (br s, 1H, NH), 7.19-7.25 (m, 3H, *o*-Ar + *p*-Ar), 7.30 (dd, $J = 7.5, 6.9$ Hz, 2H, *m*-Ar). ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 28.1 ($3 \times CH_3$, CCH_3), 30.5 (CH_2 , 3-C), 36.7 (CH_2 , CH_2Ph), 41.6 (CH, 4-C), 54.4 (CH, 2-C), 82.5 (C, CCH_3), 126.7 (CH, CH *p*-Ar), 128.7 ($2 \times CH$, *o*-Ar), 129.2 ($2 \times CH$, *m*-Ar), 138.9 (C, Ar), 171.3 (C, CO), 179.0 (C, CO).

Síntesis de (2S,4R)-4-(4-fluorobencil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de *terc*-butilo 102b.



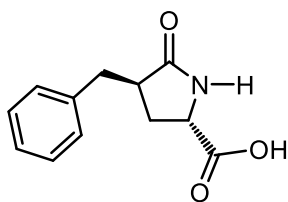
De acuerdo con el procedimiento general se hizo reaccionar 1.035 g. (2.63 mmol; 1 eq.) del sustrato 3b y 0.33 mL. (373 mg; 2.63 mmol; 1 eq.) de BF_3OEt_2 , lo que generó el (2S,4R)-4-(4-fluorobencil)-5-oxopirrolidina-2-carboxilato de *terc*-butilo 102b (749 mg; 97 %) como un sólido color blanco m.p. 79-80 °C. $[\alpha]_D$

$^{20} = -7.1^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H, CCH_3), 2.06-2.14 (m, 1H, 3- H_a), 2.18-2.26 (m, 1H, 3- H_a), 2.68-2.77 (m, 2H, CH_aPh + 4-H), 3.08-3.13 (m, 1H, CH_bPh), 3.86 (ddd, $J = 9.0, 3.7, 0.8$ Hz, 1H, CHN), 6.06 (br s, 1H, NH), 6.98 (ddd, $J = 8.9, 8.8, 2.2$ Hz, 2H, *m*-Ar), 7.17 (ddd, $J = 8.8, 5.5, 2.9$ Hz, 2H, *o*-Ar). ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 28.1 ($3 \times \text{CH}_3$, CCH_3), 30.3 (CH_2 , 3-C), 35.8 (CH_2 , CH_2Ph), 41.5 (CH, 4-C), 54.3 (CH, 2-C), 82.6 (C, CCH_3), 115.5 ($2 \times \text{CH}$, d, $J = 21.7$ Hz, *m*-Ar), 130.7 ($2 \times \text{CH}$, *o*-Ar), 134.4 (C, Ar), 161.8 (C, d, $J = 245$ Hz, CF), 171.2 (C, CO), 178.7 (C, CO).

Procedimiento general para la preparación de los ácidos carboxílicos 103a-b.

En un matraz bola de 25 mL. provisto de agitación magnética se disolvió 1 equivalente del sustrato 4a-b en 8 mL. de acetonitrilo, enseguida se agregó 40 μL . de agua y 0.3 equivalentes de I_2 . A continuación, la mezcla reaccionó a 90°C durante 6 horas. Transcurrido el tiempo de reacción la mezcla se suspendió en 5 mL. de DCM y se realizaron lavados empleando tiosulfato de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) (3 X 10 mL.). El residuo se trató con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna (9:1 DCM: CH_3OH).

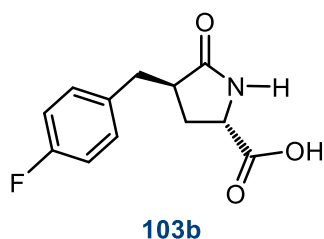
Síntesis de ácido (2*S*,4*R*)-4-bencil-5-oxopirrolidina-2-carboxílico 103a.



103a

De acuerdo con el procedimiento general se hizo reaccionar 826 mg (3 mmol; 1 eq.) del sustrato 4a y 228 mg (0.90 mmol; 0.3 eq.) de I_2 , lo que originó el ácido (2*S*,4*R*)-4-bencil-5-oxopirrolidina-2-carboxílico 103a (649 mg; 98 %) como un sólido color blanco m.p. $146-147^\circ\text{C}$.

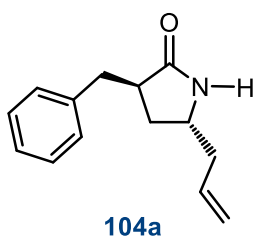
$[\alpha]_D^{20} = -5.4^\circ$ (c 1.0, CH_3OH). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 2.10-2.22 (m, 2H, 3- H_2), 2.67 (dd, $J = 13.7, 9.2$ Hz, 1H, CH_aPh), 2.77 (qd, $J = 8.7, 4.1$ Hz, 1H, 4-H), 3.09 (dd, $J = 13.6, 4.1$ Hz, 1H, CH_bPh), 3.96 (dd, $J = 8.7, 4.0$ Hz, 1H, 2-H), 7.18-7.24 (m, 3H, *o*-Ar + *p*-Ar), 7.28 (dd, $J = 7.5, 6.9$ Hz, 2H, *m*-Ar). ^{13}C NMR (125.7 MHz, CD_3OD) δ 31.9 (CH_2 , 3-C), 37.3 (CH_2 , CH_2Ph), 43.3 (CH, 4-C), 55.4 (CH, 2-C), 127.5 (CH, *p*-Ar), 129.6 ($2 \times \text{CH}$, *o*-Ar), 130.1 ($2 \times \text{CH}$, *m*-Ar), 140.2 (C, Ar), 176.5 (C, CO), 181.7 (C, CO).

Síntesis de ácido (2*S*,4*R*)-4-(4-fluorobencil)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico 103b.

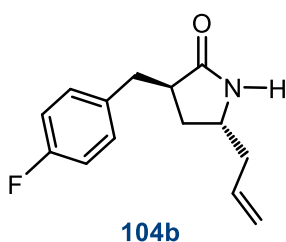
De acuerdo con el procedimiento general se hizo reaccionar 759 mg (2.59 mmol; 1 eq.) del sustrato 4b y 197 mg (0.78 mmol; 0.3 eq.) de I_2 , lo que originó el ácido (2*S*,4*R*)-4-(4-fluorobencil)-5-oxopirrolidina-2-carboxílico 103b (582 mg; 95 %) como un sólido color blanco m.p. 129-130 °C. $[\alpha]_D^{20} = -5.0^\circ$ (c 1.0, CH_3OH). ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 2.15-2.19 (m, 2H, 3- H_2), 2.69 (dd, $J = 13.6, 9.0$ Hz, 1H, CH_aPh), 2.76 (qd, $J = 8.7, 4.0$ Hz, 1H, 4-H), 3.07 (dd, $J = 13.6, 4.1$ Hz, 1H, CH_bPh), 4.00 (dd, $J = 6.7, 5.7$ Hz, 1H, 2-H), 7.01 (ddd, $J = 8.9, 8.8, 3.1$ Hz, 2H, *m*-Ar), 7.23 (ddd, $J = 8.8, 5.4, 3.1$ Hz, 2H, *o*-Ar). ^{13}C NMR (125.7 MHz, CD_3OD) δ 31.6 (CH_2 , 3-C), 36.4 (CH_2 , CH_2Ph), 43.1 (CH, 4-C), 55.0 (CH, 2-C), 116.1 (2 $\times$ CH, d, $J = 22.6$ Hz, *m*-Ar), 131.8 (2 $\times$ CH, d, $J = 7.5$ Hz, *o*-Ar), 136.1 (C, Ar), 163.1 (C, d, $J = 242.6$ Hz, CF), 175.8 (C, CO), 181.5 (C, CO).

Procedimiento general para la reacción de descarboxilación radicalaria adición de C-nucleófilos.

En un matraz de dos bocas de 25 mL. provisto de agitación magnética se añadió 1 equivalente del ácido carboxílico 103a-b, el sustrato se colocó bajo atmósfera de N_2 y se disolvió en DCM (solución 0.05 M). A continuación, se adicionó a la mezcla 0.7 equivalentes de diacetato de yodobenceno (DIB) seguido de 0.2 equivalentes de I_2 . La mezcla se dejó reaccionar por 3 horas a temperatura ambiente en presencia de luz LED. Posteriormente, el matraz se llevó a 0 °C y se adicionó gota a gota 2.5 equivalentes de alil-trimetilsilano (Alil-TMS) seguido de 1 equivalente de BF_3Et_2 . Acto seguido, la reacción se agitó por 3 horas adicionales a temperatura ambiente. Finalmente, se realizaron lavados con ($Na_2S_2O_3$) (3 $\times$ 15 mL.). La fase orgánica se trató con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida, el compuesto se purificó con cromatografía en columna (7:3 AcOEt:Hexano).

Síntesis de (3*R*,5*R*)-5-alil-3-bencilpirrolidin-2-ona 104a.

Siguiendo el procedimiento general, se usó 110 mg (0.50 mmol; 1 eq.) del ácido carboxílico 5a, el cual se disolvió en 10 mL. de DCM seco, enseguida se trató con 113 mg (0.35 mmol; 0.7 eq.) de DIB y 25 mg (0.10 mmol; 0.2 eq.) de I₂. Posteriormente, se adicionó 0.21 mL. (143 mg; 1.25 mmol; 2.5 eq.) de Alil-TMS y 0.06 mL. (71 mg; 0.50 mmol; 1 eq.) de BF₃Et₂. Lo que generó el (3*R*,5*R*)-5-alil-3-bencilpirrolidin-2-ona 104a (65 mg; 60 %) como un sólido color blanco m.p. 92-93 °C. $[\alpha]_D^{20} = -28.4^\circ$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.83 (ddd, $J = 13.2, 8.9, 4.2$ Hz, 1H, 4-H_a), 1.95 (ddd, $J = 13.2, 7.9, 7.0$ Hz, 1H, 4-H_b), 2.10-2.25 (m, 2H, 1'-H₂), 2.66 (dd, $J = 13.6, 9.8$ Hz, 1H, CH_aPh), 2.72-2.79 (m, 1H, 3-H), 3.17 (dd, $J = 13.6, 4.0$ Hz, 1H, CH_bPh), 3.45-3.51 (m, 1H, 5-H), 5.05-5.11 (m, 2H, 3'-H₂), 5.66-5.70 (m, 1H, 2'-H), 6.13 (br s, 1H, NH), 7.20-7.23 (m, 1H, *p*-Ar), 7.21 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, *o*-Ar), 7.29 (ddd, $J = 7.3, 7.0, 1.6$ Hz, 2H, *m*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 32.0 (CH₂, 4-C), 37.0 (CH₂, CH₂Ph), 41.0 (CH₂, 1'-C), 42.3 (CH, 3-C), 51.7 (CH, 5-C), 118.6 (CH₂, 3'-C), 126.5 (CH, *p*-Ar), 128.6 (2 × CH, *o*-Ar), 129.2 (2 × CH, *m*-Ar), 133.7 (CH, 2'-C), 139.4 (C, Ar), 179.1 (CO).

Síntesis de (3*R*,5*R*)-5-alil-3-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona 104b.

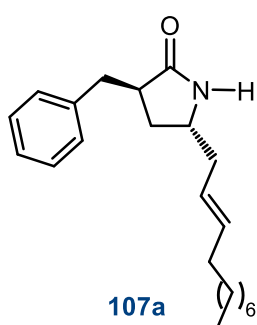
Siguiendo el procedimiento general, se usó 47 mg (0.20 mmol; 1 eq.) del ácido carboxílico 5b, el cual se disolvió en 4 mL. de DCM seco, enseguida se trató con 45 mg (0.14 mmol; 0.7 eq.) de DIB y 10 mg (0.04 mmol; 0.2 eq.) de I₂. Posteriormente, se adicionó 0.08 mL. (81 mg; 0.50 mmol; 2.5 eq.) de Alil-TMS y 0.02 mL. (28 mg; 0.20 mmol; 1 eq.) de BF₃Et₂. Lo que generó el (3*R*,5*R*)-5-alil-3-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona 104b (27 mg; 58 %) como un aceite transparente $[\alpha]_D^{20} = -23.2^\circ$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.83 (ddd, $J = 13.0, 8.7, 4.0$ Hz, 1H, 4-H_a), 1.97 (ddd, $J = 13.1, 8.1, 7.0$ Hz, 1H, 4-H_b), 2.10-2.25 (m, 2H, CH₂CH), 2.68-2.73 (m, 2H, CH_aPh + 3-H), 3.10 (dd, $J = 13.1, 3.5$ Hz, 1H, CH_bPh), 3.46 (m, 1H, 5-H), 5.08-5.14 (m, 2H, 3'-H₂), 5.64-5.74 (m, 1H, 2'-H), 5.98 (br s, 1H, NH), 6.97 (ddd $J = 8.7, 8.7, 3.1$ Hz, 2H, *m*-Ar), 7.16 (ddd, $J = 8.8, 5.4, 3.1$ Hz, 2H, *o*-Ar), ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 31.8 (CH₂, 4-C), 36.1 (CH₂, CH₂Ph), 41.1 (CH₂, 1'-C), 42.2

(CH, 3-C), 51.6 (CH, 5-C), 115.4 (2 × CH, d, $J = 20.1$ Hz, *m*-Ar), 118.7 (CH₂, 3'-C), 130.6 (2 × CH, d, $J = 8.8$ Hz, *o*-Ar), 133.7 (CH, 2'-C), 134.9 (C, Ar), 161.8 (C, d, $J = 243.9$ Hz, CF), 178.7 (C, CO).

Procedimiento general para la reacción de metátesis olefínica.

En un matraz bola de 25 mL. provisto de agitación magnética se añadió 1 equivalente de los derivados alilados **6a-b** y se disolvió en 2 mL. de DCM seco en atmósfera de N₂. Después, se adicionó 3 equivalentes del alqueno seguido de 0.1 equivalentes del catalizador de Grubbs de 1^{era} generación. La mezcla de reacción se agitó por 18 horas a 40 °C. Transcurrido el tiempo de reacción la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por columna cromatográfica. (7:3 AcOEt:Hexano).

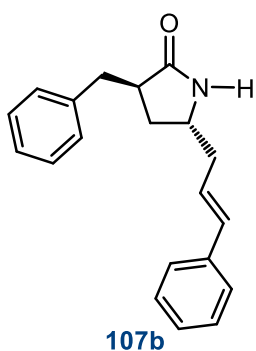
Síntesis de (3*R*,5*R*)-3-bencil-5-((*E*)-undec-2-en-1-il)pirrolidin-2-ona **107a**.



Siguiendo el procedimiento general se hizo reaccionar 35 mg (0.16 mmol; 1 eq.) del derivado alilado **104a**, 0.10 mL. (68 mg; 0.48 mmol; 3 eq.) de deceno y 13 mg (0.016 mmol; 0.1 eq.) de catalizador de Grubbs de 1^{era} generación lo que originó el derivado (3*R*,5*R*)-3-bencil-5-((*E*)-undec-2-en-1-il)pirrolidin-2-ona **107a** (39 mg; 74 %) como un aceite color café [α]_D²⁰ = -6.4 ° (c 0.5, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃), 1.25 (m, 12H, (CH₂)₆), 1.81 (ddd, $J = 13.1, 8.9, 4.0$

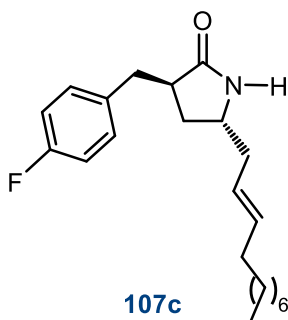
Hz, 1H, 1'-H_a), 1.90-2.10 (m, 3H, 1'-H_b +, 4'-H₂), 2.05 (m, 1H, 4-H_a), 2.12 (m, 1H, 4-H_b), 2.65 (dd, $J = 13.6, 9.9$ Hz, 1H, CH_aPh), 2.70-2.79 (m, 1H, 3-H), 3.19 (dd, $J = 13.6, 3.7$ Hz, 1H, CH_bPh), 3.39-3.46 (m, 1H, 5-H), 5.27 (ddd, $J = 15.4, 7.9, 6.3$ Hz, 1H, 2'-H or 3'-H), 5.45-5.53 (m, 1H, 2'-H or 3'-H), 5.86 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, NH), 7.19-7.23 (m, 1H, *p*-Ar), 7.21 (dd, $J = 6.5, 1.8$ Hz, 2H, *o*-Ar), 7.29 (ddd, $J = 7.7, 7.2, 1.1$ Hz, 2H, *m*-Ar), ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 14.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 32.0 (CH₂), 32.7 (CH₂), 37.0 (CH₂, CH₂Ph), 39.9 (CH₂, 4-C), 42.3 (CH, 3-C), 52.1 (CH, 5-C), 124.1 (CH, 2'-C or 3'-C), 124.8 (CH, 2'-C or 3'-C), 126.5 (CH, *p*-Ar), 128.6 (2 × CH, *o*-Ar), 129.2 (2 × CH, *m*-Ar), 139.5 (C, Ar), 178.9 (C, CO).

Síntesis de (3*R*,5*R*)-3-bencil-5-cinamilpirrolidin-2-ona 107b.



Siguiendo el procedimiento general se hizo reaccionar 40 mg (0.19 mmol; 1 eq.) del derivado alilado 104a, 0.06 mL (58 mg; 0.56 mmol; 3 eq.) de estireno y 15 mg (0.019 mmol; 0.1 eq.) de catalizador de Grubbs de 1^{era} generación lo que originó el derivado (3*R*,5*R*)-3-bencil-5-cinamilpirrolidin-2-ona 107b (37 mg; 68 %) como un sólido color café m.p. 91-92 °C. $[\alpha]_D^{20} = +28.1^\circ$ (c 0.2, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.88 (ddd, $J = 13.1, 8.9, 4.0$ Hz, 1H, 1'-H_a), 2.03 (dt, $J = 13.1, 7.9$ Hz, 1H, 1'-H_b), 2.27-2.39 (m, 2H, 4'-H₂), 2.67 (dd, $J = 13.6, 9.8$ Hz, 1H, CH_aPh), 2.74-2.81 (m, 1H, 3-H), 3.18 (dd, $J = 13.6, 4.0$ Hz, 1H, CH_bPh), 3.56 (m, 1H, 5-H), 6.08 (ddd, $J = 15.8, 7.9, 6.7$ Hz, 1H, 2'-H), 6.31 (br s, 1H, NH), 6.44 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, 3'-H), 7.16-7.24 (m, 4H, Ar), 7.27-7.35 (m, 6H, Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 32.0 (CH₂, 1'-C), 37.0 (CH₂, CH₂Ph), 40.3 (CH₂, 4-C), 42.2 (CH, 3-C), 52.1 (CH, 5-C), 125.1 (CH, 2'-C), 126.3 (2 × CH, *m*-Ar), 126.5 (CH, *p*-Ar), 127.6 (2 × CH, *o*-Ar), 128.6 (CH, *p*-Ar), 128.7 (2 × CH, *o*-Ar), 129.2 (2 × CH, *m*-Ar), 133.6 (CH, 3'-C), 137.0 (C, Ar), 139.4 (C, Ar), 179.1 (C, CO).

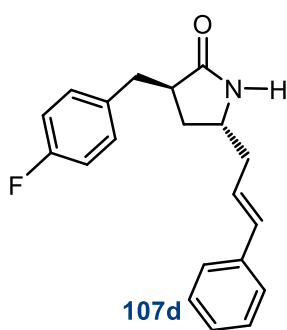
Síntesis de (3*R*,5*R*)-3-(4-fluorobencil)-5-((*E*)-undec-2-en-1-il)pirrolidin-2-ona 107c.



Siguiendo el procedimiento general se hizo reaccionar 36 mg (0.16 mmol; 1 eq.) del derivado alilado 104b, 0.09 mL (65 mg; 0.46 mmol; 3 eq.) de deceno y 13 mg (0.015 mmol; 0.1 eq.) de catalizador de Grubbs de 1^{era} generación lo que originó el derivado (3*R*,5*R*)-3-(4-fluorobencil)-5-((*E*)-undec-2-en-1-il)pirrolidin-2-ona 107c (37 mg; 71 %) como un aceite color café $[\alpha]_D^{20} = -10.4^\circ$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) una mezcla de los isómeros Z/E fue observada δ 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃), 1.20-1.35 (m, 12H, (CH₂)₆), 1.78-1.84 (m, 1H, 4'-H_a), 1.87-2.24 (m, 5H, 1'-H₂ + 4'-H_b + 4-H₂), 2.60-2.75 (m, 2H, CH_aPh + 3-H), 3.08-3.14 (m, 1H, CH_bPh), 3.37-3.44 (m, 1H, 5-H), 5.22-5.30 (m, 1H, 3'-H), 5.44-5.53 (m, 1H, 2'-H), 5.89 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, NH), 6.97 (ddd, $J = 8.7, 8.7, 3.3$ Hz, 2H, *m*-Ar), 7.15 (ddd, $J = 8.6, 5.5, 3.1$ Hz, 2H, *o*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) una mezcla de los isómeros Z/E fue observada δ 14.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 27.6 (CH₂), 29.3/29.4 (CH₂), 29.5/29.6 (CH₂), 29.7/29.8 (CH₂), 31.8/32.0 (CH₂),

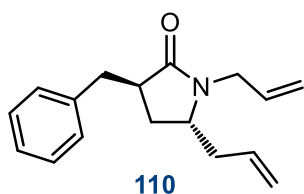
32.7 (CH₂, 2'-C), 34.4 (CH₂, 1'-C), 36.1 (CH₂, CH₂Ph), 39.9 (CH₂, 4-C), 42.2 (CH, 3-C), 52.1 (CH, 5-C), 115.4 (2 × CH, d, *J* = 21.4 Hz, *m*-Ar), 124.0 (CH, 2'-C), 124.7 (CH, 3'-C), 130.6 (2 × CH, d, *J* = 7.5 Hz, *o*-Ar), 134.1 (C, Ar), 161.8 (C, d, *J* = 245.1 Hz, CF), 178.7 (C, CO).

Síntesis de (3*R*,5*R*)-5-cinamil-3-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona 107d.



Siguiendo el procedimiento general se hizo reaccionar 38 mg (0.16 mmol; 1 eq.) del derivado alilado 104b, 0.06 mL (51 mg; 0.48 mmol; 3 eq.) de estireno y 13 mg (0.016 mmol; 0.1 eq.) de catalizador de Grubbs de 1^{era} generación lo que originó el derivado (3*R*,5*R*)-5-cinamil-3-(4-fluorobencil)pirrolidin-2-ona 107d (36 mg; 73 %) como un aceite color café [α]_D²⁰ = +15.9 ° (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.89 (ddd, *J* = 12.9, 8.6, 3.9 Hz, 1H, 1'-Ha), 1.99 (dt, *J* = 13.2, 7.5 Hz, 1H, 1'-H_b), 2.27-2.40 (m, 2H, 4-H₂), 2.69 (dd, *J* = 13.5, 9.4 Hz, 1H, CH_aPh), 2.70-2.76 (m, 1H, 3-H), 3.11 (dd, *J* = 13.1, 3.5 Hz, 1H, CH_bPh), 3.50-3.56 (m, 1H, 5-H), 6.08 (ddd, *J* = 15.9, 8.0, 6.6 Hz, 1H, 2'-H), 6.12 (br s, 1H, NH), 6.42 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, 3'-H), 6.97 (ddd, *J* = 8.7, 8.7, 3.3 Hz, 2H, *m*-Ar), 7.16 (ddd, *J* = 8.6, 5.5, 3.1 Hz, 2H, *o*-Ar), 7.23 (ddd, *J* = 6.9, 6.8, 1.8 Hz, 1H, *p*-Ar), 7.31 (m, 4H, *o,m*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 31.9 (CH₂, 1'-C), 36.1 (CH₂, CH₂Ph), 40.4 (CH₂, 4-C), 42.1 (CH, 3-C), 52.0 (CH, 5-C), 115.4 (2 × CH, d, *J* = 21.4 Hz, *m*-Ar), 125.0 (CH, 2'-C), 126.3 (2 × CH, *m*-Ar), 127.7 (CH, *p*-Ar), 128.7 (2 × CH, *o*-Ar), 130.6 (2 × CH, d, *J* = 8.8 Hz, *o*-Ar), 133.8 (CH, 3'-C), 134.9 (C, Ar), 136.9 (C, Ar), 161.8 (C, d, *J* = 243.9 Hz, C-F), 178.7 (C, CO).

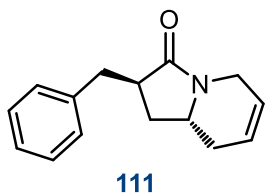
Síntesis de (3*R*,5*R*)-1,5-dialil-3-bencilpirrolidin-2-ona 110.



En un matraz bola de 25 mL. provisto de agitación magnética se disolvió 30 mg (0.14 mmol; 1 eq.) del sustrato en 2 mL. de DCM seco en atmósfera de N₂. La mezcla se llevó a 0 °C y se adicionó 12 mg de NaH (0.31 mmol; 2.2 eq. suspendido en aceite mineral al 60 %). La mezcla se llevó a temperatura ambiente y se dejó agitar por 30 minutos. Posteriormente, la mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota 0.02 mL. (25 mg; 0.21 mmol. 1.5 eq.) de bromuro

de alilo, la mezcla se agitó por 20 horas a 40 °C. Transcurrido el tiempo de reacción se adicionó 2 mL. de solución saturada de NaHCO₃. Enseguida, se realizaron extracciones empleando AcOEt (3 X 10 mL.), la fase orgánica se concentró a presión reducida y se purificó en columna cromatográfica (8:2 Hexano:AcOEt) obteniéndose el compuesto (3*R*,5*R*)-1,5-dialil-3-bencilpirrolidin-2-ona 110 (29 mg; 81 %) como un aceite transparente [α]_D²⁰ = +5.4 ° (c 0.2, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.88 (m, 2H, 1'-H₂), 2.16 (dddt, *J* = 14.0, 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H, 4-H_a), 2.33–2.40 (m, 1H, 4-H_b), 2.71 (dd, *J* = 13.8, 9.3 Hz, 1H, CH_aPh), 2.82-2.86 (m, 1H, 3-H), 3.24 (dd, *J* = 13.7, 4.1 Hz, 1H, CH_bPh), 3.46-3.52 (m, 1H, NCH_a), 3.55 (dddd, *J* = 8.4, 6.9, 4.9, 3.6 Hz, 1H, NCH_b), 4.41 (ddt, *J* = 15.5, 4.8, 1.7 Hz, 1H, 5-H), 5.10-5.25 (m, 4H, 2 × CH₂=), 5.62-5.75 (m, 2H, 2 × CH), 7.20-7.30 (m, 3H, *o,p*-Ar), 7.33 (ddd, *J* = 7.7, 7.3, 1.1 Hz, 2H, *m*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 29.4 (CH₂, 1'-C), 37.2 (CH₂, CH₂Ph), 37.4 (CH₂, 4-C), 42.4 (CH, 3-C), 43.4 (CH₂, NCH₂), 55.0 (CH, 5-C), 117.8 (CH₂, CH₂=), 118.8 (CH₂, CH₂=), 126.4 (CH, *p*-Ar), 128.6 (2 × CH, *o*-Ar), 129.3 (2 × CH, *m*-Ar), 132.8 (CH, CH=), 133.1 (CH, CH=), 139.5 (C, Ar), 175.8 (C, CO).

Síntesis de (2*R*,8*aR*)-2-bencil-1,5,8,8a-tetrahidroindolizin-3(2H)-ona 111.



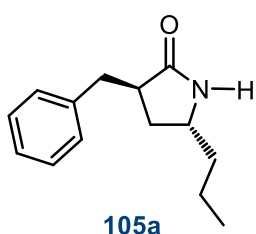
En un matraz bola de 25 mL. provisto de agitación magnética se disolvió 28 mg (0.11 mmol; 1 eq.) del derivado di-alilado 110 en 2 mL. de DCM seco en atmósfera de N₂. A continuación, se añadió 9 mg (0.01 mmol; 0.1 eq.) del catalizador de Grubbs de 1^{era} generación. La mezcla de reacción se agitó por 18 horas a 40 °C. Transcurrido el tiempo de reacción la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por columna cromatográfica. (7:3 Hexano:AcOEt). Lo que originó el (2*R*,8*aR*)-2-bencil-1,5,8,8a-tetrahidroindolizin-3(2H)-ona 111 (20 mg; 80 %) como un aceite amarillo [α]_D²⁰ = -3.3 ° (c 0.3, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.75 (ddd, *J* = 13.3, 9.2, 4.4 Hz, 1H, 8-H_a), 1.84-1.97 (m, 1H, 1-H_a), 2.03 (ddd, *J* = 13.1, 8.0, 6.2 Hz, 1H, 8-H_b), 2.12-2.18 (m, 1H, 1-H_b), 2.73-2.82 (m, 2H, CH_aPh + 2-H), 3.16 (dd, *J* = 12.6, 2.7 Hz, 1H, CH_bPh), 3.29 (ddt, *J* = 10.6, 8.4, 4.4 Hz, 1H, 5-H_a), 3.45-3.51 (m, 1H, 5-H_b), 4.32 (ddd, *J* = 18.6, 3.3, 2.9 Hz, 1H, 8a-H), 5.64-5.69 (m, 1H, 6-H or 7-H), 5.71-5.76 (m, 1H, 6-H or 7-H), 7.15-7.25 (m, 3H, *o,p*-Ar), 7.28 (dd, *J* = 7.8, 7.7 Hz, 2H, *m*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 30.9 (CH₂, 1-C), 32.0 (CH₂, 8-C), 37.4 (CH₂, CH₂Ph), 40.5 (CH₂, 5-C),

42.6 (CH, 2-C), 51.5 (CH, 8a-C), 123.8 (CH, 6-C or 7-C), 124.4 (CH, 6-C or 7-C), 126.5 (CH, *p*-Ar), 128.6 (2 × CH, *o*-Ar), 129.2 (2 × CH, *m*-Ar), 139.4 (C, Ar), 175.2 (C, CO).

Procedimiento general para la reducción de los alquenos y la generación de las lactamas 105a-b y 108a-d.

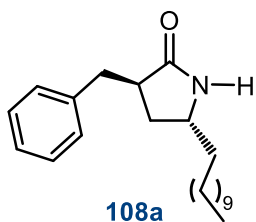
En un matraz bola de 25 mL. provisto de agitación magnética se disolvió 1 equivalente del alqueno 6a en 2 mL. de CH₃OH, enseguida, se adicionó Pd-C (20 % w/w), la mezcla se dejó agitar durante 18 horas a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno, transcurrido el tiempo de reacción la mezcla fue filtrada a través de celita y se concentró a presión reducida. Los compuestos fueron obtenidos sin necesidad de purificación adicional.

Síntesis de (3*R*,5*R*)-3-bencil-5-propilpirrolidin-2-ona 105a.



Siguiendo el método general se hizo reaccionar 25 mg (0.12 mmol; 1 eq.) del alqueno 104a y 5 mg (20 % w/w) de Pd-C, lo que generó el derivado (3*R*,5*R*)-3-bencil-5-propilpirrolidin-2-ona 105a (24 mg; 95 %) como un aceite transparente [α]_D²⁰ = -15.5 ° (c 0.5, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz) CDCl₃) δ 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.23-1.32 (m, 2H, 2'-H₂), 1.34-1.40 (m, 1H, 1'-H_a), 1.42-1.46 (m, 1H, 1'-H_b), 1.77 (ddd, *J* = 13.0, 8.9, 4.2 Hz, 1H, 4-H_a), 1.98 (ddd, *J* = 13.0, 7.8, 7.1 Hz, 1H, 4-H_b), 2.64 (dd, *J* = 13.6, 10.0 Hz, 1H, CH_aPh), 2.74 (dddd, *J* = 10.0, 8.8, 7.9, 4.0 Hz, 1H, 3-H), 3.18 (dd, *J* = 13.7, 3.9 Hz, 1H, CH_bPh), 3.38-3.45 (m, 1H, 5-H), 6.30 (br s, 1H, NH), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, *o*-Ar), 7.20-7.24 (m, 1H, *p*-Ar), 7.26-7.32 (m, 2H, *m*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 14.0 (CH₃), 19.3 (CH₂, 2'-C), 32.6 (CH₂, 1'-C), 37.0 (CH₂, CH₂Ph), 38.9 (CH₂, 4-C), 42.2 (CH, 3-C), 52.3 (CH, 5-C), 126.5 (CH, *p*-Ar), 128.6 (2 × CH, *o*-Ar), 129.2 (2 × CH, *m*-Ar), 139.6 (C, Ar), 179.2 (C, CO).

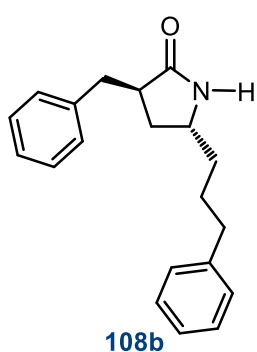
Síntesis de (3*R*,5*R*)-3-bencil-5-undecilpirrolidin-2-ona 108a.



Siguiendo el método general se hizo reaccionar 23 mg (0.07 mmol; 1 eq.) del alqueno 107a y 4.6 mg (20% w/w) Pd-C, lo que generó el derivado (3*R*,5*R*)-3-bencil-5-undecilpirrolidin-2-ona 108a (21 mg; 91 %) como un aceite transparente [α]_D²⁰ = -7.2 ° (c 0.5, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz,

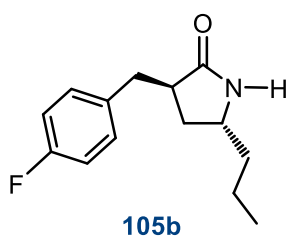
CDCl₃) δ 0.87 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.20-1.32 (m, 18H, (CH₂)₉), 1.33-1.49 (m, 2H, 1'-H₂), 1.77 (ddd, J = 13.0, 8.8, 4.1 Hz, 1H, 4-H_a), 1.98(dt, J = 13.1, 7.5 Hz, 1H, 4-H_b), 2.65 (dd, J = 13.6, 9.9 Hz, 1H, CH_aPh), 2.73 (ddt, J = 12.8, 8.9, 4.0 Hz, 1H, 3-H), 3.18 (dd, J = 13.6, 4.0 Hz, 1H, CH_bPh), 3.36-3.43 (m, 1H, 5-H), 6.19 (br s, 1H, NH), 7.22 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 2H, *o*-Ar), 7.20-7.25 (m, 1H, *p*-Ar), 7.29 (ddd, J = 7.6, 7.5, 2.6 Hz, 2H, *m*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 14.3 (CH₃), 22.8 (CH₂), 26.1 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.57 (CH₂), 29.62 (CH₂), 29.66 (CH₂), 29.73 (CH₂), 32.0 (CH₂), 32.6 (CH₂), 36.8 (CH₂, CH₂Ph), 37.1 (CH₂, 1'-C), 42.2 (CH, 3-C), 52.5 (CH, 5-C), 126.5 (CH, *p*-Ar), 128.6 (2 $\times$ CH, *o*-Ar), 129.2 (2 $\times$ CH, *m*-Ar), 139.6 (C, Ar), 179.1 (C, CO).

Síntesis de (3*R*,5*R*)-3-bencil-5-(3-fenilpropil)pirrolidin-2-ona 108b.



Siguiendo el método general se hizo reaccionar 22 mg (0.08 mmol; 1 eq.) del alqueno 107b y 4.4 mg (20 % w/w) Pd-C, lo que generó el derivado (3*R*,5*R*)-3-bencil-5-(3-fenilpropil)pirrolidin-2-ona 108b (21 mg; 95 %) como un aceite transparente [α]_D²⁰ = -11.6 ° (c 0.5, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.40-1.55 (m, 2H, 2'-H₂), 1.55-1.63 (m, 2H, 1'-H₂), 1.77 (ddd, J = 13.0, 8.8, 4.1 Hz, 1H, 4-H_a), 1.99 (dt, J = 13.1, 7.8 Hz, 1H, 4-H_b), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H, 3'-H₂), 2.65 (dd, J = 13.5, 9.8 Hz, 1H, CH_aPh), 2.72 (ddt, J = 8.8, 7.1, 3.9 Hz, 1H, 3-H), 3.18 (dd, J = 13.5, 3.9 Hz, 1H, CH_bPh), 3.39 (m, 1H, 5-H), 6.15 (br s, 1H, NH), 7.12 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 2H, *o*-Ar), 7.15-7.23 (m, 4H, 2 $\times$ *p*-Ar + *m*-Ar), 7.23-7.33 (m, 4H, *o,m*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 27.9 (CH₂, 2'-C), 32.6 (CH₂, 1'-C), 35.8 (CH₂, 3'-C), 36.3 (CH₂, 4-C), 37.0 (CH₂, CH₂Ph), 42.2 (CH, 3-C), 52.3 (CH, 5-C), 126.1 (CH, *p*-Ar), 126.5 (CH, *p*-Ar), 128.47 (2 $\times$ CH, *o*-Ar), 128.54 (2 $\times$ CH, *o*-Ar), 128.6 (2 $\times$ CH, *m*-Ar), 129.2 (2 $\times$ CH, *m*-Ar), 139.5 (C, Ar), 141.8 (C, Ar), 179.1 (C, CO).

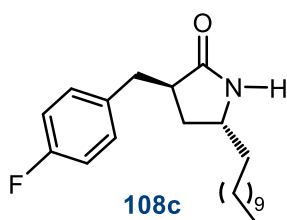
Síntesis de (3*R*,5*R*)-3-(4-fluorobencil)-5-propilpirrolidin-2-ona 105b.



Siguiendo el método general se hizo reaccionar 20 mg (0.09 mmol; 1 eq.) del alqueno 104b y 4 mg (20 % w/w) de Pd-C, lo que generó el derivado (3*R*,5*R*)-3-(4-fluorobencil)-5-propilpirrolidin-2-ona 105b (19 mg; 94 %) como un aceite transparente [α]_D²⁰ = -23.1 ° (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.24-1.34

(m, 2H, 2'-H₂), 1.35-1.50 (m, 2H, 1'-H₂), 1.77 (ddd, $J = 13.0, 8.7, 4.1$ Hz, 1H, 4-H_a), 1.95 (ddd, $J = 13.1, 7.9, 6.9$ Hz, 1H, 4-H_b), 2.65 (dd, $J = 13.3, 9.5$ Hz, 1H, CH_aPh), 2.70 (tdd, $J = 8.3, 6.9, 3.6$ Hz, 1H, 3-H), 3.10 (dd, $J = 13.3, 3.7$ Hz, 1H, CH_bPh), 3.39 (m, 1H, 5-H), 6.53 (br s, 1H, NH), 6.97 (ddd, $J = 8.9, 8.8, 2.0$ Hz, 2H, *m*-Ar), 7.15 (ddd, $J = 8.7, 5.3, 3.2$ Hz, 2H, *o*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 14.0 (CH₃), 19.3 (CH₂, 2'-C), 32.4 (CH₂, 1'-C), 36.1 (CH₂, CH₂Ph), 38.9 (CH₂, 4-C), 42.3 (CH, 3-C), 52.3 (CH, 5-C), 115.4 (2 $\times$ CH, d, $J = 21.4$ Hz, *m*-Ar), 130.5 (2 $\times$ CH, d, $J = 8.8$ Hz, *o*-Ar), 135.1 (C, Ar), 161.7 (C, d, $J = 245.1$ Hz, CF), 179.1 (C, CO).

Síntesis de (3*R*,5*R*)-3-(4-fluorobencil)-5-undecilpirrolidin-2-ona 108c.

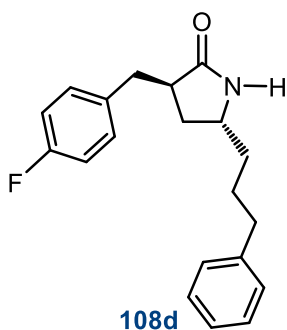


Siguiendo el método general se hizo reaccionar 27 mg (0.08 mmol; 1 eq.) del alqueno 107c y 5.4 mg (20 % w/w) de Pd-C, lo que generó el derivado (3*R*,5*R*)-3-(4-fluorobencil)-5-undecilpirrolidin-2-ona 108c (25 mg; 92 %) como un aceite amarillo [α]_D²⁰ = -17.0 ° (c 1.0, CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH₃), 1.20-1.29 (m, 18H, (CH₂)₉), 1.34-1.48 (m, 2H, 1'-H₂), 1.78 (ddd, $J = 12.8, 8.5, 4.0$ Hz, 1H, 4-H_a), 1.96 (dt, $J = 13.0, 7.5$ Hz, 1H, 4-H_a), 2.66 (dd, $J = 12.9, 9.3$ Hz, 1H, CH_aPh), 2.68-2.74 (m, 1H, 3-H), 3.12 (dd, $J = 13.0, 3.2$ Hz, 1H, CH_bPh), 3.37 (ddd, $J = 7.06, 7.04, 4.0$ Hz, 1H, 5-H), 6.05 (br s, 1H, NH), 6.97 (ddd, $J = 8.7, 8.7, 3.1$ Hz, 2H, *m*-Ar), 7.16 (ddd, $J = 8.6, 5.5, 3.1$ Hz, *o*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 14.3 (CH₃), 22.8 (CH₂), 26.1 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.57 (CH₂), 29.63 (CH₂), 29.66 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.9 (CH₂), 32.0 (CH₂), 32.5 (CH₂), 36.2 (CH₂, CH₂Ph), 36.8 (CH₂, 4-C), 42.1 (CH, 3-C), 52.4 (CH, 5-C), 115.4 (2 $\times$ CH, d, $J = 20.1$ Hz, *m*-Ar), 130.5 (2 $\times$ CH, d, $J = 8.8$ Hz, *o*-Ar), 135.1 (C, Ar), 161.8 (C, d, $J = 238.8$ Hz, CF), 178.8 (C, CO).

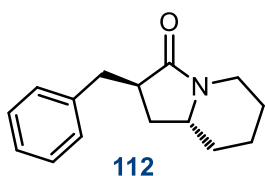
Síntesis de (3*R*,5*R*)-3-(4-fluorobencil)-5-(3-fenilpropil)pirrolidin-2-ona 108d.

Siguiendo el método general se hizo reaccionar 26 mg (0.08 mmol; 1 eq.) del alqueno 107d y 5.2 mg (20 % w/w) de Pd-C, lo que generó el derivado (3*R*,5*R*)-3-(4-fluorobencil)-5-(3-fenilpropil)pirrolidin-2-ona 108d (24 mg; 92 %) como un sólido blanco m.p. 82-83 °C. [α]_D²⁰ = -17.4 ° (c 1.0, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz CDCl₃) δ 1.43-1.68 (m, 4H, 1'-H₂ + 2'-H₂), 1.77



(ddd, $J = 12.8, 8.5, 4.0$ Hz, 1H, 4- H_a), 1.94 (ddd, $J = 13.0, 7.9, 6.9$ Hz, 1H, 4- H_b), 2.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, 3'- H_2), 2.62-2.76 (m, 2H, CH_aPh + 3-H), 3.10 (dd, $J = 12.6, 3.2$ Hz, 1H, CH_bPh), 3.34-3.40 (m, 1H, 5-H), 6.06 (br s, 1H, NH), 6.97 (ddd, $J = 8.9, 8.8, 3.2$ Hz, 2H, $m-Ar$), 7.11-7.20 (m, 5H, $p,o-Ar$), 7.27 (dd, $J = 8.7, 7.3$ Hz, 2H, $m-Ar$). ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 27.8 (CH_2 , 2'-C), 32.4 (CH_2 , 1'-C), 35.8 (CH_2 , 3'-C), 36.1 (CH_2 , 4-C), 36.3 (CH_2Ph), 42.1 (CH, 3-C), 52.3 (CH, 5-C), 115.4 ($2 \times CH$, d, $J = 20.1$ Hz, $m-Ar$), 126.1 ($2 \times CH$, $m-Ar$), 128.5 (CH, $p-Ar$), 128.6 ($2 \times CH$, $o-Ar$), 130.5 ($2 \times CH$, d, $J = 8.8$ Hz, $o-Ar$), 135.0 (C, Ar), 141.8 (C, Ar), 161.8 (C, d, $J = 243.9$ Hz, CF), 178.8 (C, CO).

Síntesis de (2R,8aR)-2-bencilhexahidroindolizin-3(2H)-ona 112.



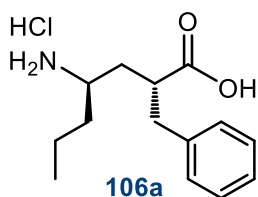
Siguiendo el método general se hizo reaccionar 17 mg (0.08 mmol; 1 eq.) del alqueno 111 y 3.4 mg (20 % w/w) de Pd-C, lo que generó el derivado (2R,8aR)-2-bencilhexahidroindolizin-3(2H)-ona 112 (16 mg; 93 %) como un aceite amarillo [α] $_D^{20} = -48.9^\circ$ (c 0.7, $CHCl_3$). ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.08 (qd, $J = 12.7, 3.5$ Hz, 1H, 8- H_a), 1.25-1.38 (m, 2H, 7- H_a + 8- H_b), 1.60-1.69 (m, 2H, 6- H_2), 1.72 (tdd, $J = 14.1, 3.3, 1.5$ Hz, 1H, 7- H_b), 1.78-1.84 (m, 1H, 1- H_a), 1.94 (ddd, $J = 13.1, 7.7, 4.5$ Hz, 1H, 1- H_b), 2.54 (td, $J = 12.6, 3.7$ Hz, 1H, 5- H_a), 2.71 (dd, $J = 13.0, 9.0$ Hz, 1H, CH_aPh), 2.73-2.81 (m, 1H, 2-H), 2.97-3.04 (m, 1H, 5- H_b), 3.09 (dd, $J = 12.9, 3.4$ Hz, 1H, CH_bPh), 4.10-4.14 (m, 1H, 8a-H), 7.17-7.23 (m, 3H, $o,p-Ar$), 7.28 (dd, $J = 6.9, 6.7$ Hz, 2H, $m-Ar$). ^{13}C NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 23.9 (CH_2 , 6-C), 24.6 (CH_2 , 7-C), 30.6 (CH_2 , 1-C), 33.4 (CH_2 , 8-C), 37.5 (CH_2 , CH_2Ph), 40.5 (CH_2 , 5-C), 43.0 (CH, 2-C), 55.9 (CH, 8a-C), 126.5 (CH, $p-Ar$), 128.5 ($2 \times CH$, $o-Ar$), 129.3 ($2 \times CH$, $m-Ar$), 139.4 (C, Ar), 174.8 (C, CO).

Método general para la apertura de las lactamas y la obtención de las γ -aminoácidos 106a-b, 109a-d y 113.

En un matraz de 10 mL. provisto de agitación magnética se añadió 1 equivalente de las lactamas 10a-g, enseguida, se adicionó lentamente 2 mL. de HCl 6 N. La mezcla se agitó por periodos de 3 a 30 horas a 105 °C. Transcurrido el tiempo de reacción el crudo se concentró a presión

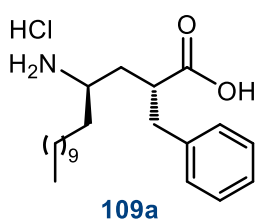
reducida. El sólido obtenido fue purificado por cromatografía flash en columna (85:15 DCM:CH₃OH).

Síntesis de clorhidrato de ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-2-bencilheptanoico 106a.

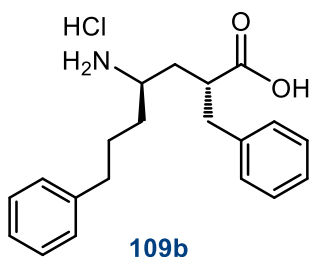


De acuerdo con el procedimiento general, se hizo reaccionar 14 mg (0.06 mmol; 1 eq.) de la lactama 105a, se disolvió con 2 mL. de HCl 6 N, y reaccionó por 3 horas lo que originó el derivado ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-2-bencilheptanoico 106a (13 mg; 75 %) como un aceite amarillo [α]_D²⁰ = -9.0° (c 0.9, CH₃OH). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.30-1.42 (m, 2H, 6-H₂), 1.54 (td, *J* = 7.3, 6.6 Hz, 2H, 5-H₂), 1.65 (ddd, *J* = 14.8, 8.7, 3.9 Hz, 1H, 3-H_a), 1.97 (ddd, *J* = 14.6, 10.4, 4.1 Hz, 1H, 3-H_b), 2.78 (dd, *J* = 13.5, 7.4 Hz, 1H, CH_aPh), 2.84-2.91 (m, 1H, 2-H), 3.06 (dd, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1H, CH_bPh), 3.15-3.21 (m, 1H, 4-H), 7.15-7.26 (m, 3H, *p,o*-Ar), 7.29 (ddd, *J* = 7.3, 7.3, 1.1 Hz, 2H, *m*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CD₃OD) δ 14.0 (CH₃, 6-Me), 19.4 (CH₂, 6-C), 35.4 (CH₂, 3-C), 36.5 (CH₂, CH₂Ph), 39.7 (CH₂, 5-C), 45.2 (CH, 2-C), 51.3 (CH, 4-C), 127.6 (CH, *p*-Ar), 129.7 (2 $\times$ CH, *o*-Ar), 130.1 (2 $\times$ CH, *m*-Ar), 140.1 (C, Ar), 178.5 (C, CO).

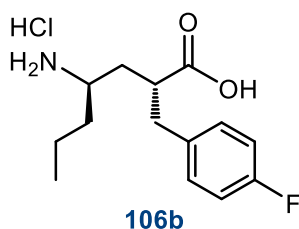
Síntesis de clorhidrato de ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-2-bencilpentadecanoico 109a.



De acuerdo con el procedimiento general, se hizo reaccionar 15 mg (0.04 mmol; 1 eq.) de la lactama 108a, se disolvió con 2 mL. de HCl 6 N, y reaccionó por 6 horas lo que originó el derivado clorhidrato de ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-2-bencilpentadecanoico 109a (13 mg; 73 %) como un aceite transparente [α]_D²⁰ = - 8.9° (c 1.0, CH₃OH). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 0.90 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH₃), 1.20-1.45 (m, 18H, 9 $\times$ CH₂), 1.50-1.67 (m, 2H, 5-H₂), 1.68-1.74 (m, 1H, 3-H_a), 1.87 (ddd, *J* = 14.2, 11.2, 3.3 Hz, 1H, 3-H_b), 2.69 (dd, *J* = 13.8, 7.8 Hz, 1H, CH_aPh), 2.78 (m, 1H, 2-H), 3.11 (dd, *J* = 13.3, 6.3 Hz, 1H, CH_bPh), 3.23-3.29 (m, 1H, 4-H), 7.18-7.30 (m, 5H, Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CD₃OD) δ 14.4 (CH₃, Me), 23.2 (CH₂), 23.7 (CH₂), 26.2 (CH₂), 27.4 (CH₂), 30.2 (CH₂), 30.5 (CH₂), 30.6 (CH₂), 30.7 (CH₂), 32.9 (CH₂, 5-C), 33.1 (CH₂), 35.1 (CH₂, CH₂Ph), 39.8 (CH₂, 3-C), 43.5 (CH, 2-C), 51.2 (CH, 4-C), 127.4 (CH, *p*-Ar), 129.5 (2 $\times$ CH, *o*-Ar), 130.1 (2 $\times$ CH, *m*-Ar), 140.9 (C, Ar), 176.0 (C, CO).

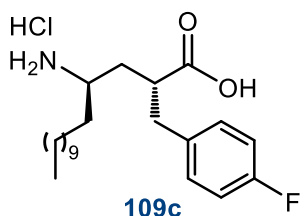
Síntesis de clorhidrato de ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-2-bencil-7-fenilheptanoico 109b.

De acuerdo con el procedimiento general, se hizo reaccionar 13 mg (0.04 mmol; 1 eq.) de la lactama 108b, se disolvió con 2 mL. de HCl 6 N, y reaccionó por 3 horas lo que originó el derivado ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-2-bencil-7-fenilheptanoico 109b (11 mg; 72 %) como un aceite transparente $[\alpha]_D^{20} = -4.2^\circ$ (c 0.5, CH₃OH). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 0.90 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH₃), 1.20-1.45 (m, 18H, 9 $\times$ CH₂), 1.50-1.67 (m, 2H, 5-H₂), 1.68-1.74 (m, 1H, 3-H_a), 1.87 (ddd, $J = 14.2, 11.2, 3.3$ Hz, 1H, 3-H_b), 2.69 (dd, $J = 13.8, 7.8$ Hz, 1H, CH_aPh), 2.78 (m, 1H, 2-H), 3.11 (dd, $J = 13.3, 6.3$ Hz, 1H, CH_bPh), 3.23-3.29 (m, 1H, 4-H), 7.18-7.30 (m, 5H, Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CD₃OD) δ 14.4 (CH₃, Me), 23.2 (CH₂), 23.7 (CH₂), 26.2 (CH₂), 27.4 (CH₂), 30.2 (CH₂), 30.5 (CH₂), 30.6 (CH₂), 30.7 (CH₂), 32.9 (CH₂, 5-C), 33.1 (CH₂), 35.1 (CH₂, CH₂Ph), 39.8 (CH₂, 3-C), 43.5 (CH, 2-C), 51.2 (CH, 4-C), 127.4 (CH, *p*-Ar), 129.5 (2 $\times$ CH, *o*-Ar), 130.1 (2 $\times$ CH, *m*-Ar), 140.9 (C, Ar), 176.0 (C, CO).

Síntesis de clorhidrato de ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-2-(4-fluorobencil)heptanoico 106b.

De acuerdo con el procedimiento general, se hizo reaccionar 17 mg (0.07 mmol; 1 eq.) de la lactama 105b, se disolvió con 2 mL. de HCl 6 N, y reaccionó por 3 horas lo que originó el derivado ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-2-(4-fluorobencil)heptanoico 106b (16 mg; 77 %) como un aceite transparente $[\alpha]_D^{20} = -4.8^\circ$ (c 0.5, CH₃OH). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 6-Me), 1.34-1.42 (m, 2H, 6-H₂), 1.56 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, 5-H₂), 1.66 (ddd, $J = 14.8, 8.6, 3.8$ Hz, 1H, 3-H_a), 1.98 (ddd, $J = 14.7, 10.5, 4.2$ Hz, 1H, 3-H_b), 2.79 (dd, $J = 13.3, 6.9$ Hz, 1H, CH_aAr), 2.86 (ddd, $J = 10.4, 7.0, 3.7$ Hz, 1H, 2-H), 3.00 (dd, $J = 13.3, 7.1$ Hz, 1H, CH_bAr), 3.16-3.22 (m, 1H, 4-H), 7.02 (td, $J = 8.9, 3.1$ Hz, 2H, *m*-Ar), 7.24 (ddd, $J = 8.7, 5.3, 3.1$ Hz, 2H, *o*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CD₃OD) δ 14.0 (CH₃, 6-Me), 19.3 (CH₂, 6-C), 35.5 (CH₂, 3-C), 36.4 (CH₂, CH₂Ar), 38.8 (CH₂, 5-C), 45.2 (CH, 2-C), 51.4 (CH, 4-C), 116.1 (2 $\times$ CH, d, $J = 22.6$ Hz, *m*-Ar), 131.8 (2 $\times$ CH, d, $J = 8.8$ Hz, *o*-Ar), 135.9 (C, Ar), 163.2 (C, d, $J = 242.6$ Hz, CF), 178.1 (C, CO).

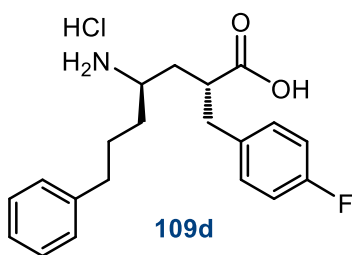
Síntesis de clorhidrato de ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-2-(4-fluorobencil)pentadecanoico 109c.



De acuerdo con el procedimiento general, se hizo reaccionar 19 mg (0.05 mmol; 1 eq.) de la lactama 108c, se disolvió con 2 mL. de HCl 6 N, y reaccionó por 6 horas lo que originó el derivado clorhidrato de ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-2-(4-fluorobencil)pentadecanoico 109c (16 mg; 73 %) como un aceite amarillo $[\alpha]_D^{20} = -6.1^\circ$ (c 0.9, CH₃OH).

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 0.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH₃), 1.20-1.39 (m, 18H, (CH₂)₉), 1.50-1.90 (m, 4H, 3-H₂ + 5-H₂), 2.65-2.76 (m, 2H, 2-CH_aAr + 2-H), 3.07 (dd, $J = 12.7, 5.8$ Hz, 1H, 2-CH_bAr), 3.18 (m, 1H, 4-H), 6.99 (td, $J = 8.9, 4.6$ Hz, 2H, *m*-Ar), 7.25 (ddd, $J = 8.6, 5.3, 2.5$ Hz, 2H, *o*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CD₃OD) δ 14.4 (CH₃), 23.7 (CH₂), 26.3 (CH₂), 30.4 (CH₂), 30.47 (CH₂), 30.50 (CH₂), 30.73 (CH₂), 30.76 (CH₂), 33.1 (CH₂), 34.6 (CH₂, 3-C or 5-C), 35.2 (CH₂, CH₂Ar), 38.9 (CH₂, 5-C or 3-C), 43.9 (CH, 2-C), 51.2 (CH, 4-C), 116.0 (2 $\times$ CH, d, $J = 21.4$ Hz, *m*-Ar), 131.7 (2 $\times$ CH, d, $J = 7.5$ Hz, *o*-Ar), 137.0 (C, Ar), 163.0 (C, d, $J = 242.6$ Hz, CF), 175.4 (C, CO).

Síntesis de clorhidrato de ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-2-(4-fluorobencil)-7-fenilheptanoico 109d.

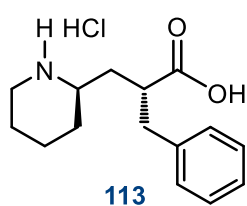


De acuerdo con el procedimiento general, se hizo reaccionar 18 mg (0.06 mmol; 1 eq.) de la lactama 108d, se disolvió con 2 mL. de HCl 6 N, y reaccionó por 3 horas lo que originó el derivado clorhidrato de ácido (2*R*,4*R*)-4-amino-2-(4-fluorobencil)-7-fenilheptanoico 109d (15 mg; 71 %) como un aceite transparente

$[\alpha]_D^{20} = -2.4^\circ$ (c 0.7, CH₃OH). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1.52-1.70 (m, 5H, 5-H₂ + 6-H₂ + 3-H_a), 1.91 (ddd, $J = 13.9, 10.1, 3.7$ Hz, 1H, 3-H_b), 2.62 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H, 7-H₂), 2.70 (dd, $J = 13.3, 7.3$ Hz, 1H, CH_aAr), 2.72-2.78 (m, 1H, 2-H), 3.02 (dd, $J = 13.1, 6.4$ Hz, 1H, CH_bAr), 3.17-3.23 (m, 1H, 4-H), 6.99 (ddd, $J = 8.9, 8.9, 3.1$ Hz, 2H, *m*-Ar), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, *o*-Ar), 7.22 (dd, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 2H, *o*-Ar), 7.26 (m, 3H, *m,p*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CD₃OD) δ 28.0 (CH₂, 6-C), 30.8 (CH₂, 7-C), 33.9 (CH₂, CH₂Ar), 35.3 (CH₂, 5-C), 36.2 (CH₂, 3-C), 38.9 (CH, 2-C), 51.2 (CH, 4-C), 116.1 (2 $\times$ CH, d, $J = 21.4$ Hz, *m*-Ar), 127.1 (2 $\times$ CH, *m*-Ar), 129.4

(CH, *p*-Ar), 129.5 (2 × CH, *o*-Ar), 131.7 (2 × CH, d, *J* = 8.8 Hz, *o*-Ar), 136.5 (C, Ar), 142.7 (C, Ar), 163.1 (C, d, *J* = 242.6 Hz, CF). La (C) señal correspondiente al grupo CO no se observó.

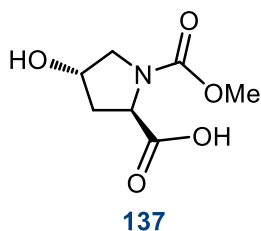
Síntesis de clorhidrato de ácido (*R*)-2-bencil-3-((*R*)-piperidin-2-il)propanoico 113.



De acuerdo con el procedimiento general, se hizo reaccionar 12 mg (0.05 mmol; 1 eq.) de la lactama 112, se disolvió con 2 mL. de HCl 6 N, y reaccionó por 30 horas lo que originó el derivado clorhidrato de ácido (*R*)-2-bencil-3-((*R*)-piperidin-2-il)propanoico 113 (7.7 mg; 52 %) como un aceite amarillo $[\alpha]_D^{20} = -2.1^\circ$ (c 1.0, CH₃OH). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 0.78–0.97 (m, 2H, 6-H₂), 1.30–2.00 (m, 6H, 3-H₂ + 5-H₂ + 7-H₂), 2.75–3.20 (m, 6H, CH₂Ph + CH₂N + 2-H + 4-H), 7.15–7.40 (m, 5H, Ph). ¹³C NMR (125.7 MHz, CD₃OD) δ 23.1 (CH₂, 7-C), 23.3 (CH₂, 6-C), 23.7 (CH₂, 5-C), 30.7 (CH₂, CH₂Ph), 33.0 (CH₂, 3-C), 41.5 (CH, 2-C), 46.2 (CH₂, 8-C), 57.5 (CH, 4-C), 127.7 (CH, *p*-Ar), 129.6 (2 × CH, *o*-Ar), 130.2 (2 × CH, *m*-Ar), 139.8 (C, Ar), 177.7 (C, CO).

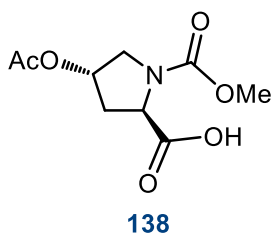
Parte experimental (Capítulo II)

Síntesis de ácido (2*R*,4*S*)-4-hidroxi-1-(metoxycarbonil)pirrolidina-2-carboxílico **137**.



En un matraz bola de 100 mL. provisto de agitación magnética se colocó 2 gramos (15.25 mmol; 1 eq.) de la trans-*L*-hidroxiprolina, y se disolvió en 30 mL. de una disolución de THF:H₂O (30 mL.) enfriada a 0 °C, después de 15 minutos se adicionó lentamente a la mezcla 2.36 mL. (30.56 mmol; 2 eq.) de cloroformiato de metilo, la mezcla se retiró del baño de hielo y se dejó en agitación por 15 horas a temperatura ambiente. Una vez transcurrido el tiempo de reacción la mezcla se trató con HCl al 10% hasta alcanzar un pH= 3, se realizaron extracciones con AcOEt (3 X 15 mL.). La fase orgánica se trató con sulfato de sodio (Na₂SO₄), se filtró y concentro a presión reducida, lo que generó sin necesidad de purificación adicional el ácido (2*R*,4*S*)-4-hidroxi-1-(metoxycarbonil)pirrolidina-2-carboxílico **137** (2.21g. 77%) como un aceite incoloro. Mezcla de rotámetros a 26 °C (1:1), un rotámetro a 70 °C. [α]_D²⁰: -60° (c 0.09, CH₃OH). **RMN** ¹H (500 MHz, CD₃OD 70 °C): δ 2.09 (1H, m, CH₂), 2.28 (1H, m, CH₂), 3.48 (1H, d. a., *J* = 11 Hz, CH₂N), 3.56 (1H, dd, *J* = 4.4, 11.3 Hz, CH₂N), 3.67 (3H, s.a., OMe), 4.37–4.41 (2H, m, CHOH y CHN). **RMN** ¹³C (125 MHz, CD₃OD, 26 °C) δ 39.4/40.2 (CH₂/CH₂, CH₂), 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+ 130.0504, encontrado 130.0504; calculado para C₆H₈NO₂ (M+ [COOH MeOCO) 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.

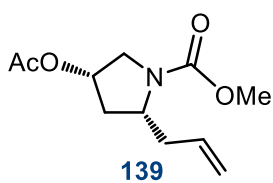
Síntesis de ácido (2*R*,4*S*)-4-acetoxi-1-(metoxycarbonil)pirrolidina-2-carboxílico **138**.



En un matraz bola de 100 mL. provisto de agitación magnética se colocó 2 g. (10.57 mmol; 1 eq.) del sustrato **137** y se enfrió a 0 °C, a continuación, se adicionó lentamente 8 mL. de piridina, seguido de 4 mL. de ácido acético, enseguida, la reacción se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Después, el crudo de reacción se concentró a

presión reducida, la mezcla se trató con HCl al 10% hasta alcanzar un pH=3 y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 X 15 mL.). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó usando cromatografía en columna (9:1 DCM:MeOH) lo que generó el ácido (2*R*,4*S*)-4-acetoxi-1-(metoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico **138** (1.93 g. 79 %) como un aceite incoloro $[\alpha]_D^{20}$: -59° (c 0.33, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\max}$ 1703, 1456, 1396 cm⁻¹. Mezcla de rotámeros a 26 °C (1:1), un rotámero a 70 °C. **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ 2.05 (3H, s, OAc), 2.36 (2H, m, CH₂), 3.66 (2H, m, CH₂N), 3.75 (3H, s, OMe), 4.51 (1H, m, CHN), 5.30 (1H, m, CHOAc). **RMN** ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ 20.8 (COCH₃), 34.9 (CH₂, no se ve), 52.4 (OCH₃), 54.9 (CH₂N), 58.0 (CHN), 72.2 (CHOAc), 155.1 (COOCH₃), 170.2, (COOH), 176.0 (COCH₃). 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.

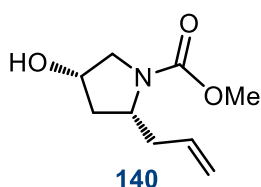
Síntesis de (2*R*,4*S*)-4-acetoxi-2-alilpirrolidina-1-carboxilato de metilo **139**.



En un matraz de 2 bocas provisto de agitación magnética se colocó 139 mg (0.6 mmol; 1 eq.) del sustrato **138** y se disolvió en 12 mL. de DCM seco en atmósfera de N₂. A continuación, se adicionó 129 mg (0.4 mmol; 0.7 eq.) de diacetato de yodobenceno (DIB) seguido de 26 mg. (0.1 mmol; 0.2 eq.) de I₂. La mezcla se agitó por 3 horas a temperatura ambiente en presencia de luz LED. Transcurrido el tiempo de reacción la mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó lentamente 0.17 mL. (1 mmol; 1.7 eq.) de aliltrimetilsilano (alil-TMS) seguido de 0.04 mL. (0.4 mmol; 0.7 eq.) de trifluorometano sulfonato de trimetilsililo (TMSOTf). El matraz se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. Finalmente, la reacción se trató tiosulfato de sodio (Na₂S₂O₃) y se extrajo con DCM (3 X 15 mL.). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó usando cromatografía en columna (7:3 Hexano:AcOEt) lo que generó el (2*R*,4*S*)-4-acetoxi-2-alilpirrolidina-1-carboxilato de metilo **139** (79 mg. 58 %) como un aceite transparente. $[\alpha]_D^{20}$: $+39$ (c 0.68, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\max}$ 1735, 1692 cm⁻¹. **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ 1.96 (1H, m, CH₂), 2.04 (3H, s, OAc), 2.20 (1H, ddd, *J* = 6.1, 8.4, 14.2 Hz, CH₂), 2.29 (1H, m, CHCH₂CH), 2.68 (1H, m, CHCH₂CH), 3.41 (1H, m, CHN), 3.70 (3H, s, OMe), 3.80 (1H, dd, *J* = 6.0, 12.6 Hz, CH₂N), 3.97 (1H, m, CH₂N), 5.05 (2H, m, CHOAc, CH₂-H_b), 5.23 (1H, m, CH₂-H_c), 5.76 (1H, m, CH_a). **RMN** ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 70

°C) δ 20.9 (COCH₃), 35.1 (CHCH₂CH), 38.8 (CH₂), 52.2 (COOCH₃), 52.4(CH₂N), 56.6 (CHN), 72.8 (CHOAc), 117.3 (CHCH₂), 134.9 (CH₂CHCH₂), 155.3 (COOCH₃), 170.1 (COCH₃).

Síntesis de (2*R*,4*S*)-2-alil-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de metilo **140**.

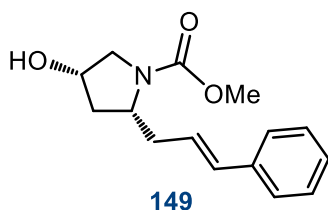


Inicialmente, se preparó una solución de NaOH 1 M la cual se enfrió a 0 °C y se adicionó lentamente 2.25 mL. (2.25 mmol; 2 eq.) de NaOH 1 M sobre un matraz bola provisto de agitación magnética donde previamente se había adicionado 258 mg (1.13 mmol; 1 eq.) del sustrato 139, la mezcla se agitó por 1 hora a 0 °C, Transcurrido el tiempo de reacción se acidificó con HCl al 10% y se realizaron extracciones con AcOEt (3 X 10 mL.). La fase orgánica se trató con sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y sin necesidad de purificación adicional se originó el (2*R*,4*S*)-2-alil-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de metilo **140** (187 mg. 89 %) como un aceite transparente. $[\alpha]_D^{20}$: +43 (c 0.73, CHCl₃). IR (CHCl₃) $\nu_{\max}$ 3611, 3441, 1685, 1455, 1392 cm⁻¹. **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ 1.83 (1H, ddd, *J* = 3.8, 3.8, 13.6 Hz, CH₂), 1.87 (1H, sa., OH), 2.16 (1H, ddd, *J* = 6.0, 8.3, 13.8 Hz, CH₂), 2.43 (1H, ddd, *J* = 8.0, 8.7, 13.8 Hz, CHCH₂CH), 2.66 (1H, m, CHCH₂CH), 3.30 (1H, dd, *J* = 3.6, 11.8 Hz, CH₂N), 3.69 (3H, s, OMe), 3.72 (1H, dd, *J* = 5.7, 11.7 Hz, CH₂N), 3.93 (1H, m, CHN), 4.39 (1H, m, CHOH), 5.05–5.12 (2H, m, CH_{b,c}), 5.79 (1H, m, CH_a). **RMN** ¹³C (125 MHz, CDCl₃, 70 °C) δ 38.5 (CH₂), 39.0 (CHCH₂CH), 52.1 (COOCH₃), 55.1 (CH₂N), 56.8 (CHN), 70.5 (CHOH, 4-C), 117.3 (CHCH₂), 135.1 (CH₂CHCH₂), 155.6 (COOCH₃). 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. EMAR (IE) calculado para C₉H₁₅NO₃ (M⁺) 185.1052, encontrado 185.1059.

Procedimiento general para la reacción de metátesis olefínica.

En un matraz bola de 25 mL. provisto de agitación magnética se añadió 1 equivalente del derivado alilado **140** y se disolvió en 2 mL. de DCM seco en atmósfera de N₂. Después, se adicionó 3 equivalentes del alqueno seguido de 0.1 equivalentes del catalizador de Grubbs de 1^{era} generación. La mezcla de reacción se agitó por 48 horas a 40 °C. Transcurrido el tiempo de reacción la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por columna cromatográfica. (6:4 AcOEt:Hexano).

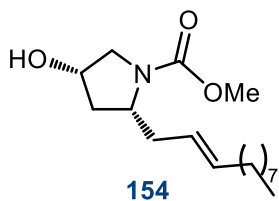
Síntesis de (2R,4S)-2-cinamil-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de metilo **149**.



Siguiendo el procedimiento general se hizo reaccionar 120 mg (0.65 mmol; 1 eq.) del derivado alilado **139**, 0.22 mL. (202 mg; 1.94 mmol; 3 eq.) de estireno y 54 mg (0.07 mmol; 0.1 eq.) de catalizador de Grubbs de 1^{era} generación lo que originó (2R,4S)-2-cinamil-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de metilo **149** (111 mg; 65 %)

como un aceite color café $[\alpha]_D^{20} = +92.1^\circ$ (c 1.0, CHCl₃). **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ 1.92 (m, 1H, CH₂), 2.15 (ddd, $J = 5.9, 8.4, 14.0$ Hz, 1H, CHCH₂CH), 2.59 (ddd, $J = 8.0, 9.4, 14.8$ Hz, 1H, CHCH₂CH), 3.38 (m, 1H, CH₂N), 3.69 (m, 1H, CH₂N), 3.71 (3H, s, OCH₃), 3.96 (m, 1H, CHN), 4.44 (m, 1H, CHOH), 6.19 (m, 1H, CH₂CH), 6.44 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, CHPh), 7.20 (dd $J = 7.3, 8.1$ Hz, 1H, CH_{p-aromatic}), 7.29 (dd $J = 7.7, 8.6$ Hz, 2H, CH_{m-aromatic}), 7.34 (d $J = 8.1$ Hz, 2H, CH_{o-aromatic}). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ 37.83 (CHCH₂CH), 38.49 (CH₂), 52.50 (OCH₃), 55.01 (CH₂N), 56.9 (CHN), 70.96 (CHOH), 126.17 (CH₂CH), 126.85 (CHPh), 127.28 (CH_{p-aromatic}), 128.65 (CH_{m,o-aromatic}), 137.57 (C), 155.71 (CO). EMAR (CI⁺) calculado para C₁₅H₁₉NO₃ (M⁺) 261.1365, encontrado 262.1445 (M⁺ + H⁺).

Síntesis de (2R,4S)-4-hidroxi-2-((E)-undec-2-en-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de metilo **154**.



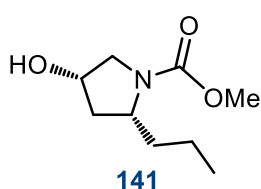
Siguiendo el procedimiento general se hizo reaccionar 120 mg (0.65 mmol; 1 eq.) del derivado alilado **139**, 0.38 mL. (272 mg; 1.94 mmol; 3 eq.) de deceno y 54 mg (0.07 mmol; 0.1 eq.) de catalizador de Grubbs de 1^{era} generación lo que originó el derivado (2R,4S)-4-hidroxi-2-((E)-

undec-2-en-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de metilo **154** (131 mg; 68 %) como un aceite color café $[\alpha]_D^{20} = -9.17^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, $J = 6.7, 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.25 (m, 14H, $(\text{CH}_2)_7$), 1.83 (m, 2H, CH_2), 2.00 (m, 1H, CHCH_2CH), 2.13 (ddd $J = 5.6, 8.8, 14.0$ Hz, 1H, CHCH_2CH), 3.33 (m, 1H, CH_2N), 3.69 (1H, m, CH_2N), 3.70 (s, 3H, OMe), 3.87 (m, 1H, CHN), 4.40 (sa, 1H, CHOH), 5.35 (1H, m, CHCH), 5.50 (1H, m, CHCH). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ 14.24 (CH_3), 22.80-35.22 ($(\text{CH}_2)_7$), 38.16 (CHCH_2CH), 52.42 (OCH_3), 55.05 (CH_2OH), 57.35 (CHN), 70.22 (CH_2N), 126.07 (CHCH), 134.39 (CHCH), 155.73 (CO).

Procedimiento general para la reacción de reducción de los alquenos **140**, **149** y **154**.

En un matraz bola de 25 mL. provisto de agitación magnética se disolvió 1 equivalente del alqueno **140**, **149** y **154** en 2 mL. de CH_3OH , enseguida, se adicionó Pd-C (20 % w/w) o $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (25 % w/w), la mezcla se dejó agitar durante 18-48 horas a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno, transcurrido el tiempo de reacción la mezcla fue filtrada a través de celita y se concentró a presión reducida. Los compuestos fueron obtenidos sin necesidad de purificación adicional.

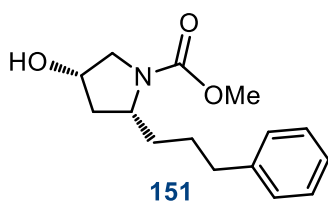
Síntesis de (2R,4S)-4-hidroxi-2-propilpirrolidina-1-carboxilato de metilo **141**.



El derivado **140** (36 mg, 0.2 mmol) se disolvió en 2 mL. de CH_3OH seco y se trató con 10 Mg de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$. Lo que generó el (2R,4S)-4-hidroxi-2-propilpirrolidina-1-carboxilato de metilo **141** (36 mg, 99 %) como un aceite amarillo. $[\alpha]_D^{20}$: $+39.0^\circ$ (c 0.16, CHCl_3). IR (CHCl_3) ν_{max} 3610, 3448, 1683, 1455, 1392 cm^{-1} . **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3 , 70 $^\circ\text{C}$) δ 0.95 (dd, $J = 7.3, 7.3$ Hz, 3H CH_3), 1.28–1.42 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.58 (m, 1H, CHCH_2), 1.63 (s.a., 1H, OH), 1.74 (ddd, $J = 3.8, 4.0, 13.4$ Hz, 1H, CH_2), 1.92 (m, 1H, CHCH_2), 2.20 (ddd, $J = 6.1, 8.3, 13.9$ Hz, 1H, CH_2), 3.27 (1H, dd, $J = 3.9, 11.8$ Hz, CH_2N), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.76 (dd, $J = 5.8, 11.8$ Hz, 1H, CH_2N), 3.86 (m, 1H, CHN), 4.40 (m, 1H, CHOH). **RMN ^{13}C** (125.7 MHz, CDCl_3 , 70 $^\circ\text{C}$) δ 13.9 (CH_3), 19.5 (CH_2CH_3), 37.4 (CHCH_2), 39.2 (CH_2), 52.0 (OCH_3), 54.7 (CH_2N), 57.3 (CHN), 70.7 (CHOH), la señal del carbonilo del metilcarbamato no se observa. EMAR (IC) calculado para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (M^+) 187.1208, encontrado 187.1212; calculado para $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_3$ (M^+ - propilo) 144.0661, encontrado 144.0654; calculado para $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}$ ([pirrol + H] $^+$) 68.0500,

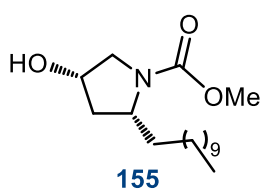
encontrado 68.0498. Análisis elemental calculado para $C_9H_{17}NO_3$: C, 57.73; H, 9.15; N, 7.48. Encontrado: C, 57.70; H, 9.21; N, 7.30.

Síntesis de (2R,4S)-4-hidroxi-2-(3-fenilpropil)pirrolidina-1-carboxilato de metilo **151**.



El derivado **149** (200 mg, 0.77 mmol) se disolvió en 2 mL. de CH_3OH seco y se trató con 20 mg de Pd/C durante 48 horas. Lo que generó el producto (2R,4S)-4-hidroxi-2-(3-fenilpropil)pirrolidina-1-carboxilato de metilo **151** (192 mg, 95 %) como un aceite color café. $[\alpha]_D^{20}$: +31.6° (1.0, $CHCl_3$). **RMN ^1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.63 (m, 2H, CH_2Bn), 1.63 (m, 1H, $CHCH_2$), 1.74 (m, 1H, $CHCH_2$), 2.15 (ddd $J=5.9, 8.4, 13.8$ Hz, 1H, CH_2), 2.31 (m, 1H, CH_2), 2.62 (m, 2H, CH_2Ph), 3.28 (dd $J=3.8, 11.9$ Hz, 1H, CH_2N), 3.67 (m, 1H, CH_2N) 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (m, 1H, CHN), 4.38 (ddd $J=2.0, 3.9, 5.9$ Hz, 1H, $CHOH$), 7.18 (m, 1H, $CH_{p-aromatic}$), 7.18 (d $J=7.1$ Hz, 2H, $CH_{o-aromatic}$), 7.26 (d, $J=7.4, 8.4$ Hz, 2H, $CH_{m-aromatic}$). **RMN ^{13}C** (125 MHz, $CDCl_3$, 70 °C) δ 29.80 (CH_2Bn), 34.60 ($CHCH_2$), 35.93 (CH_2Ph), 38.50 (CH_2), 52.38 (OCH_3), 54.46 (CH_2N), 57.51 (CHN), 70.72 ($CHOH$), 125.81 ($CH_{p-aromatic}$), 128.38 ($CH_{o-aromatic}$), 128.38 ($CH_{m-aromatic}$), 142.57 (C), 155.81 (CO).

Síntesis de (2R,4S)-4-hidroxi-2-undecilpirrolidina-1-carboxilato de metilo **155**.

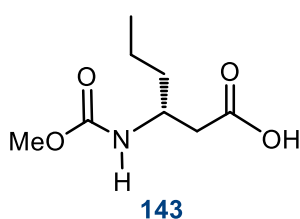


El derivado **154** (131 mg, 0.44 mmol) se disolvió en 2 mL. de CH_3OH seco y se trató con 26 mg de Pd/C durante 48 horas. Lo que generó el producto (2R,4S)-4-hidroxi-2-undecilpirrolidina-1-carboxilato de metilo **155** (122 mg, 93 %) como un aceite color café. $[\alpha]_D^{20}$: -32.8° (1.0, $CHCl_3$). **RMN ^1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.87 $J=6.9, 6.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.25 (sa, 18H, $(CH_2)_9$), 1.76 (m, 2H, CH_2), 2.08 (m, 1H, $CHCH_2$), 2.17 (ddd $J=5.9, 8.4, 13.9$ Hz, 1H, $CHCH_2$), 3.27 (dd $J=3.0, 12.0$ Hz, 1H, CH_2N), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.67 (m, 1H, CH_2N), 3.80 (ddd $J=3.8, 5.9, 9.7$ Hz 1H, CHN), 4.40 (ddd $J=3.8, 5.9, 9.7$ Hz 1H, $CHOH$). **RMN ^{13}C** (125 MHz, $CDCl_3$) δ 14.24 (CH_3), 22.80-34.79 ($(CH_2)_9$), 38.52 (CH_2), 52.37 (OCH_3), 54.51 (CH_2N), 57.70 (CHN), 70.87 ($CHOH$), 155.79 (CO). EMAR (CI^+) calculado para $C_{17}H_{33}NO_3$ (M^+) 299.2460, encontrado 300.2525 ($M^+ + H^+$).

Procedimiento general para la reacción de fotólisis y oxidación de **141**, **151** y **155**.

En un matraz de 2 bocas de 25 mL. provisto de agitación magnética se colocó 1 equivalente del sustrato y se disolvió en DCM seco hasta obtener una solución 0.5 M. Una vez disuelto, se adicionó 2 equivalentes de DIB y 0.5 equivalentes de I₂. La reacción se agitó por 3 horas a temperatura ambiente. El crudo de reacción se trató con Na₂S₂O₃ y se extrajo con DCM (3 X 15 mL.). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida, lo que originó un aceite color amarillo el cual fue disuelto en 1 mL. de acetona, la mezcla de enfrió a -10 °C y se adicionó lentamente 5 equivalentes de reactivo de Jones. Una vez adicionado se la mezcla se agitó por 2 horas, transcurrido el tiempo de reacción la mezcla se trató con 1 mL. isopropanol y 1 mL. de H₂SO₄ al 2% se extrajo con AcOEt (3 X 10 mL.) y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción resultante se purificó usando un sistema 95:05 DCM:CH₃OH.

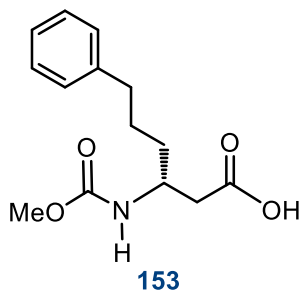
Síntesis de ácido (*R*)-3-((metoxicarbonil)amino)hexanoico **143**.



El derivado **141** (50 mg, 0.27 mmol; 1 eq.) se disolvió en 5 mL DCM seco y se trató con 174 mg (0.54 mmol; 2 eq.) de DIB seguido de 34 mg (0.13 mmol; 0.5 eq.) de I₂, la mezcla se agitó por 3 horas y se trató bajo las condiciones descritas en el método general. A continuación, la mezcla se disolvió en 1 mL. de acetona y reaccionó con 0.16 mL.

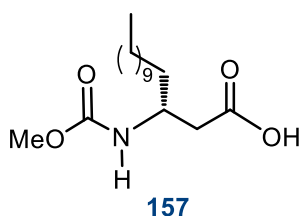
(1.35 mmol; 5 eq.) de reactivo de Jones, transcurrido el tiempo de reacción se purificó usando un sistema 95:05 DCM:CH₃OH lo que originó el producto ácido (*R*)-3-((metoxicarbonil)amino)hexanoico **143** (38 mg, 74 %) como un aceite color amarillo. $[\alpha]_D^{20}$: +9.1° (1.0, CHCl₃). **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.24 (sx *J* = 7.2, 7.2, 7.3, 7.3, 7.3 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.60 (m, 1H, CHCH₂), 1.91 (ddt *J* = 8.0, 9.7, 13.8 Hz 1H, CHCH₂), 2.71 (dd, *J* = 5.8, 16.4 Hz, 1H, CH₂COOH), 3.02 (dd, *J* = 8.9, 16.4 Hz, 1H, CH₂COOH), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.83 (m, 1H, CH), 9.20 (s, 1H, NH). **RMN** ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 13.78 (CH₃), 19.57 (CH₂CH₃), 34.19 (CHCH₂), 37.07 (CH₂), 54.11 (OCH₃), 163.51 (CO), 176.86 (COOH).

Síntesis de ácido (R)-3-((metoxycarbonil)amino)-6-fenilhexanoico **153**.



El derivado 151 (25 mg, 0.10 mmol; 1 eq.) se disolvió en DCM seco (2 mL) y se trató con 61 mg (0.19 mmol; 2 eq.) de DIB seguido de 12 mg (0.05 mmol; 0.5 eq.) de I₂, la mezcla se agitó por 3 horas y se trató bajo las condiciones descritas en el método general. A continuación, la mezcla se disolvió en 1 mL. de acetona y reaccionó con 0.03 mL. (0.48 mmol; 5 eq.) de reactivo de Jones, transcurrido el tiempo de reacción se purificó usando un sistema 95:05 DCM:CH₃OH lo que originó el producto ácido (R)-3-((metoxycarbonil)amino)-6-fenilhexanoico **153** (18 mg, 71 %) como un aceite color amarillo. $[\alpha]_D^{20}$: -1.47° (1.0, CHCl₃). **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.55 (m, 2H, CH₂Bn), 1.67 (ddt, *J* = 5.7, 10.9, 13.7 Hz, 1H, CHCH₂), 1.98 (ddt, *J* = 5.4, 9.9, 14.9 Hz, 1H, CHCH₂), 2.60 (m, 2H, CH₂Ph), 2.70 (dd *J* = 5.8, 16.5 Hz, 1H, CH₂CO), 3.02 (1H, dd *J* = 8.9, 16.4 Hz, CH₂CO), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.88 (m, 1H, CH), 7.14, (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH_o-aromatic), 7.18 (dd *J* = 7.5, 7.5 Hz, 1H, CH_p-aromatic), 7.27 (dd, *J* = 8.0, 8.5 Hz, 2H, CH_m-aromatic), 9.21 (s, 1H, NH). **RMN** ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 28.12 (CH₂Bn), 29.85 (CHCH₂), 31.57 (CH₂Ph), 35.38 (CH₂CO), 37.07 (CH), 54.14 (OCH₃), 126.04 (CH_p-aromatic), 128.50 (CH_o-aromatic), 128.52 (CH_m-aromatic), 141.91 (C), 163.50 (CO), 176.11 (COOH).

Síntesis de ácido (R)-3-((metoxycarbonil)amino)tetradecanoico **157**.



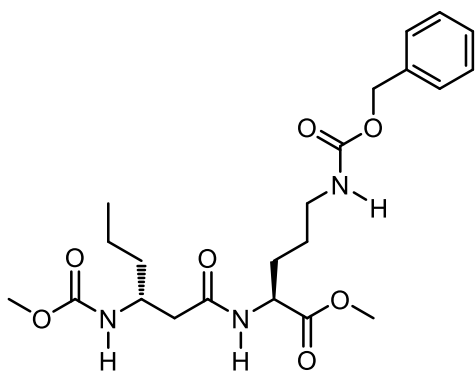
El derivado 155 (122 mg, 0.41 mmol; 1 eq.) se disolvió en DCM seco (8 mL) y se trató con 264 mg (0.82 mmol; 2 eq.) de DIB seguido de 53 mg (0.2 mmol; 0.5 eq.) de I₂, la mezcla se agitó por 3 horas y se trató bajo las condiciones descritas en el método general. A continuación, la mezcla se disolvió en 1 mL. de acetona y reaccionó con 0.29 mL. (2.05 mmol; 5 eq.) de reactivo de Jones, transcurrido el tiempo de reacción se purificó usando un sistema 95:05 DCM:CH₃OH lo que originó el producto ácido (R)-3-((metoxycarbonil)amino)tetradecanoico **157** (102 mg, 83 %) como un aceite color café. $[\alpha]_D^{20}$: -1.9° (1.0, CHCl₃). **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, *J* = 6.9, 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.23 (m, 18H, (CH₂)₉), 1.63 (m, 1H, CHCH₂), 1.91 (m, 1H, CHCH₂), 2.71 (dd, *J* = 5.8, 16.4 Hz, 1H, CH₂), 3.04 (dd, *J* = 9.0, 16.5 Hz, 1H, CH₂), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.81 (m, 1H, CH), 9.21 (s, 1H, NH).

NH). **RMN** ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 14.24 (CH_3), 22.81-32.1 ($(\text{CH}_2)_9$), 37.03 (CH_2), 54.09 (OCH_3 , C-23), 163.45 (CO), 176.90 (COOH). EMAR (CI^+) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ (M^+) 301.2253, encontrado 302.2396 ($\text{M}^+ + \text{H}^+$).

Procedimiento general para la obtención de α,β -dipéptidos 167a-c, 168a-c y 169a-c.

En un matraz de 10 mL. provisto de agitación magnética se colocó 1 equivalente del β -aminoácido (143, 153 y 157) y se suspendió en 1 mL. de DCM, la mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó lentamente de 2.5 a 4 equivalentes de *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) seguido de 1.1 equivalentes de HBTU y finalmente 1.2 equivalentes del α -aminoácido (H-Orn(Z)-OMe, H-His-OMe y H-Trp-OMe). La mezcla se agitó por 1 hora a 0 °C y 12 horas adicionales a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción la mezcla se trató con solución saturada de NaHCO_3 (2 X 10 mL.) seguido de un lavado con HCl 10 % (1 vez). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida.

Síntesis de (S)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((R)-3-((metoxicarbonil)amino)hexanamido)pentanoato de metilo 167a.

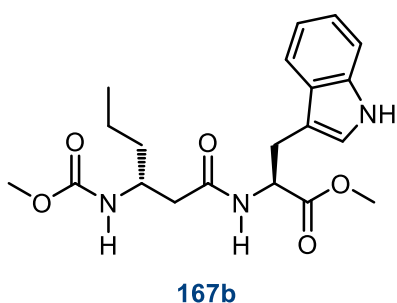


Siguiendo el procedimiento general reaccionó 50 mg (0.26 mmol; 1 eq.) del β aminoácido β sustituido 143 y se trató con 0.14 mL. (0.78 mmol; 3 eq.) de DIPEA, seguido de 110 mg (0.29 mmol; 1.1 eq.) hexafluorofosfato de benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU) y 125 mg (0.32 mmol; 1.2 eq.) del H-Orn(Z)-OMe. Una vez concluida la reacción se

purificó en cromatografía en columna usando un sistema 97:03 DCM: CH_3OH lo que originó el (S)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((R)-3-((metoxicarbonil)amino)hexanamido)pentanoato de metilo **167a** (78 mg; 66 %) como un aceite color amarillo $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +21.5° (1.0, CHCl_3). **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, J = 7.5, 7.5 Hz, 3H, CH_3), 1.24 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.57 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 1.57 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.57 (m, 1H, CH_2CH), 1.81 (m, 1H, CH_2CH), 1.90 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.52 (m, 1H, CH_2CO), 2.93 (m, 1H, CH_2CO), 3.18 (t, J = 6.4, 6.5 Hz, 2H, CH_2N), 3.69 (s, 3H, COOCH_3), 3.85 (s, 3H, NCOOCH_3), 4.53 (m, 1H, CHNH), 4.83 (m, 1H,

CHNHCOOCH_3), 5.08 (s, 2H, CH_2Ph), 5.08 (sa, 1H, NHCOOBn), 6.26 (sa, 1H, NHCH) 7.31 (m, 1H, $\text{CH}_{p\text{-aromatic}}$), 7.33 (d $J=6.5$ Hz, 4H, $\text{CH}_{o,m\text{-aromatic}}$), 9.18 (s, 1H, NHCOOCH_3). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ 13.80 (CH_3), 19.57 (CH_2CH_3), 25.99 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 29.41 (CH_2CH), 34.36 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 39.29 (CH_2CO), 40.49 (CH_2NH), 51.81 (CHNH), 52.54 (COOCH_3), 54.04 (NCOOCH_3) 66.74 (CH_2Ph), 128.19 ($\text{CH}_{o\text{-aromatic}}$), 128.61 ($\text{CH}_{m\text{-aromatic}}$), 136.69 (C), 156.64 (COOBn), 163.89 (NCOOCH_3), 170.19 (NCOCH_2), 172.69 (COOCH_3). La señal CH del β -aminoácido y la señal p -aromática no se aprecian en ^{13}C .

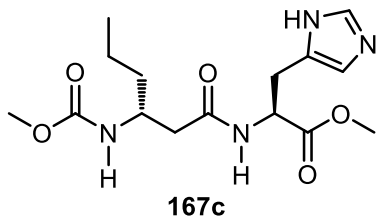
Síntesis de (*R*)-3-((metoxycarbonil)amino)hexanoil)-L-triptófano de metilo **167b**.



Siguiendo el procedimiento general reaccionó 24 mg (0.13 mmol; 1 eq.) del β aminoácido β sustituido **143** y se trató con 0.07 mL (0.38 mmol; 3 eq.) de DIPEA, seguido de 53 mg (0.14 mmol; 1.1 eq.) de HBTU y 51 mg (0.15 mmol; 1.2 eq.) del H-Trp-OMe. Una vez concluida la reacción se purificó en cromatografía en columna usando un sistema 97:03 DCM:

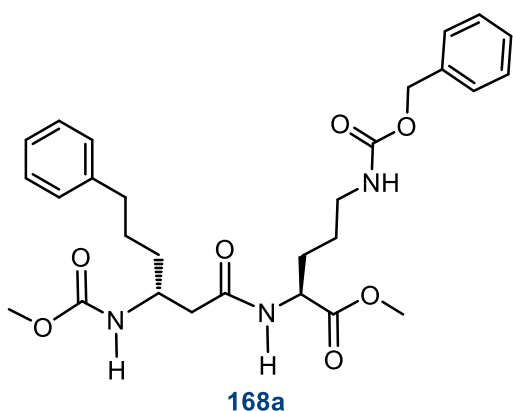
CH_3OH lo que originó el (*R*)-3-((metoxycarbonil)amino)hexanoil)-L-triptófano de metilo **167b** (33 mg; 65 %) como un aceite color amarillo $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +33.8° (1.0, CHCl_3). **RMN ^1H** (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.95 (t, $J=7.4, 7.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.29 (m, 2H, CH_2CH_3), 1.55 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.91 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.74 (d $J=1.4, 7.3$ Hz, 2H, CH_2CO), 3.18 (dd, $J=8.3, 14.2$ Hz, 1H, CH_2C), 3.28 (dd, $J=6.0, 14.5$ Hz, 1H, CH_2C), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, NCOOCH_3), 4.68 (q, $J=8.0, 8.0, 8.0$ Hz, 1H, CHNH), 4.83 (ddd, $J=5.4, 7.4, 9.8$ Hz, 1H, CHNHCOOCH_3), 7.13 (ddd $J=1.04, 6.9, 7.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_{m\text{-aromatic}}$), 7.21 (1H, ddd $J=1.2, 6.9, 8.1$ Hz, $\text{CH}_{m\text{-aromatic}}$), 7.26 (1H, d $J=2.4$ Hz, CHNH), 7.49 (d, $J=8.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_{o\text{-aromatic}}$), 7.64 (d, $J=1.1, 7.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{o\text{-aromatic}}$), 9.24 (NHCOOCH_3), 10.82 (NH). **RMN ^{13}C** (125 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.12 (CH_3), 18.56 (CH_2CH_3), 26.87 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 33.38 (CH_2C), 38.22 (CH_2CO), 49.31 (CHNHCOOCH_3), 51.32 (CHNH), 52.76 (COOCH_3), 53.35 (NCOOCH_3), 109.38 (C), 111.13 ($\text{CH}_{o\text{-aromatic}}$), 117.71 ($\text{CH}_{o\text{-aromatic}}$), 118.12 ($\text{CH}_{m\text{-aromatic}}$), 120.68 ($\text{CH}_{m\text{-aromatic}}$), 123.23 (CHNH), 126.98 (C), 136.01 (CNH), 162.92 (NCOOCH_3), 169.48 (NCOCH_2), 171.88 (COOCH_3).

Síntesis de metil ((*R*)-3-((metoxycarbonil)amino)hexanoil)-L-histidinato 167c.



Siguiendo el procedimiento general reaccionó 17 mg (0.09 mmol; 1 eq.) del β aminoácido β sustituido 143 y se trató con 0.06 mL (0.36 mmol; 4 eq.) de DIPEA, seguido de 38 mg (0.10 mmol; 1.1 eq.) de HBTU y 22 mg (0.09 mmol; 1.0 eq.) del H-His-OMe. Una vez concluida la reacción se purificó en cromatografía en columna usando un sistema 90:10 DCM:CH₃OH lo que originó el metil ((*R*)-3-((metoxycarbonil)amino)hexanoil)-L-histidinato **14** (27 mg; 88 %) como un aceite transparente $[\alpha]_D^{20}$: +20.4° (1.0, CHCl₃). **RMN** ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 0.89 (t, J = 7.3, 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.22 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.50 (m, 1H, CH₂CH₂CH₃), 1.91 (m, 1H, CH₂CH₂CH₃), 2.59 (dd, J = 6.1, 14.1 Hz, 1H, CH₂CO), 2.83 (dd, J = 9.2, 14.1 Hz, 1H, CH₂CO), 2.95 (d J = 8.9, 15.0 Hz, 1H, CH₂C), 3.08 (dd, J = 4.9, 15.0 Hz, 1H, CH₂C), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, NCOOCH₃), 4.70 (dd J = 4.9, 9.0 Hz, 1H, CHNH), 4.80 (ddd, J = 6.0, 10.3, 10.3 Hz, 1H, CHNHCOOCH₃), 7.40 (s, 1H, CHN), 8.20 (s, 1H, NHCHC), 9.14 (s, 1H, NHCOOCH₃). **RMN** ¹³C (125 MHz, CD₃OD) δ 14.02 (CH₃), 19.16 (CH₂ CH₃), 30.55 (CH₂CH₂CH₃), 35.17 (CH₂C), 39.81 (CH₂CO), 51.41 (NHCHCH₂), 52.84 (COOCH₃), 53.20 (NCOOCH₃), 54.36 (CHNH), 116.22 (CHN), 138.46 (NHCHN), 140.02 (C), 149.78 (NCOOCH₃), 164.95 (NCOCH₂), 173.00 (COOCH₃). EMAR (CI⁺) calculado para C₁₅H₂₄N₄O₅ (M⁺) 340.1747, encontrado 341.1809 (M⁺ + H⁺).

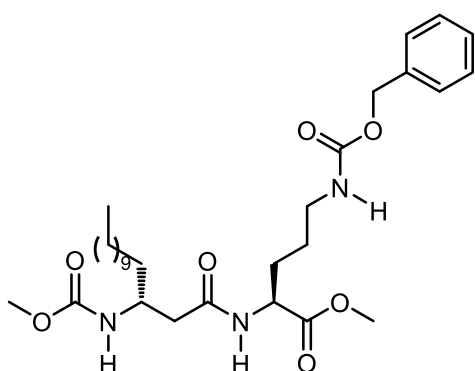
Síntesis de pentanoato de metilo de (*S*)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((*R*)-3-((metoxycarbonil)amino)-6-fenilhexanamido 168a.



Siguiendo el procedimiento general reaccionó 22 mg (0.07 mmol; 1 eq.) del β aminoácido β sustituido 153 y se trató con 0.04 mL (0.78 mmol; 3 eq.) de DIPEA, seguido de 30 mg (0.08 mmol; 1.1 eq.) hexafluorofosfato de benzotriazol-N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) y 35 mg (0.09 mmol; 1.2 eq.) del H-Orn(Z)-OMe. Una vez concluida la reacción se purificó en cromatografía en columna

usando un sistema 97:03 DCM: CH₃OH lo que originó el pentanoato de metilo de (S)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((R)-3-((metoxicarbonil)amino)-6-fenilhexanamido **168a** (27 mg; 61 %) como un aceite color amarillo [α]_D²⁰: +21.1° (1.0, CHCl₃). **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (q, *J* = 7.4, 7.7, 7.9 Hz, 2H, CH₂CH₂NH), 1.48 (m, 2H, CH₂Bn), 1.57 (dq *J* = 6.0, 13.9 Hz, 2H, CH₂CH₂CH₂NH), 1.75 (sa, 2H, CH₂Ph), 1.90 (m, 1H, CH₂CO), 2.45 (dd, *J* = 5.7, 14.4 Hz, 1H, CH₂CO), 2.53 (dq *J* = 6.7, 8.5 Hz, 2H, CH₂CH₂Bn), 3.12 (q *J* = 6.6, 6.6, 6.7 Hz, 2H, CH₂NH), 3.63 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (NCOOCH₃), 4.46 td *J* = 5.0, 7.8, 7.8, 7.8, 1H, CHNH), 4.80 (m, 1H, CHNHCOOCH₃), 4.96 (sa, 1H, NHCOOBn), 5.00 (sa, 2H, CH₂Ph), 6.15 (d *J* = 8.2 Hz, 1H, NHCH), 7.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH_o-aromatic), 7.09 (dd, *J* = 7.3, 8.5 Hz, 1H, CH_p-aromatic), 7.24 (dd *J* = 7.2, 8.5 Hz, 2H, CH_m-aromatic), 7.23 (dd *J* = 4.3, 8.6 Hz, 1H, CH_p-aromatic), 7.33 (m, 4H, CH_{o,m}-aromatic). **RMN** ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 26.00 (CH₂CH₂N), 28.11 (CH₂Bn), 29.40 (CH₂NH), 31.75 (CH₂CH₂Bn), 35.42 (CH₂Ph), 39.32 (CH₂CO), 40.49 (CH₂NH), 51.83 (CHNH), 52.56 (COOCH₃), 54.08 (NCOOCH₃), 66.77 (CH₂Ph), 125.99 (CH_o-aromatic), 128.21 (CH_o-aromatic), 128.46 (CH_m-aromatic), 128.63 (CH_m-aromatic), 136.69 (C), 141.92 (C), 156.66 (COOBn), 163.88 (NCOOCH₃), 170.06 (NCOCH₂), 172.67 (COOCH₃).

Síntesis de pentanoato de metilo (S)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((R)-3-((metoxicarbonil)amino)tetradecanamido) **169a**.



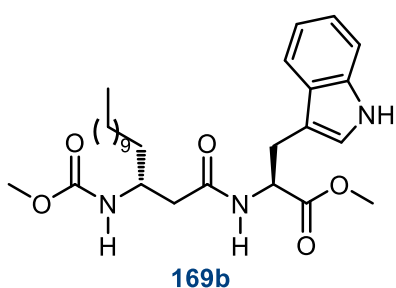
169a

Seguendo el procedimiento general reaccionó 22 mg (0.07 mmol; 1 eq.) del β aminoácido β sustituido 157 y se trató con 0.04 mL (0.22 mmol; 3 eq.) de DIPEA, seguido de 30 mg (0.08 mmol; 1.1 eq.) de HBTU y 35 mg (0.09 mmol; 1.2 eq.) del H-Orn(Z)-OMe. Una vez concluida la reacción se purificó en cromatografía en columna usando un sistema 97:03 DCM: CH₃OH lo que originó el pentanoato de metilo (S)-5-

(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((R)-3-((metoxicarbonil)amino)tetradecanamido) **169a**. **15** (27 mg; 66 %) como un aceite color amarillo [α]_D²⁰: +10.6° (1.0, CHCl₃). **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0.79 (t, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.14 (18H, m, (CH₂)₉), 1.42 (m, 2H, CH₂CH₂N), 1.53 (m, 1H, CH₂(CH₂)₉CH₃), 1.53 (m, 1H, CH₂CH), 1.79 (m, 1H, CH₂CH), 1.79 (m, 1H, CH₂(CH₂)₉CH₃), 2.44 (dd, *J* = 5.5, 14.0 Hz, 1H, CH₂CO), 2.85 (dd, *J* = 14.0, 11.0 Hz, 1H,

CH₂CO), 3.11 (q, J = 6.4, 6.5, 6.5 Hz, 2H, CH₂N), 3.62 (s, 3H, COOCH₃), 3.78 (s, 3H, NCOOCH₃), 4.45 (td J = 5.1, 7.8, 7.8 Hz, 1H, CHNH), 4.73 (m, 1H, CHNHCOOCH₃), 4.94 (sa, 1H, NHCOOBn), 5.00 (sa, 2H, CH₂Ph), 6.12 (d J = 7.9 Hz, 1H, NHCH), 7.23 (dd J = 4.7, 8.8, Hz, 1H, CH_{p-aromatic}), 7.26 (m, 4H, CH_{o,m-aromatic}), 9.11 (s, 1H, NHCOOCH₃). **RMN** ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 14.24 (CH₃), 22.73-32.34 ((CH₂)₉), 26.00 (CH₂CH₂N), 29.46 (CH₂CH), 39.35 (CH₂CO), 40.51 (CH₂NH), 51.83 (CHNH), 52.58 (COOCH₃), 54.07 (NCOOCH₃), 66.79 (CH₂Ph), 128.23 (CH_{o-aromatic}), 128.64 (CH_{m-aromatic}), 136.70 (C), 156.67 (COOBn), 163.94 (NCOOCH₃), 170.21 (NCOCH₂), 172.70 (COOCH₃).

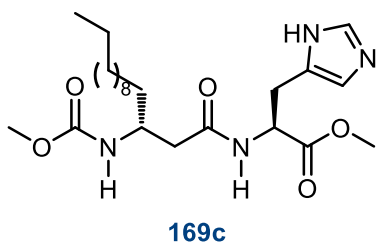
Síntesis de (R)-3-((metoxycarbonil)amino)tetradecanoil)-L-triptófano metílico 169b.



Siguiendo el procedimiento general reaccionó 22 mg (0.07 mmol; 1 eq.) del β aminoácido β sustituido 157 y se trató con 0.04 mL (0.22 mmol; 3 eq.) de DIPEA, seguido de 30 mg (0.08 mmol; 1.1 eq.) de HBTU y 29 mg (0.09 mmol; 1.2 eq.) del H-Trp-OMe. Una vez concluida la reacción se purificó en cromatografía en columna usando un sistema 97:03 DCM:

CH₃OH lo que originó el (R)-3-((metoxycarbonil)amino)tetradecanoil)-L-triptófano metílico **169b** (30 mg; 85 %) como un aceite color amarillo $[\alpha]_D^{20}$: +29.8° (1.0, CHCl₃). **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t J = 6.9, 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.22 (m, 18H, (CH₂)₉), 1.54 (dq J = 10.6, 13.7 Hz, 1H, CH₂(CH₂)₉CH₃), 1.83 (m, 1H, CH₂(CH₂)₉CH₃), 2.48 (dd J = 5.8, 14.5 Hz, 1H, CH₂CO), 2.86 (dd J = 9.8, 14.5 Hz, 1H, CH₂CO), 3.28 (d, J = 5.5 Hz, 2H, CH₂C), 3.67 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (s, 3H, NCOOCH₃), 4.83 (m, 1H, CHNH), 4.88 (dt, J = 11.0, 8.1 Hz, 1H, CHNHCOOCH₃), 7.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H, CCHNH), 7.11 (ddd J = 1.1, 7.0, 8.1 Hz, 1H, CH_{m-aromatic}), 7.19 (ddd J = 1.2, 7.0, 8.2, Hz, 1H, CH_{m-aromatic}), 7.34 (ddd, J = 1.0, 1.0, 8.2, Hz, 1H, CH_{o-aromatic}), 7.51 (d, J = 1.1, 1.1, 7.9 Hz, 1H, CH_{o-aromatic}), 8.23 (s, 1H, NHCHC), 9.13 (s, 1H, NHCOOCH₃). **RMN** ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ 14.25 (CH₃), 22.81-29.74 ((CH₂)₉), 35.42 (CH₂CH), 39.42 (CH₂CO), 52.46 (CHNH), 52.76 (COOCH₃), 53.93 (NCOOCH₃), 110.07 (C), 111.42 (CH_{o-aromatic}), 118.64 (CH_{o-aromatic}), 119.83 (CH_{m-aromatic}), 122.41 (CH_{m-aromatic}), 122.90 (CHNH), 127.72 (C), 136.28 (CNH), 163.81 (NCOOCH₃), 170.01 (NCOCH₃), 172.37 (COOCH₃). La señal CH del β -aminoácido en ¹³C no se aprecia.

Síntesis de metil ((R)-3-((metoxycarbonil)amino)tetradecanoil)-L-histidinato **169c**.

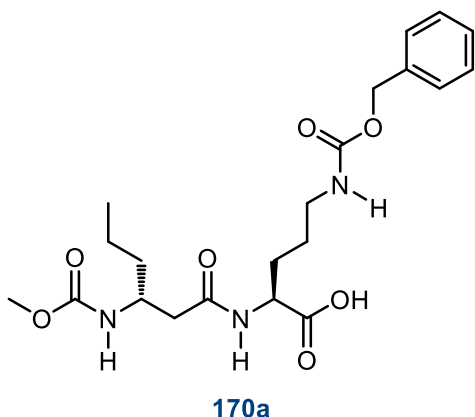


Siguiendo el procedimiento general reaccionó 20 mg (0.07 mmol; 1 eq.) del β aminoácido β sustituido **157** y se trató con 0.05 mL (0.27 mmol; 4 eq.) de DIPEA, seguido de 28 mg (0.07 mmol; 1.1 eq.) de HBTU y 16 mg (0.07 mmol; 1.0 eq.) del H-His-OMe. Una vez concluida la reacción se purificó en cromatografía en columna usando un sistema 90:10 DCM:CH₃OH lo que originó el metil ((R)-3-((metoxycarbonil)amino)tetradecanoil)-L-histidinato **169c** (22 mg; 74 %) como un aceite transparente $[\alpha]_D^{20}$: +1.4° (1.0, CH₃OH). **RMN ¹H** (500 MHz, CD₃OD) δ 0.90 (t, J = 6.2, 6.2 Hz, 3H, CH₃), 1.28 (m, 18H, (CH₂)₉), 1.55 (m, 1H, CH₂(CH₂)₉CH₃), 1.60 (m, 1H, CH₂(CH₂)₉CH₃), 2.58 (dd, J = 6.2, 14.2 Hz, 1H, CH₂CO), 2.85 (dd, J = 7.8, 12.0 Hz, 1H, CH₂CO), 3.00 (dd J = 8.7, 15.1 Hz, 1H, CH₂C), 3.12 (1H, dd J = 4.5, 15.0 Hz, CH₂C), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, NCOOCH₃), 4.65 (dd, J = 5.2, 8.8 Hz, 1H, CHNH), 4.79 (m, 1H, CHNHCOOCH₃), 7.00 (s, 1H, CHN), 7.92 (NHCHC), 9.04 (s, 1H, NHCOOCH₃). **RMN ¹³C** (125 MHz, CD₃OD) δ 14.44 (CH₃), 23.73-30.73 ((CH₂)₉), 29.25 (CH₂(CH₂)₉CH₃), 33.06 (CH₂C), 39.78 (CH₂CO), 52.86 (NHCHCH₂), 53.56 (COOCH₃), 54.42 (NCOOCH₃), 55.02 (NHCH), 118.08 (CHN), 133.65 (NHCHN), 136.04 (C), 155.80 (NCOOCH₃), 165.13 (NCOCH₂), 172.94 (COOCH₃).

Procedimiento general para la hidrólisis de los ésteres de metilo **167-169a-c**.

Inicialmente, se preparó una solución de NaOH 1 M la cual se enfrió a 0 °C y se adicionó lentamente 1 mililitro de NaOH 1 M sobre un matraz bola provisto de agitación magnética donde previamente se había adicionado 1 equivalente del éster de metilo, la mezcla se agitó por 2 horas a 0 °C, Transcurrido el tiempo de reacción se acidificó con HCl al 10% y se realizaron extracciones con AcOEt (3 X 10 mL.). La fase orgánica se trató con sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó en columna cromatográfica.

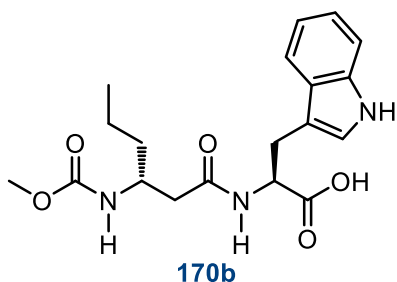
Síntesis de ácido (S)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((R)-3-((metoxycarbonil)amino)-hexanamido)-pentanoico 170a.



Siguiendo el procedimiento general reaccionó 65 mg (0.14 mmol; 1 eq.) del éster metílico 167a y se adicionó lentamente 1 mililitro de NaOH 1 M. Una vez concluida la reacción se acidificó con HCl al 10 % hasta alcanzar un pH= 4, enseguida, se extrajo usando AcOEt (3 X 10 mL.), a continuación, se purificó utilizando cromatografía en columna usando un sistema 90:10 DCM: CH₃OH lo que originó el ácido (S)-5-

(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((R)-3-((metoxycarbonil)amino)-hexanamido)-pentanoico **170a** (59 mg; 96 %) como un aceite color amarillo [α]_D²⁰: -1.8° (1.0, CH₃OH). **RMN ¹H** (500 MHz, CD₃OD) δ 0.91 (t, *J*= 7.0, 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.33 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.46 (m, 2H, CH₂CH₂N), 1.56 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.67 (ddt, *J*= 5.8, 9.0, 14.0 Hz, 1H, CH₂CH), 1.87 (ddt, *J*= 5.0, 8.9, 13.8 Hz, 1H, CH₂CH), 2.39 (d, *J*= 7.0 Hz, 2H, CH₂CO), 3.14 (t, *J*= 6.8, 6.8 Hz, 2H, CH₂N), 3.60 (s, 3H, COOCH₃), 3.94 (CHNHCOOCH₃), 4.34 (1H, m, CHNH), 5.06 (s, 2H, CH₂Ph), 7.28 (dd *J*= 4.2, 5.0 Hz, 1H, CH_{p-aromatic}), 7.34 (d, *J*= 4.4 Hz, 4H, CH_{m,o-aromatic}). **RMN ¹³C** (125 MHz, CD₃OD) δ 14.16 (CH₃), 20.17 (CH₂CH₃), 27.31 (CH₂CH₂N), 30.05 (CH₂CH), 37.96 (CH₂CH₂CH₃), 41.32 (CH₂CO), 42.72 (CH₂NH), 49.91 (CHNHCOOCH₃), 52.48 (CHNH), 54.09 (COOCH₃), 67.34 (CH₂Ph), 128.74 (CH_{m-aromatic}), 128.93 (CH_{p-aromatic}), 129.44 (CH_{o-aromatic}) 138.38 (C), 158.90 (NHCOO), 159.14 (COOCH₃), 173.48 (NHCO), 176.64 (COOH).

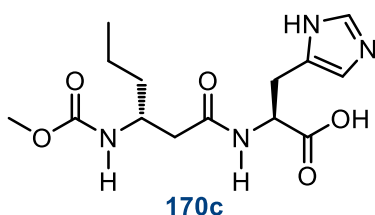
Síntesis de ((R)-3-((metoxycarbonil)amino)hexanoil)-L-triptófano 170b.



Siguiendo el procedimiento general reaccionó 27 mg (0.07 mmol; 1 eq.) del éster metílico 167b y se adicionó lentamente 1 mililitro de NaOH 1 M. Una vez concluida la reacción se acidificó con HCl al 10% hasta alcanzar un pH= 4, enseguida, se extrajo usando AcOEt (3 X 10 mL.), a continuación, se purificó utilizando cromatografía en columna usando un

sistema 90:10 DCM: CH₃OH lo que originó el ((*R*)-3-((metoxicarbonil)amino)hexanoil)-*L*-triptófano 170b (21 mg; 81 %) como un aceite color amarillo [α]_D²⁰: -1.3° (1.0, CH₃OH). **RMN** ¹H (600 MHz, CD₃OD) δ 0.83 (t, *J*= 7.2, 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.30 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.30 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2.27 (d, *J*= 6.7, 13.8 Hz, 1H, CH₂CO), 2.33 (d, *J*= 7.0, 14.1 Hz, 1H, CH₂CO), 3.15 (dd, *J*= 8.0, 14.7 Hz, 1H, CH₂C), 3.34 (dd, *J*= 4.9, 14.7 Hz, 1H, CH₂C), 3.59 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (sx, *J*= 8.0, 7.6, 7.1, 7.6, 7.5 Hz, 1H, CHNHCOOCH₃), 4.70 (1H, t, *J*= 7.1, 7.6 Hz, CHNH), 7.00 (dd, *J*= 7.2, 7.8 Hz, 1H, CH_{m-aromatic}), 7.07 (dd, *J*= 8.5, 9.2 Hz, 1H, CH_{m-aromatic}), 7.11 (s, 1H, CHNH), 7.32 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H, CH_{O-aromatic}), 7.57 (d, *J*= 7.9 Hz, 1H, CH_{O-aromatic}). **RMN** ¹³C (150 MHz, CD₃OD) δ 14.06 (CH₃), 20.10 (CH₂CH₃), 28.58 (CH₂CH₂CH₃), 30.54 (CH₂C), 37.59 (CH₂CO), 49.71 (CHNHCOOCH₃), 52.44 (CHNH), 55.31 (NCOOCH₃), 111.13 (C), 112.24 (CH_{O-aromatic}), 119.31 (CH_{O-aromatic}), 119.71 (CH_{m-aromatic}), 122.31 (CH_{m-aromatic}), 124.31 (CHNH), 128.93 (CCNH), 138.02 (CCNH), 159.09 (COOCH₃), 173.25 (NHCO).

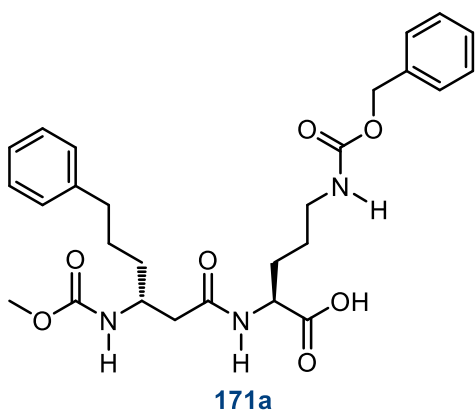
Síntesis de ((*R*)-3-((metoxicarbonil)amino)hexanoil)-*L*-histidina 170c.



Siguiendo el procedimiento general reaccionó 16 mg (0.05 mmol; 1 eq.) del éster metílico 167c y se adicionó lentamente 1 mililitro de NaOH 1 M. Una vez concluida la reacción se acidificó con HCl al 10 % hasta alcanzar un pH= 2, enseguida, se extrajo usando AcOEt (3 X 10 mL.), a continuación, se

purificó utilizando cromatografía en columna usando un sistema 90:10 DCM: CH₃OH lo que originó el (*R*)-3-((metoxicarbonil)amino)hexanoil)-*L*-histidina 170c (16 mg; 98 %) como un aceite color amarillo [α]_D²⁰: -3.1° (1.0, CH₃OH). **RMN** ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 0.91 (t, *J*= 7.0, 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.40 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.40 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 2.36 (d, *J*= 7.5 Hz, 2H, CH₂CO), 3.13 (dd, *J*= 7.5, 14.5 Hz, 1H, CH₂C), 3.23 (m, 1H, CH₂C), 3.61 (s, 3H, OCH₃), 3.89 (qui, *J*= 6.7, 6.0, 6.6, 7.0 Hz, 1H, CHNHCOOCH₃), 4.65 (m, 1H, CHNH), 7.30 (sa, 1H, CCHN), 8.70 (sa, 1H, NHCHN).

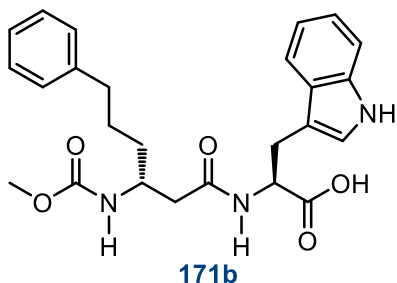
Síntesis del ácido (S)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((R)-3-((metoxicarbonil)amino)-6-fenilhexanamido)pentanoico 171a.



Siguiendo el procedimiento general reaccionó 20 mg (0.04 mmol; 1 eq.) del éster metílico 168a y se adicionó lentamente 1 mililitro de NaOH 1 M. Una vez concluida la reacción se acidificó con HCl al 10% hasta alcanzar un pH= 4, enseguida, se extrajo usando AcOEt (3 X 10 mL.), a continuación, se purificó utilizando cromatografía en columna usando un sistema 90:10 DCM: CH₃OH lo que originó el ácido (S)-5-

(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((R)-3-((metoxicarbonil)amino)-6-fenilhexanamido)pentanoico 171a (16 mg; 82 %) como un sólido blanco, m.p. 130-131 °C [α]_D²⁰: -1.5° (1.0, CH₃OH). **RMN** ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1.54 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 1.54 (m, 2H, CH₂Bn), 1.66 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂NH), 1.66 (m, 2H, CH₂Ph), 1.86 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂NH), 2.39 (d, *J*= 6.91 Hz, 2H, CH₂CO), 2.61 (m, 2H, CH₂CH₂Bn), 3.13 (t, *J*= 6.8, 6.8 Hz, 2H, CH₂NH), 3.60 (sa, 3H, NCOOCH₃), 3.96 (m, 1H, CHNHCOOCH₃), 4.32 (m, 1H, CHNH), 5.05 (sa, 2H, CH₂Ph), 7.13 (dd, *J*= 7.2, 8.0 Hz, 1H, CH_{p-aromatic}), 7.16 (d, *J*= 6.9 Hz, 2H, CH_{o-aromatic}), 7.23 (dd, *J*= 7.2, 8.5 Hz, 2H, CH_{m-aromatic}), 7.28 (dd, *J*= 4.3, 8.6 Hz, 1H, CH_{p-aromatic}), 7.33 (d, *J*= 4.6 Hz, 4H, CH_{o,m-aromatic}). **RMN** ¹³C (125 MHz, CD₃OD) δ 27.32 (CH₂CH₂N), 29.12 (CH₂Bn), 30.16 (CH₂NH), 35.42 (CH₂CH₂Bn), 36.52 (CH₂Ph), 41.35 (CH₂CO), 42.71 (CH₂NH), 50.0 (CHNCOOCH₃), 52.47 (CHNH), 54.06 (NCOOCH₃), 67.34 (C CH₂Ph), 126.74 (CH_{o-aromatic}), 128.75 (CH_{o-aromatic}), 128.93 (CH_{p-aromatic}), 129.30 (CH_{m-aromatic}), 129.44 (CH_{m-aromatic}), 138.42 (C), 143.58 (C), 158.92 (COOBn), 159.12 (NCOOCH₃), 173.30 (NHCO).

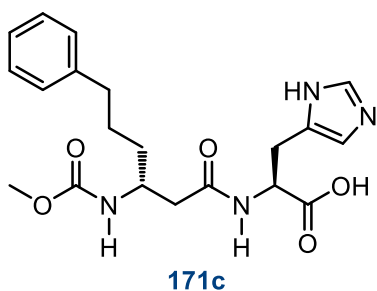
Síntesis de ((R)-3-((metoxicarbonil)amino)-6-fenilhexanoil)-L-triptófano 171b.



Siguiendo el procedimiento general reaccionó 14 mg (0.03 mmol; 1 eq.) del éster metílico 168b y se adicionó lentamente 1 mililitro de NaOH 1 M. Una vez concluida la reacción se acidificó con HCl al 10% hasta alcanzar un pH= 4, enseguida, se extrajo usando AcOEt (3 X 10 mL.), a continuación, se

purificó utilizando cromatografía en columna usando un sistema 90:10 DCM: CH₃OH lo que originó el ((*R*)-3-((metoxicarbonil)amino)-6-fenilhexanoil)-L-triptófano 171b (11 mg; 80 %) como un aceite color amarillo [α]_D²⁰: -2.6° (1.0, CH₃OH). **RMN ¹H** (500 MHz, CD₃OD) δ 1.39 (m, 2H, CH₂CH₂Bn), 1.56 (m, 2H, CH₂Bn), 2.25 (dd *J*= 6.7, 13.9 Hz, 1H, CH₂CO), 2.35 (dd, *J*= 6.1, 14.0 Hz, 1H, CH₂CO), 2.44 (dt *J*= 7.5, 7.5, 13.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 2.53 (m, 1H, CH₂Ph), 3.16 (dd *J*= 7.9, 14.4 Hz, 1H, CH₂C), 3.35 (m, 1H, CH₂C), 3.58 (sa, 3H, NHCOOCH₃), 3.84 (m, 1H, CHNHCOOCH₃), 4.76 (m, 1H, CHNH), 7.00 (dd, *J*= 7.5, 8.2 Hz, 1H, CH_{m-aromatic}), 7.09 (m, 1H, CH_{p-aromatic}), 7.09 (m, 1H, CHNH), 7.09 (m, 1H, CH_{m-aromatic}), 7.09 (m, 2H, CH_{o-aromatic}), 7.21 (dd, *J*= 7.5, 8.7 Hz, 2H, CH_{m-aromatic}), 7.31 (dd, *J*= 2.1, 8.2 Hz, 1H, CH_{o-aromatic}), 7.55 (d, *J*= 8.0 Hz, 1H, CH_{o-aromatic}). **RMN ¹³C** (125 MHz, CD₃OD) δ 28.54 (CH₂CH₂Bn), 29.10 (CH₂Bn), 30.74 (CH₂Ph), 35.05 (CH₂CH), 36.39 (CH₂CO), 52.42 (CHNHCOOCH₃), 54.50 (CHNH), 57.46 (OCH₃), 111.02 (CCHNH), 112.29 (CH_{m-aromatic}), 119.27 (CH_{o-aromatic}), 119.79 (CH_{o-aromatic}), 122.39 (CH_{m-aromatic}), 124.37 (CHNH), 126.67 (CH_{p-aromatic}), 128.84 (CCNH), 129.25 (CH_{o-aromatic}), 129.40 (CH_{m-aromatic}), 138.04 (CCNH), 143.63 (C), 159.03 (COOCH₃), 173.31 (NHCO), 175.15 (COOH). —

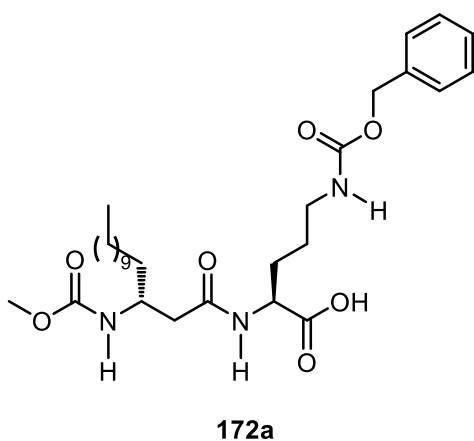
Síntesis de ((*R*)-3-((metoxicarbonil)amino)-6-fenilhexanoil)-L-histidina 171c.



Siguiendo el procedimiento general reaccionó 18 mg (0.04 mmol; 1 eq.) del éster metílico 168c y se adicionó lentamente 1 mililitro de NaOH 1 M. Una vez concluida la reacción se acidificó con HCl al 10 % hasta alcanzar un pH= 2, enseguida, se extrajo usando AcOEt (3 X 10 mL.), a continuación, se purificó utilizando cromatografía en columna usando un sistema 90:10 DCM: CH₃OH lo que originó el compuesto ((*R*)-3-((metoxicarbonil)amino)-6-fenilhexanoil)-L-histidina 171c (12 mg; 75 %) como un aceite transparente [α]_D²⁰: -2.7° (1.0, CH₃OH) **RMN ¹H** (500 MHz, CD₃OD) δ 1.47 (m, 2H, CH₂CH₂Bn), 1.47 (m, 2H, CH₂Bn), 2.10 (m, 2H, CH₂CO), 2.36 (m, 2H, CH₂Ph), 2.71 (m, 1H, CH₂C), 3.15 (d, *J*= 14.2 Hz, 1H, CH₂C), 3.60 (sa, 3H, OCH₃), 3.88 (m, 1H, CHNHCOOCH₃), 4.57 (m, 1H, CHNH), 7.01 (m, 2H, CH_{o-aromatic}), 7.18 (m, 1H, CH_{p-aromatic}), 7.18 (m, 2H, CH_{m-aromatic}), 7.37 (sa, 1H, CCHN), 8.83 (sa, 1H, NHCHN). **RMN ¹³C** (125 MHz, CD₃OD) δ 28.03 (CH₂CH₂Bn), 30.72 (CH₂Bn), 33.04 (CH₂Ph), 35.96 (CH₂C), 42.81 (CH₂CO), 49.99 (CHNCOOCH₃), 52.47 (OCH₃), 58.67

(CHNH), 118.40 (CHN), 129.42 (CH_o-aromatic), 131.27 (CH_p-aromatic), 131.83 (CH_m-aromatic), 134.95 (NHCHN), 135.47 (C), 173.37 (NHCO).

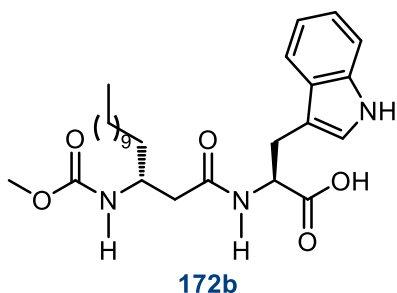
Síntesis de ácido (S)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((R)-3-((metoxicarbonil)amino)tetradecanamido)pentanoico 172a.



Siguiendo el procedimiento general reaccionó 81 mg (0.14 mmol; 1 eq.) del éster metílico 169a y se adicionó lentamente 1 mililitro de NaOH 1 M. Una vez concluida la reacción se acidificó con HCl al 10% hasta alcanzar un pH= 4, enseguida, se extrajo usando AcOEt (3 X 10 mL.), a continuación, se purificó utilizando cromatografía en columna usando un sistema 90:10 DCM: CH₃OH lo que originó el ácido (S)-5-(((benciloxi)carbonil)amino)-2-((R)-3-((metoxicarbonil)amino)tetradecanamido)pentanoico 172a (75 mg; 97 %) como un aceite color amarillo

[α]_D²⁰: -1.3° (1.0, CH₃OH). **RMN ¹H** (500 MHz, CD₃OD) δ 0.90 (t, *J*= 6.90, 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.28 (m, 18H, (CH₂)₉), 1.56 (m, 2H, CH₂CH₂N), 1.56 (m, 1H, CH₂(CH₂)₉CH₃), 1.56 (m, 1H, m, 1H, CH₂CH), 1.68 (dq *J*= 7.2, 7.2, 8.3, 14.0 Hz, 1H, CH₂CH), 1.87 (m, 1H, CH₂(CH₂)₉CH₃), 2.38 (d, *J*= 6.9 Hz, 2H, CH₂CO), 3.14 (t, *J*= 6.8, 6.8 Hz, 2H, CH₂N), 3.60 (sa, 3H, NCOOCH₃), 3.90 (p, *J*= 6.2, 6.2, 6.5, 6.5 Hz, 1H, CHNHCOOCH₃), 4.35 (dd, *J*= 4.9, 8.8 Hz, 1H, CHNH), 5.06 (sa, 2H, CH₂Ph), 7.28 (1H, dd *J*= 4.4, 8.7 Hz, CH_p-aromatic), 7.34 (m, 4H, CH_{o,m}-aromatic). **RMN ¹³C** (125 MHz, CD₃OD) δ 14.44 (CH₃), 23.74-33.08 ((CH₂)₉), 27.05 (CH₂CH₂N), 30.01 (CH₂CH), 41.33 (CH₂CO), 42.64 (CH₂NH), 50.27 (CHNCOOCH₃), 52.43 (CHNH), 53.63 (NCOOCH₃), 67.35 (CH₂Ph), 128.75 (CH_o-aromatic), 128.94 (CH_p-aromatic), 129.46 (CH_m-aromatic), 138.44 (C), 158.91 (NCOOCH₃), 159.93 (COOBn), 173.49 (NHCO).

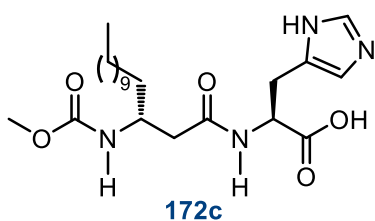
Síntesis de ((R)-3-((metoxycarbonil)amino)tetradecanoil)-L-triptófano 172b.



Siguiendo el procedimiento general reaccionó 44 mg (0.09 mmol; 1 eq.) del éster metílico 169b y se adicionó lentamente 1 mililitro de NaOH 1 M. Una vez concluida la reacción se acidificó con HCl al 10% hasta alcanzar un pH= 4, enseguida, se extrajo usando AcOEt (3 X 10 mL.), a continuación, se purificó utilizando cromatografía en columna usando un

sistema 90:10 DCM: CH₃OH lo que originó el ((R)-3-((metoxycarbonil)amino)tetradecanoil)-L-triptófano 172b (34 mg; 80 %) como un aceite color amarillo [α]_D²⁰: -2.3° (1.0, CH₃OH). **RMN** ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 0.90 (t, J= 6.9, 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.27 (m, 20H, (CH₂)₉), 2.26 (dd, J= 6.4, 13.9 Hz, 1H, CH₂CO), 2.33 (1H, dd J= 7.0, 14.0, Hz CH₂CO), 3.16 (dd, J= 8.1 14.8, Hz, 1H, CH₂C), 3.34 (dd, J= 4.9, 14.8 Hz, 1H, CH₂C), 3.58 (sa, 3H, COOCH₃), 3.83 (p, J= 7.0, 7.0, 7.3, 7.3 Hz, 1H, CHNHCOOCH₃), 4.70 (dd, J= 5.0, 8.2 Hz, 1H, CHNH), 6.99 (dd, J= 6.9, 7.4 Hz, 1H, CH_{m-aromatic}), 7.06 (dd, J= 7.0, 8.2, 1H, CH_{m-aromatic}), 7.10 (sa, 1H, CHNH), 7.31 (d, J= 8.1 Hz, 1H, CH_{o-aromatic}), 7.56 (d, J= 7.9 Hz, 1H, CH_{o-aromatic}). **RMN** ¹³C (125 MHz, CD₃OD) δ 14.44 (CH₃), 22.81-30.75 ((CH₂)₉), 33.06 (CH₂CH), 42.78 (CH₂CO), 49.96 (CHNCOOCH₃), 52.47 (CHNH), 55.35 (NCOOCH₃), 111.32 (C), 112.25 (CH_{o-aromatic}), 119.30 (CH_{o-aromatic}), 119.71 (CH_{m-aromatic}), 122.31 (CH_{m-aromatic}), 124.32 (CHNH), 128.92 (C), 138.00 (CNH), 159.07 (NCOOCH₃), 173.28 (NHCO), 176.71 (COOH).

Síntesis de ((R)-3-((metoxycarbonil)amino)tetradecanoil)-L-histidina 172c.



Siguiendo el procedimiento general reaccionó 22 mg (0.05 mmol; 1 eq.) del éster metílico 169c y se adicionó lentamente 1 mililitro de NaOH 1 M. Una vez concluida la reacción se acidificó con HCl al 10% hasta alcanzar un pH= 2, enseguida, se extrajo usando AcOEt (3 X 10 mL.), a continuación, se

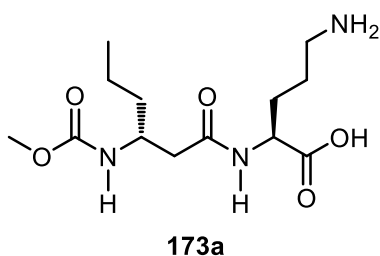
purificó utilizando cromatografía en columna usando un sistema 90:10 DCM: CH₃OH lo que originó el ((R)-3-((metoxycarbonil)amino)tetradecanoil)-L-histidina 172c (20 mg; 93 %) como un aceite transparente [α]_D²⁰: +2.7° (1.0, CH₃OH). **RMN** ¹H (500 MHz, D₂O/NaOD) δ 0.79 (m, 3H, CH₃), 1.19 (m, 20H, (CH₂)₁₀), 2.36 (m, 2H, CH₂CO), 2.87 (dd, J= 9.0, 15.0 Hz, 1H,

CH₂C), 3.07 (dd, J = 4.5, 12.5 Hz, 1H, CH₂C), 3.58 (sa, 3H, OCH₃) 3.74 (m, 1H, CHNHCOOCH₃), 4.37 (m, 1H, CHNH), 6.85 (sa, 1H, CCHN), 7.55 (sa, 1H, NHCHN). **RMN** ¹³C (125 MHz, D₂O/NaOD) δ 14.44 (CH₃), 20.14-30.47 (CH₂)₁₀, 33.06 (CH₂CH), 42.94 (CH₂CO), 49.99 (CHNCOOCH₃), 52.52 (NCOOCH₃), 58.32 (CHNH), 118.26 (CHN), 134.86 (NHCHN), 159.21 (NCOOCH₃), 173.61 (NHCO).

Procedimiento general para preparación de los α,β -dipéptidos 173a-c.

En un matraz bola de 25 mL. provisto de agitación magnética se disolvió 1 equivalente de los sustratos 173a-c en 1 mL. de CH₃OH y 1 mL. de AcOEt, enseguida, se adicionó (OH)₂Pd-C (20 % w/w), la mezcla se dejó agitar durante 18 horas a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno, transcurrido el tiempo de reacción la mezcla fue filtrada a través de celita y se concentró a presión reducida. Los compuestos fueron obtenidos sin necesidad de purificación adicional.

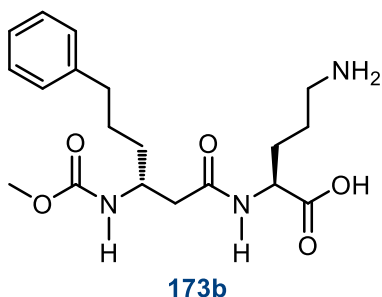
Síntesis de ácido (S)-5-amino-2-((R)-3-((metoxicarbonil)amino)hexanamido)pentanoico 173a.



Siguiendo el procedimiento general reaccionó 24 mg (0.06 mmol; 1 eq.) del éster metílico 170a y se trató con 5 mg de (OH)₂Pd-C, la mezcla se disolvió en una mezcla de AcOEt/CH₃OH. Una vez concluida la reacción filtró a través de celita lo que originó el ácido (S)-5-amino-2-((R)-3-

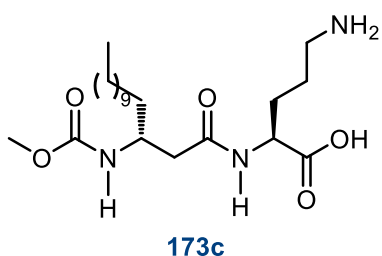
((metoxicarbonil)amino)hexanamido)pentanoico 173a (13 mg; 79 %) como un aceite amarillo $[\alpha]_D^{20}$: +4.3°. **RMN** ¹H (500 MHz, D₂O) δ 0.87 (t, J = 7.4, 7.4 Hz, 3H, CH₃), 1.19 (m, 2H, CH₂CH₃), 1.46 (m, 2H, CH₂CH₂N), 1.70 (m, 2H, CH₂CH₂CH₃), 1.83 (m, 2H, CH₂CH), 2.37 (dd, J = 7.5, 12.0 Hz, 1H, CH₂CO), 2.49 (dd, J = 5.6, 13.8 Hz, 1H, CH₂CO), 3.01 (t, J = 7.2, 7.2 Hz, 2H, CH₂N), 3.61 (s, 3H, COOCH₃), 3.90 (m, 1H, CHNHCOOCH₃), 4.17 (dd, J = 5.2, 7.5 Hz, 1H, CHNH), **RMN** ¹³C (125 MHz, D₂O) δ 13.02 (CH₃), 18.50 (CH₂ CH₃), 23.30 (CH₂CH₂N), 28.69 (CH₂CH), 36.41 (CH₂CH₂CH₃), 39.05 (CH₂CO), 41.91 (CH₂NH), 48.91 (CHNHCOOCH₃), 52.39 (CHNH), 54.43 (NCOOCH₃), 158.75 (NCOOCH₃), 173.33 (NHCO), 178.29 (COOH).

Síntesis de ((R)-3-((metoxicarbonil)amino)tetradecanoil)-L-histidina 173b.



Siguiendo el procedimiento general reaccionó 32 mg (0.06 mmol; 1 eq.) del éster metílico 171a y se trató con 6 mg de (OH)₂Pd-C, la mezcla se disolvió en una mezcla de AcOEt/CH₃OH. Una vez concluida la reacción filtró a través de celita lo que originó el ((R)-3-((metoxicarbonil)amino)tetradecanoil)-L-histidina 173b (20 mg; 88 %) como un aceite amarillo [α]_D²⁰: +4.3°. **RMN** ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 1.52 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 1.72 (m, 2H, CH₂Bn), 1.72 (m, 2H, CH₂Ph), 1.72 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂NH), 1.88 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂NH), 2.39 (dd, *J* = 7.0, 16.0 Hz, 2H, CH₂CO), 2.60 (m, 2H, CH₂CH₂Bn), 2.95 (t, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 2H, CH₂NH), 3.61 (sa, 3H, NCOOCH₃), 3.99 (m, 1H, CHNHCOOCH₃), 4.25 (m, 1H, CHNH), 7.15 (dd, *J* = 7.2 8.0 Hz, 1H, CH_{p-aromatic}), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH_{o-aromatic}), 7.24 (dd, *J* = 7.0, 8.0 Hz, 2H, CH_{m-aromatic}). **RMN** ¹³C (125 MHz, CD₃OD) δ 24.84 (CH₂CH₂N), 29.10 (CH₂Bn), 30.27 (CH₂NH), 35.66 (CH₂CH₂Bn), 36.47 (CH₂Ph), 40.23 (CH₂CO), 43.04 (CH₂NH), 49.85 (CHNCOOCH₃), 50.08 (CHNH), 52.52 (NCOOCH₃), 126.75 (CH_{o-aromatic}), 129.30 (CH_{m-aromatic}), 129.41 (CH_{o-aromatic}), 143.54 (C), 159.19 (NCOOCH₃), 173.20 (NCOCH₂), 177.99 (COOH).

Síntesis de ((R)-3-((metoxicarbonil)amino)tetradecanoil)-L-histidina 173c.



Siguiendo el procedimiento general reaccionó 22 mg (0.04 mmol; 1 eq.) del éster metílico 172a y se trató con 4 mg de (OH)₂Pd-C, la mezcla se disolvió en una mezcla de AcOEt/CH₃OH. Una vez concluida la reacción filtró a través de celita lo que originó el ((R)-3-((metoxicarbonil)amino)tetradecanoil)-L histidina 173c (14 mg; 84 %) como un sólido amarillo, m.p. 152-153 °C, [α]_D²⁰: -4.5°. **RMN** ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0.80 (t, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.21 (m, 18H, (CH₂)₉), 1.44 (m, 2H, CH₂CH₂N), 1.57 (m, 2H, CH₂CH₂N), 1.57 (m, 1H, CH₂(CH₂)₉CH₃), 1.73 (m, 1H, CH₂(CH₂)₉CH₃), 2.25 (dd, *J* = 6.2, 9.2 Hz, 1H, CH₂CO), 2.74 (t, *J* = 7.0, 7.0 Hz, 2H, CH₂N), 3.47 (sa, 3H, NCOOCH₃), 3.90 (m, 1H, CHNHCOOCH₃), 4.21 (dd, *J* = 4.9, 8.8 Hz, 1H, CHNH). **RMN** ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆) δ 14.16 (CH₃), 22.28-29.19 ((CH₂)₉), 26.71

(CH₂CH₂N), 31.48 (CH₂CH), 38.6 (CH₂CO), 40.06 (CH₂NH), 50.53 (CHNCOOCH₃), 51.36 (CHNH), 52.12 (NCOOCH₃), 156.41 (NCOOCH₃), 170.25 (NHCO).

Índice de espectros de RMN (Capítulo I)

Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **99**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **99**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **100**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **100**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **101a**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **101a**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **101b**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **101b**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **102a**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **102a**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **102b**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **102b**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **103a**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **103a**.
Espectro de RMN NOESY (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **103a**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **103b**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **103b**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **104a**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **104a**.
Espectro de RMN NOESY (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **104a**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **104b**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **104b**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **107a**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **107a**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **107b**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **107b**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **107c**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **107c**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **107d**.

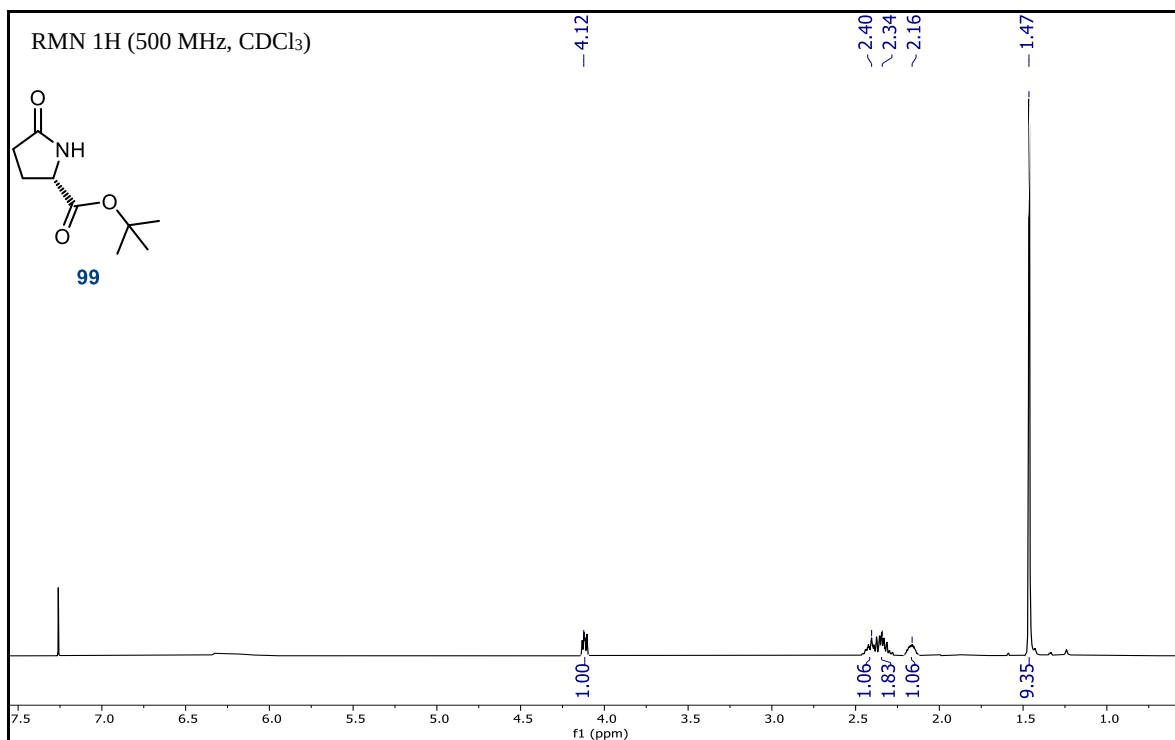
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **107d**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **105a**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **105a**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **105b**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **105b**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **108a**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **108a**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **108b**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **108b**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **108c**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **108c**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **108d**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **108d**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **110**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **110**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **111**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **111**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **112**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **112**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **106a**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **106a**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **106**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **106b**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **109a**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **109a**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **109b**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **109b**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **109c**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **109c**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **109d**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **109d**.

Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **113**.

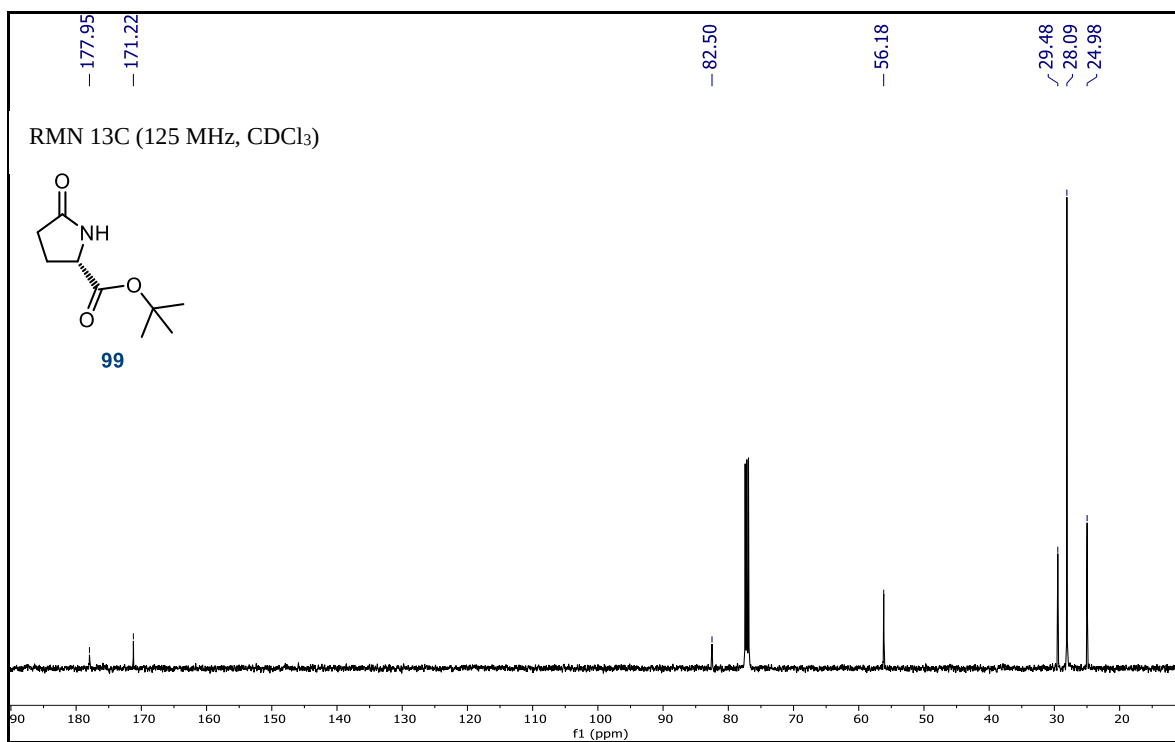
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **113**.

Anexo (Capítulo I)

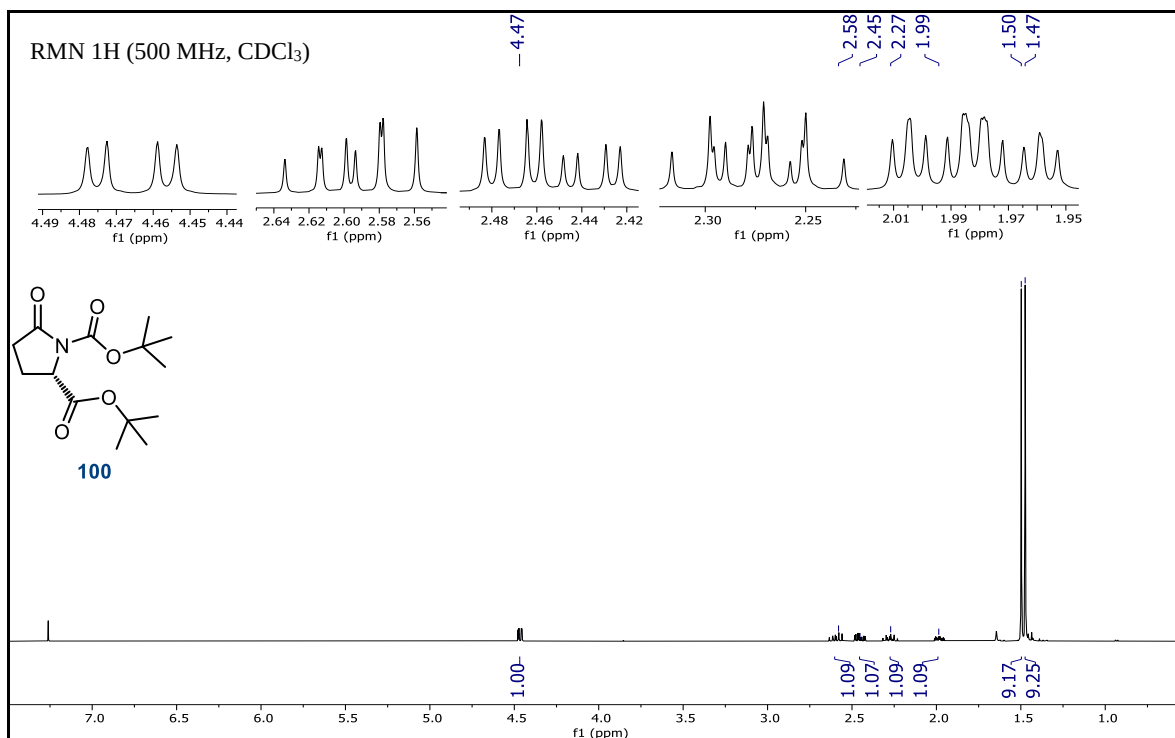
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **99**.



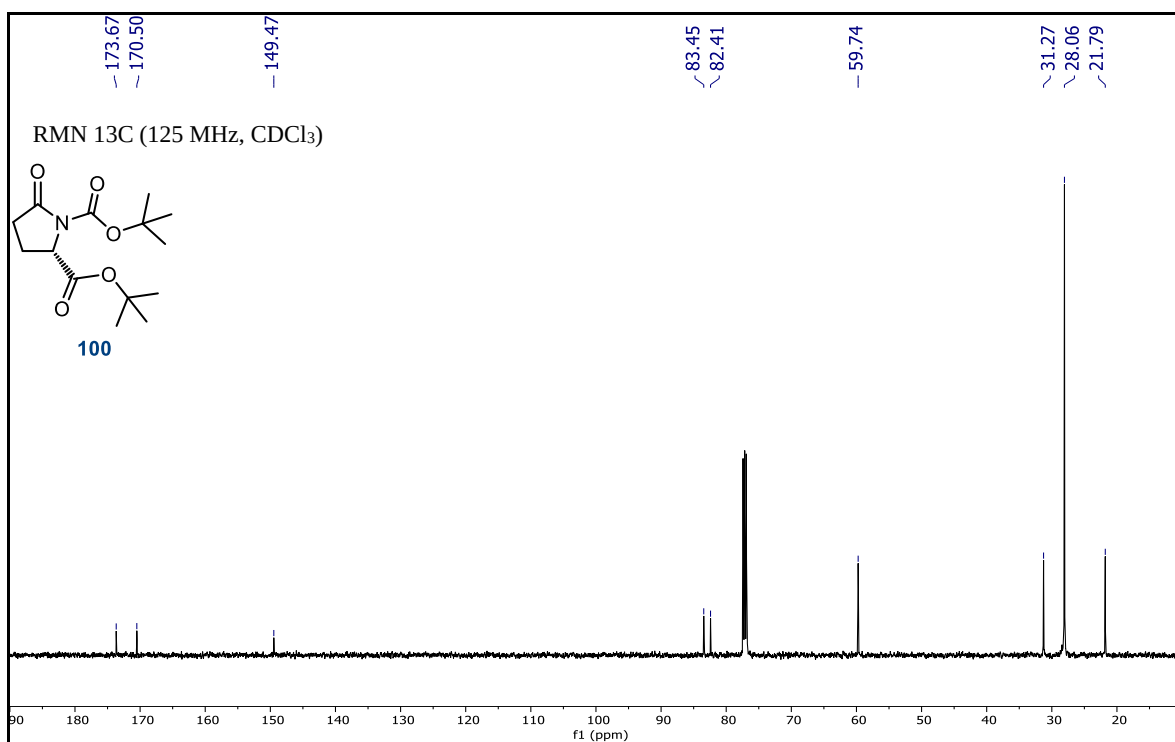
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **99**.

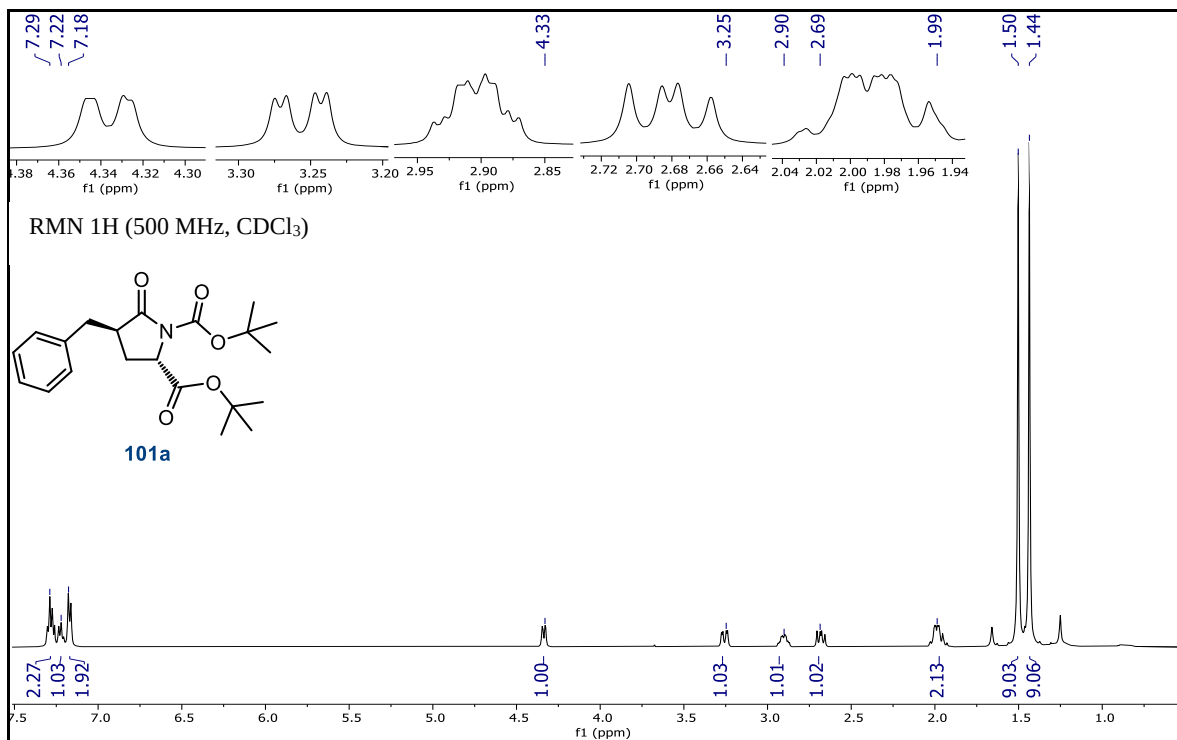
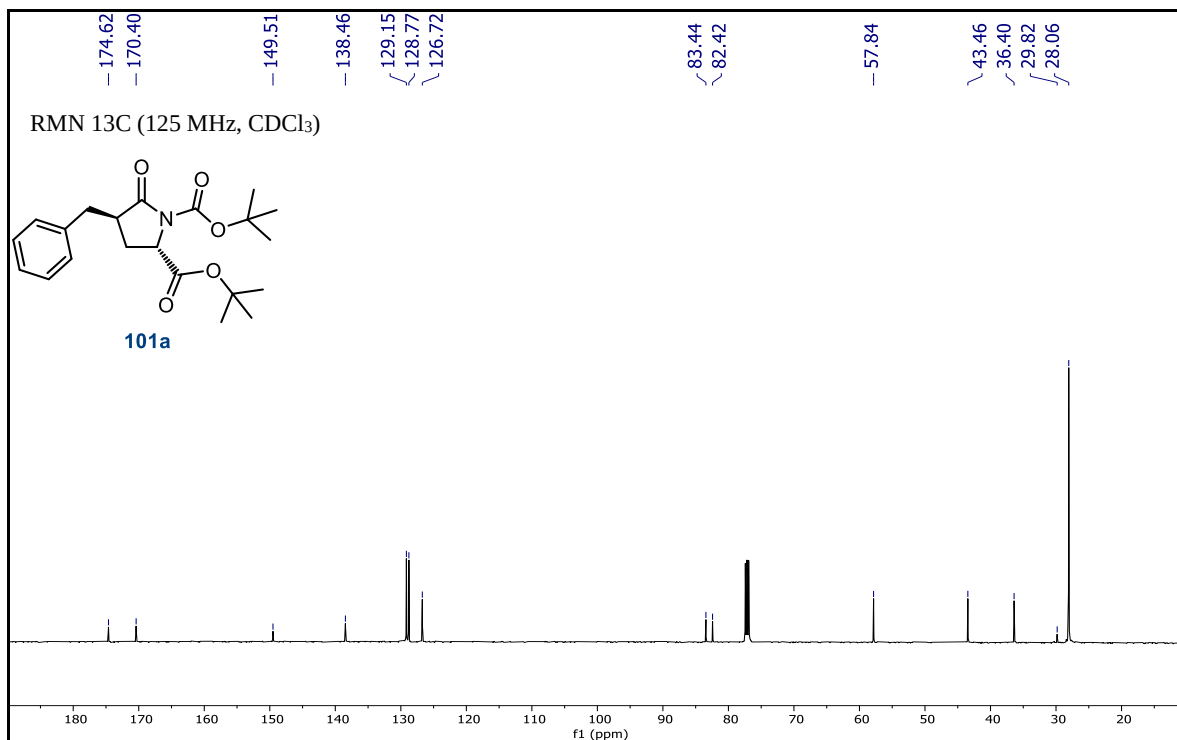


Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **100**.

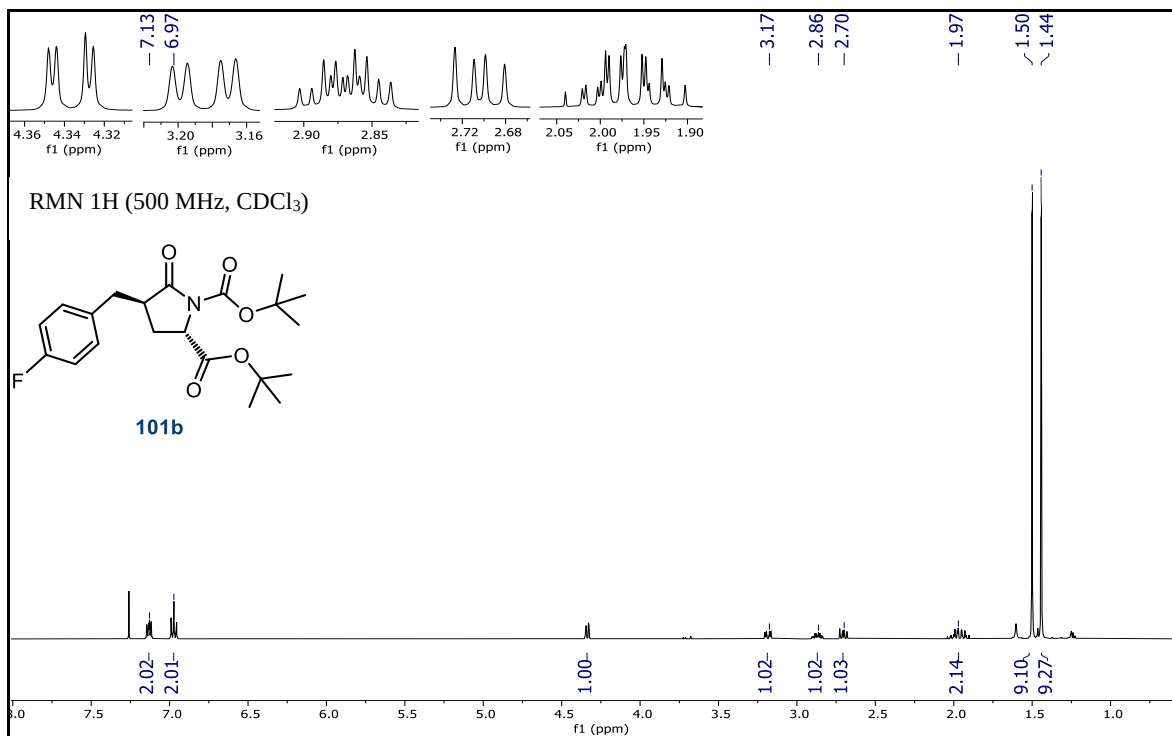


Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **100**.

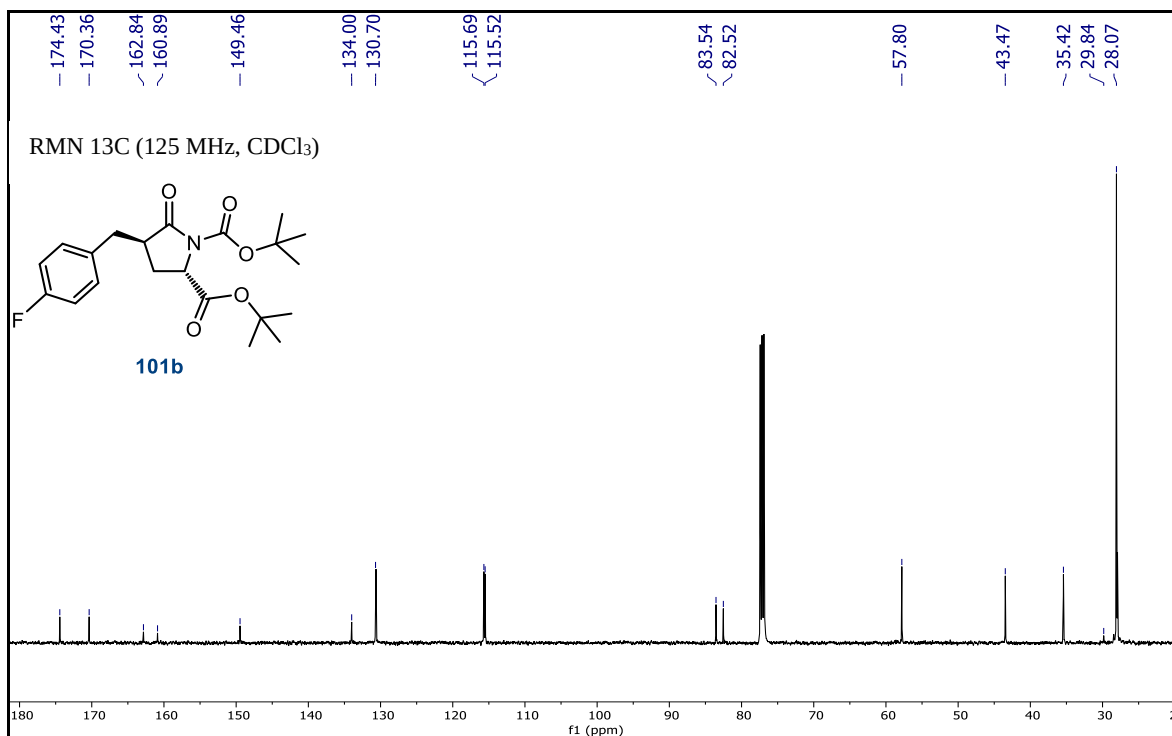


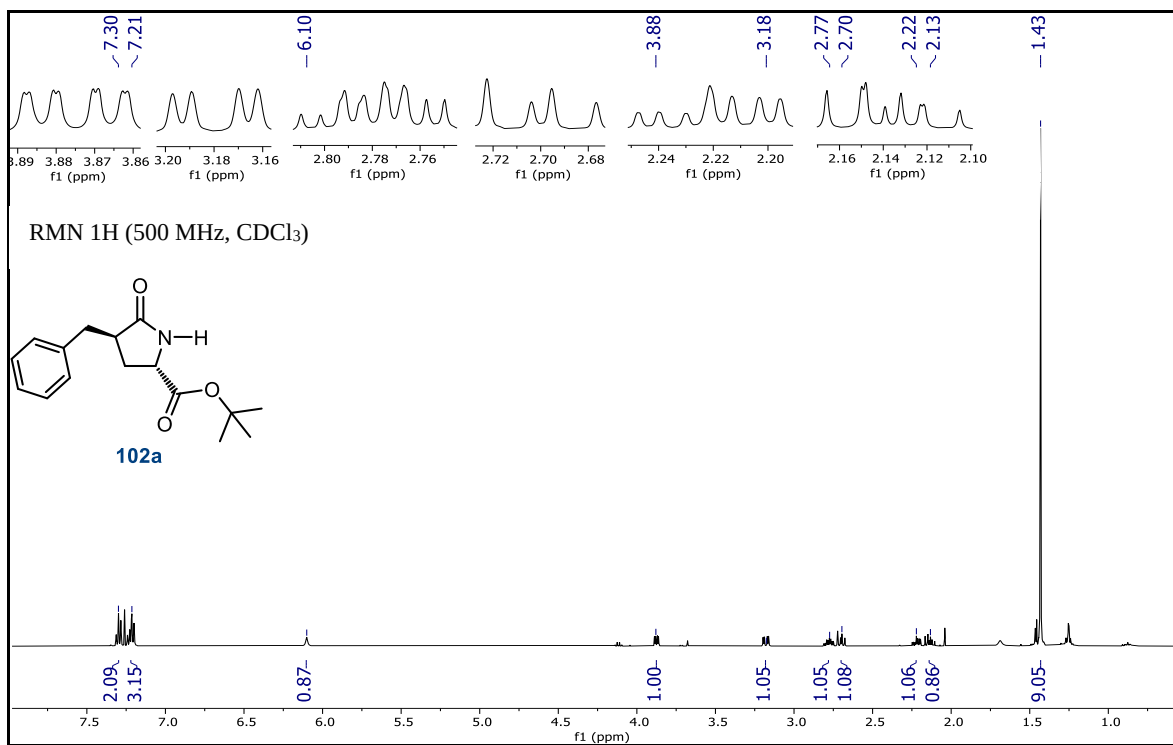
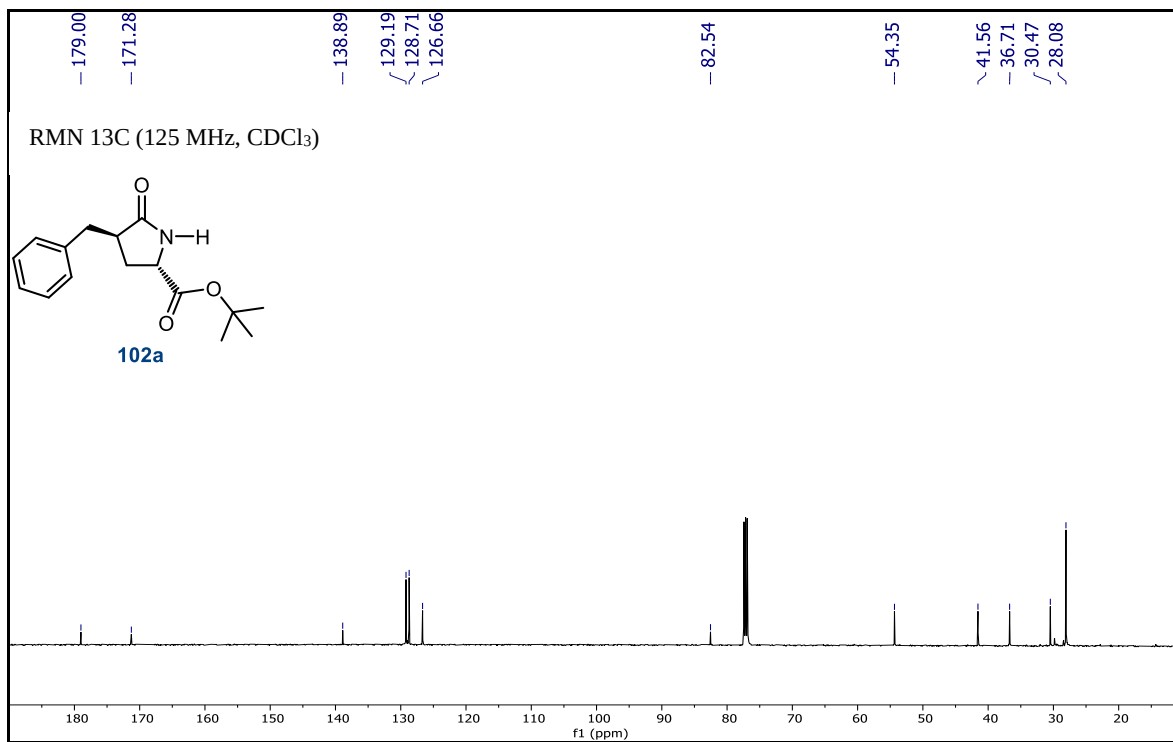
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **101a**.Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **101a**.

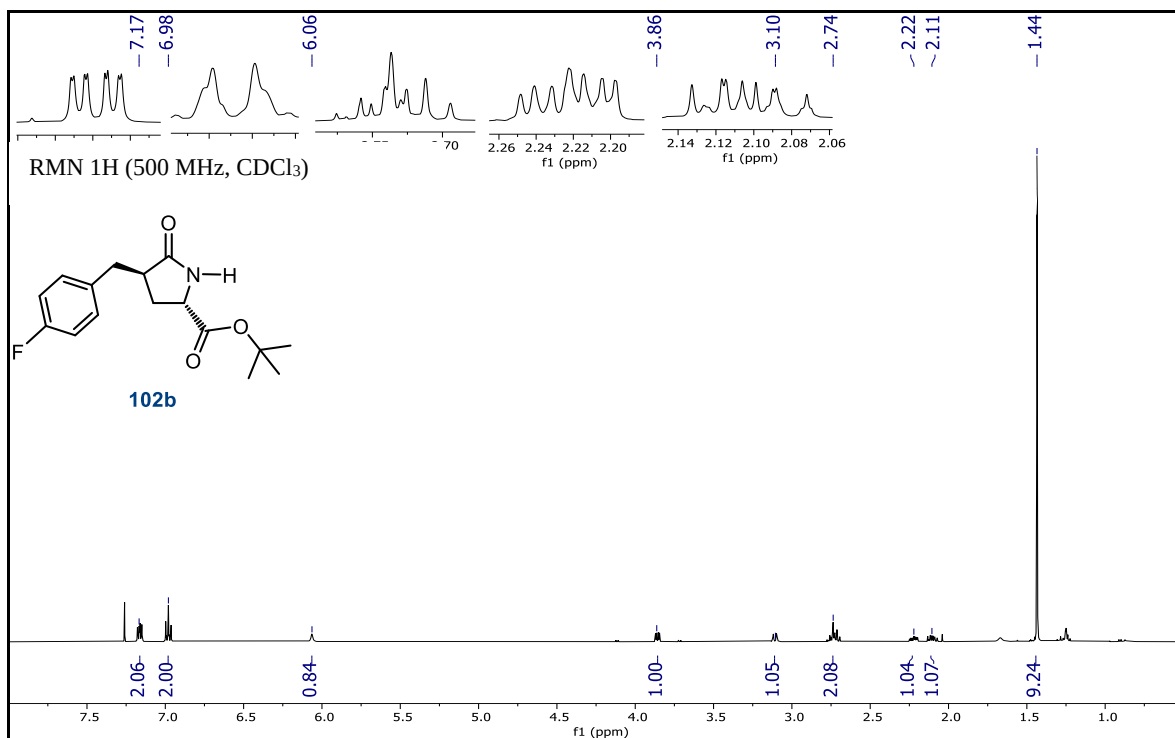
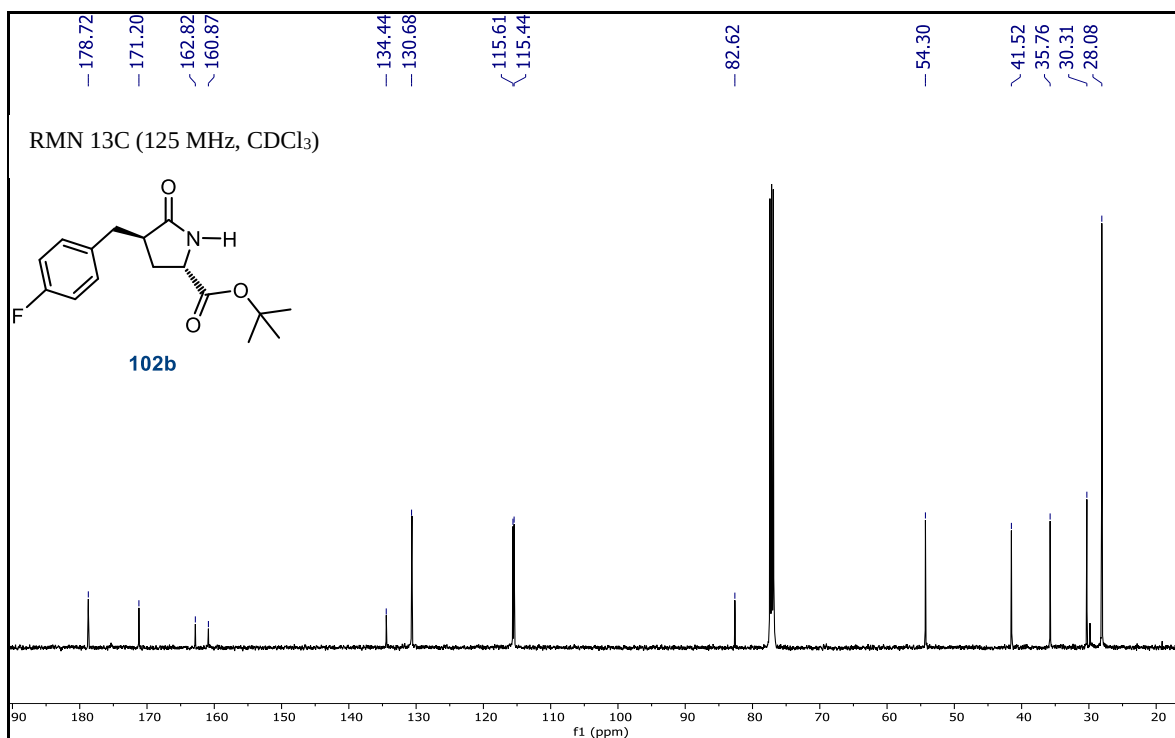
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **101b**.



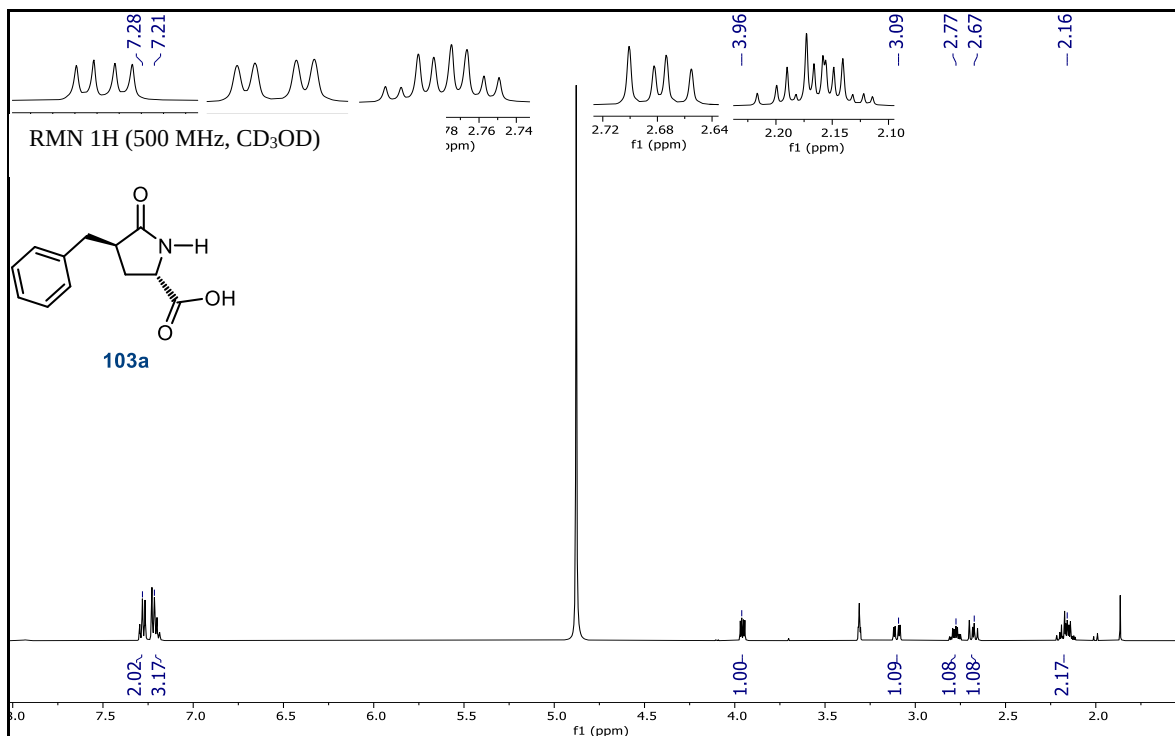
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **101b**.



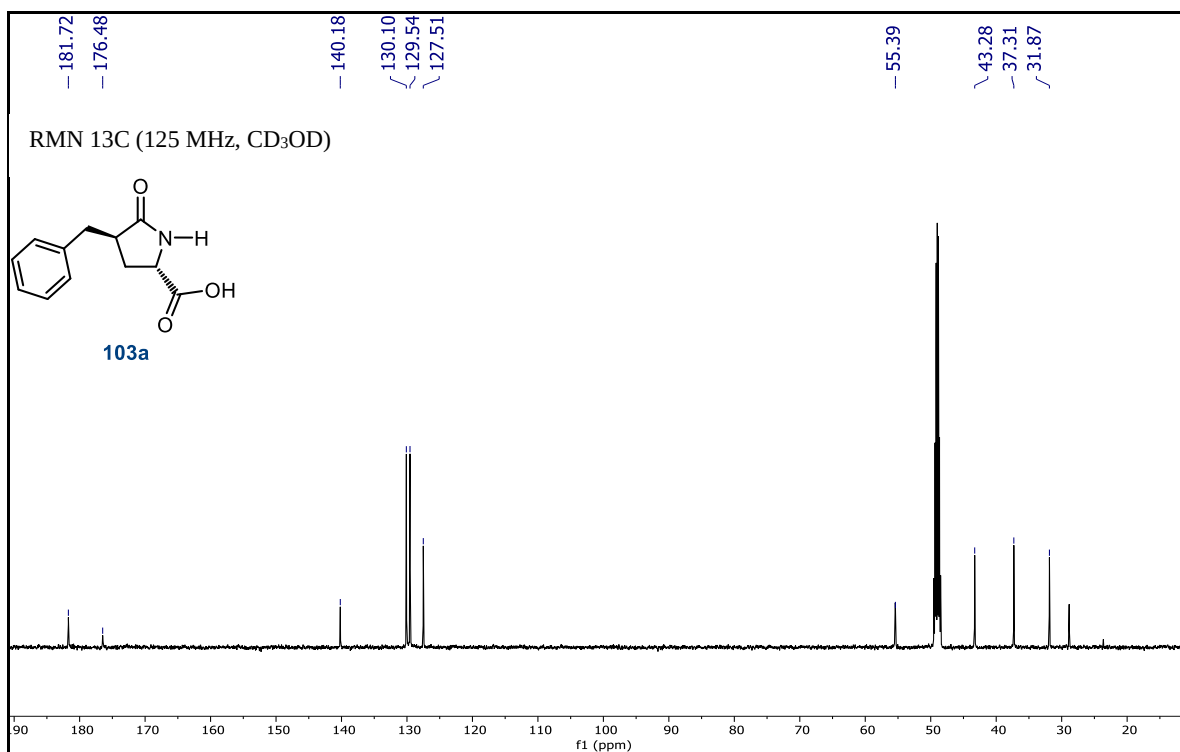
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **102a**.Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **102a**.

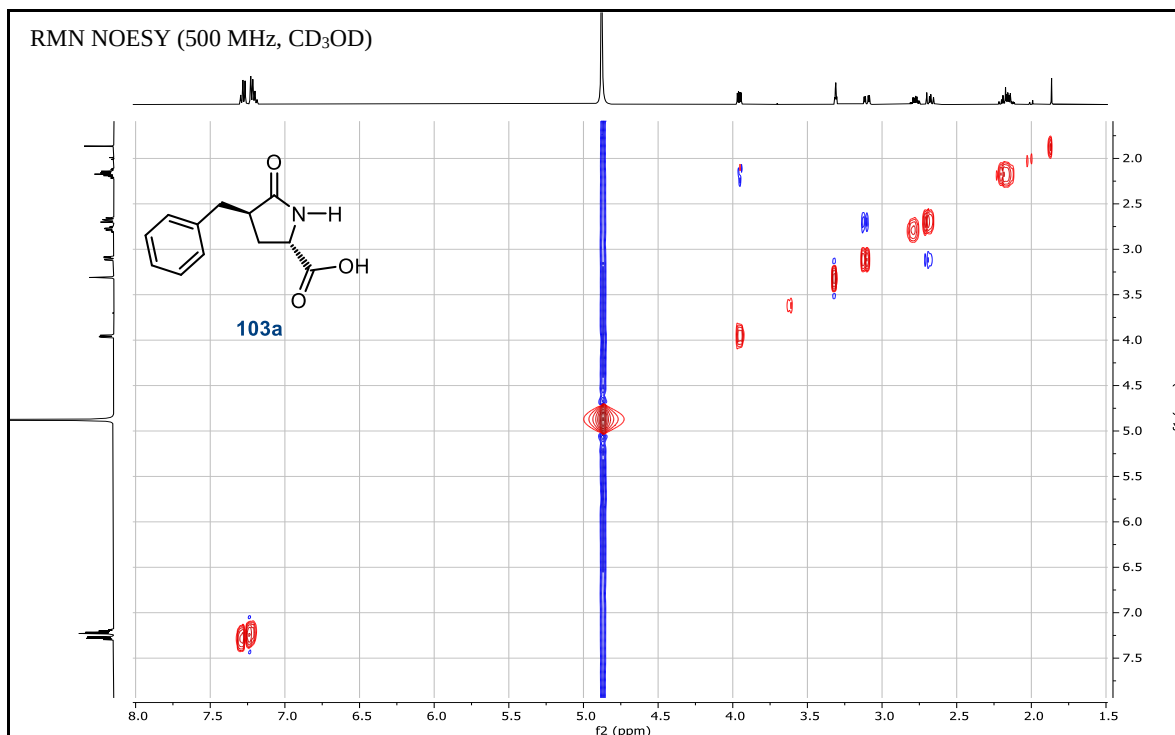
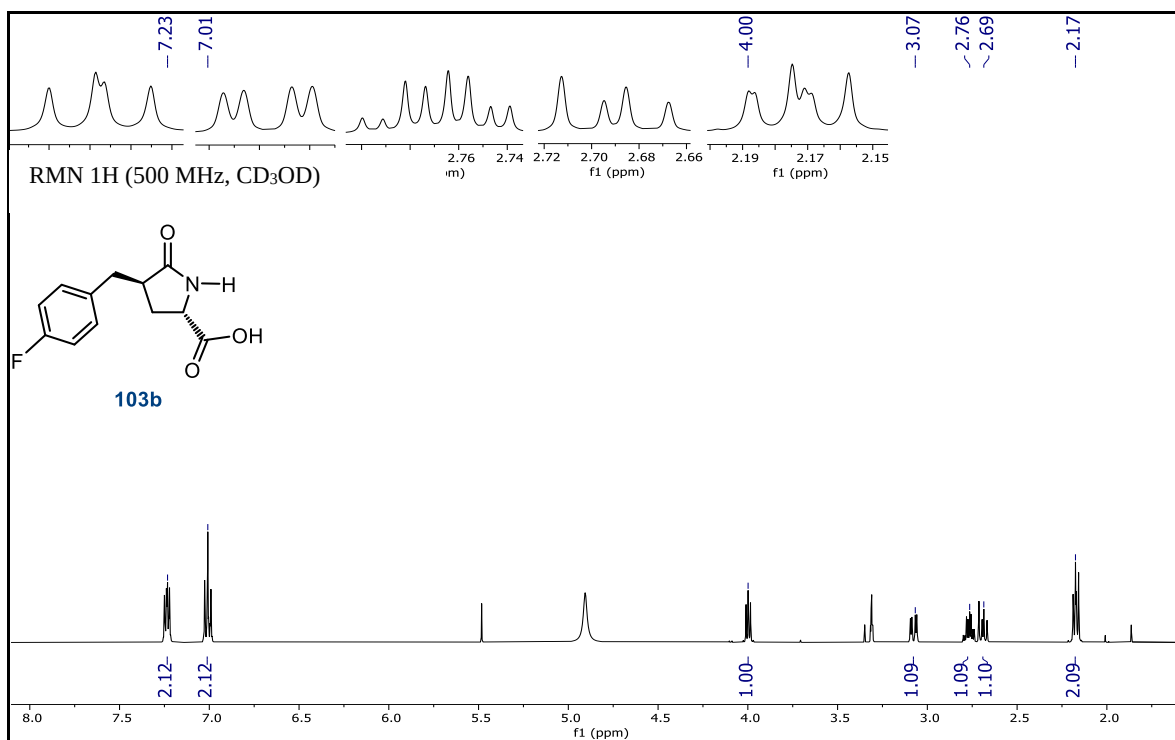
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **102b**.Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **102b**.

Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **103a**.

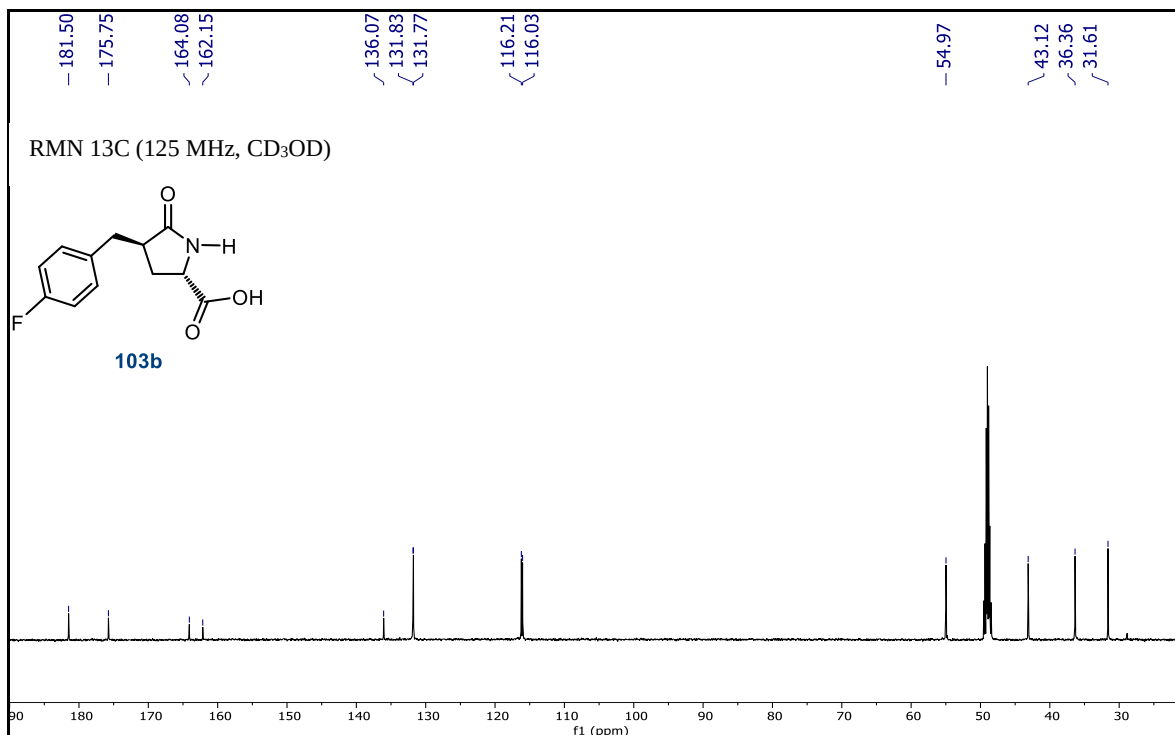


Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **103a**.

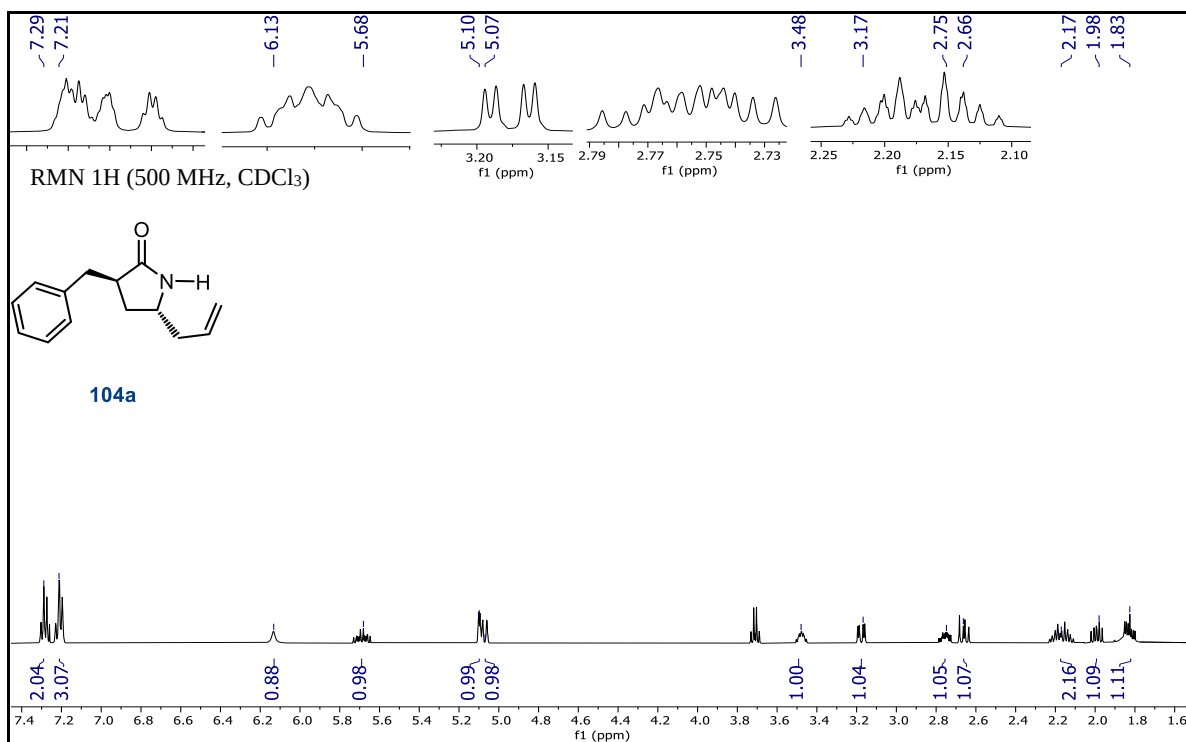


Espectro de RMN NOESY (500 MHz, CD₃OD) del compuesto **103a**.Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) del compuesto **103b**.

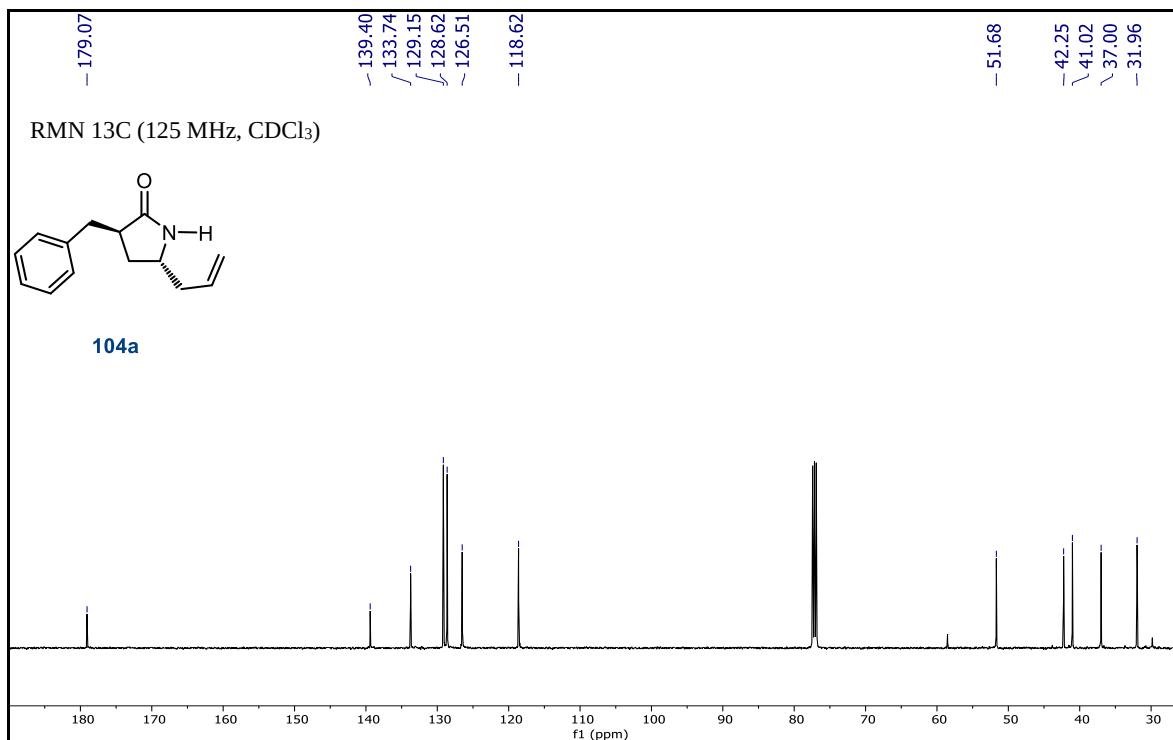
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **103b**.



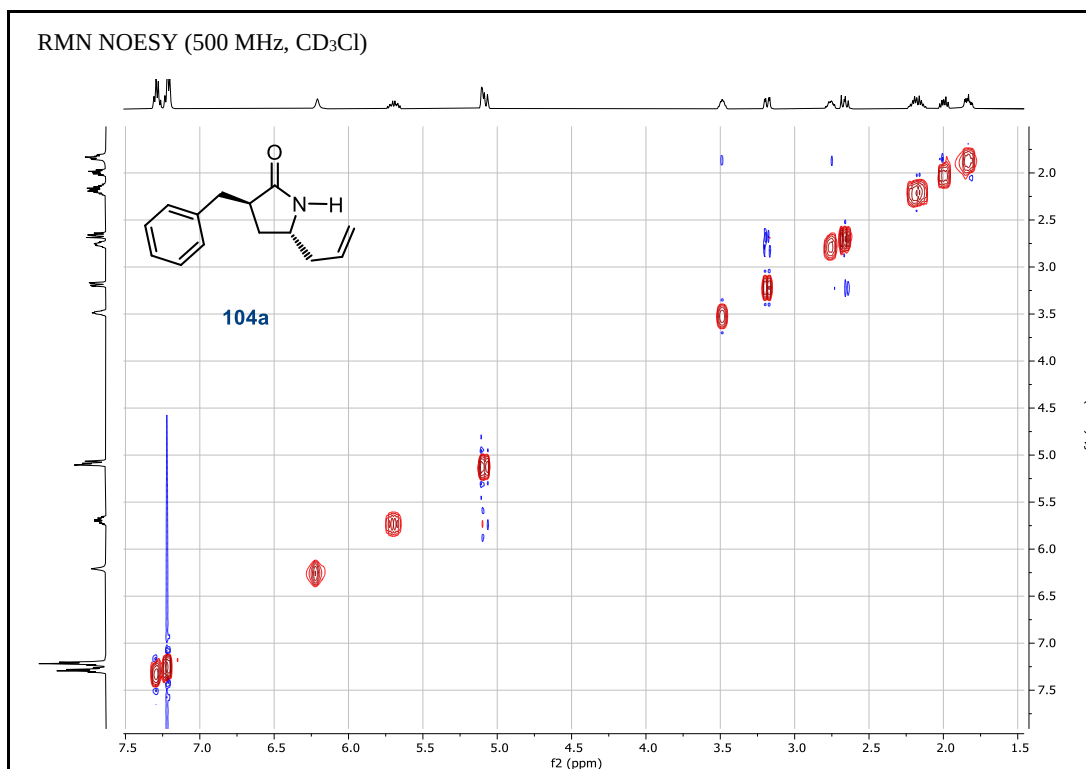
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **104a**.



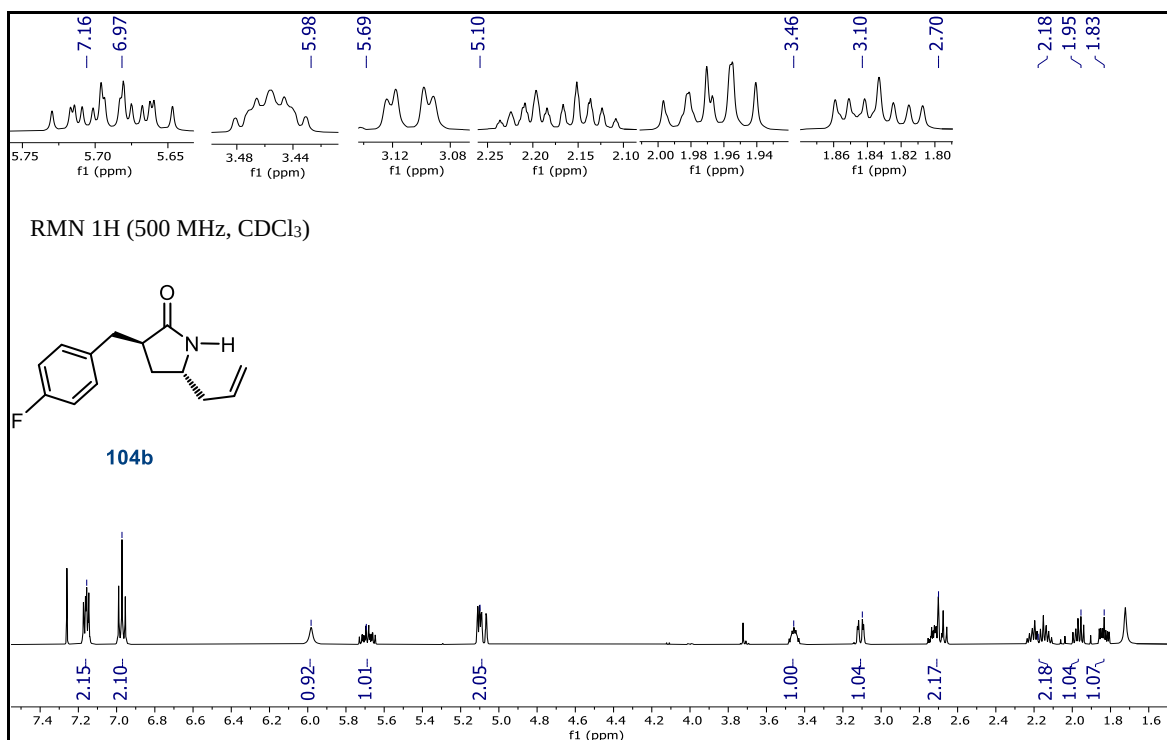
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **104a**.



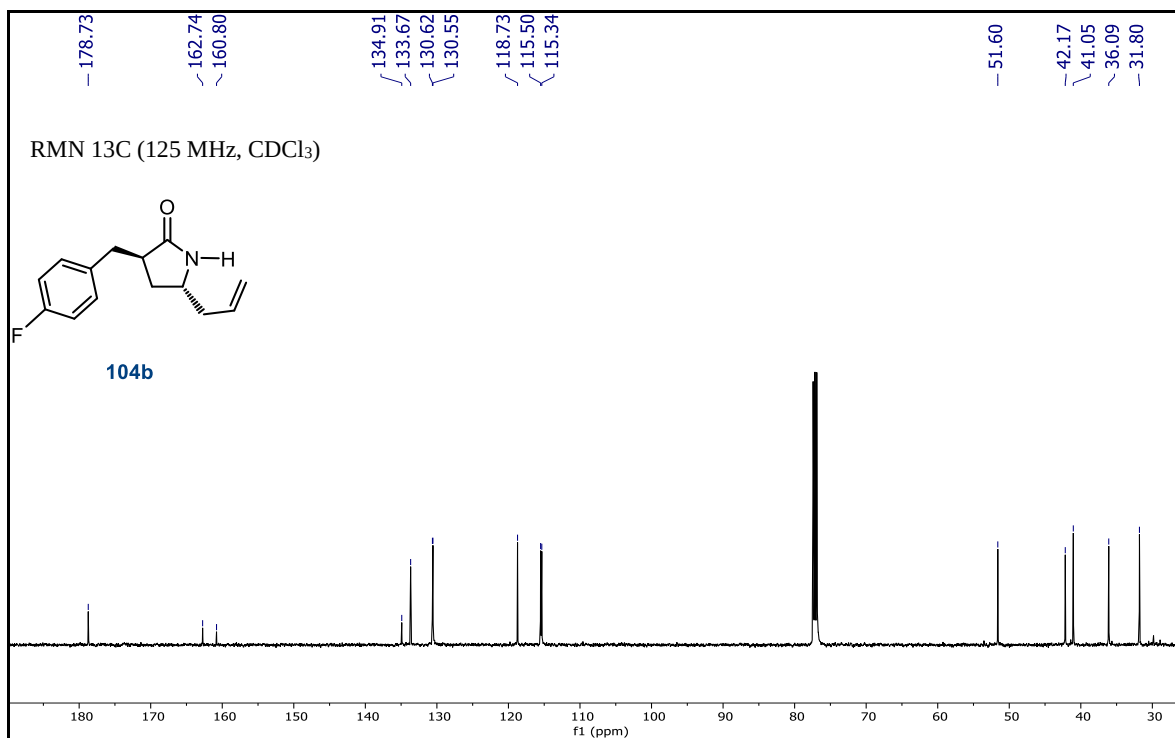
Espectro de RMN NOESY (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **104a**.



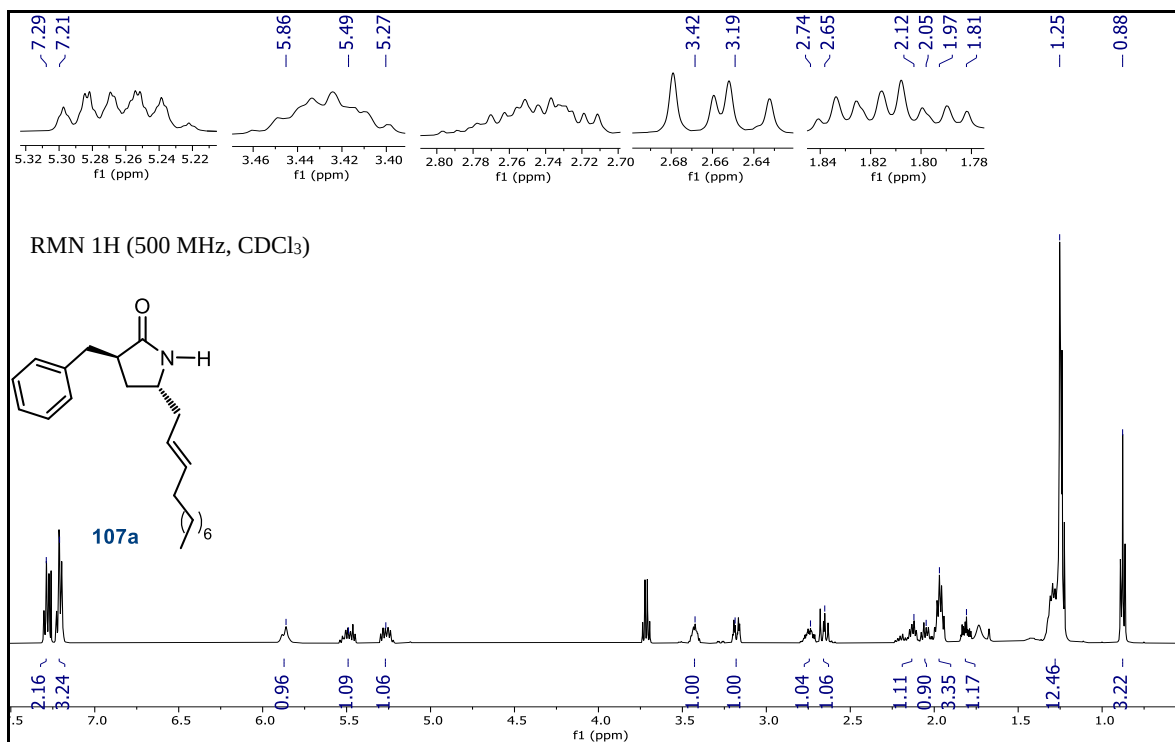
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **104b**.



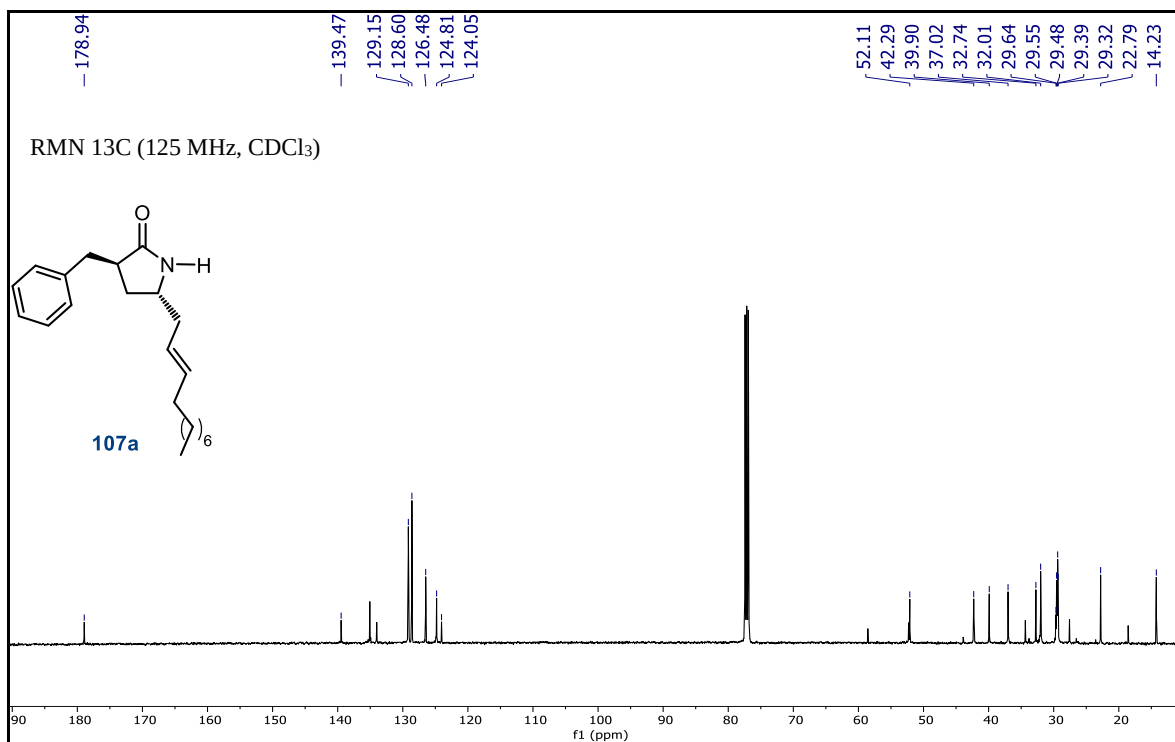
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **104b**.

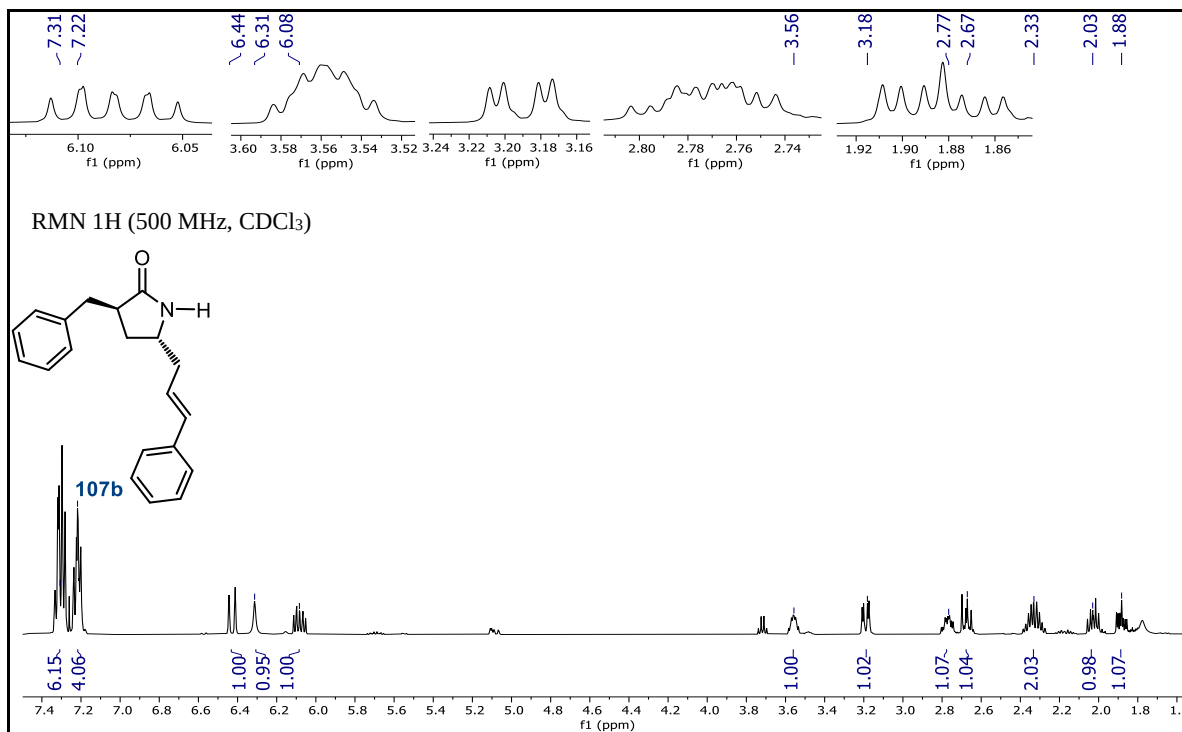
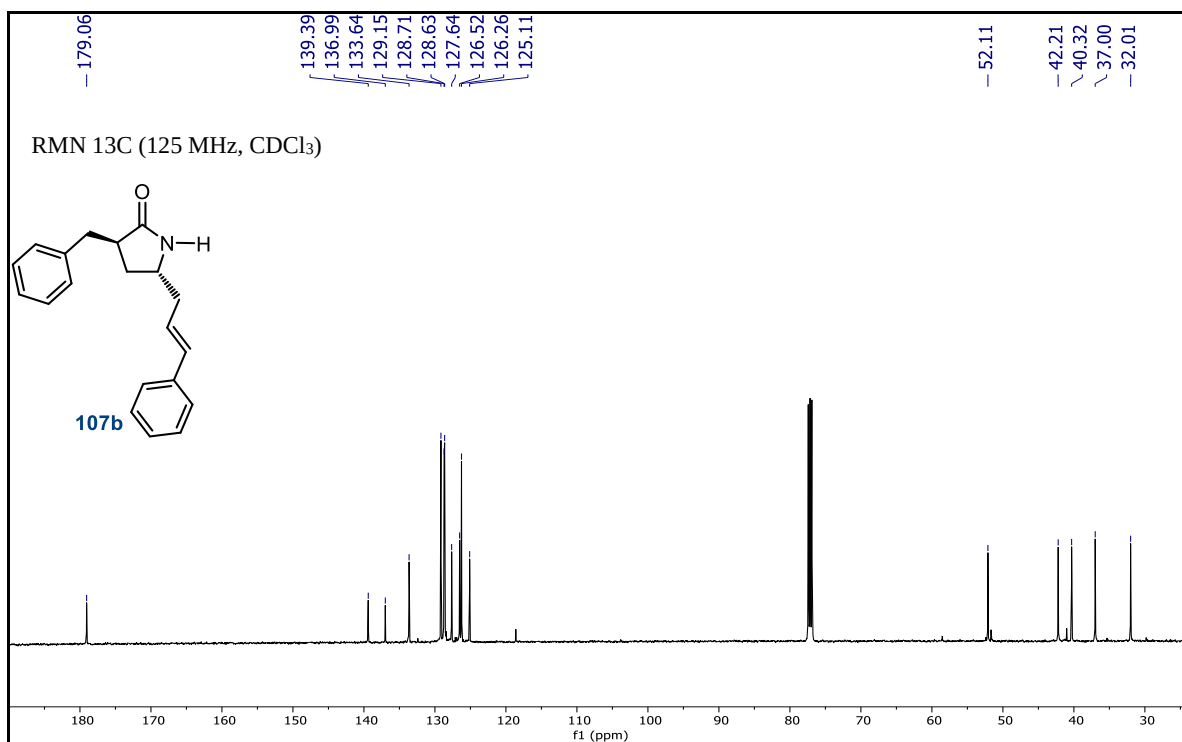


Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **107a**.

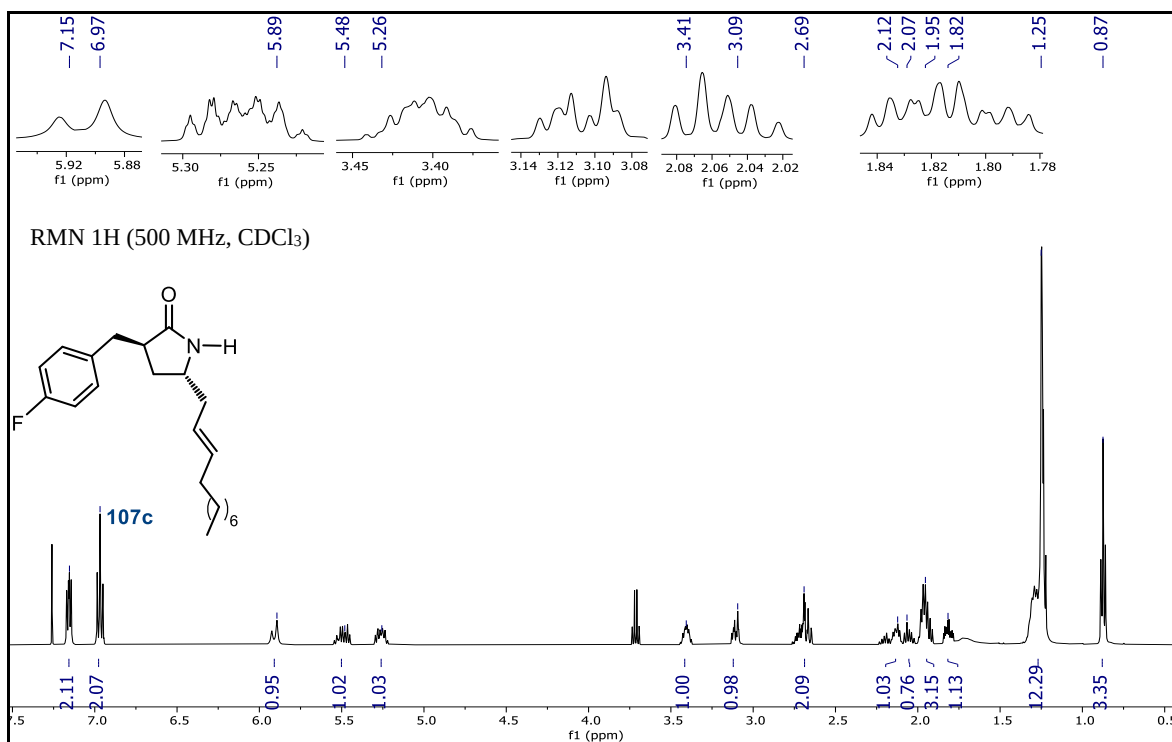


Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **107a**.

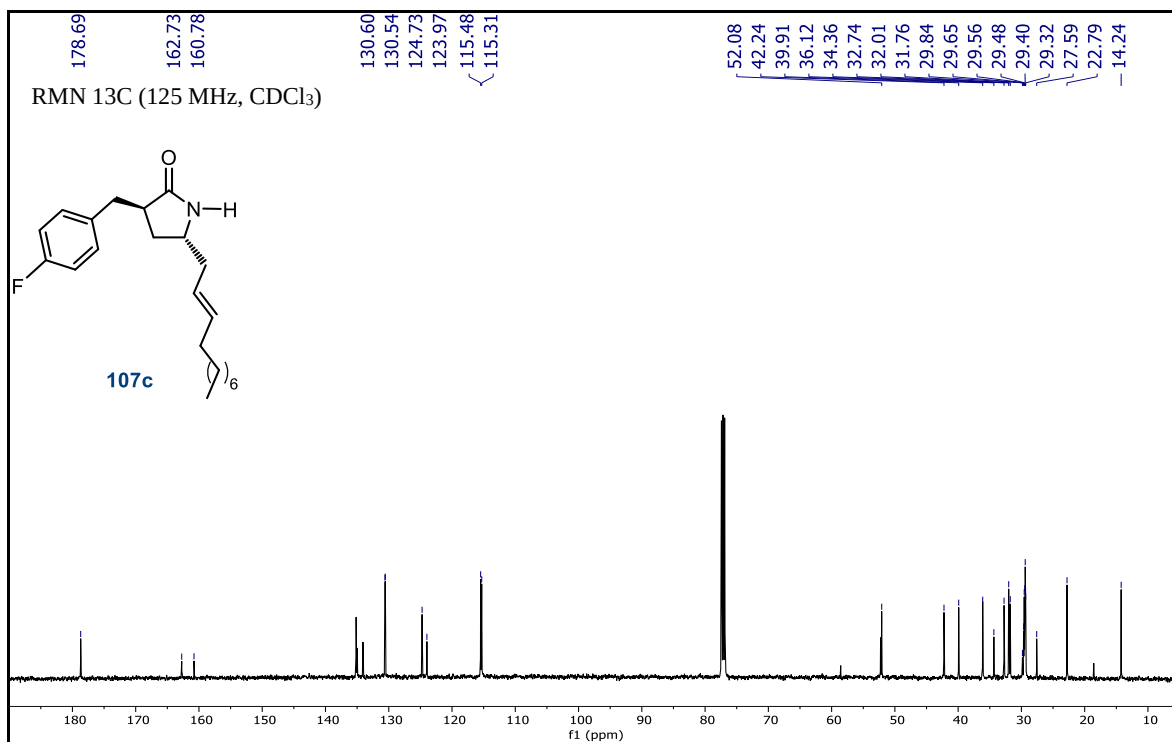


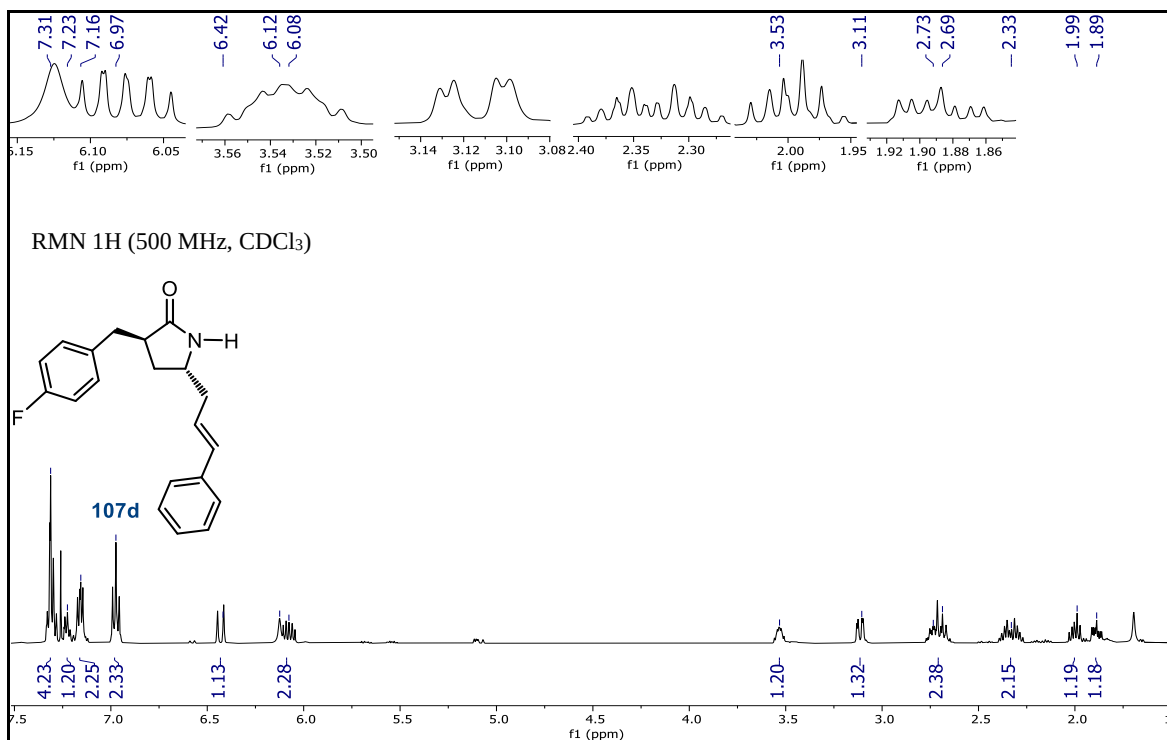
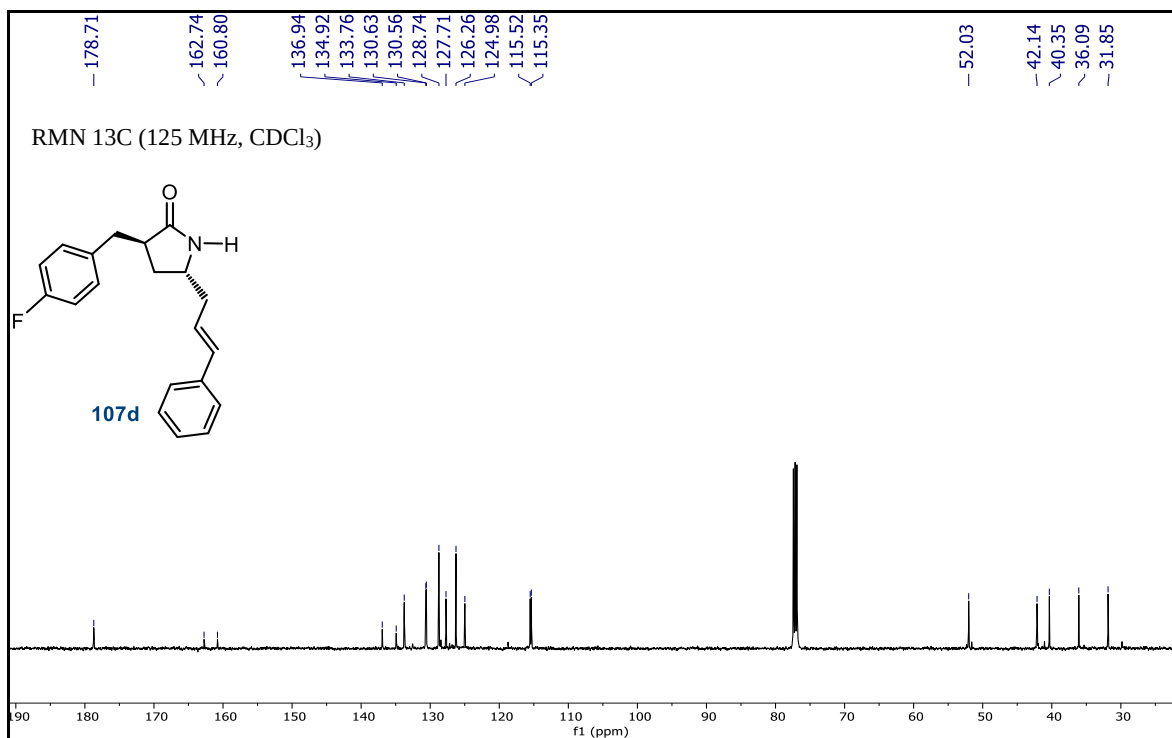
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **107b**.Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **107b**.

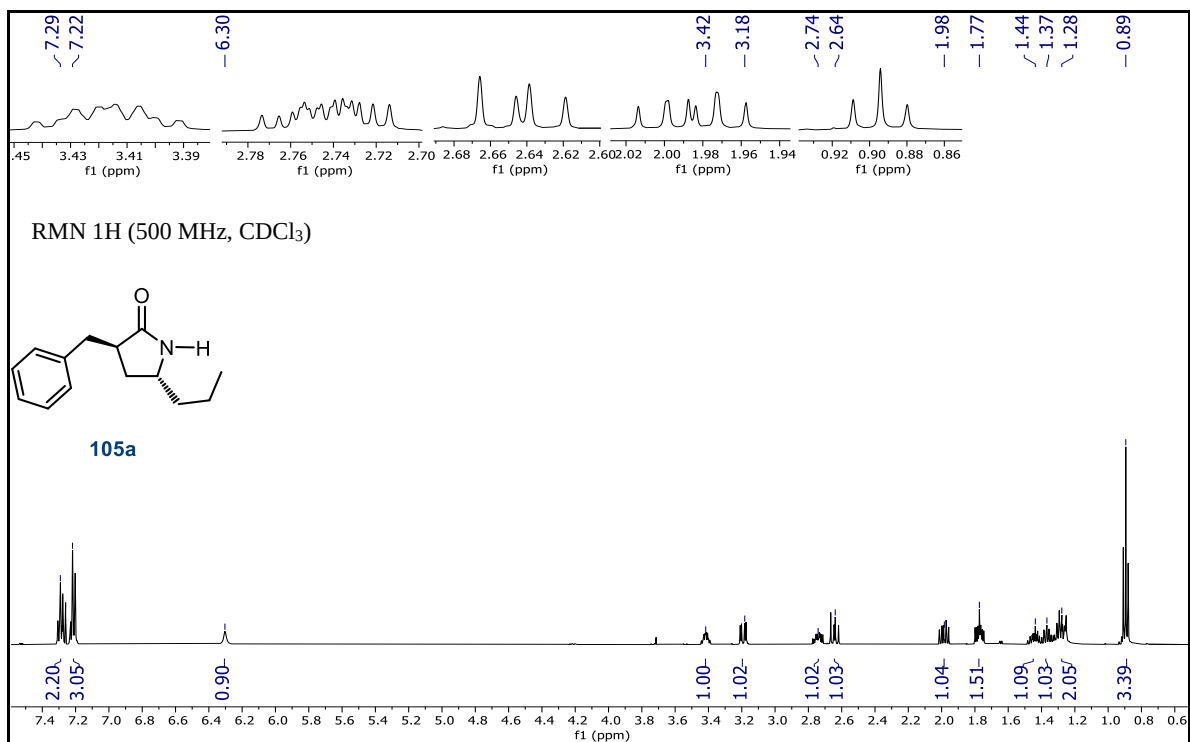
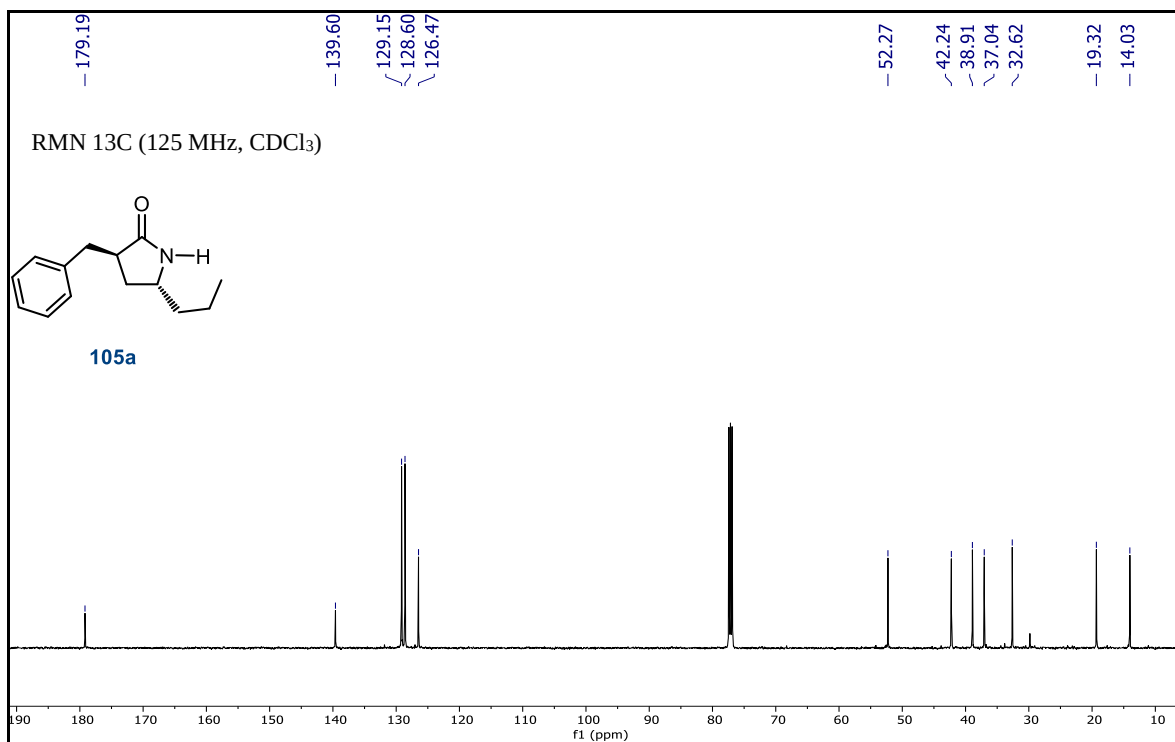
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **107c**.



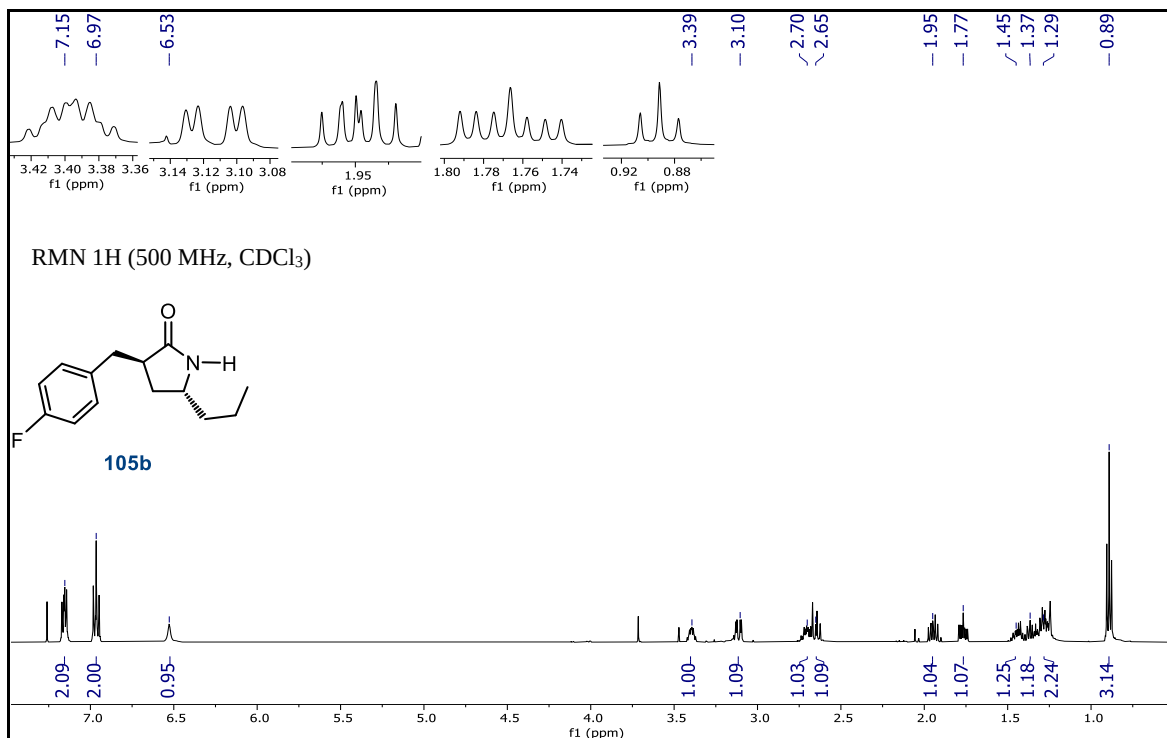
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **107c**.



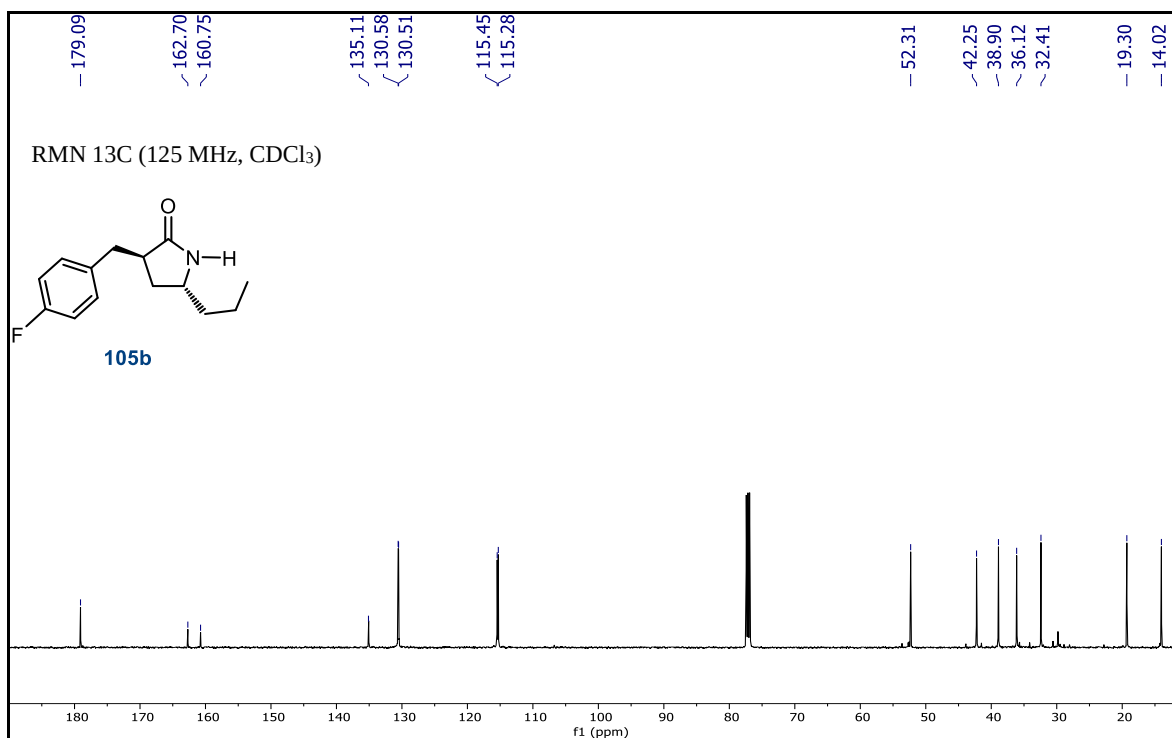
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **107d**.Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **107d**.

Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **105a**.Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **105a**.

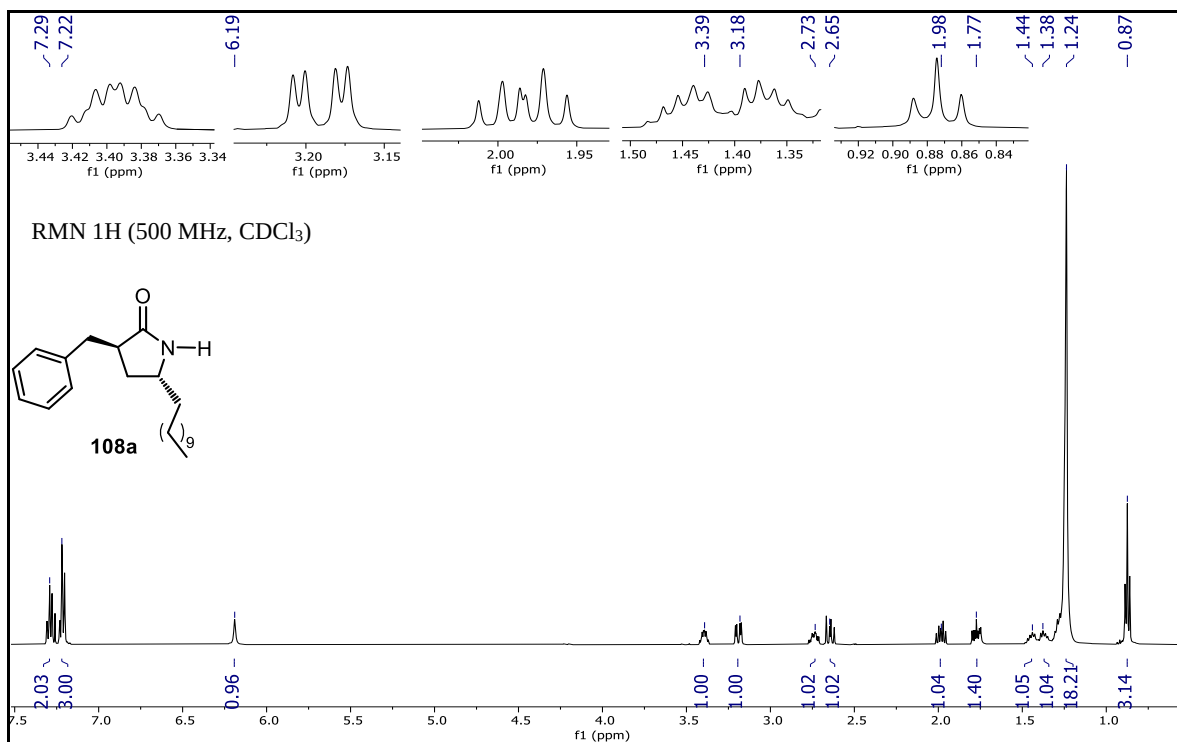
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **105b**.



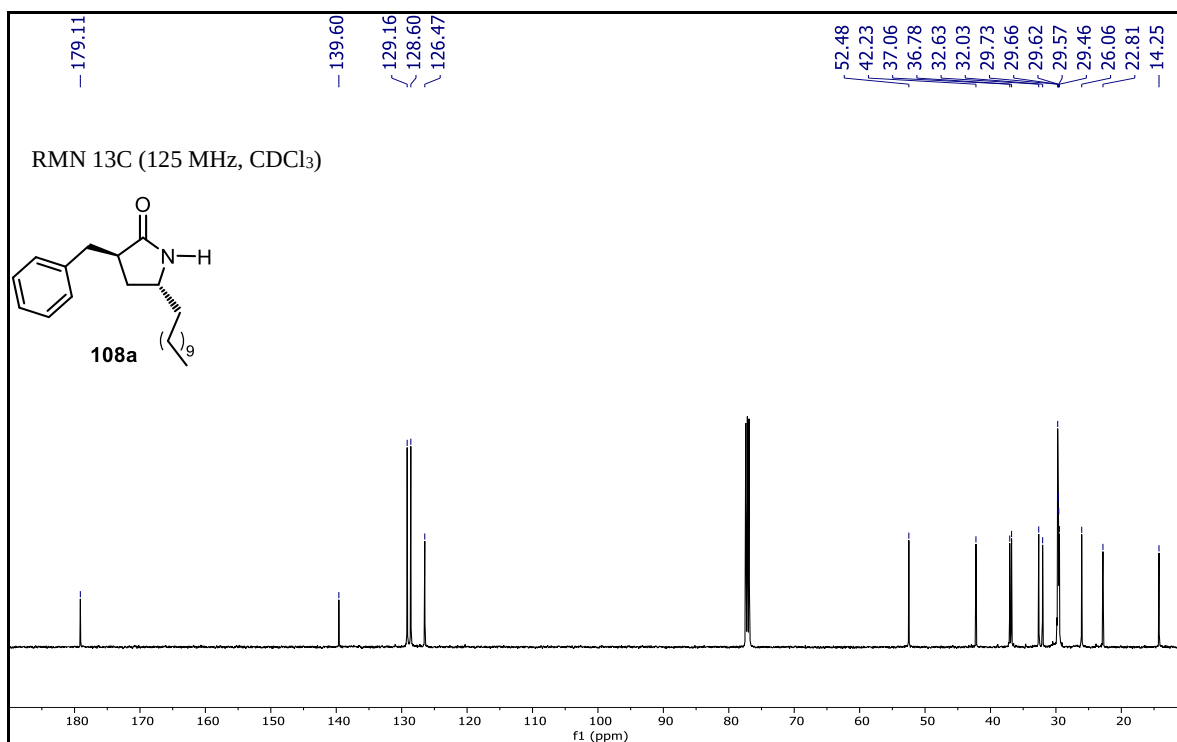
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **105b**.



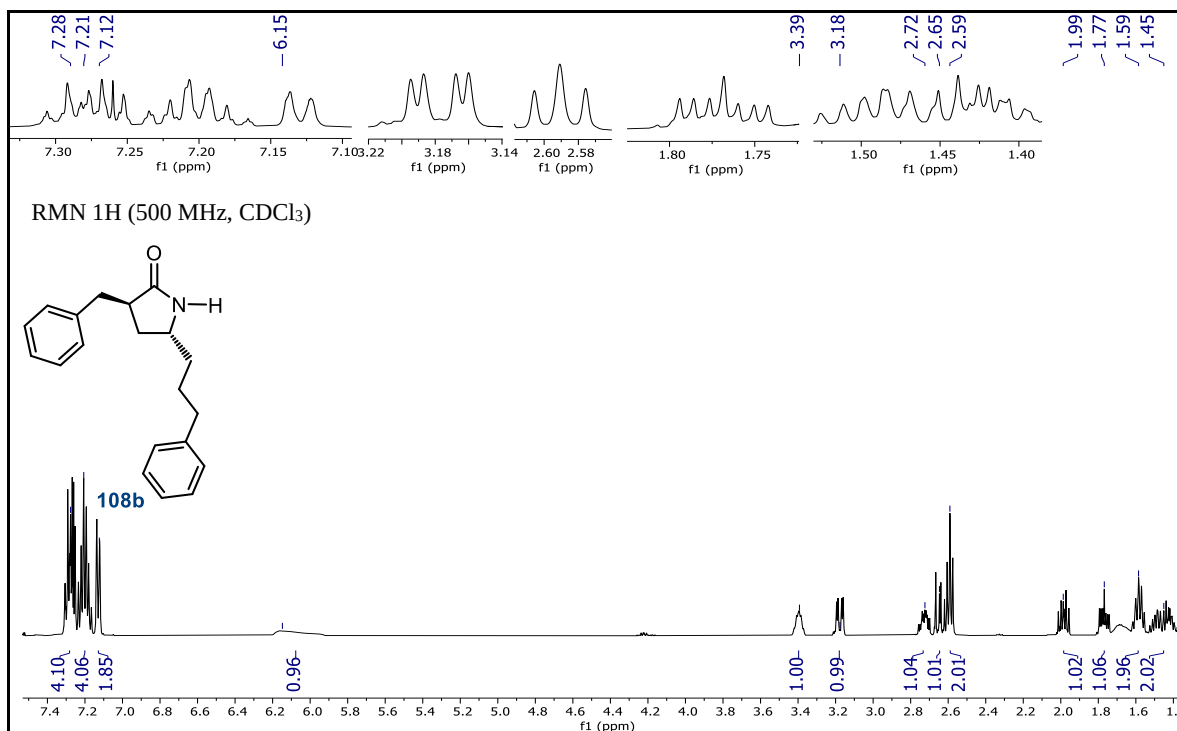
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **108a**.



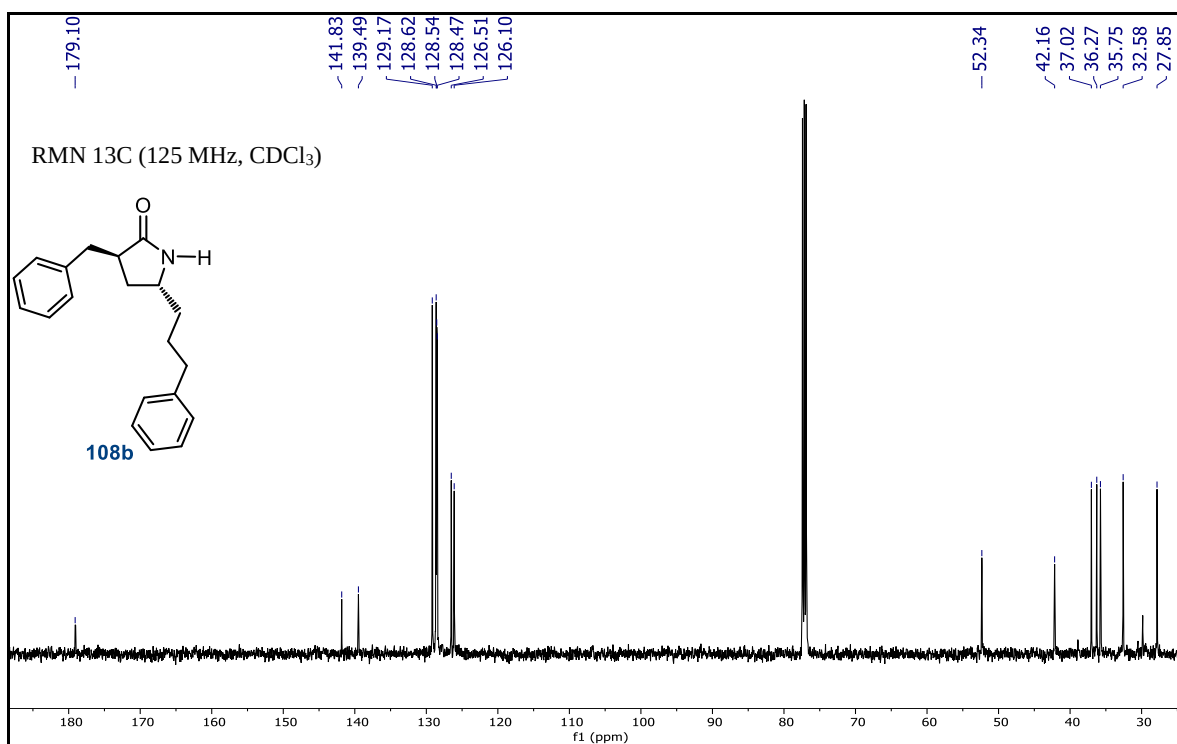
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **108a**.



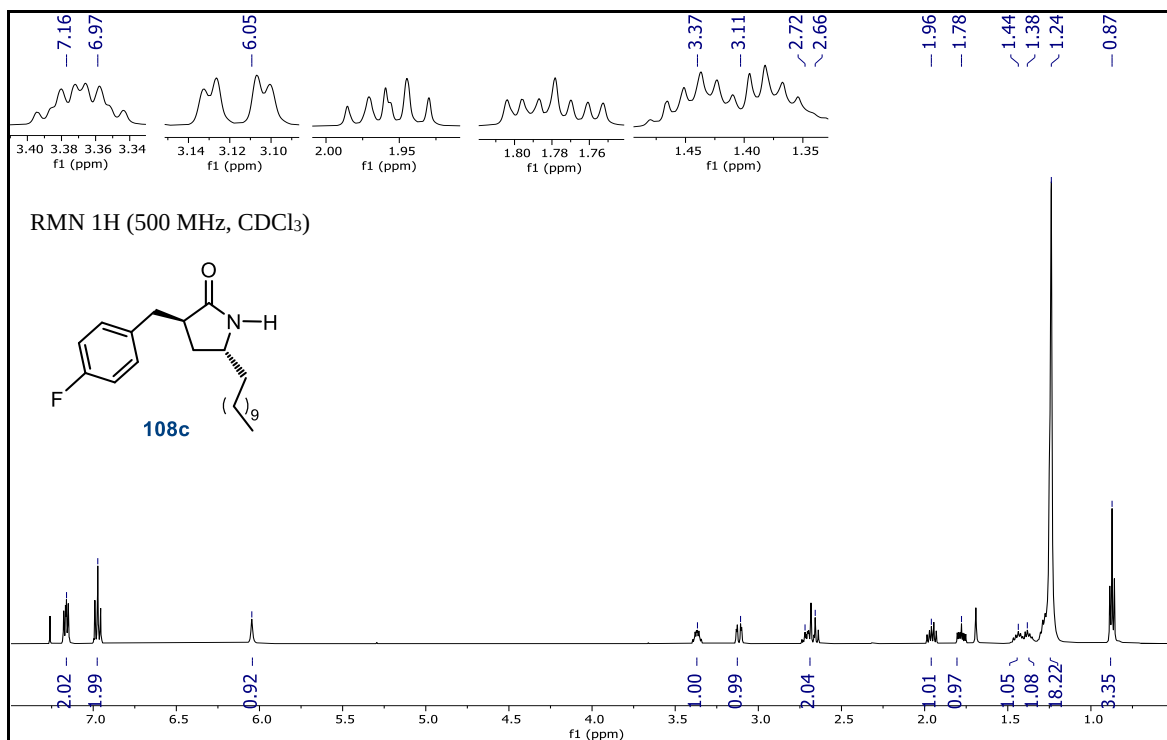
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **108b**.



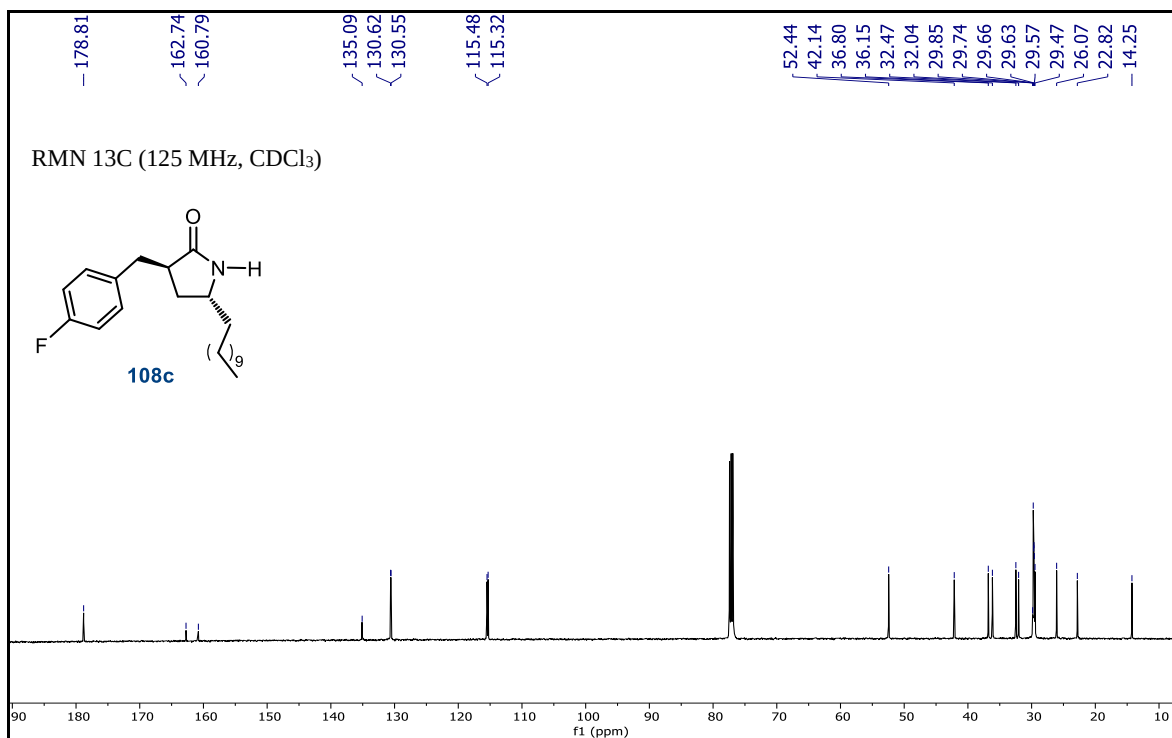
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **108b**.



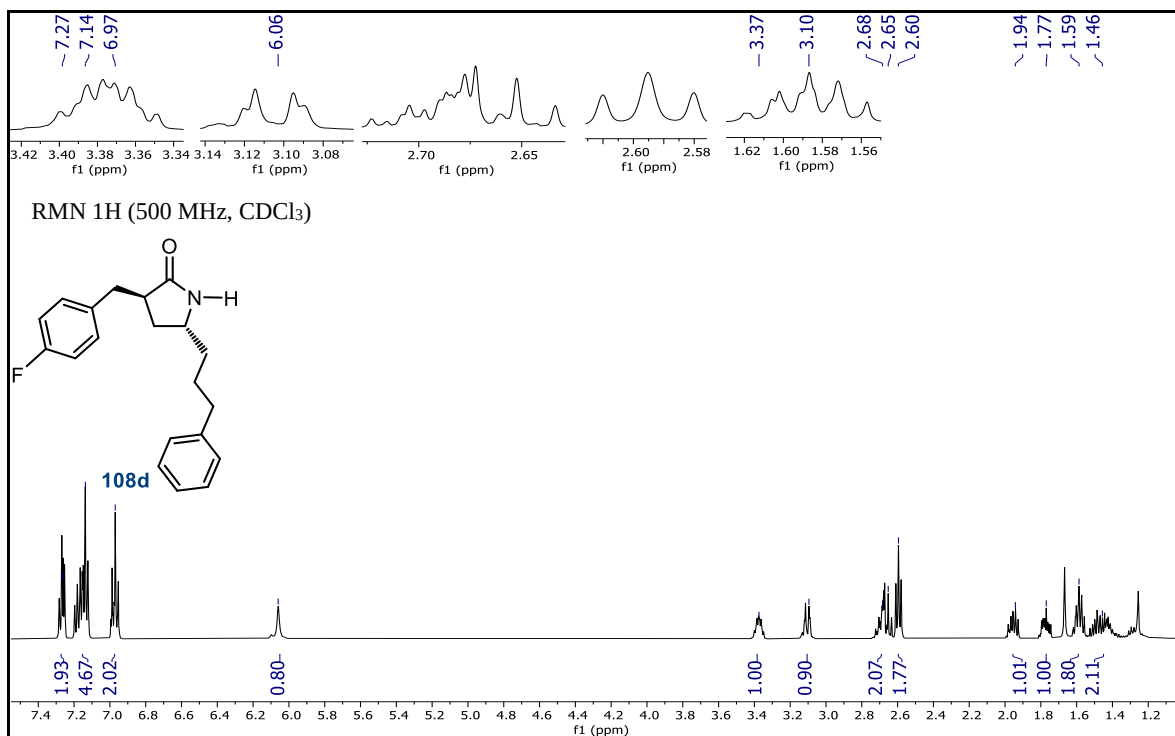
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **108c**.



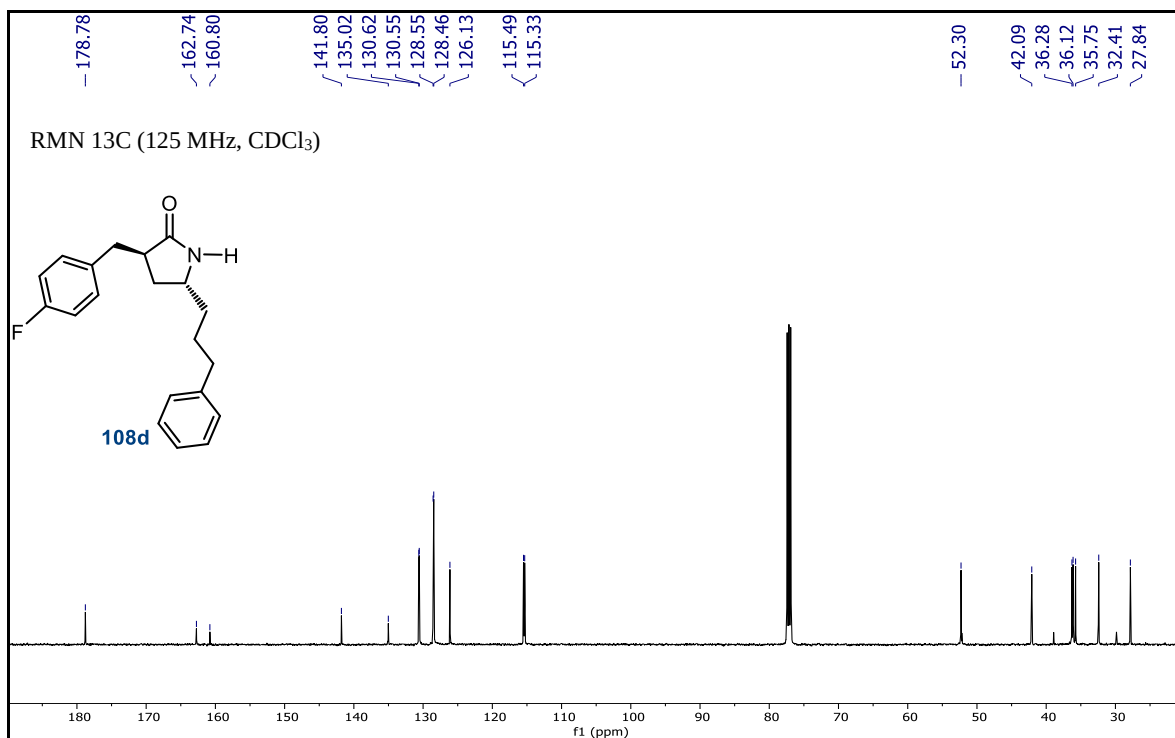
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **108c**.

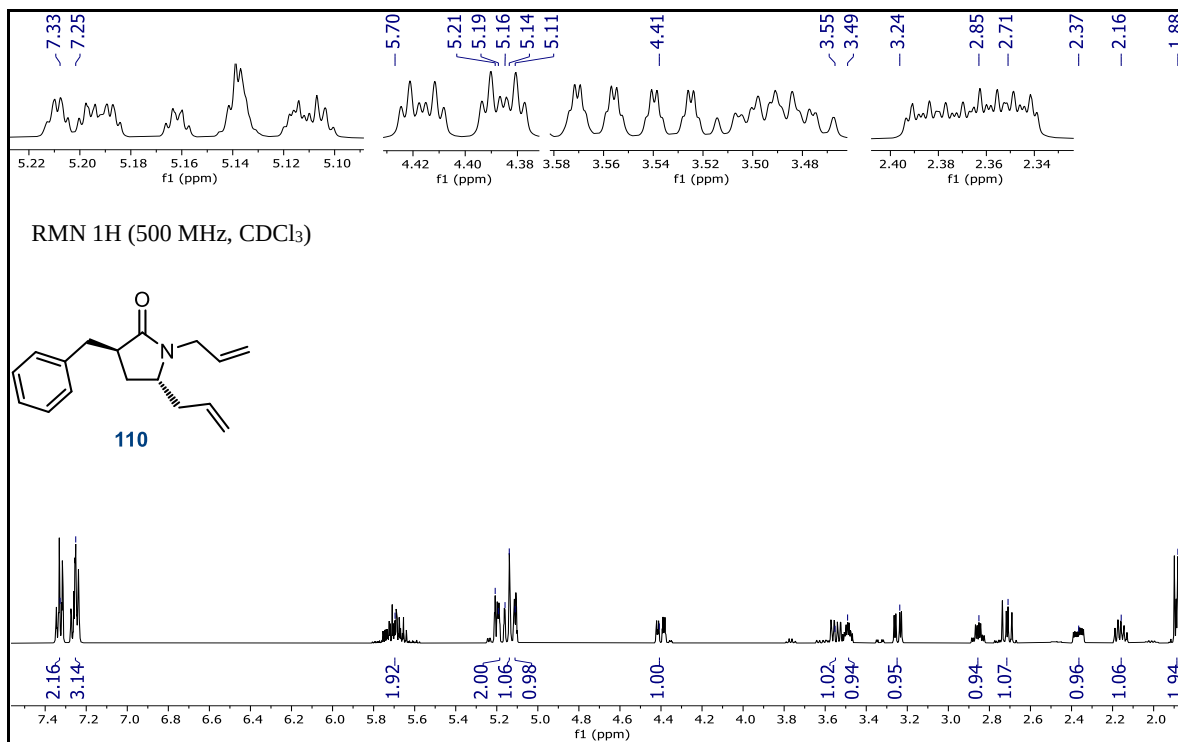
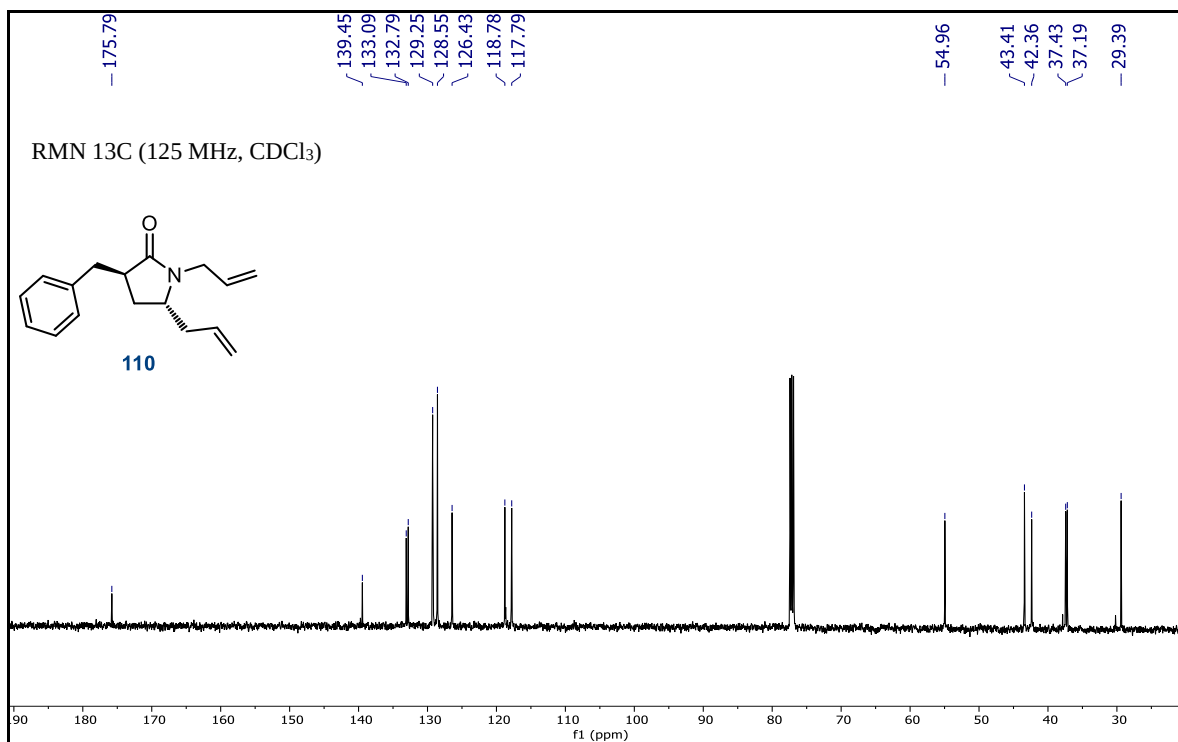


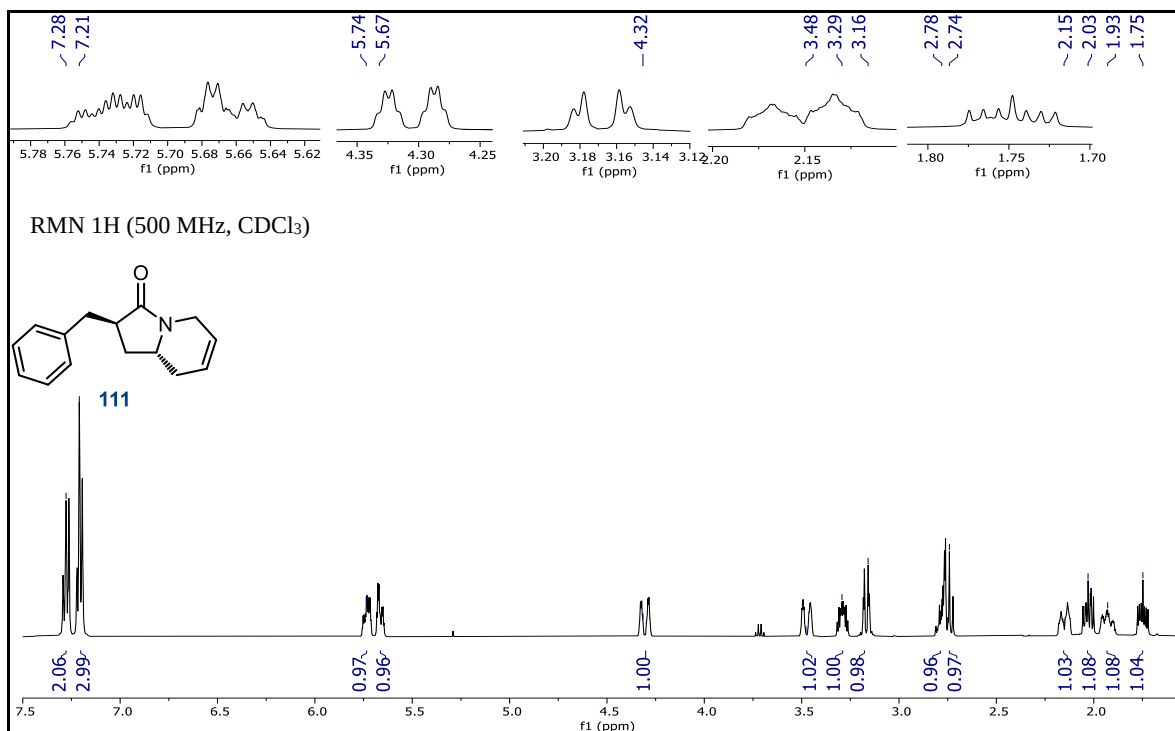
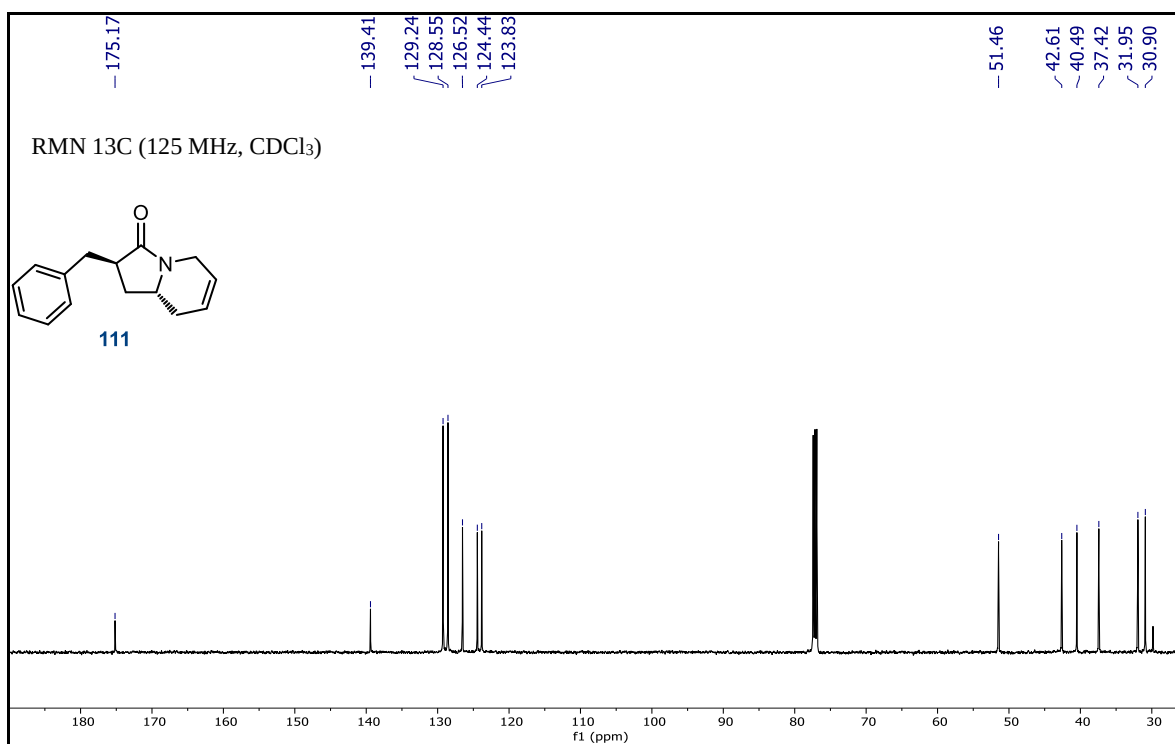
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **108d**.

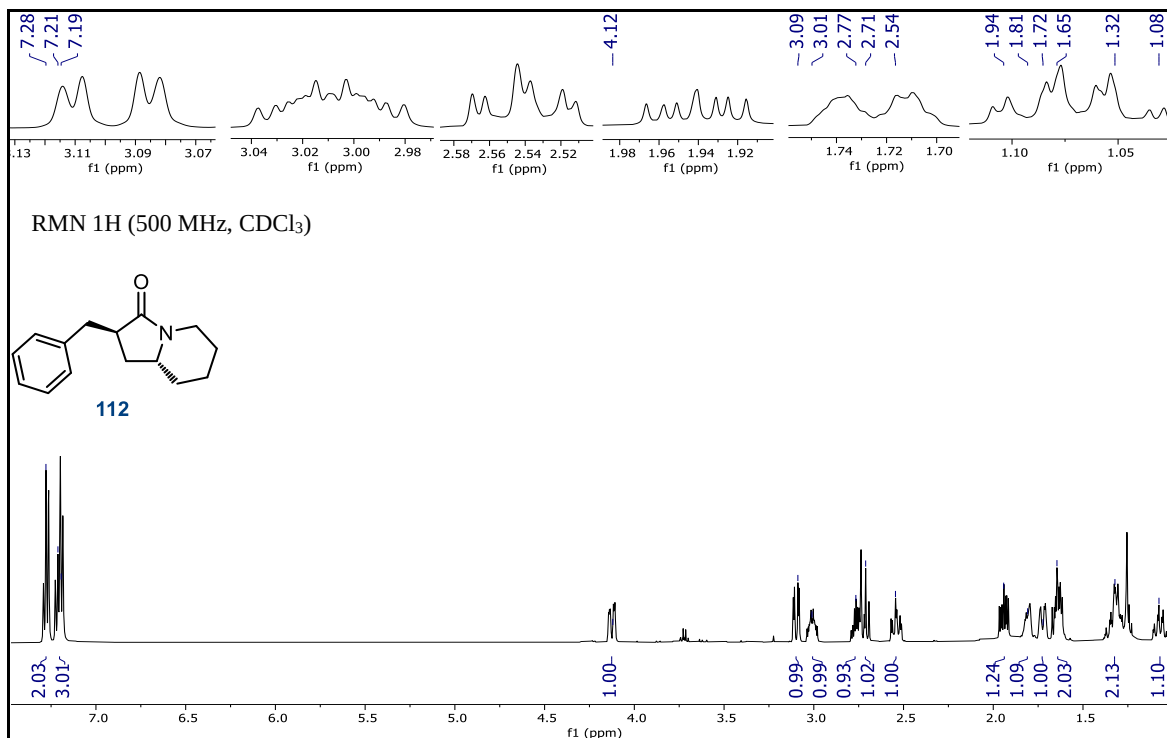
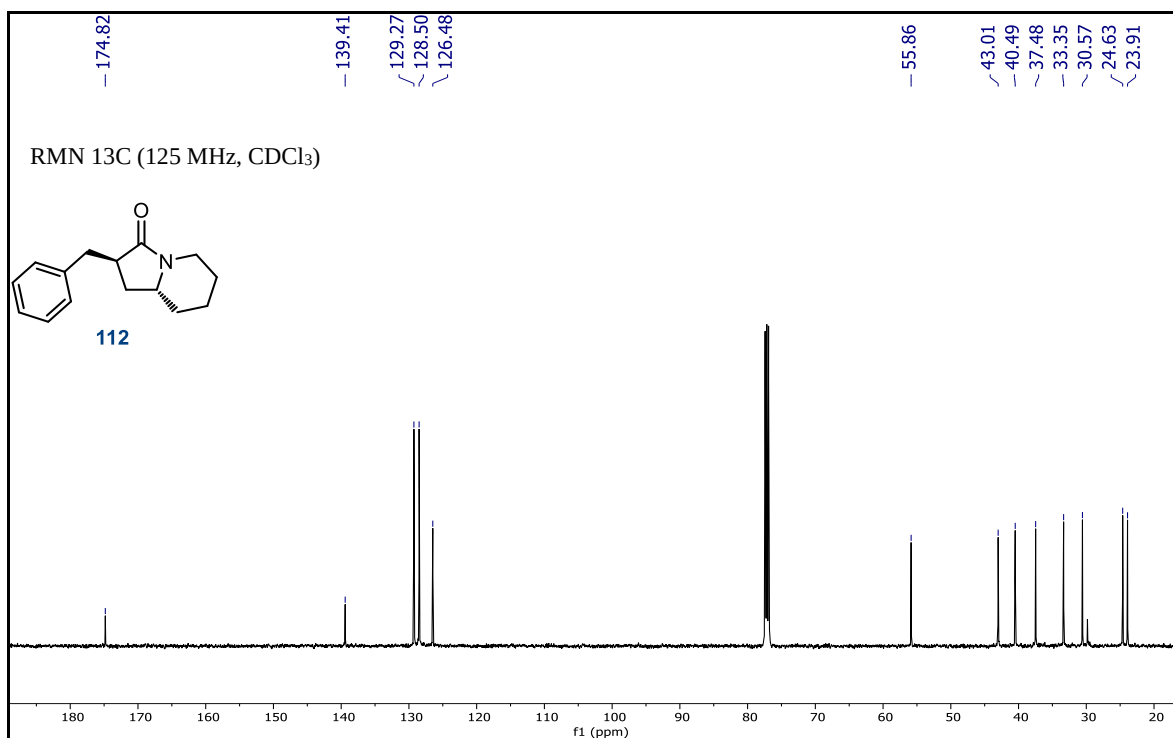


Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **108d**.

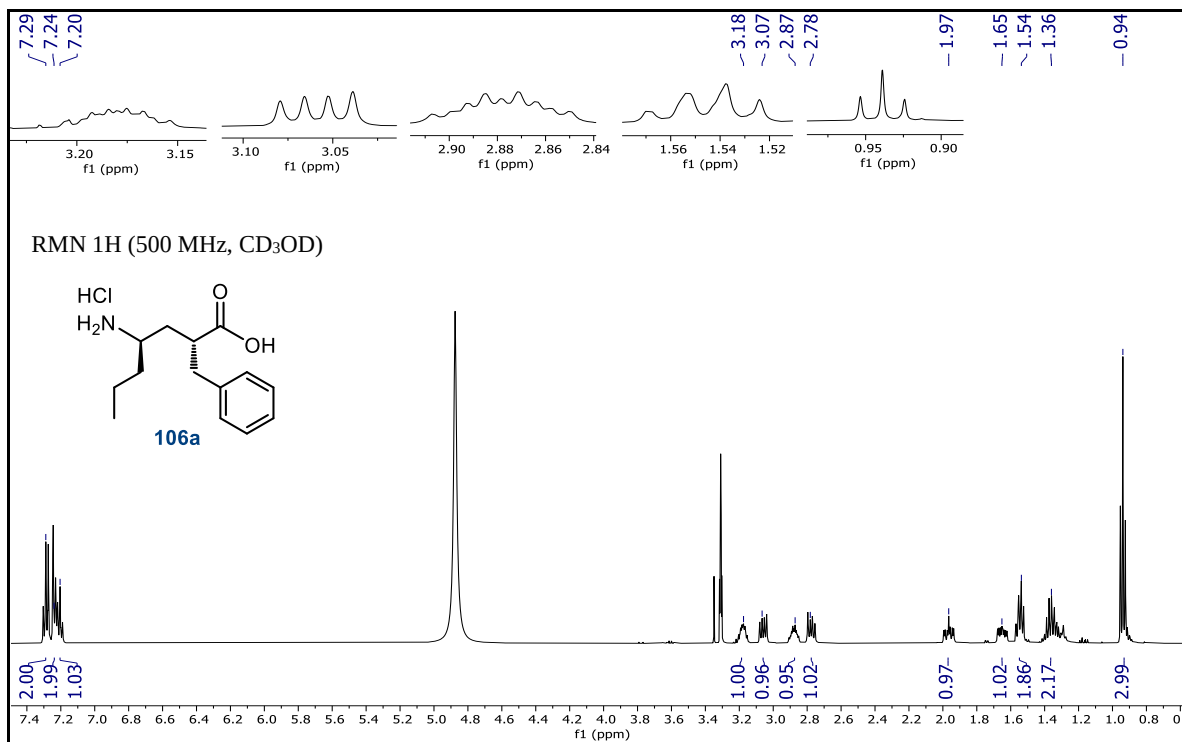


Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **110**.Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **110**.

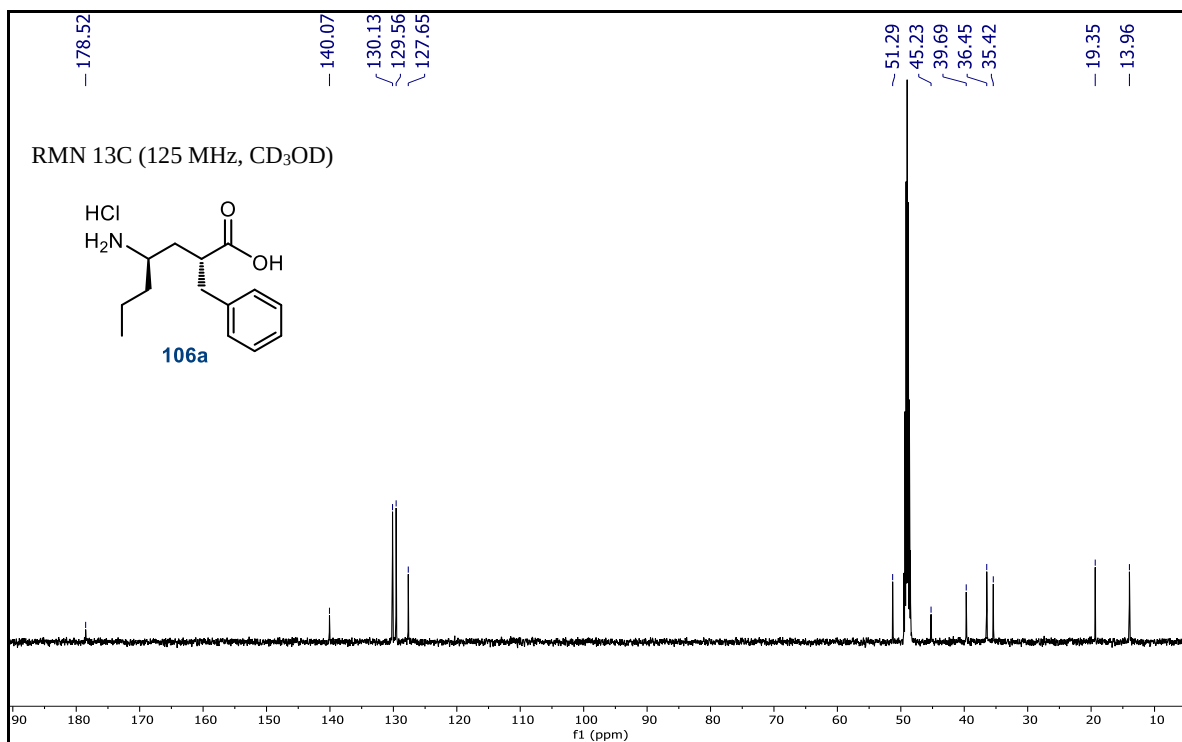
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **111**.Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **111**.

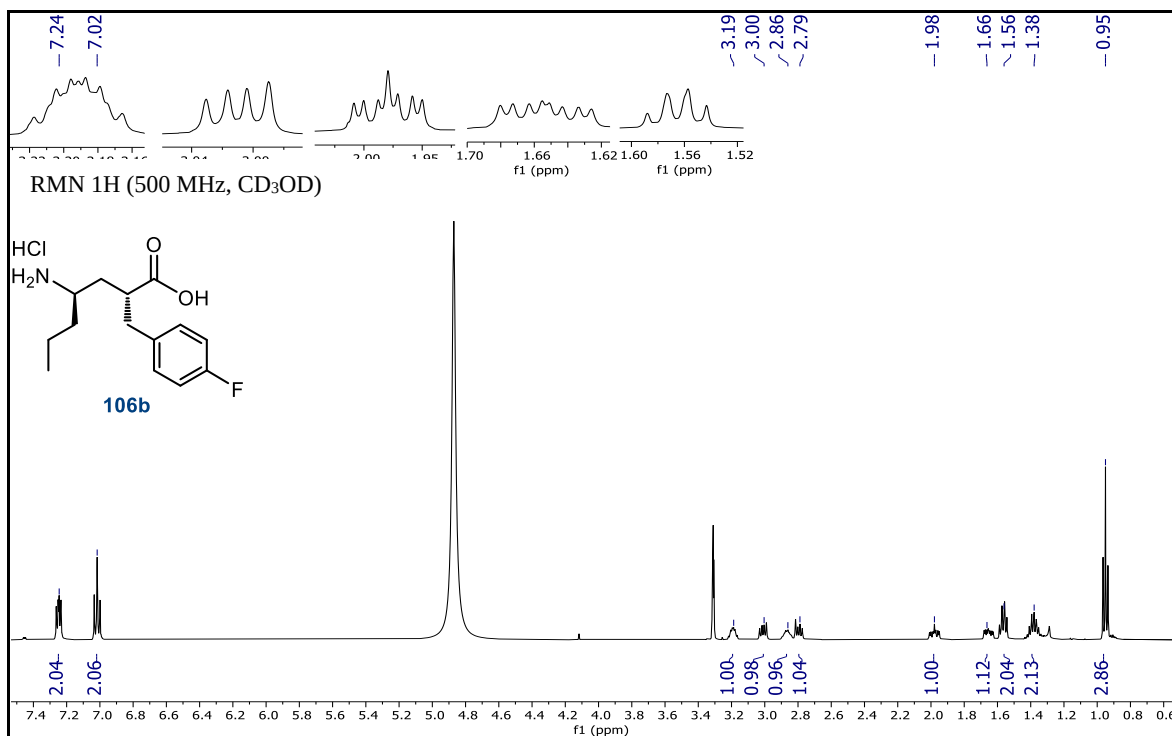
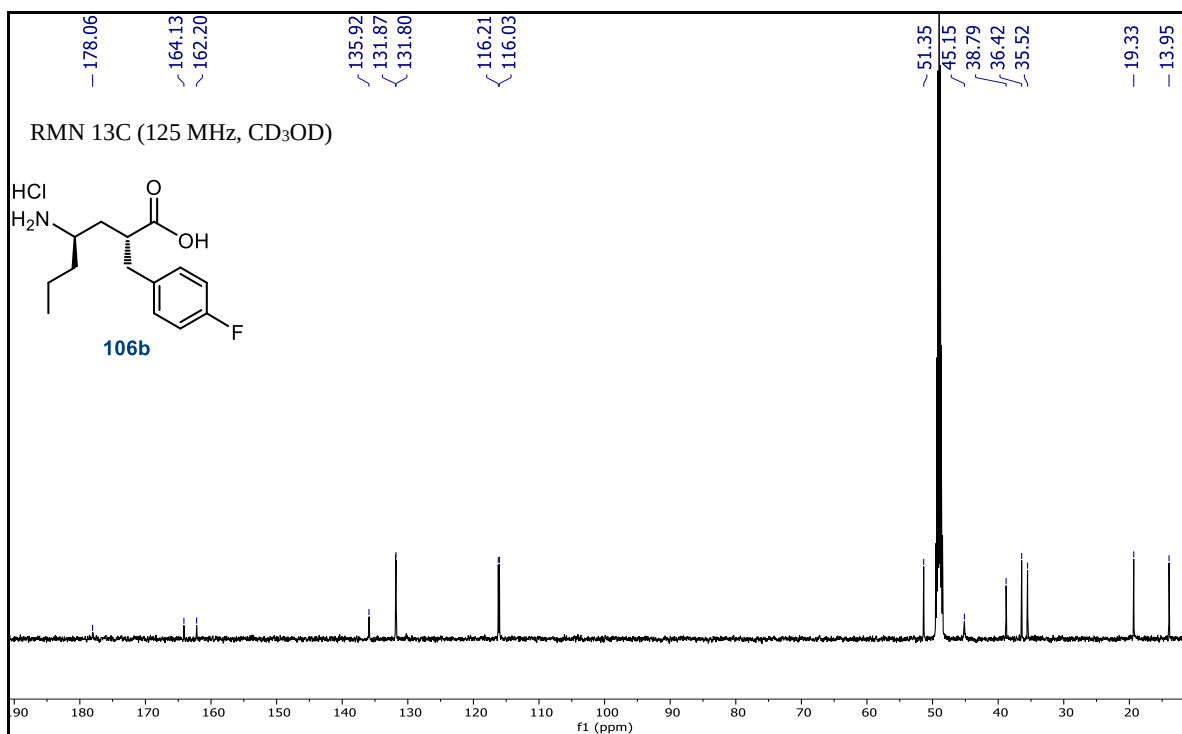
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **112**.Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **112**.

Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **106a**.

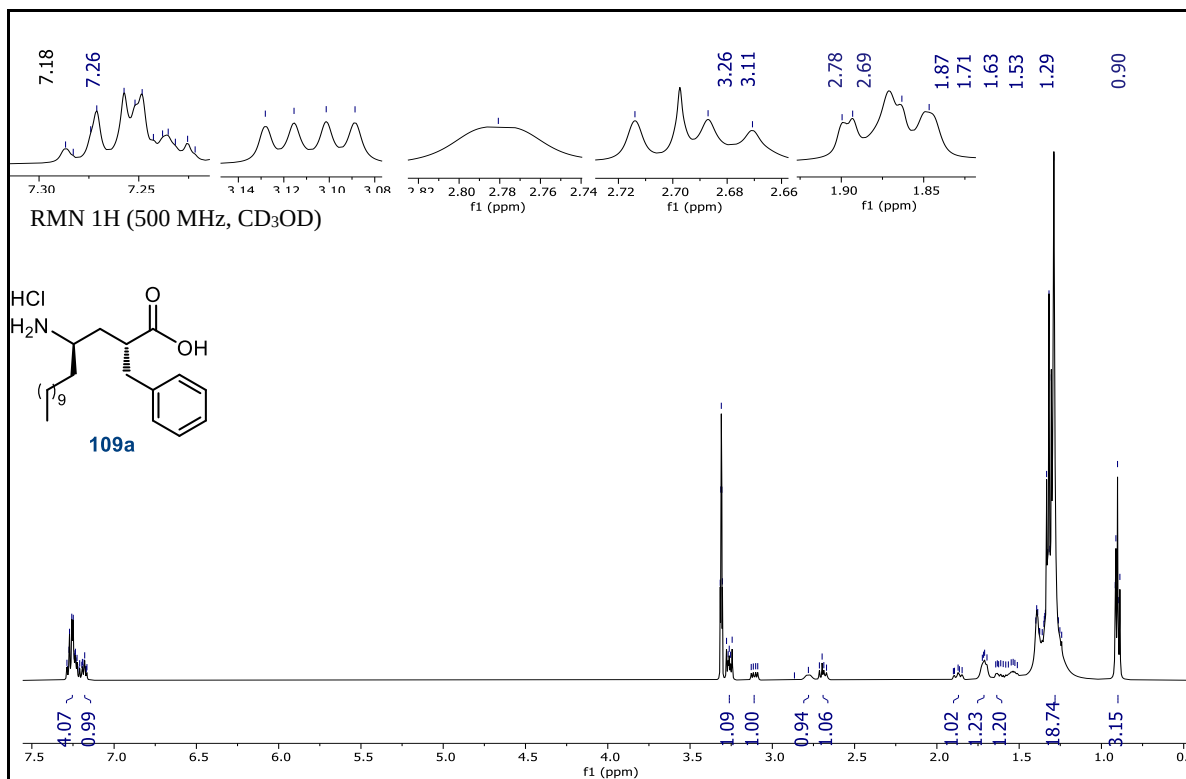


Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **106a**.

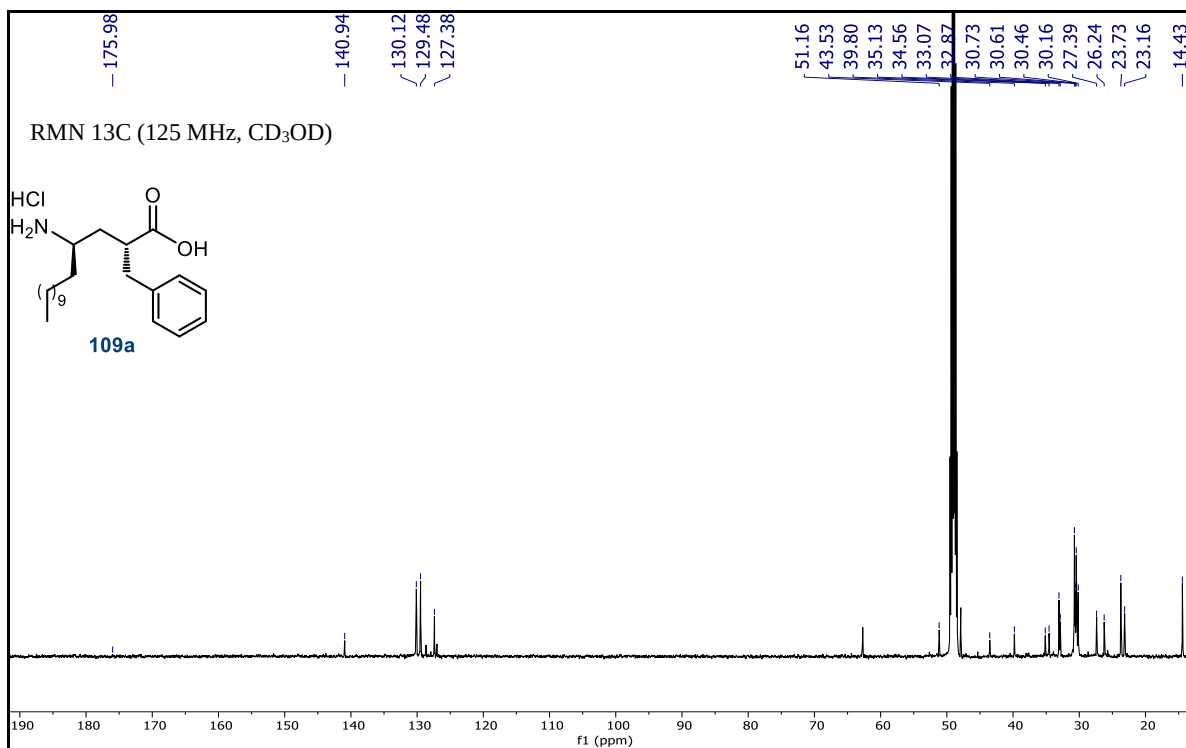


Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **106b**.Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **106b**.

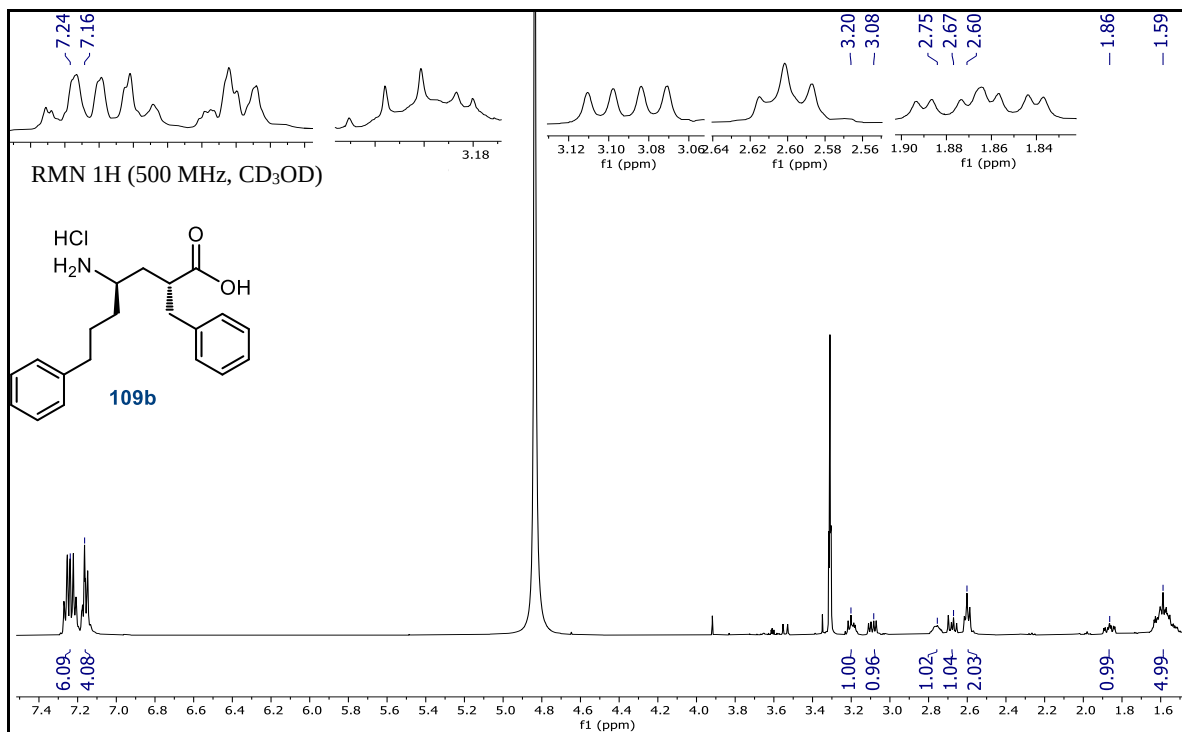
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **109a**.



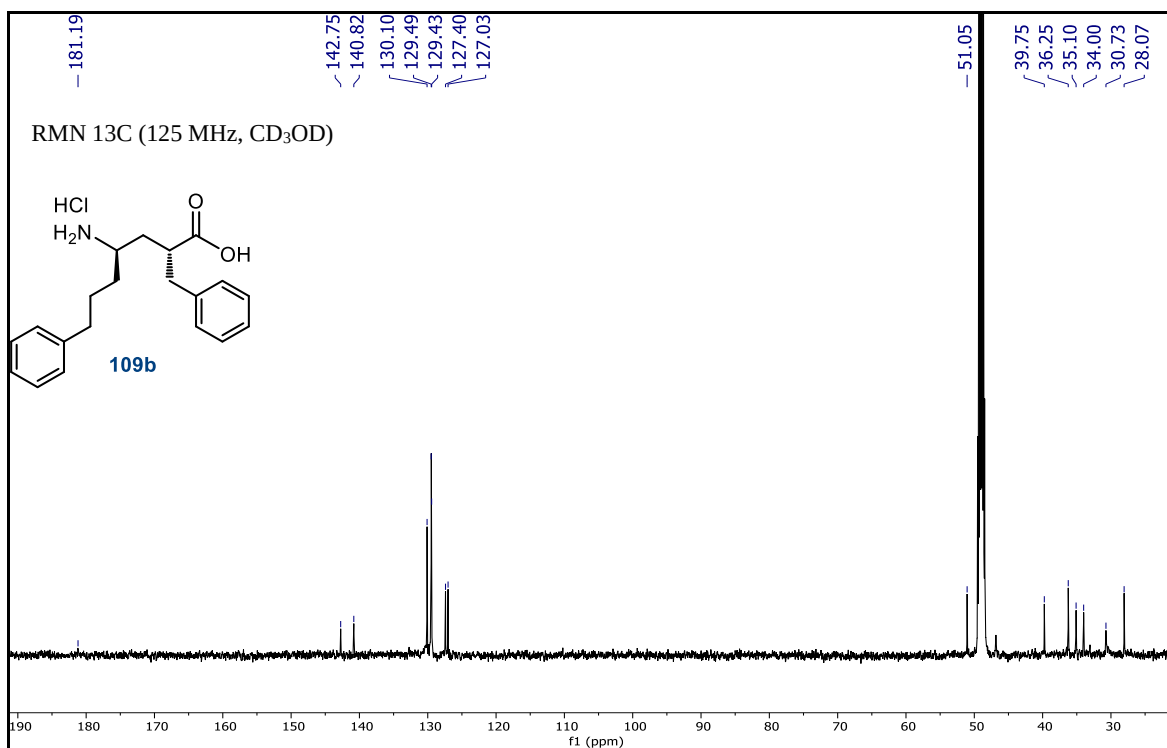
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **109a**.



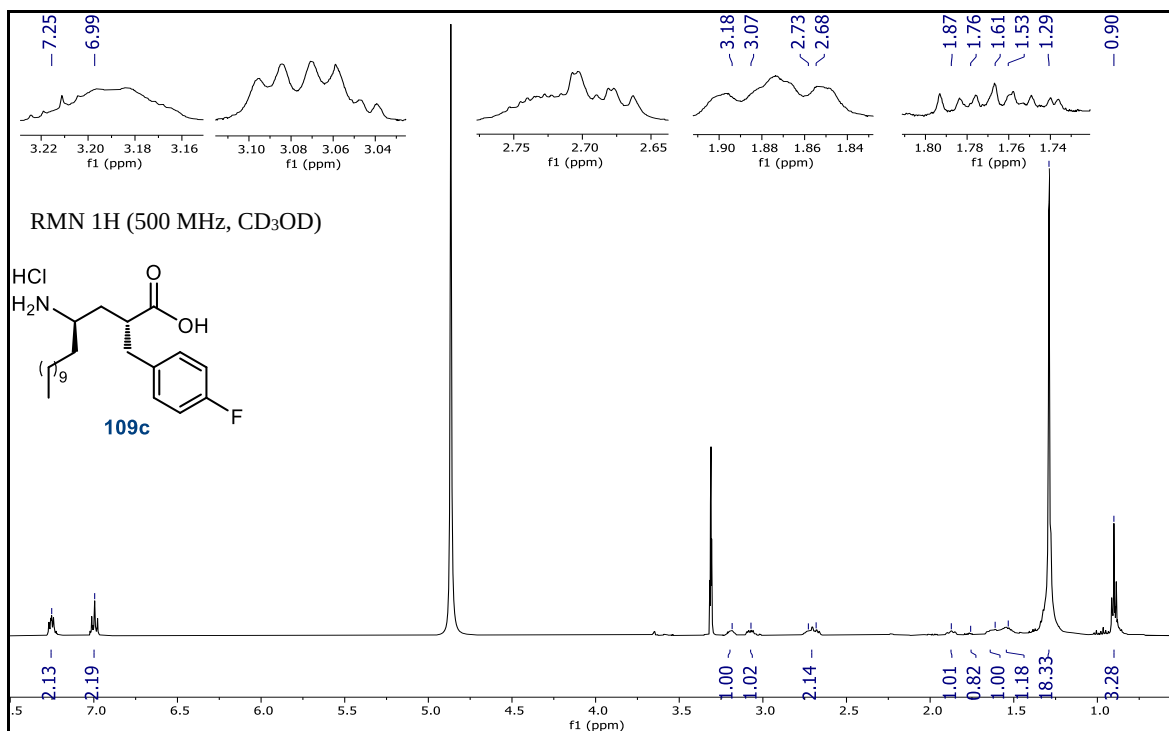
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **109b**.



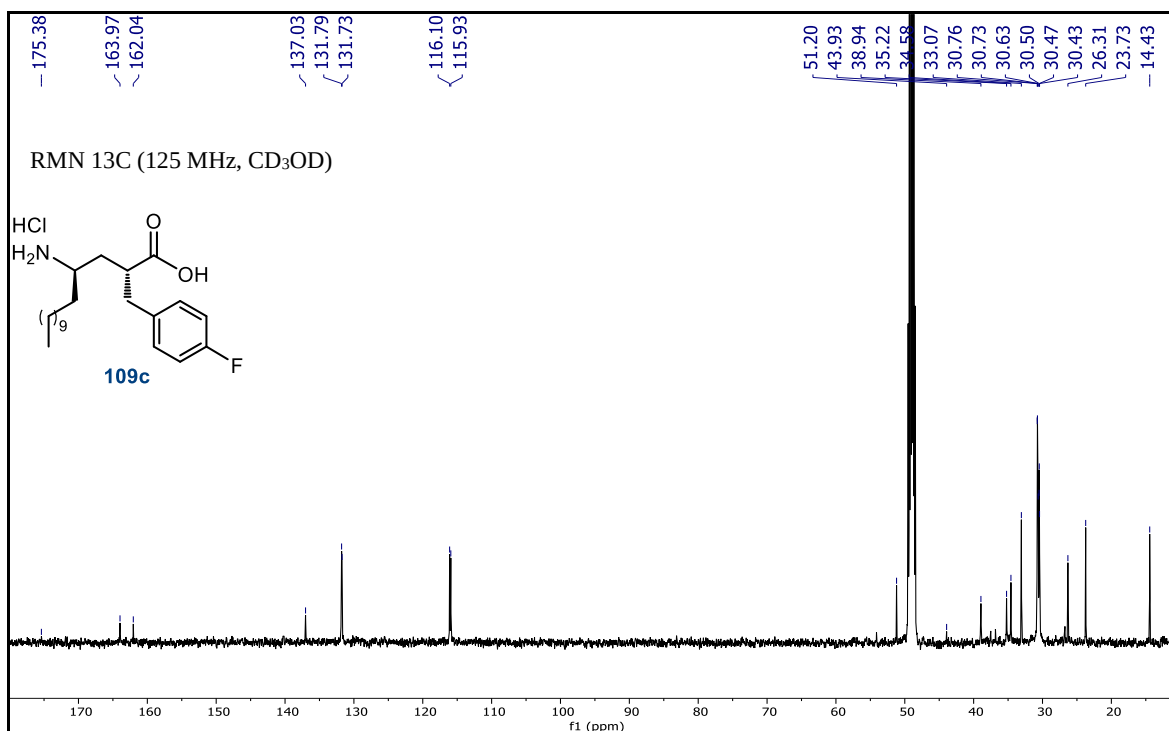
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **109b**.



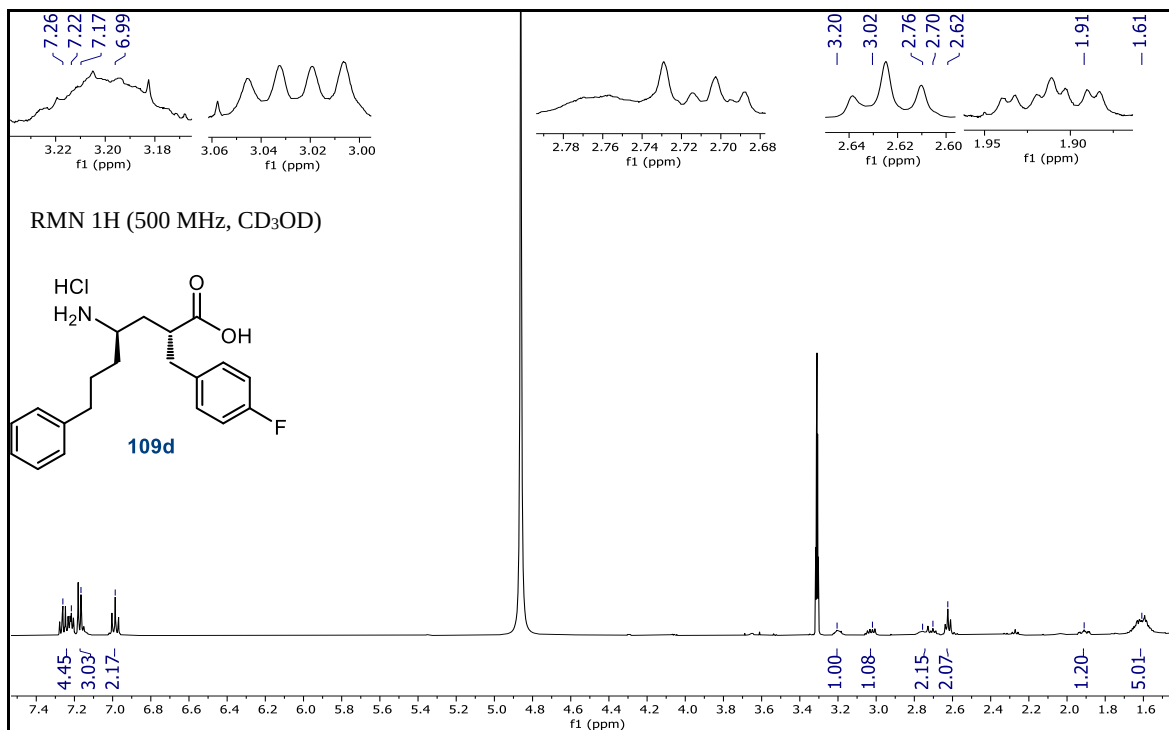
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **109c**.



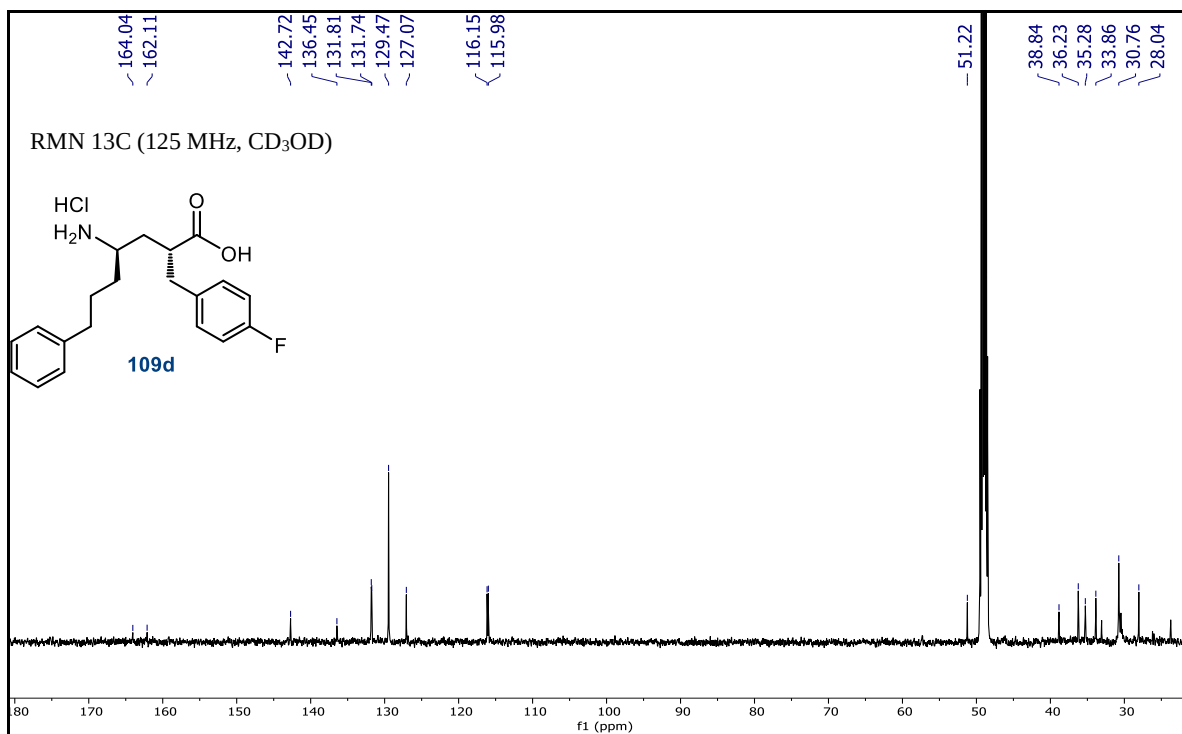
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **109c**.



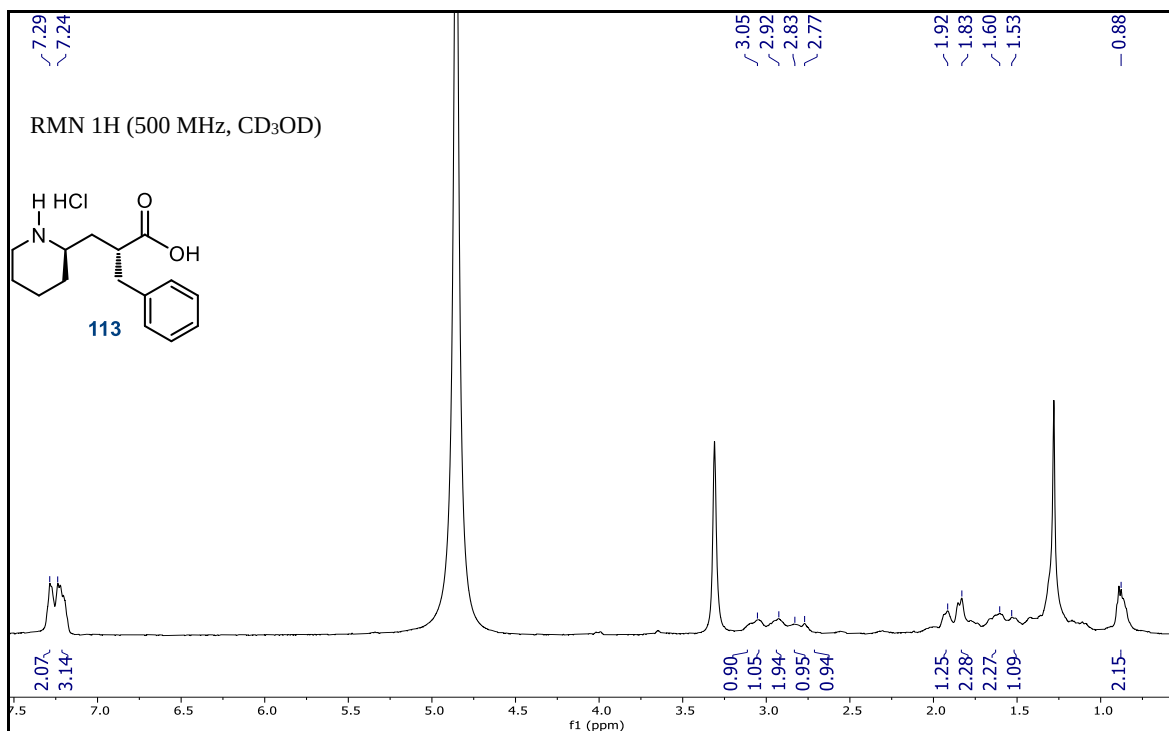
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **109d**.



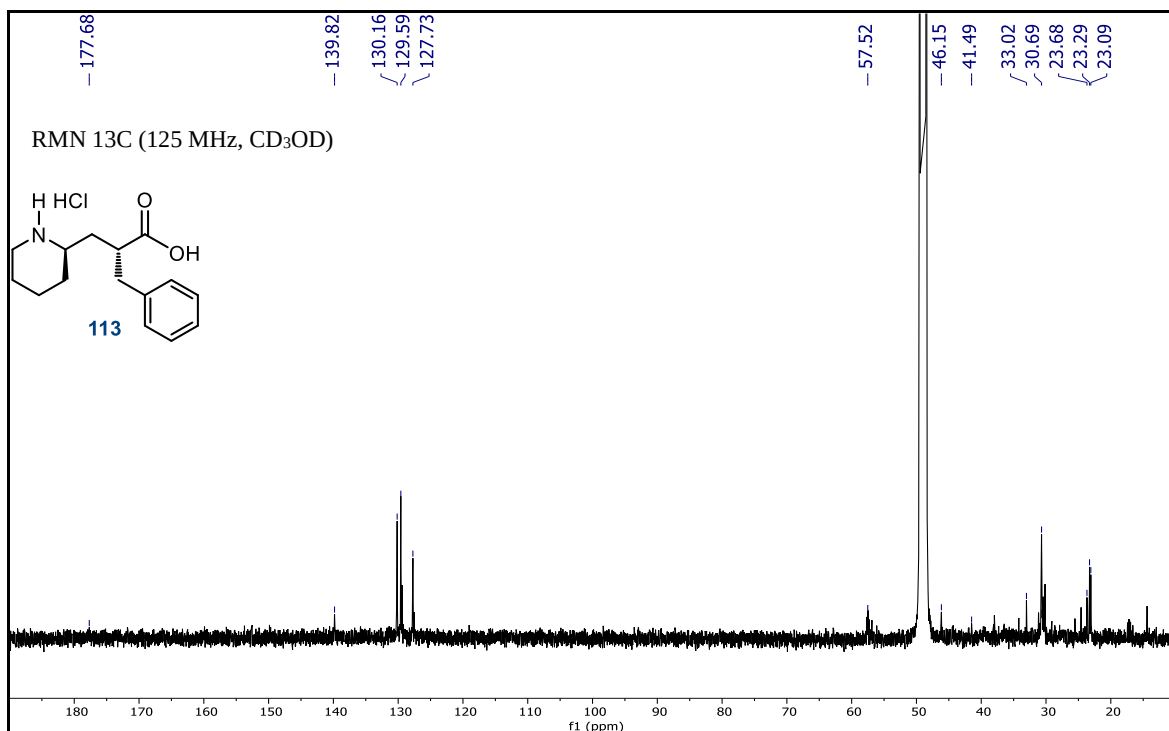
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **109d**.



Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **113**.



Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **113**.



Índice de espectros de RMN (Capítulo II)

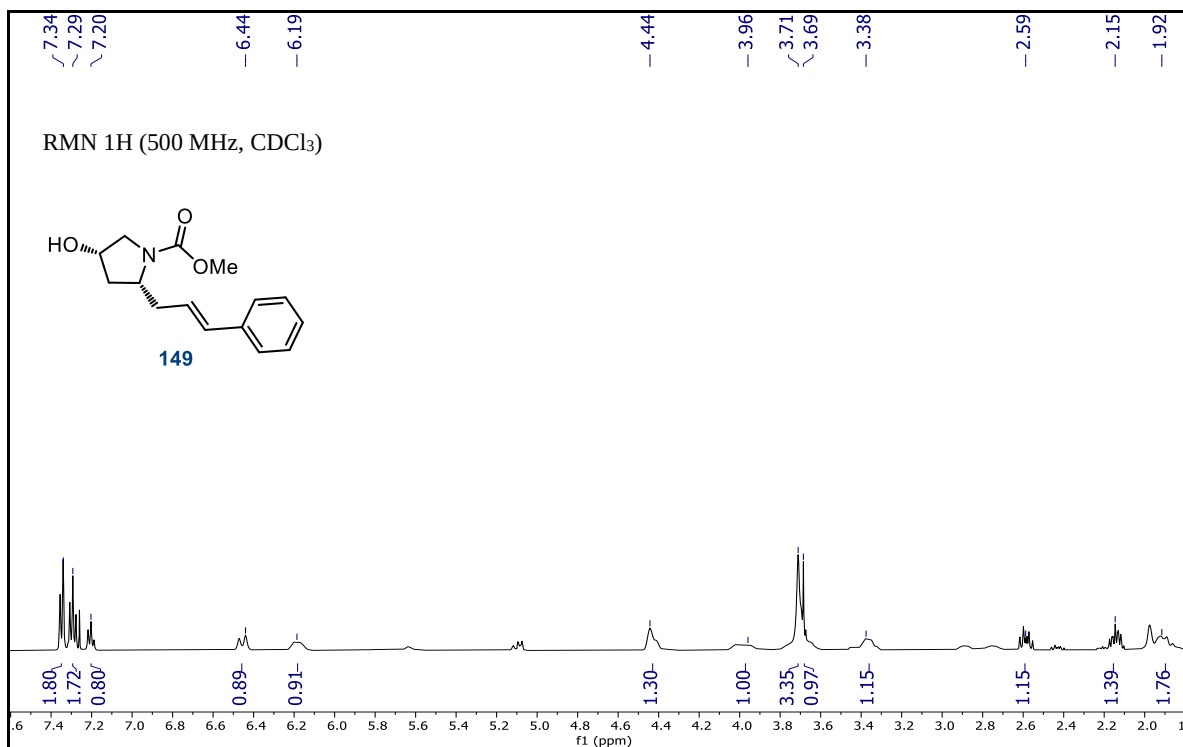
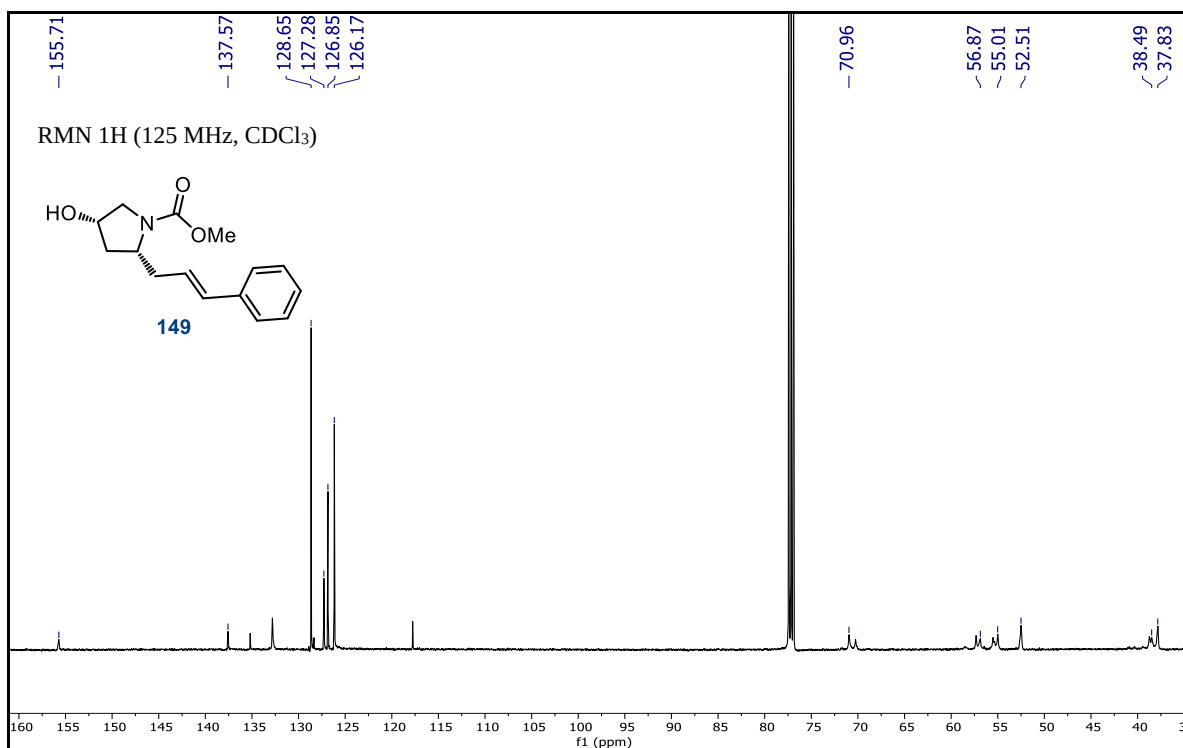
- Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **149**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **149**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **154**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **154**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **151**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **151**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3CN , 70 °C) del compuesto **151**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **155**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **155**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **143**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **143**.
Espectro de RMN COSY (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **143**.
Espectro de RMN HSQC (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **143**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **153**
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **153**
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **157**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **157**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **167a**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **167a**.
Espectro de RMN COSY (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **167a**.
Espectro de RMN HSQC (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **167a**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) del compuesto **167b**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-d_6) del compuesto **167b**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **167c**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **167c**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **168a**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, , CDCl_3) del compuesto **168a**
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **169a**
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **169a**.

Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **169b**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **169b**.
Espectro de RMN COSY (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **169b**.
Espectro de RMN HSQC (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **169b**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **169c**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **169c**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **170a**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **170a**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **170b**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **170b**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **170c**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **171a**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **171a**.
Espectro de RMN COSY (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **171a**.
Espectro de RMN HSQC (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **171a**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **171b**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **171b**.
Espectro de RMN COSY (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **171b**.
Espectro de RMN HMBC (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **171b**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **171c**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **171c**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **172a**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **172a**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **172b**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **172b**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **172c**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **172c**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, D_2O) del compuesto **173a**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, D_2O) del compuesto **173a**.
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **173b**.
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **173b**.

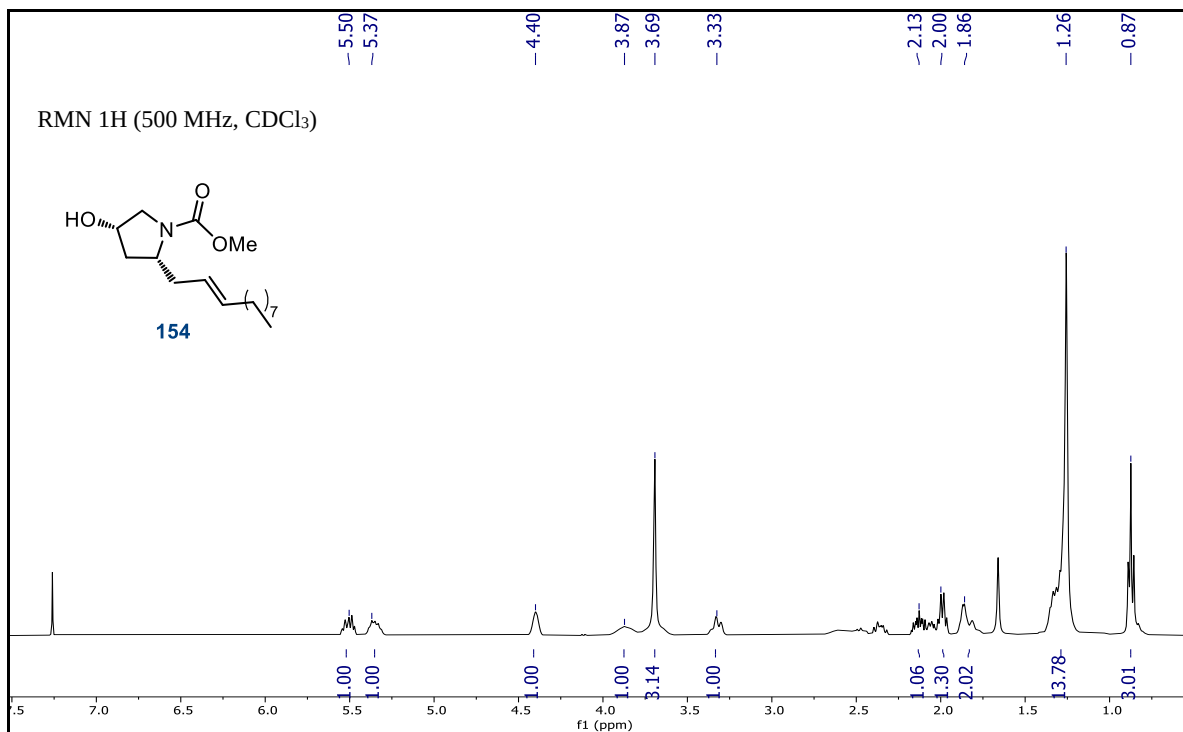
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d6) del compuesto **173c**.

Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-d6) del compuesto **173c**.

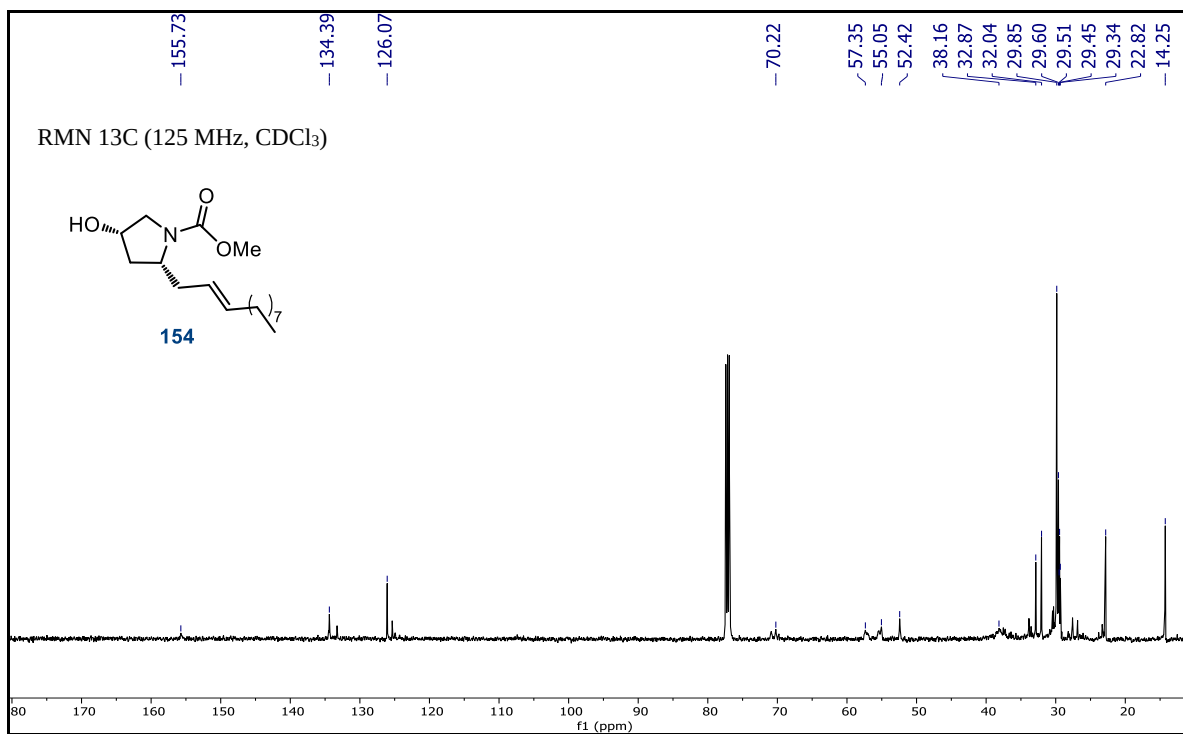
Anexo (Capítulo II)

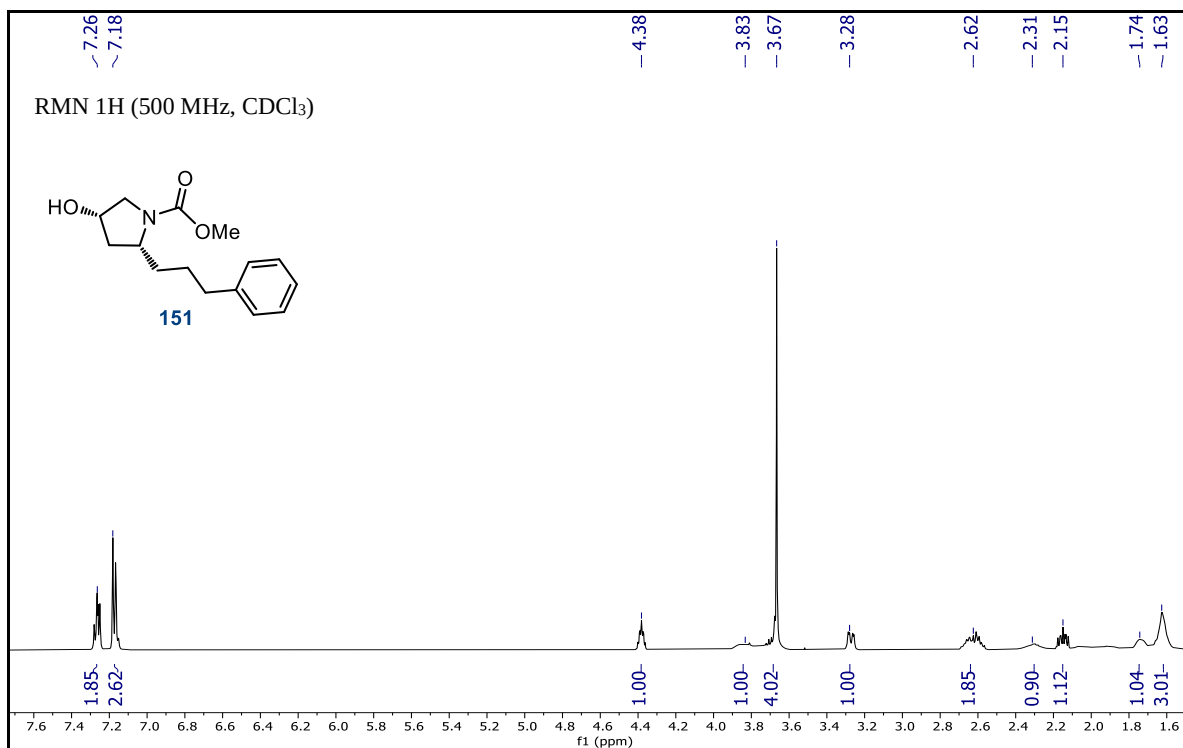
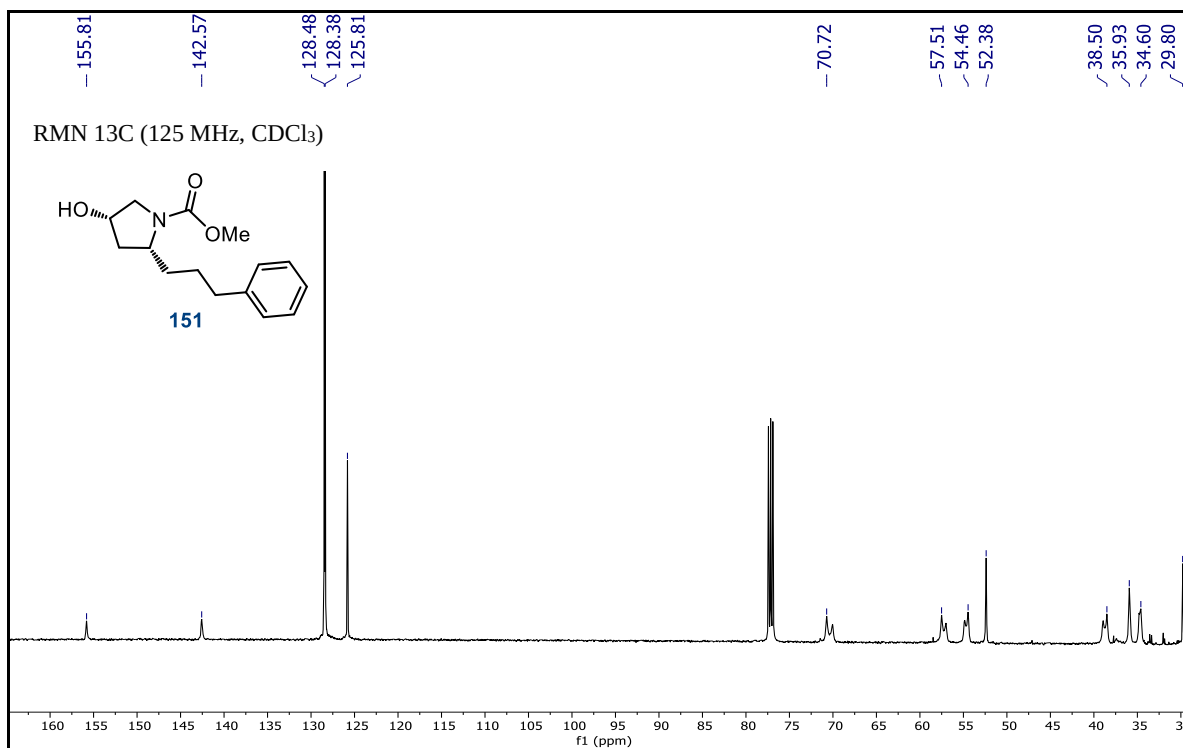
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **149**.Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **149**.

Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **154**.

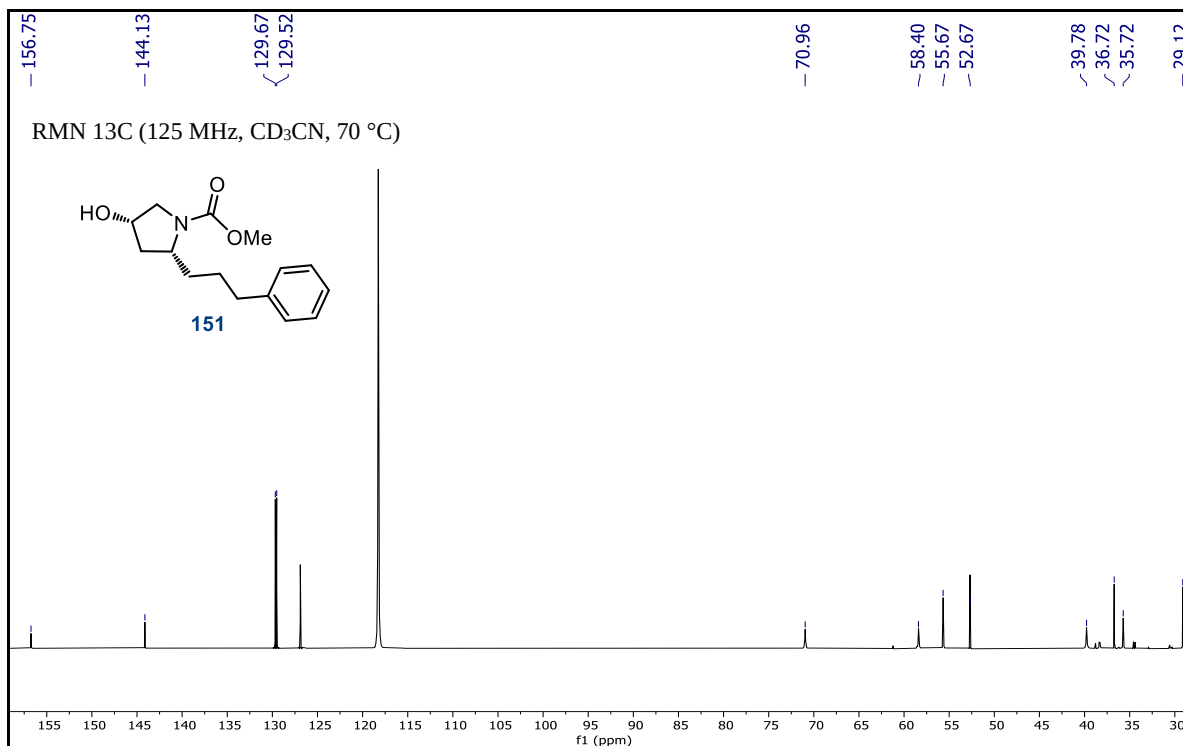


Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **154**.

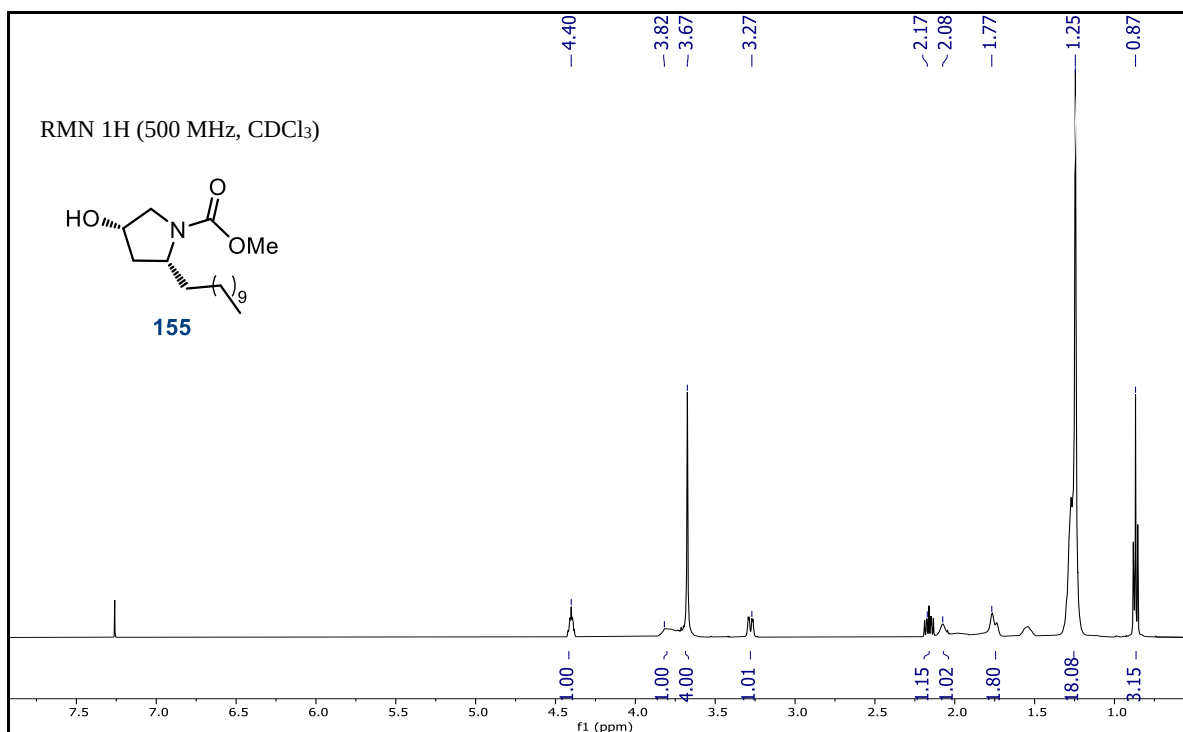


Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **151**.Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **151**.

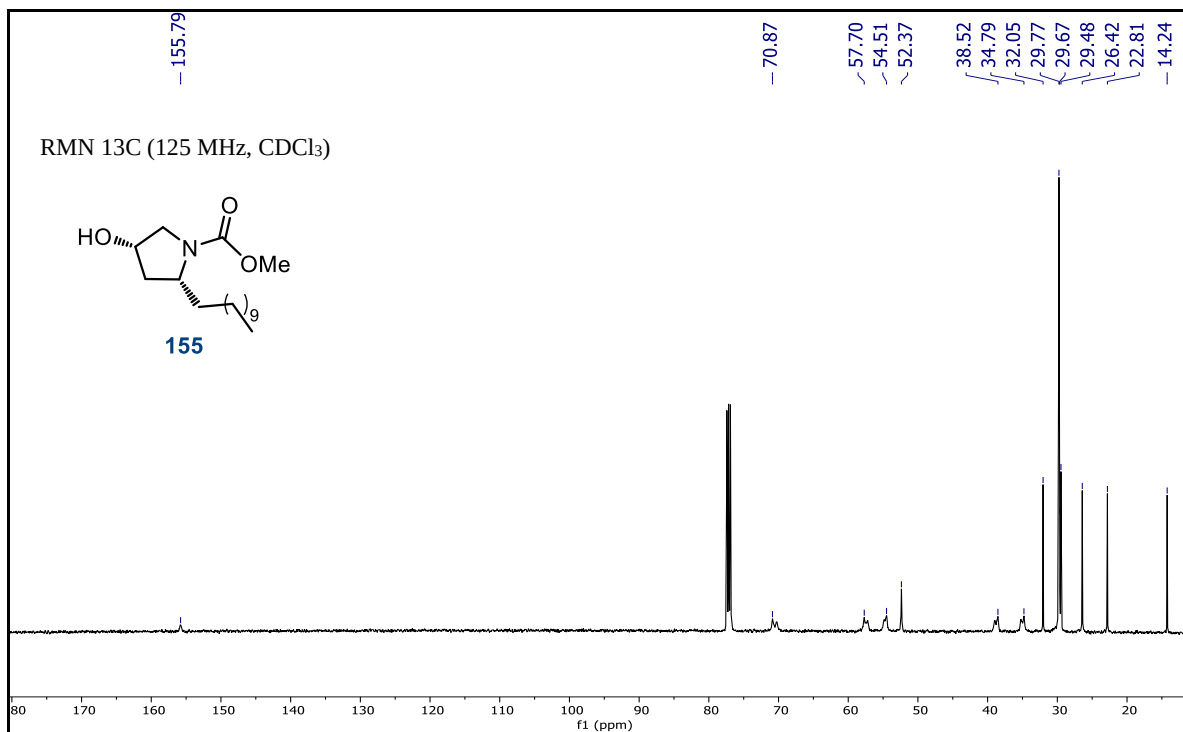
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3CN , 70 °C) del compuesto **151**.



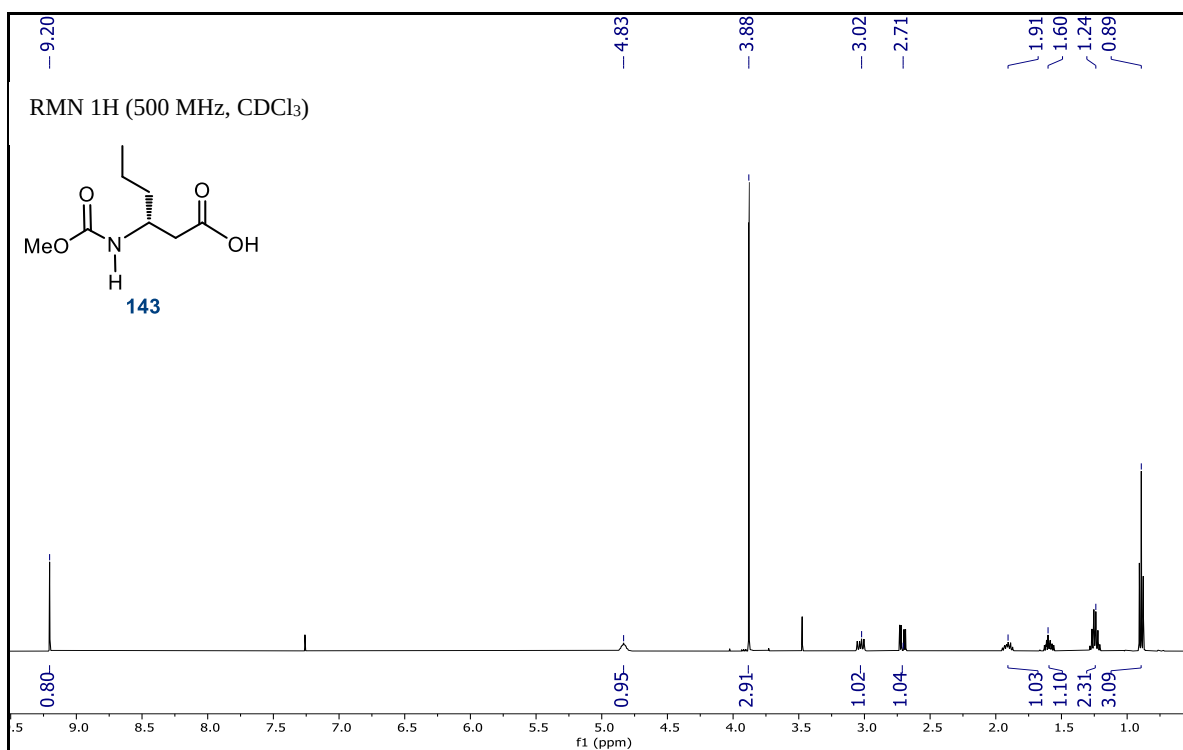
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **155**.



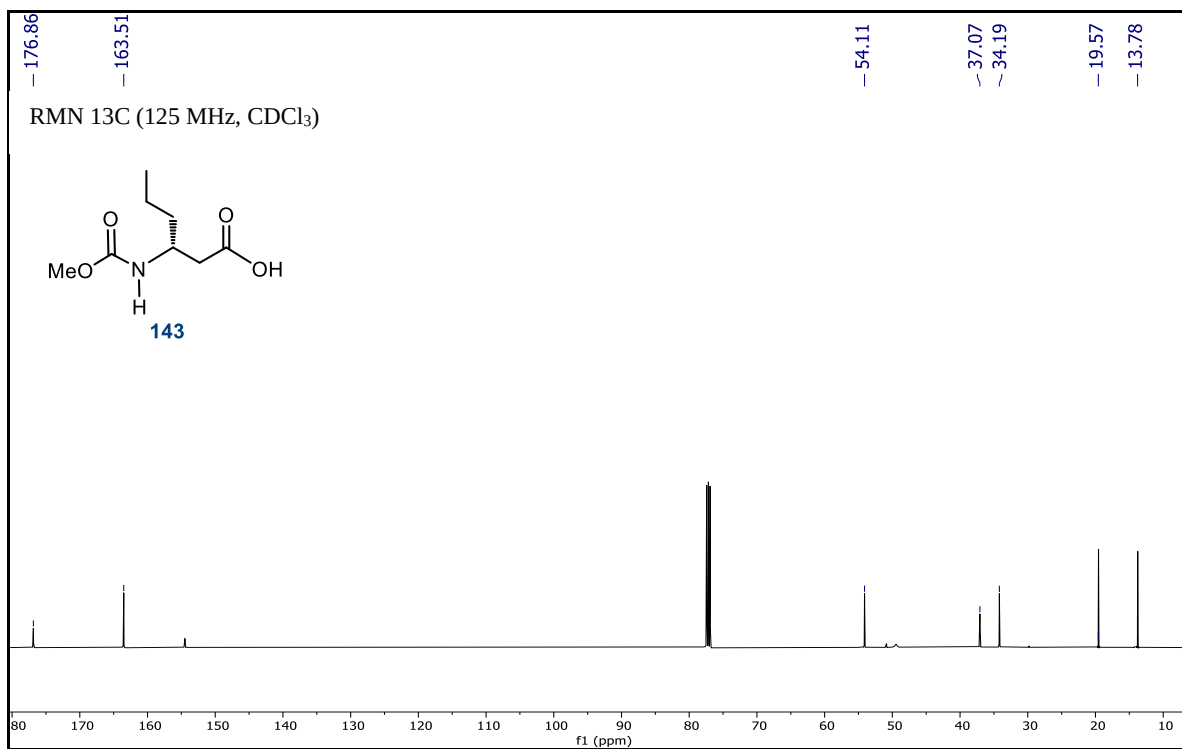
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **155**.



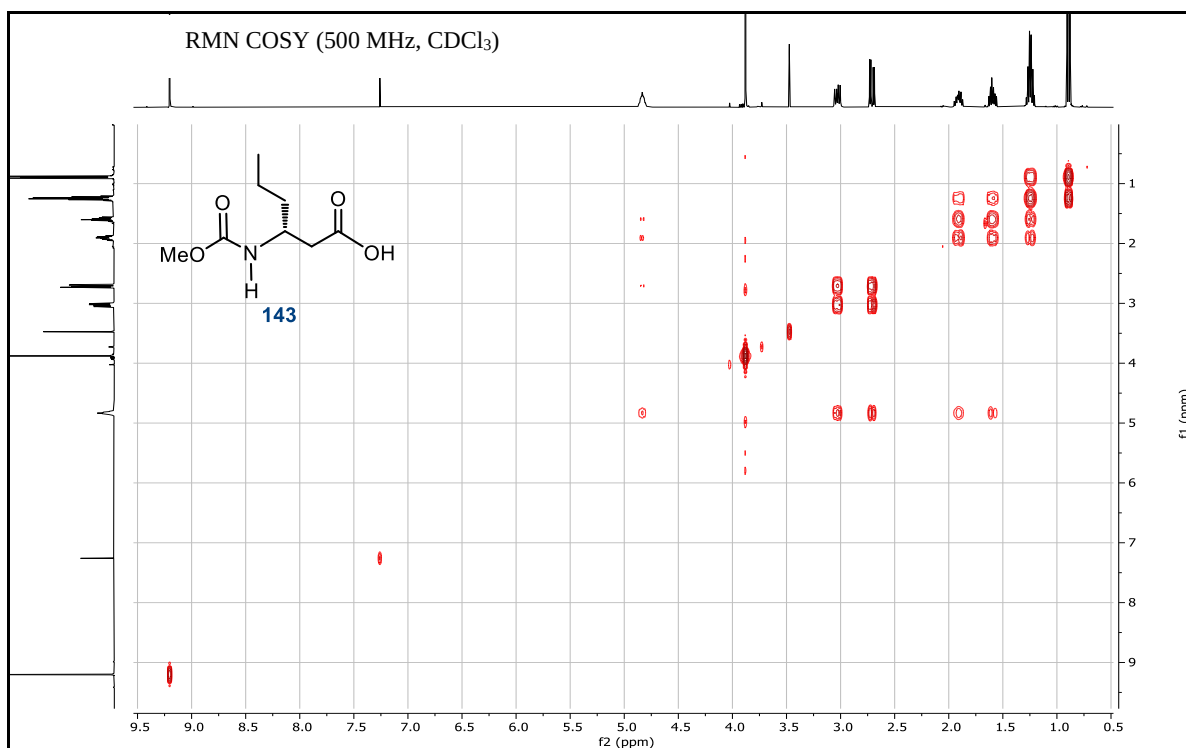
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **143**.

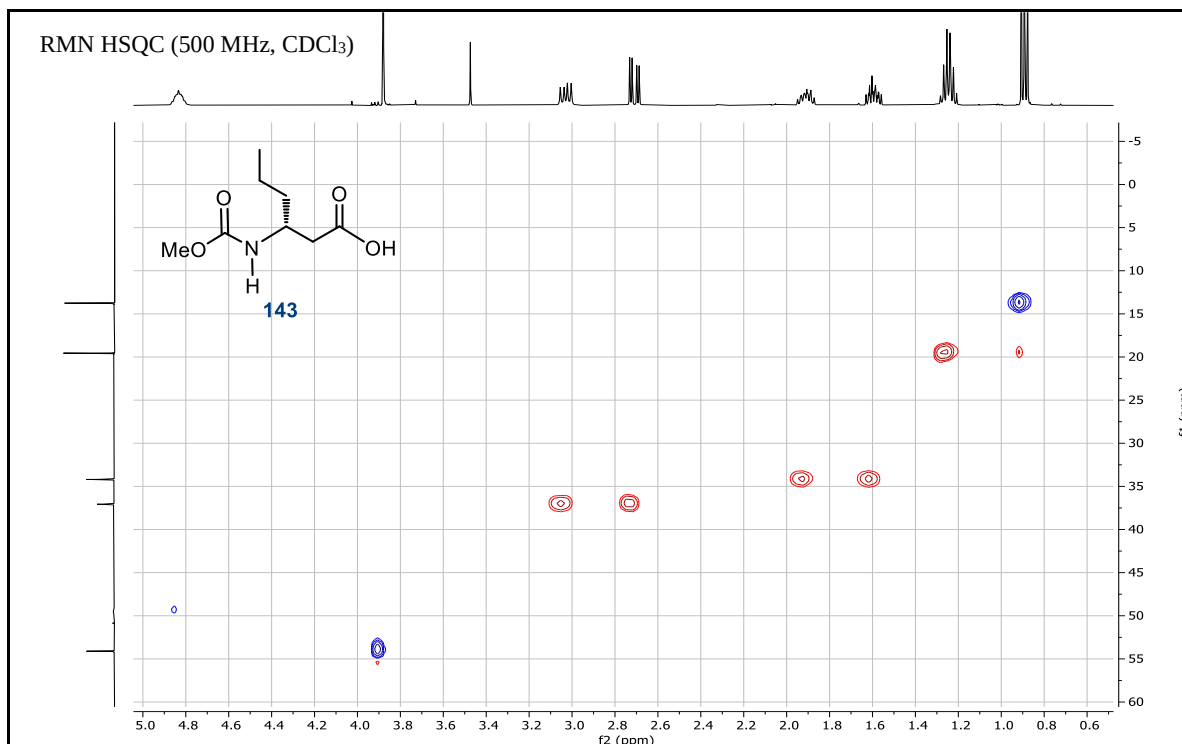
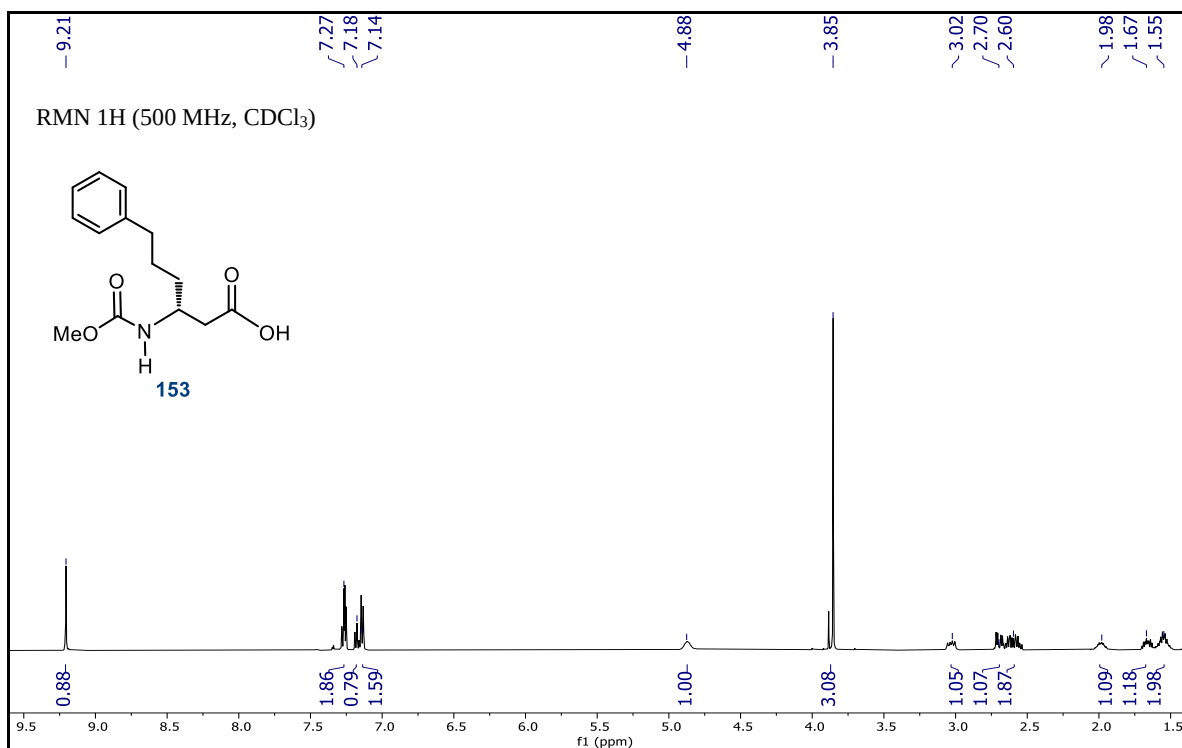


Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **143**.

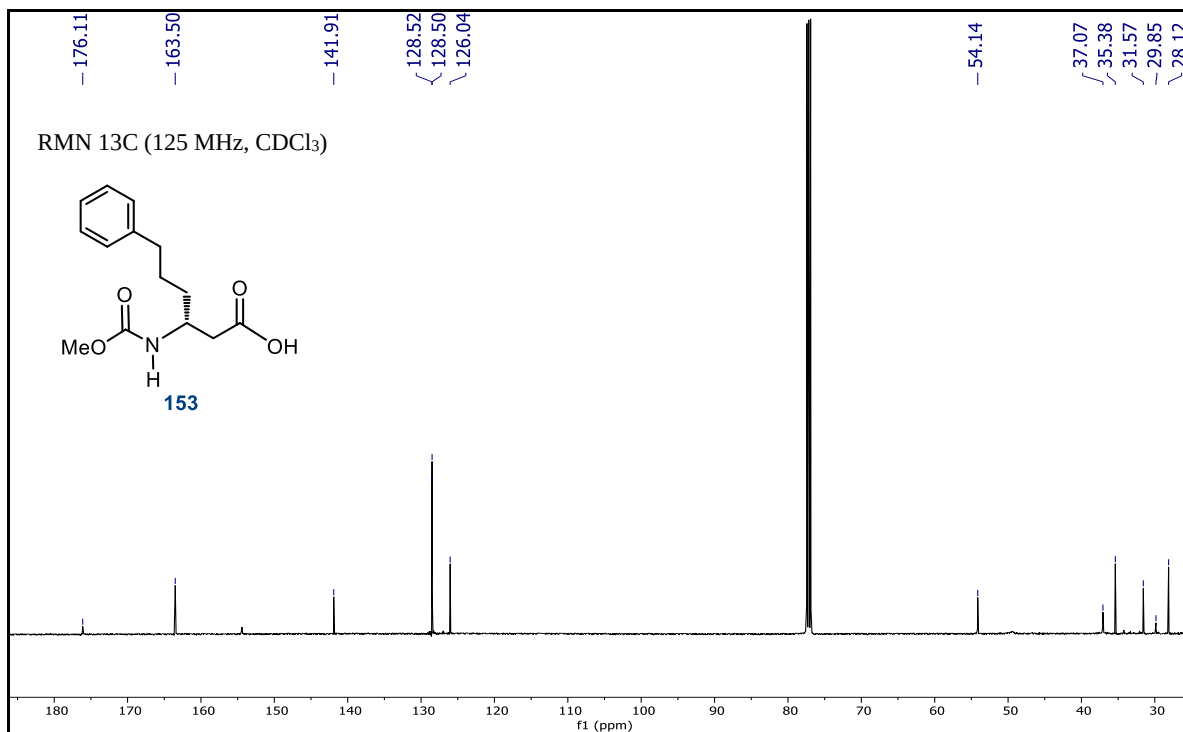


Espectro de RMN COSY (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **143**.

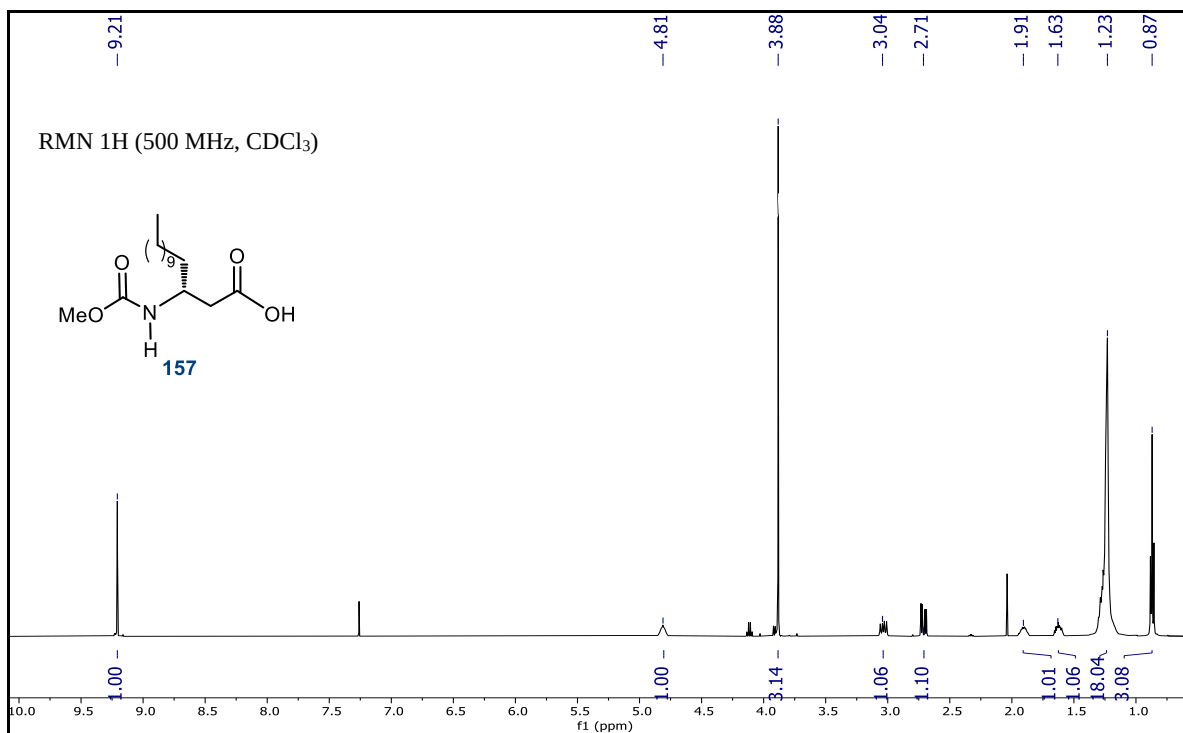


Espectro de RMN HSQC (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **143**.Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **153**.

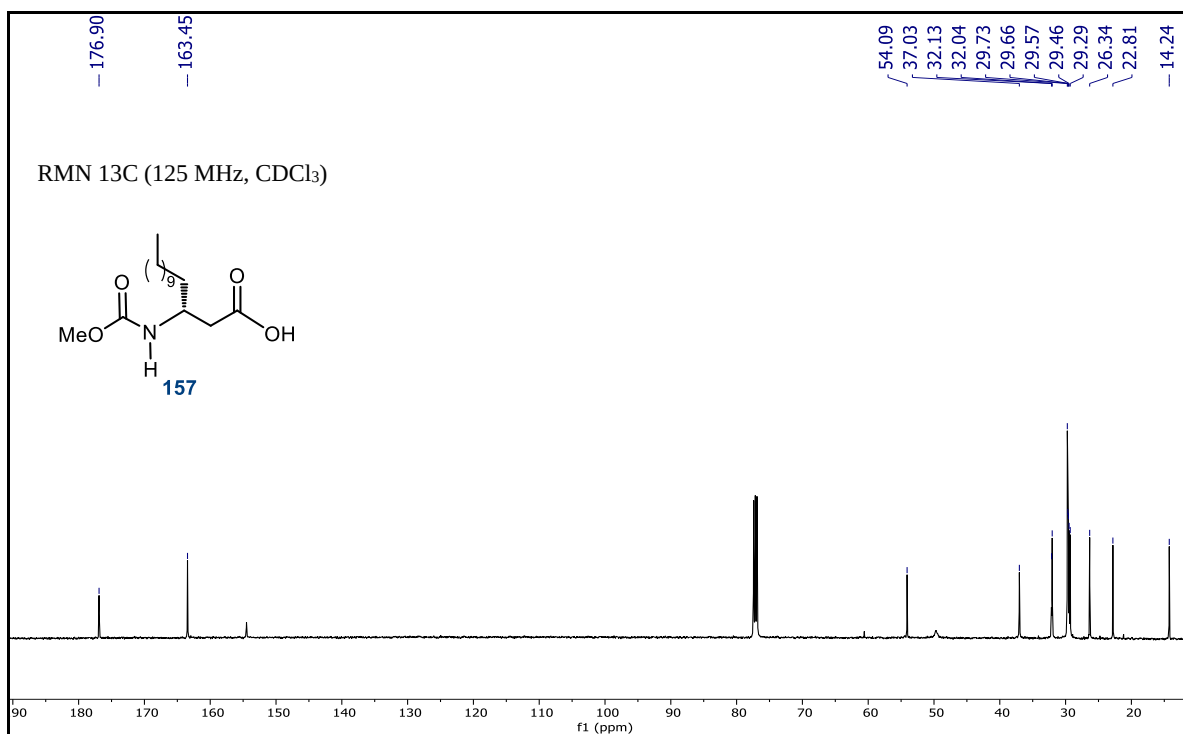
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **153**.



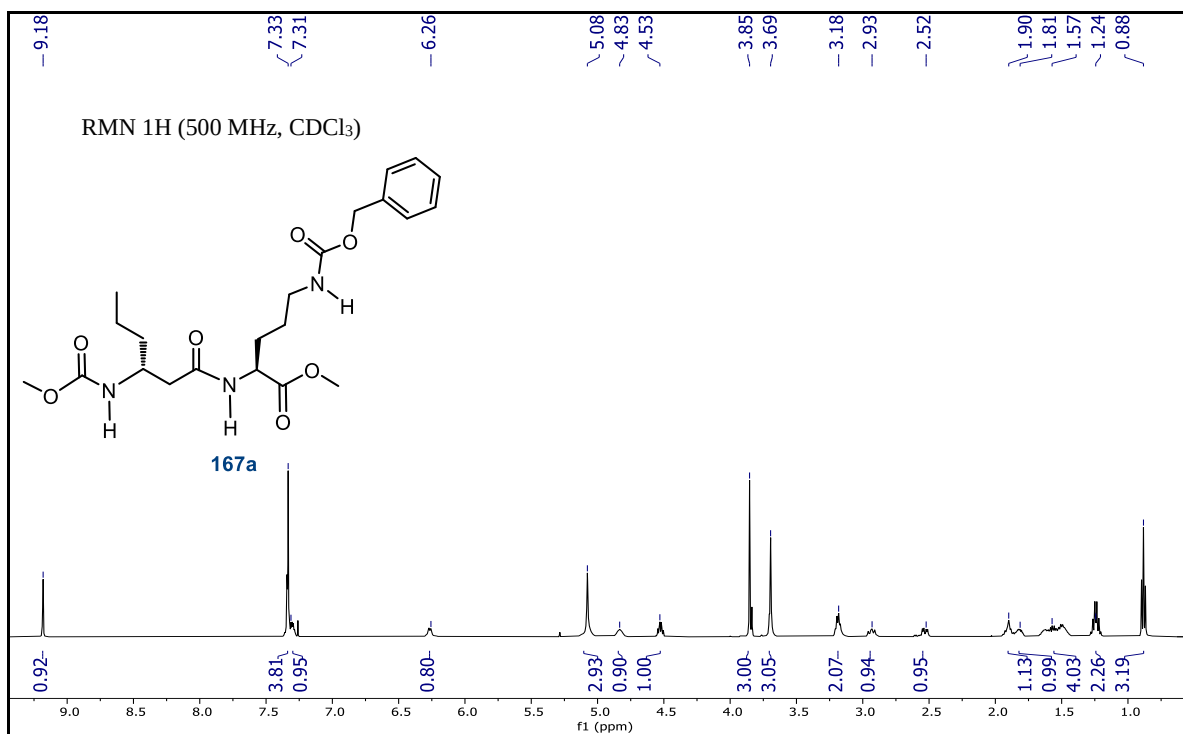
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **157**.

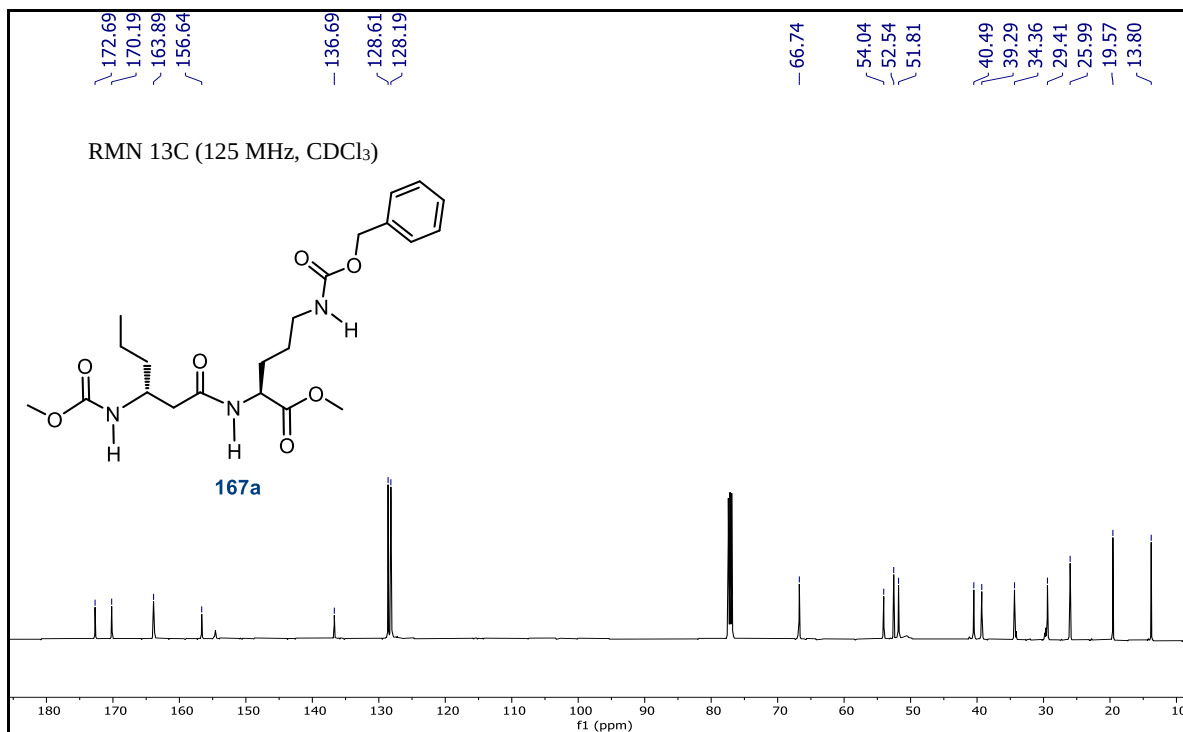
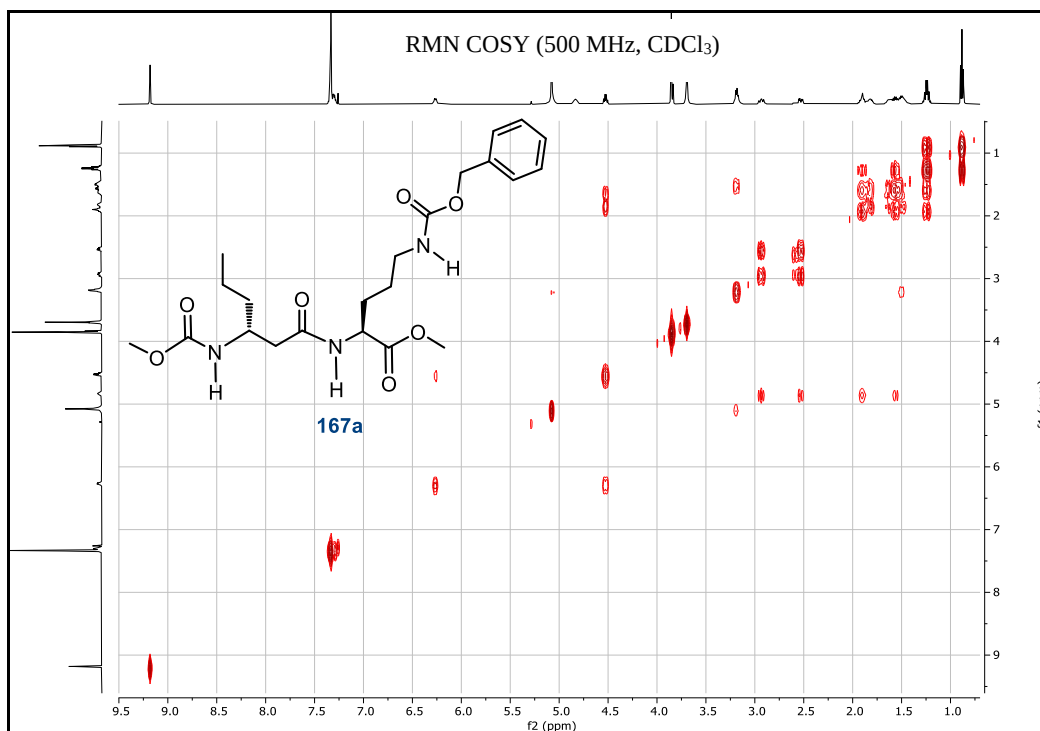


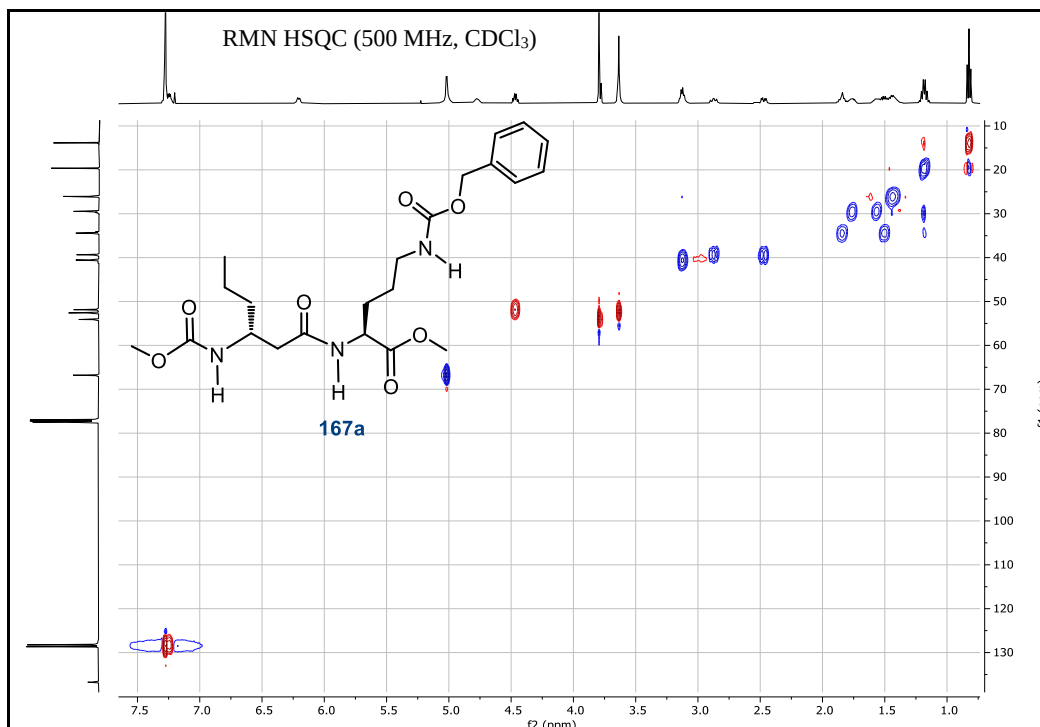
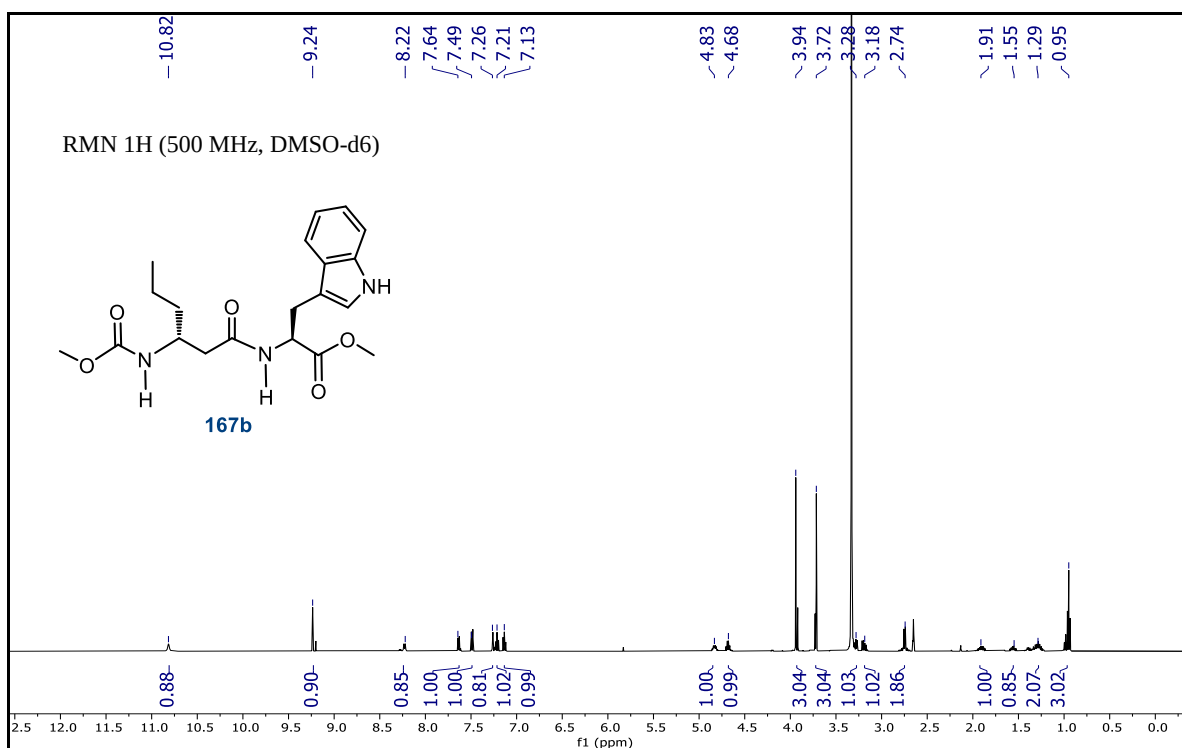
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **157**.

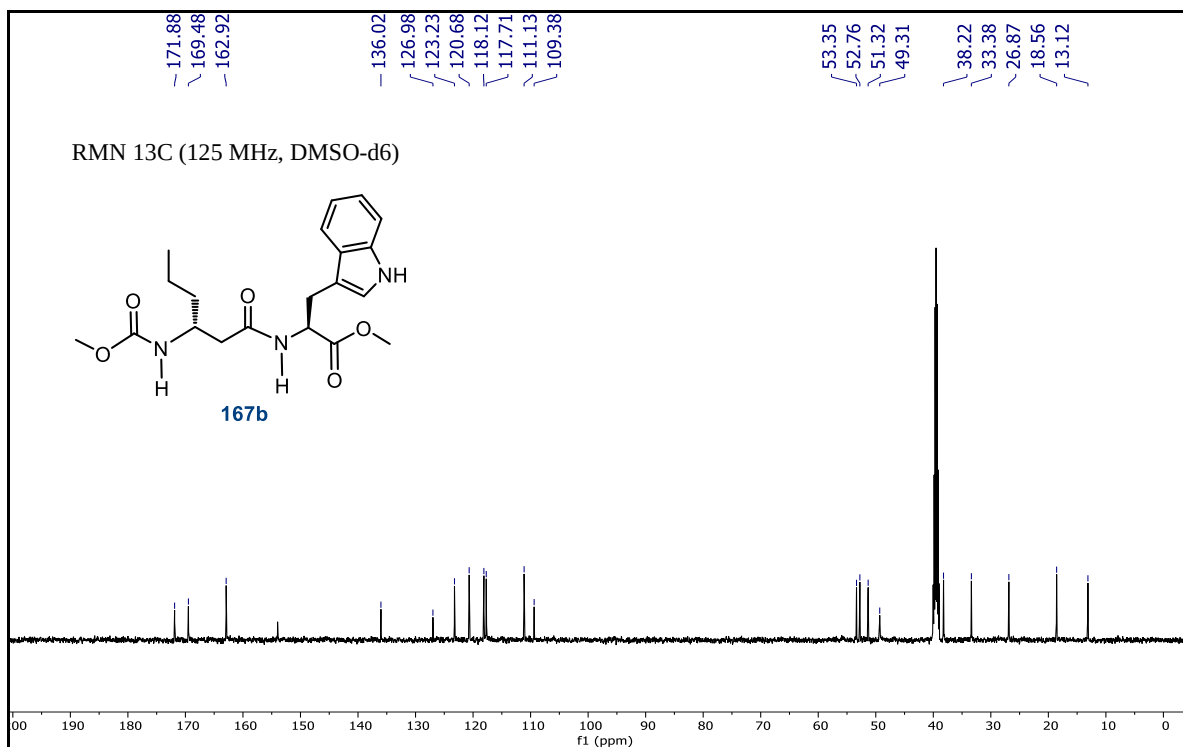
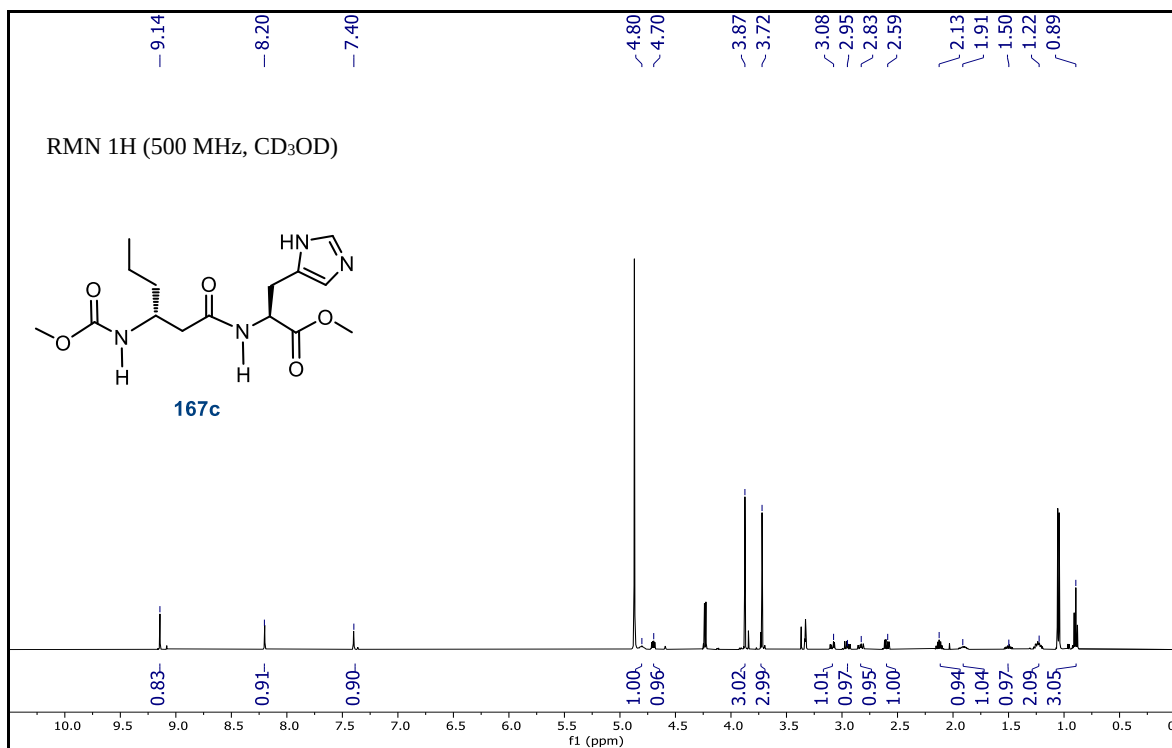


Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **167a**.

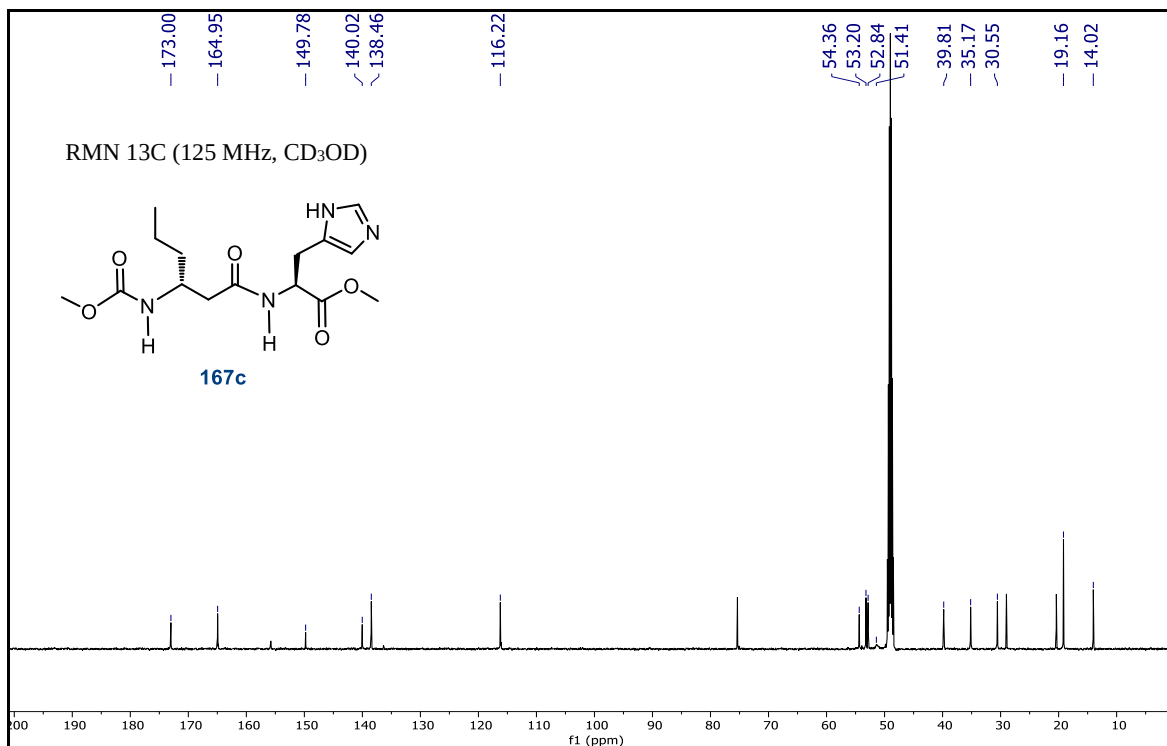


Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **167a**.Espectro de RMN COSY (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **167a**.

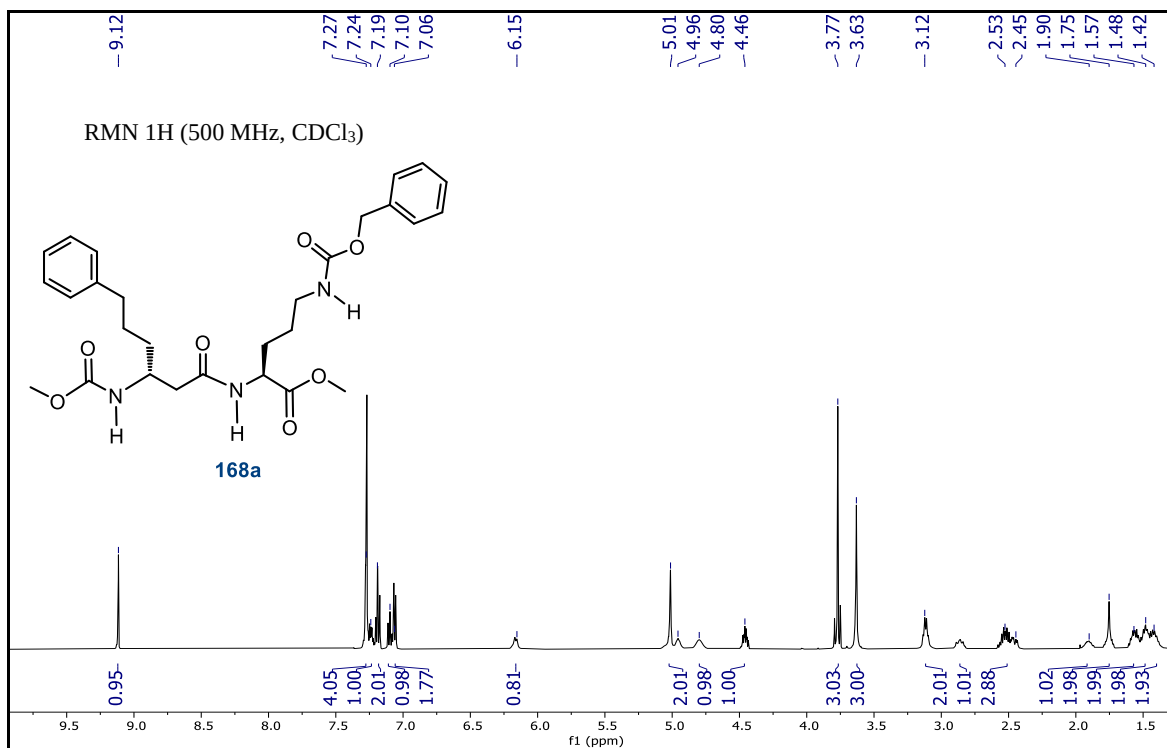
Espectro de RMN HSQC (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **167a**.Espectro de RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) del compuesto **167b**.

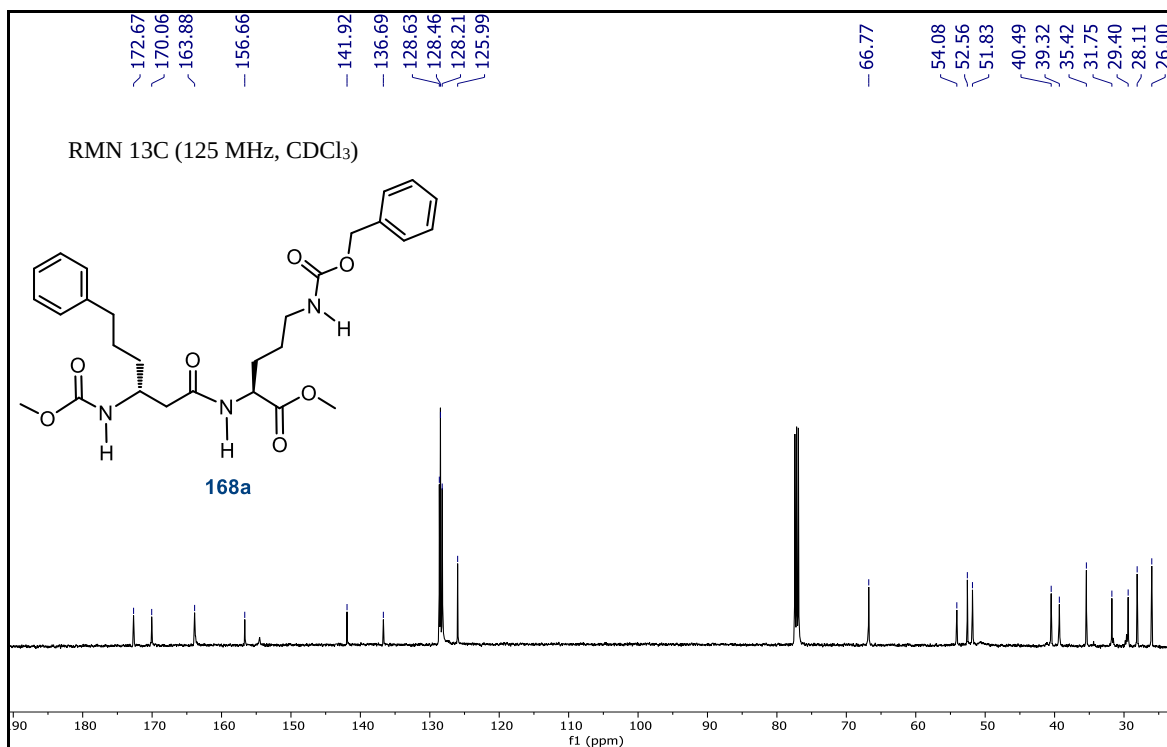
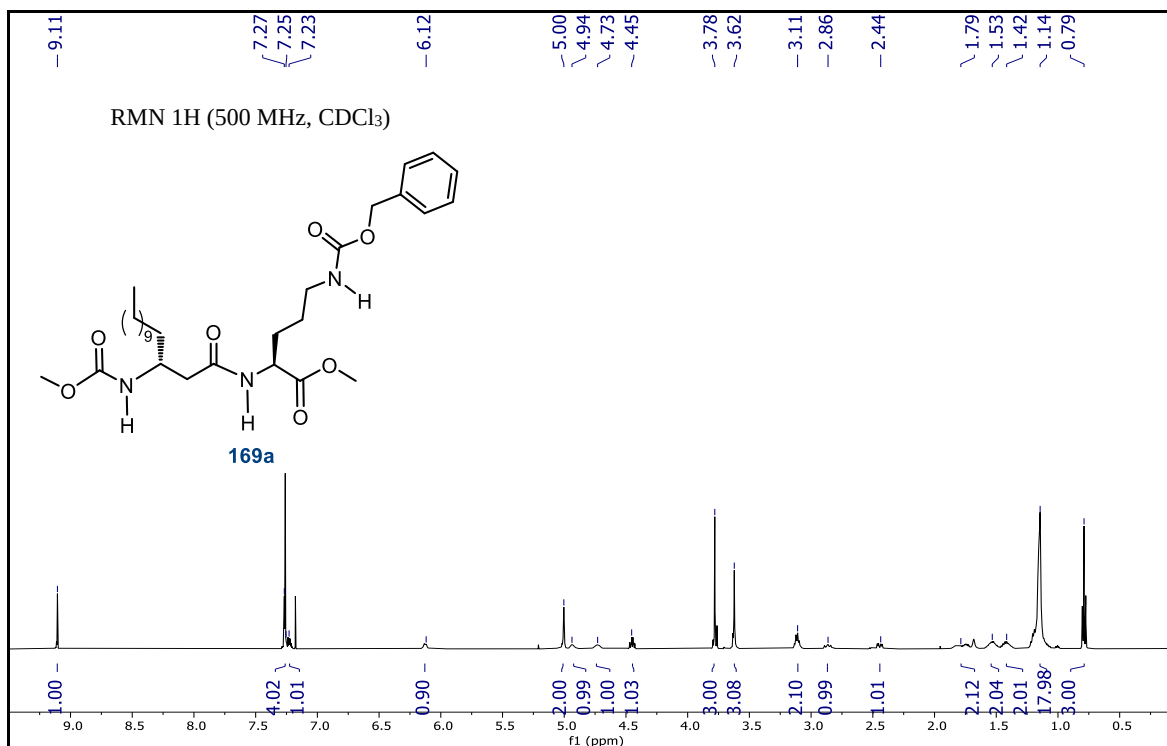
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) del compuesto **167b**.Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **167c**.

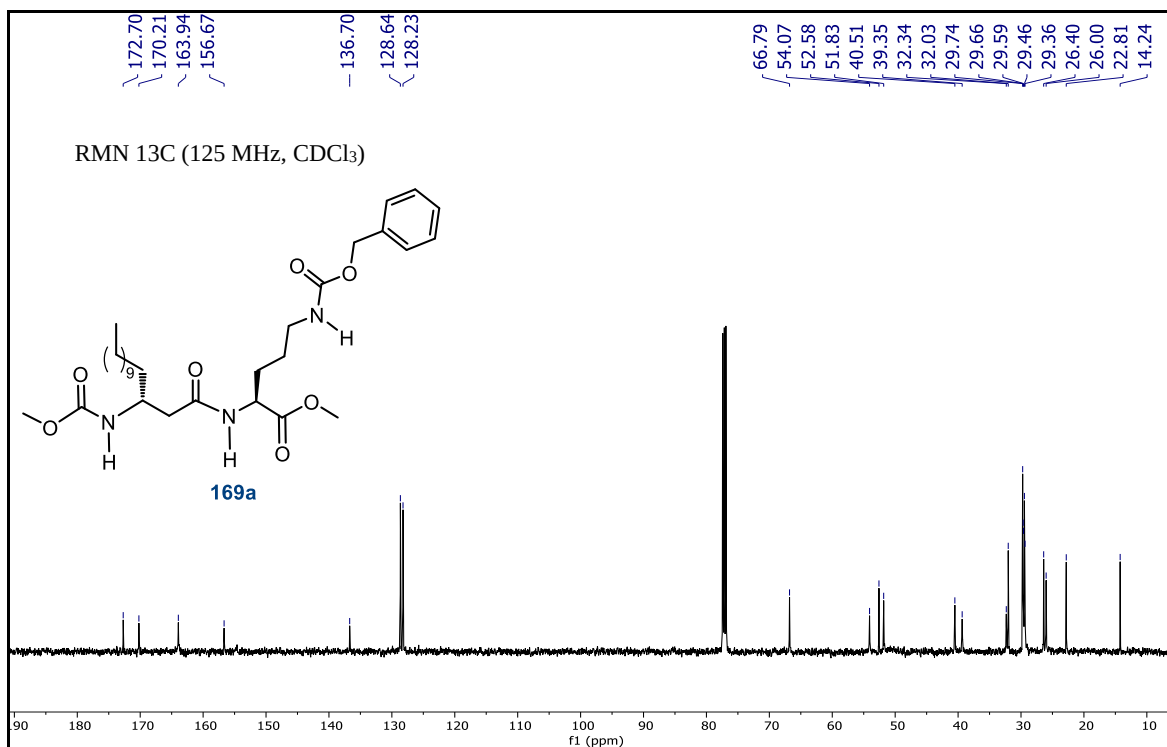
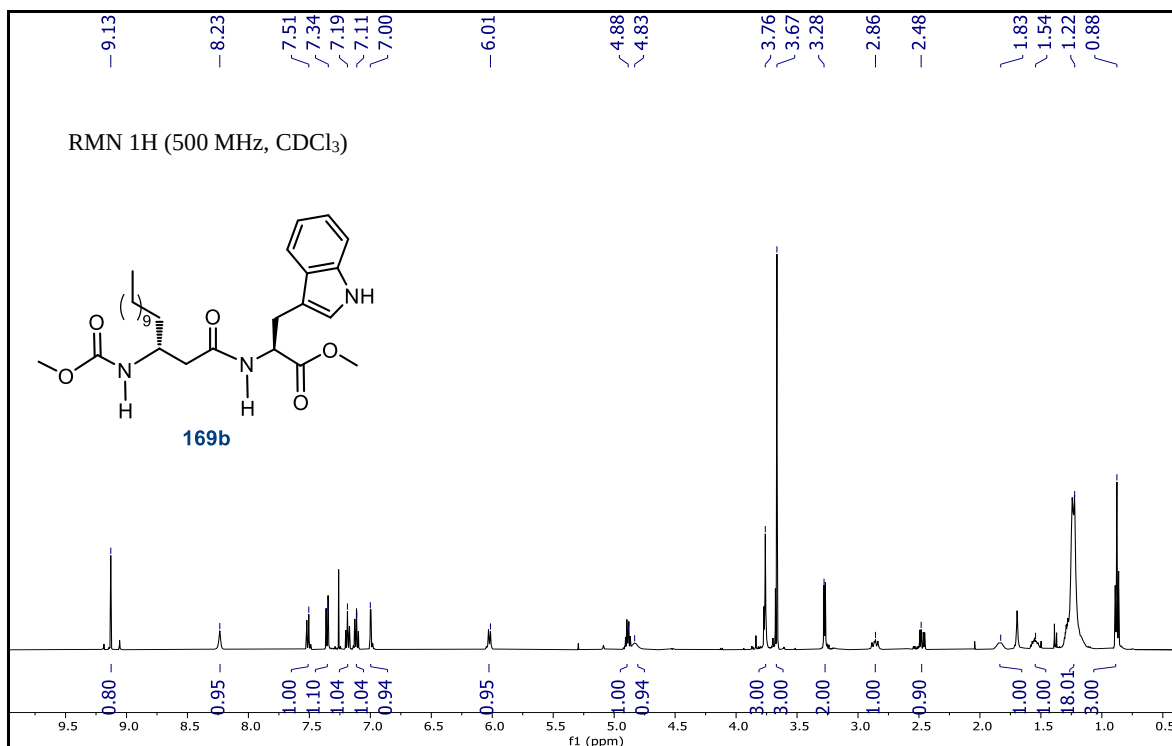
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **167c**.



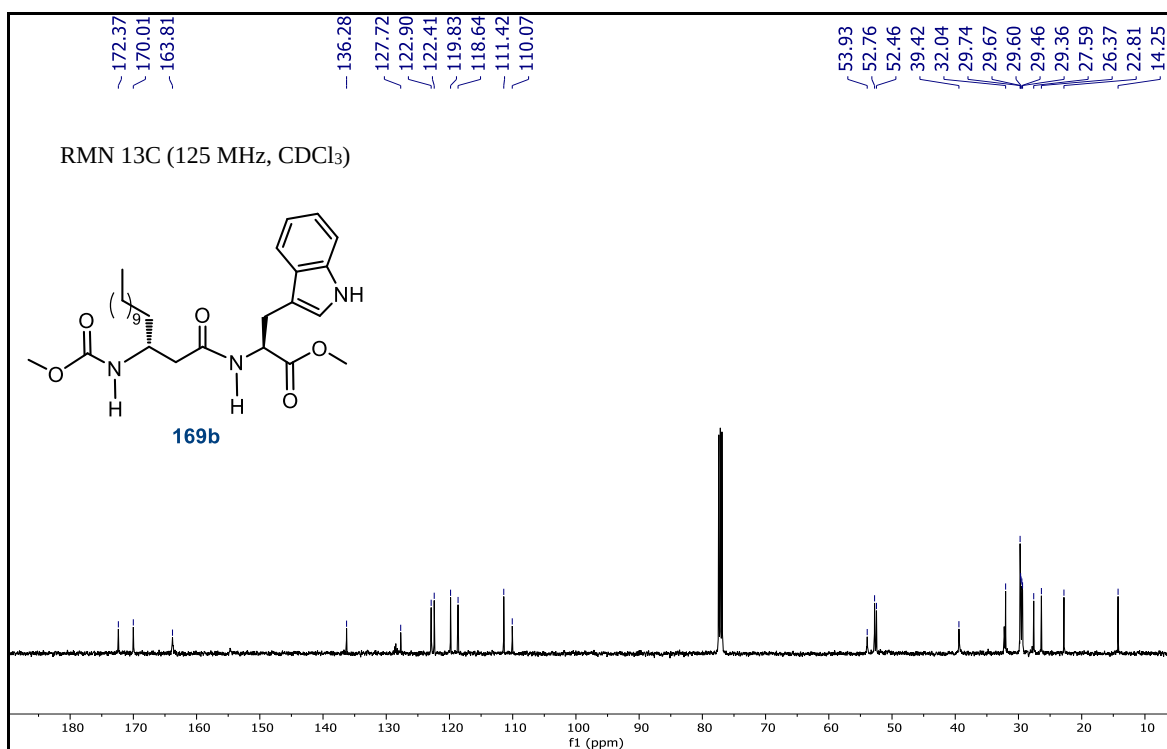
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **168a**.



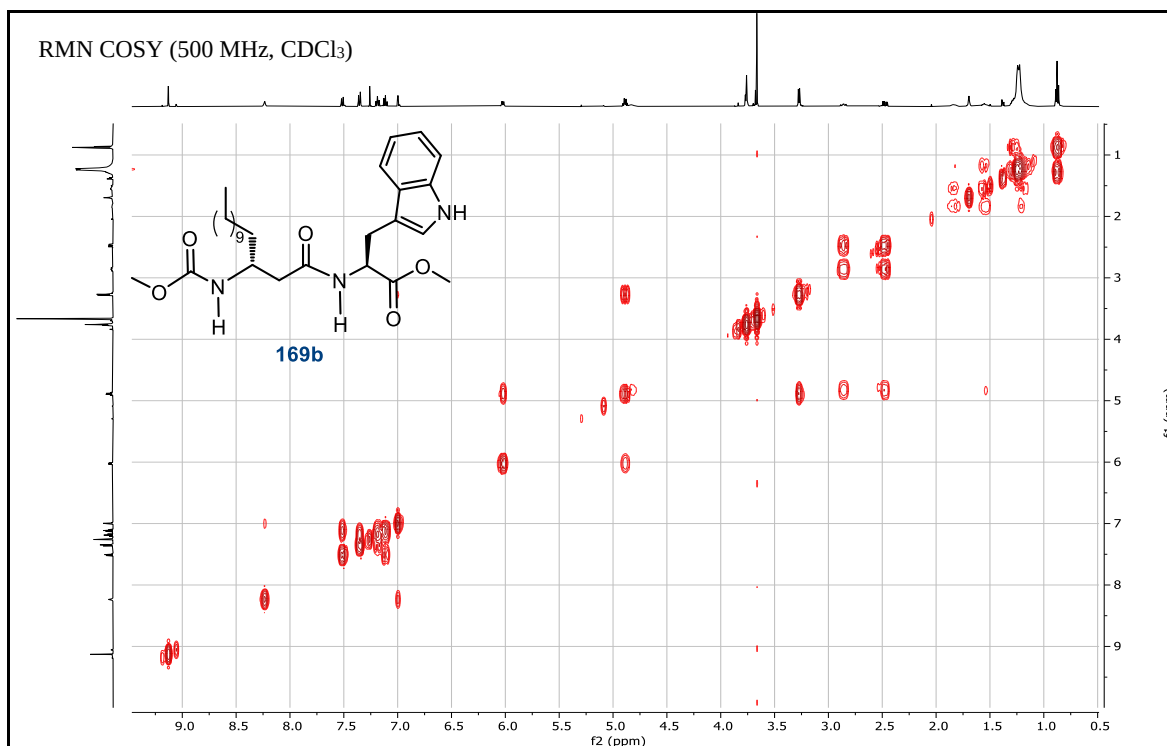
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **168a**.Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **169a**.

Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **169a**.Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **169b**.

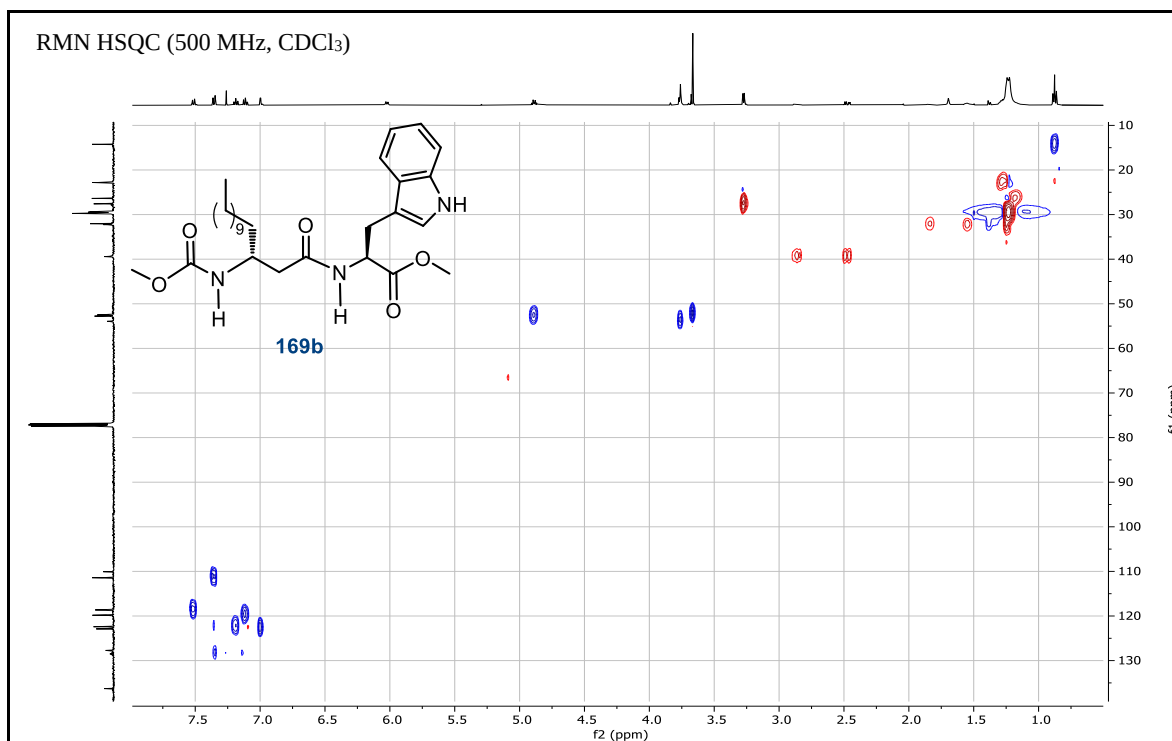
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) del compuesto **169b**.



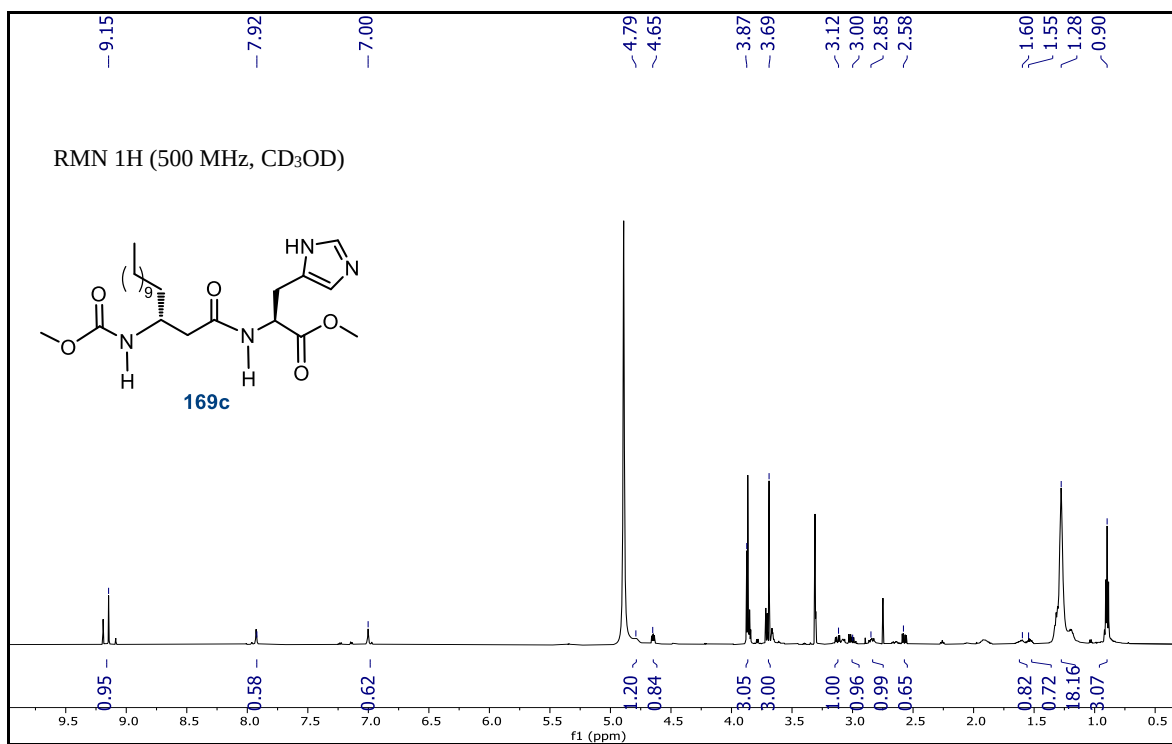
Espectro de RMN COSY (500 MHz, CDCl_3) del compuesto **169b**.



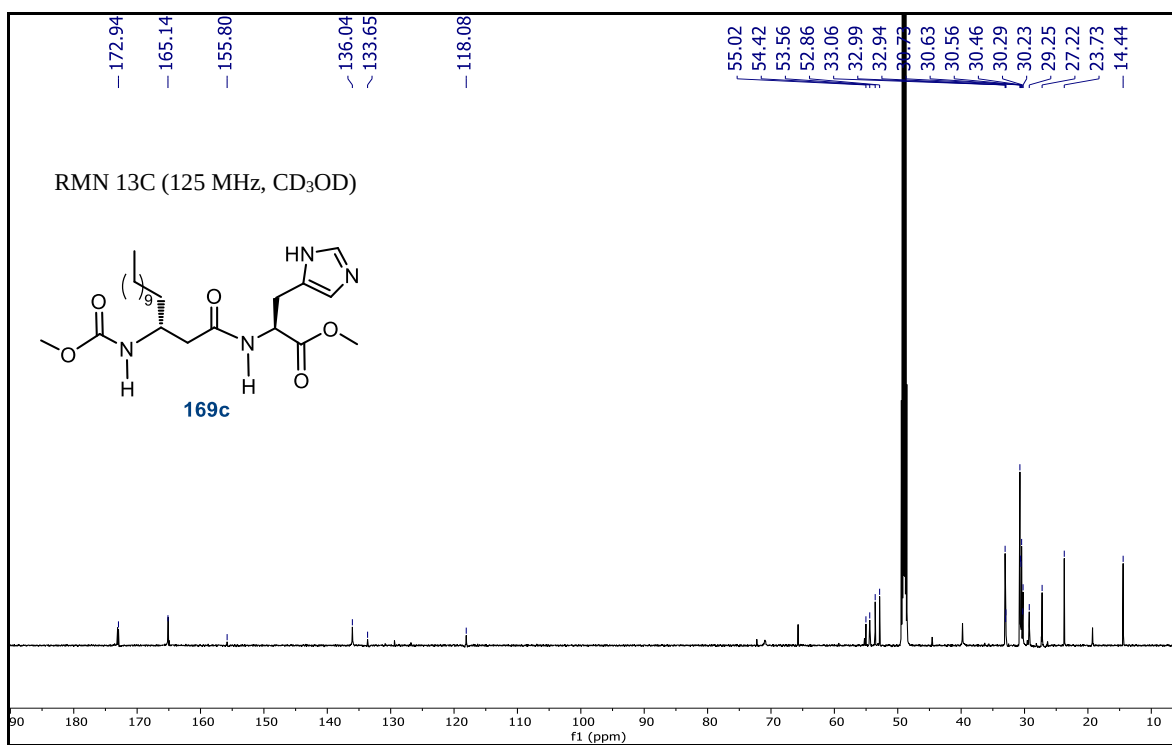
Espectro de RMN HSQC (500 MHz, CDCl₃) del compuesto **169b**.



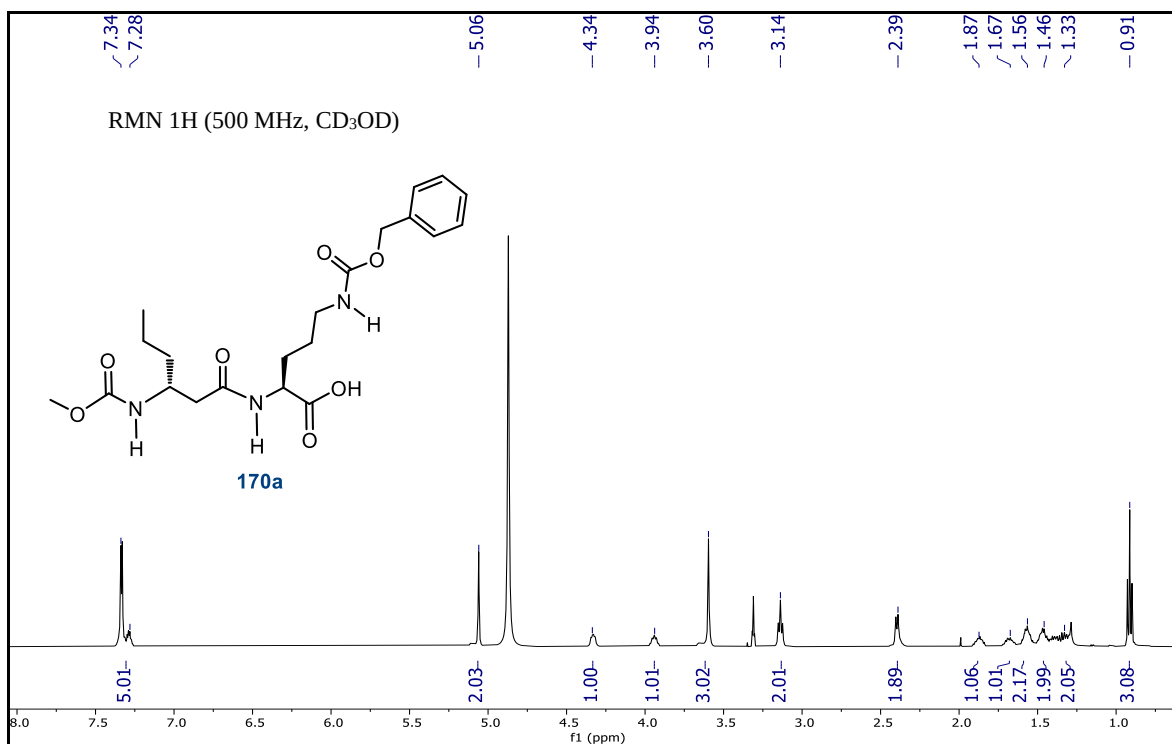
Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) del compuesto **169c**.



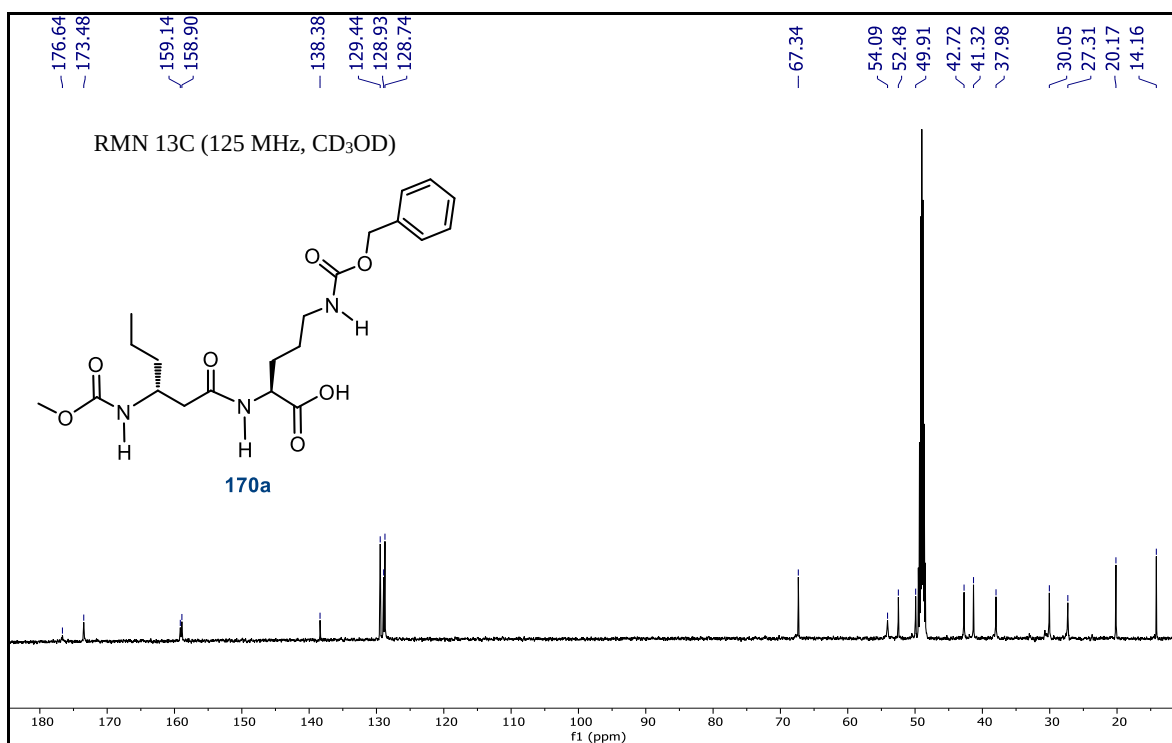
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **169c**.



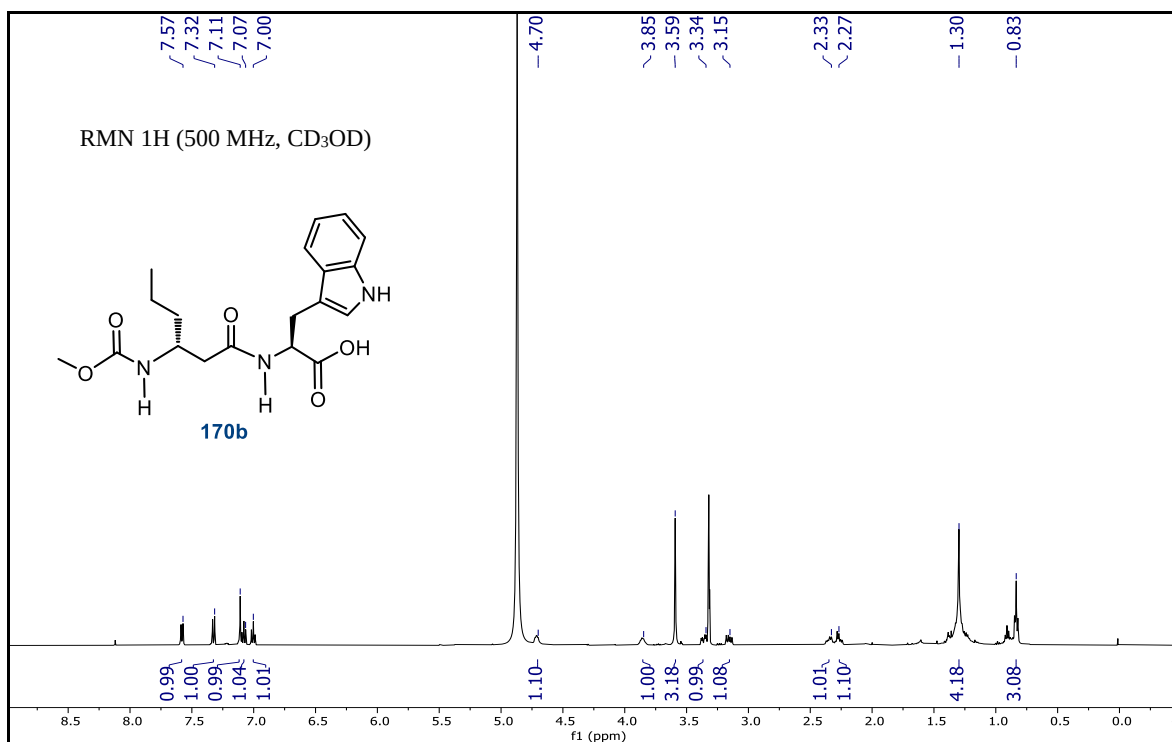
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **170a**.



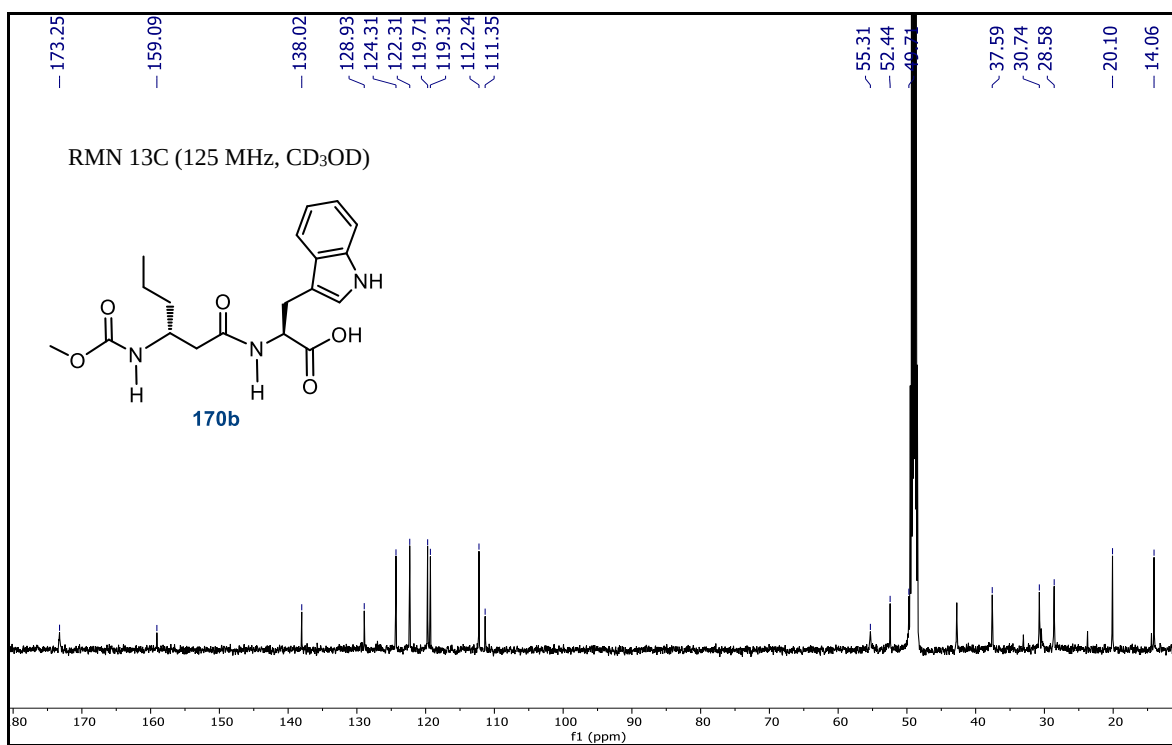
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **170a**.



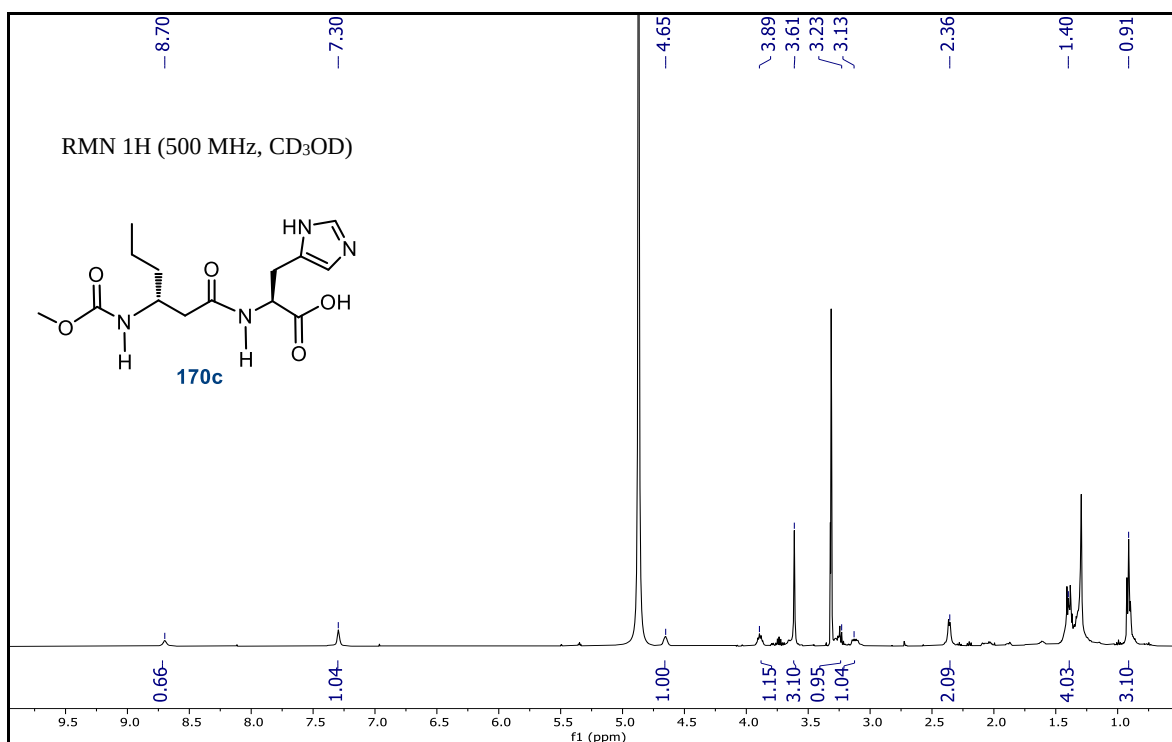
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **170b**.



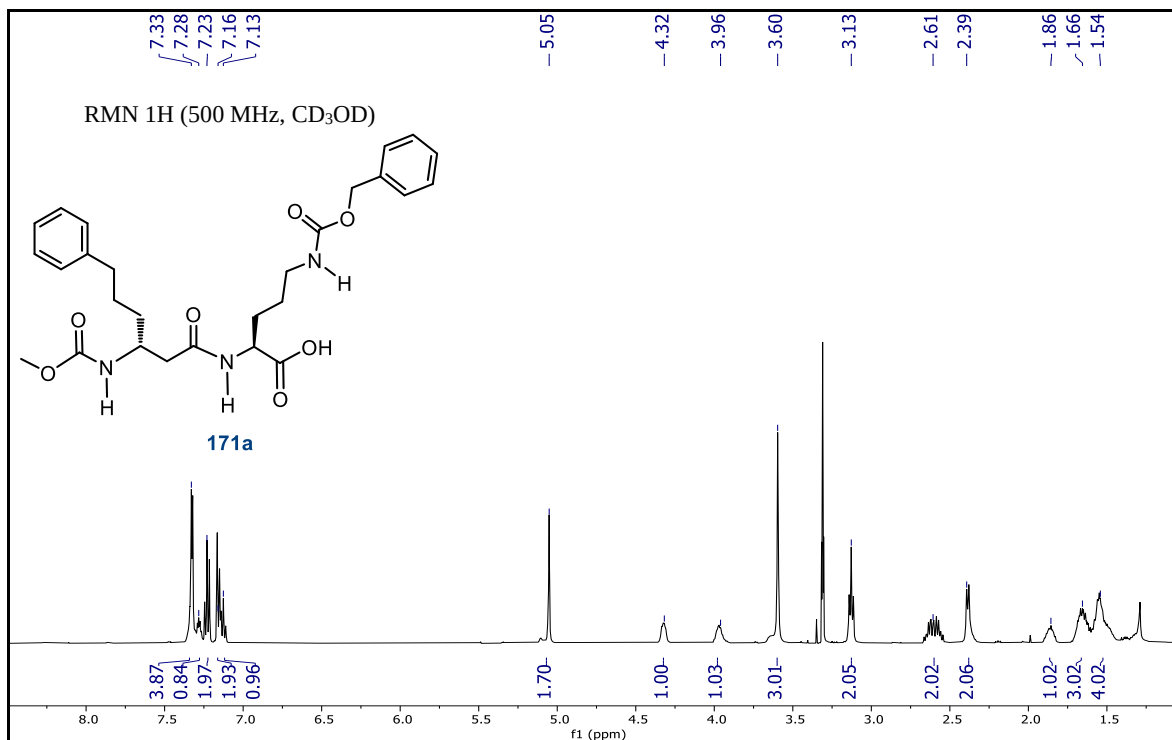
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **170b**.



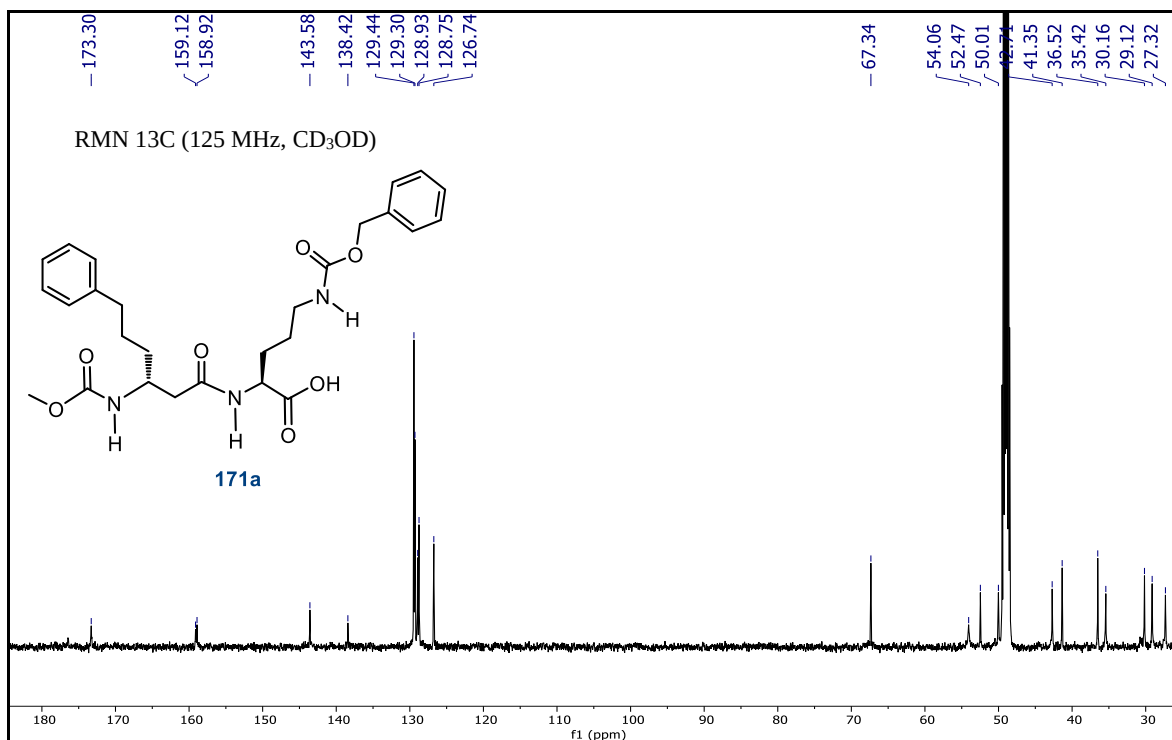
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **170c**.

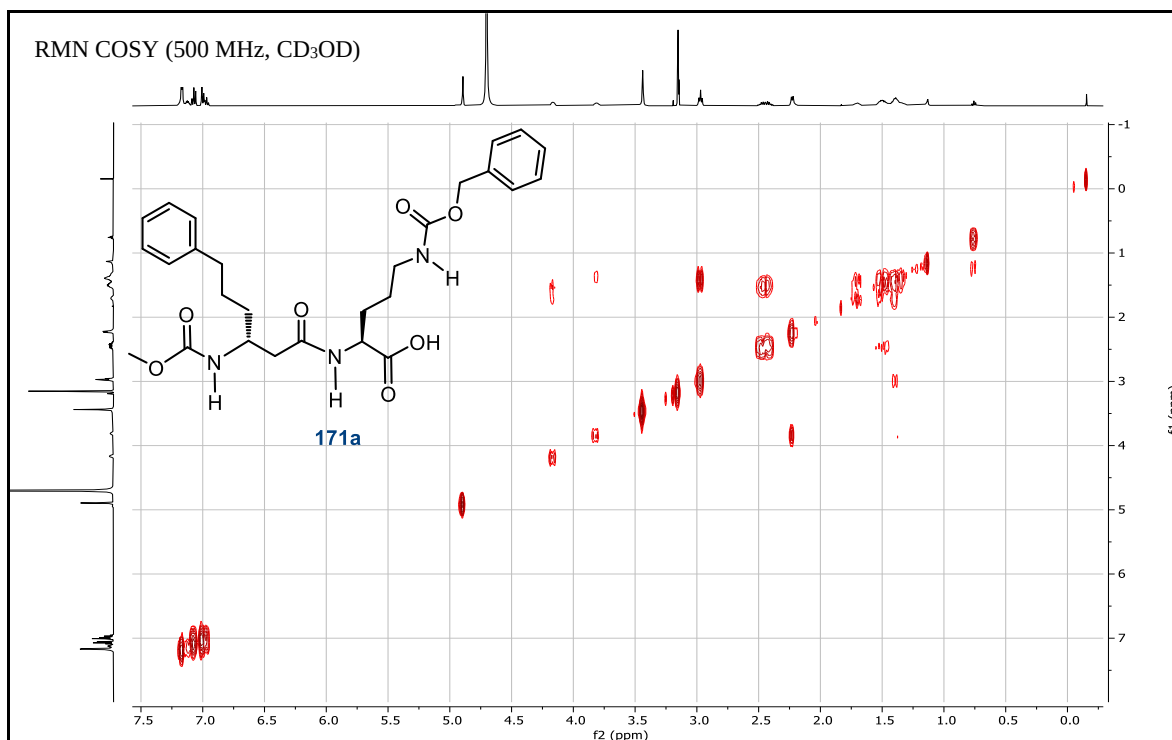
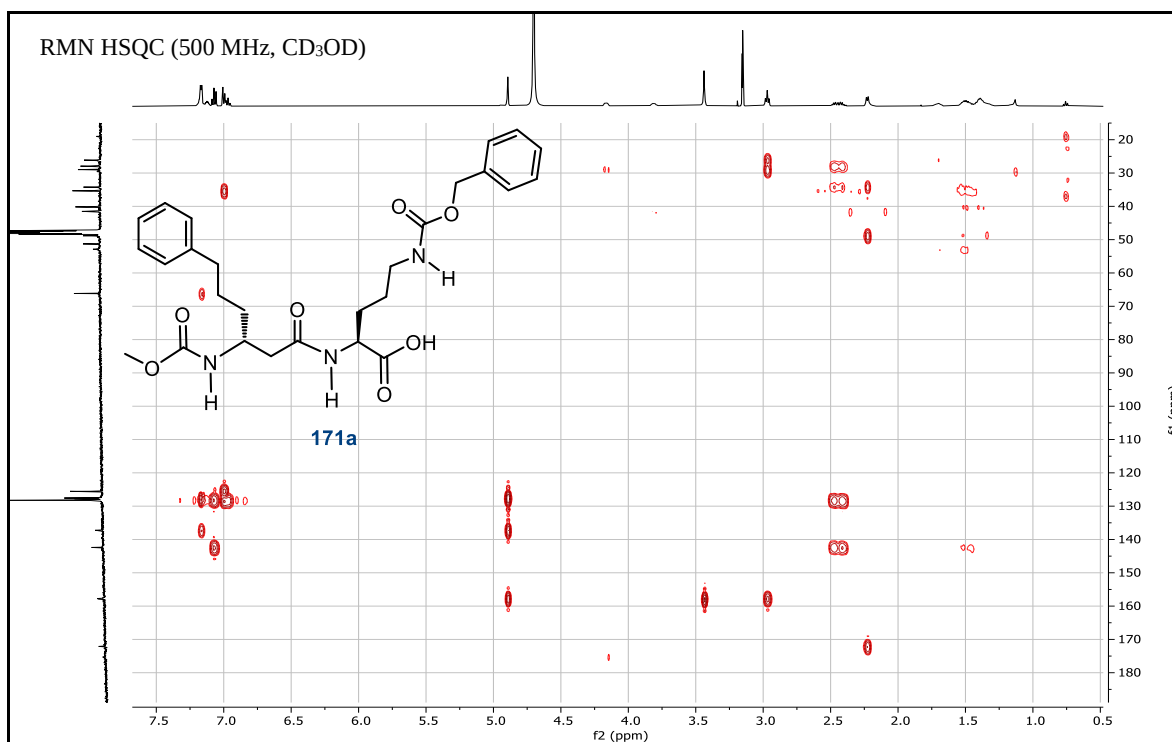


Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **171a**.

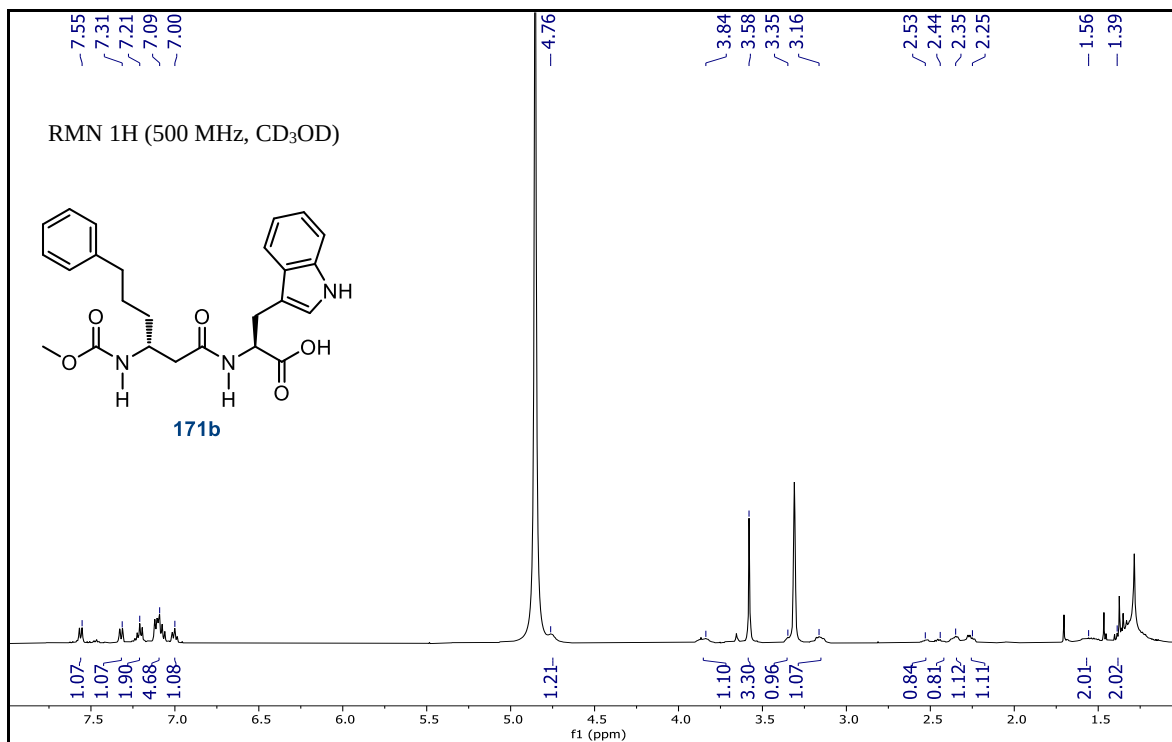


Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **171a**.

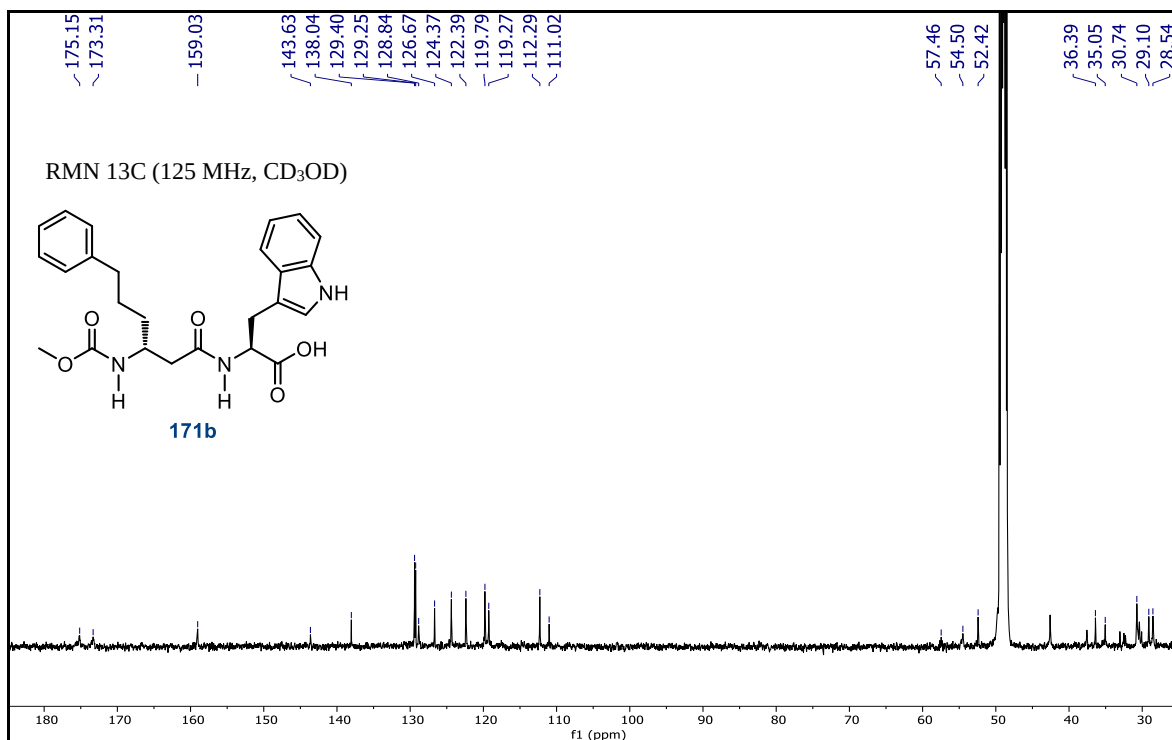


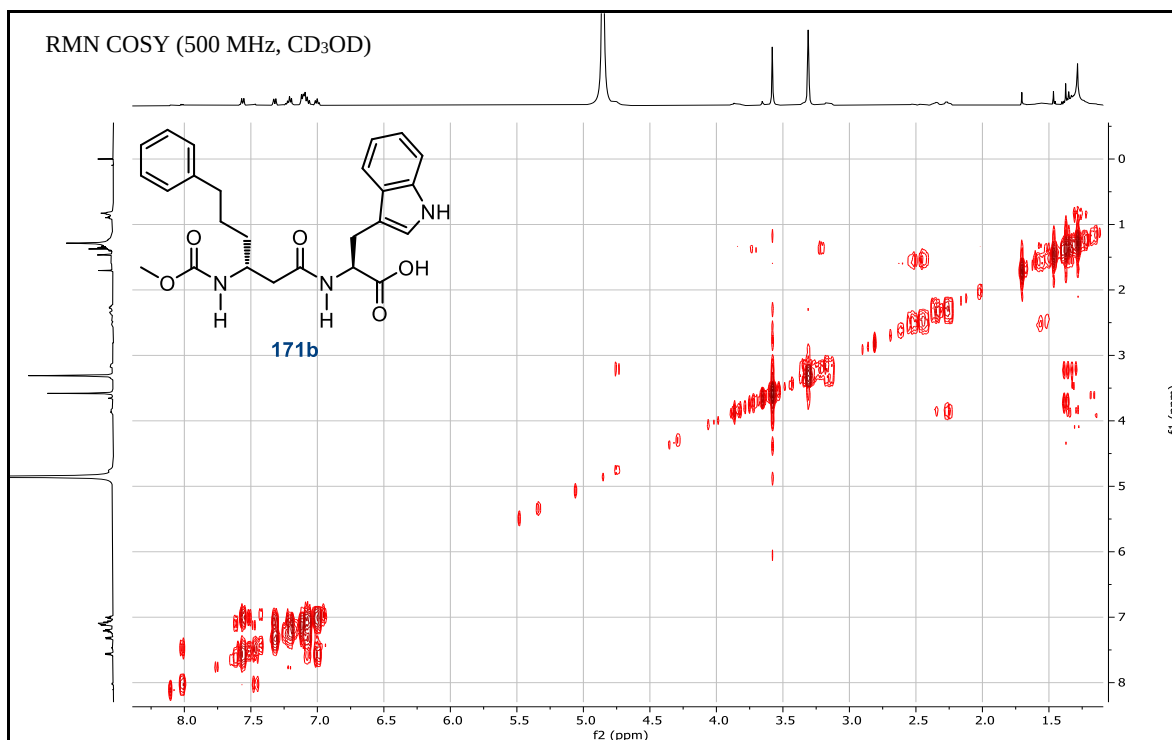
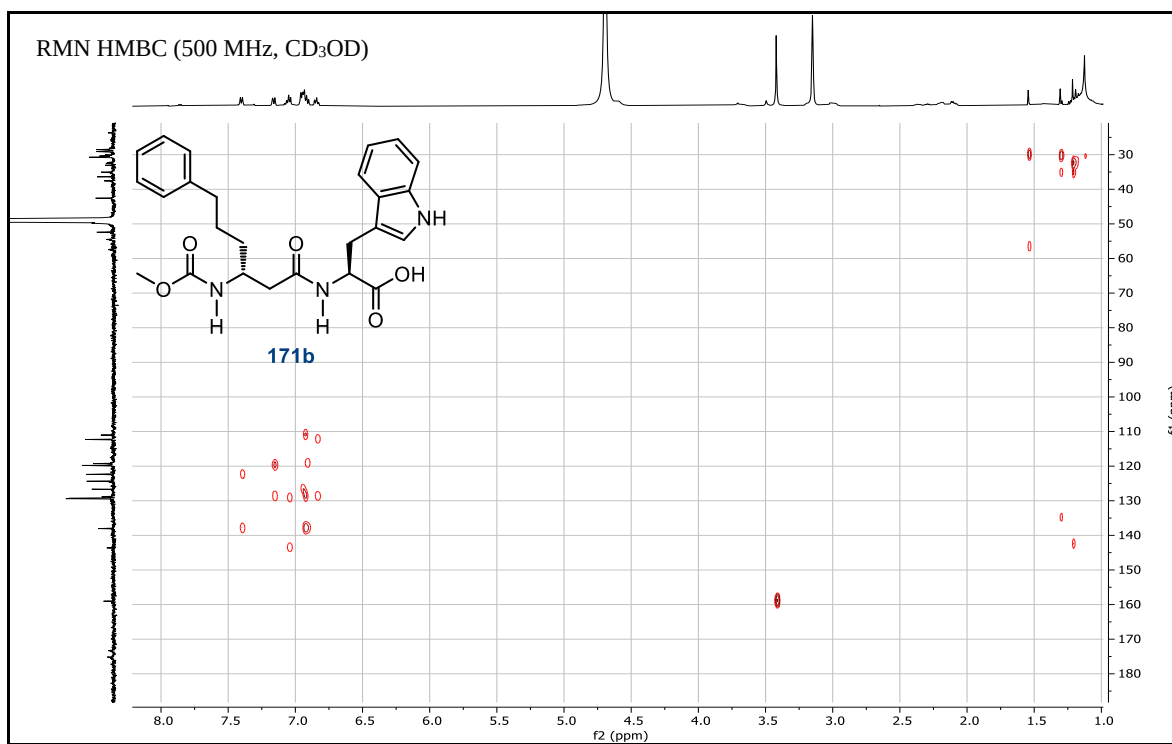
Espectro de RMN COSY (500 MHz, CD₃OD) del compuesto **171a**.Espectro de RMN HSQC (500 MHz, CD₃OD) del compuesto **171a**.

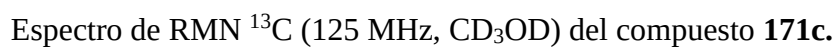
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **171b**.



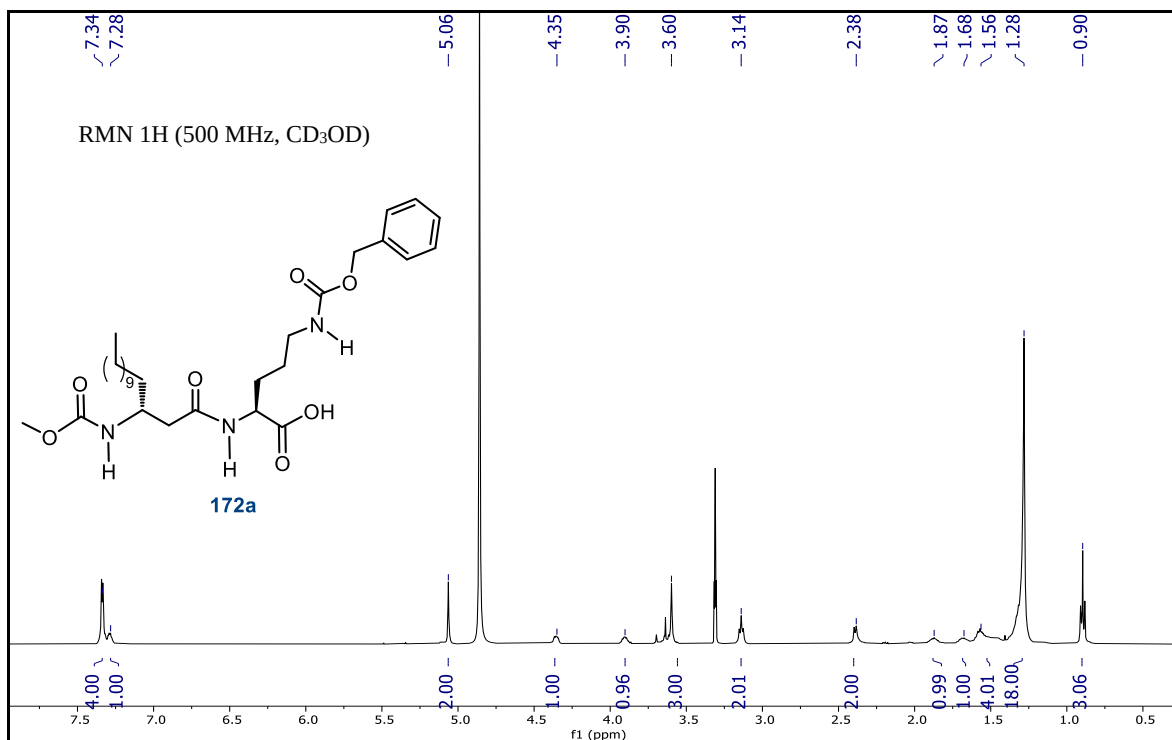
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **171b**.



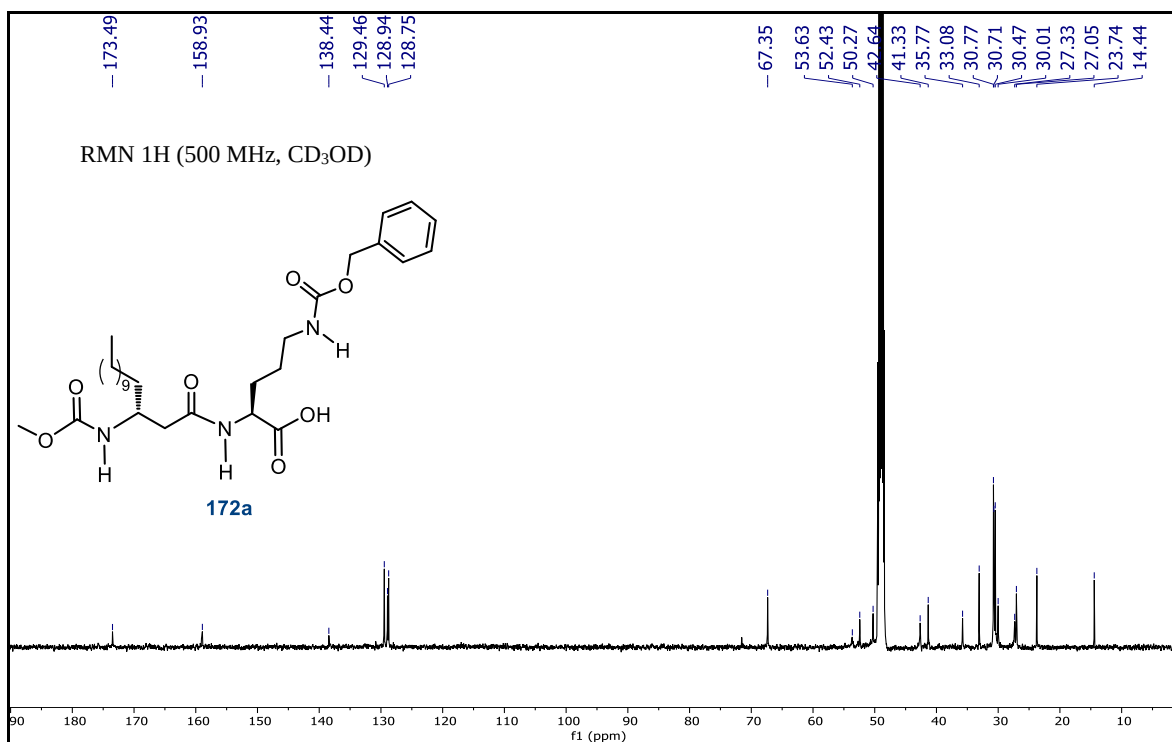
Espectro de RMN COSY (500 MHz, CD₃OD) del compuesto **171b**.Espectro de RMN HMBC (500 MHz, CD₃OD) del compuesto **171b**.

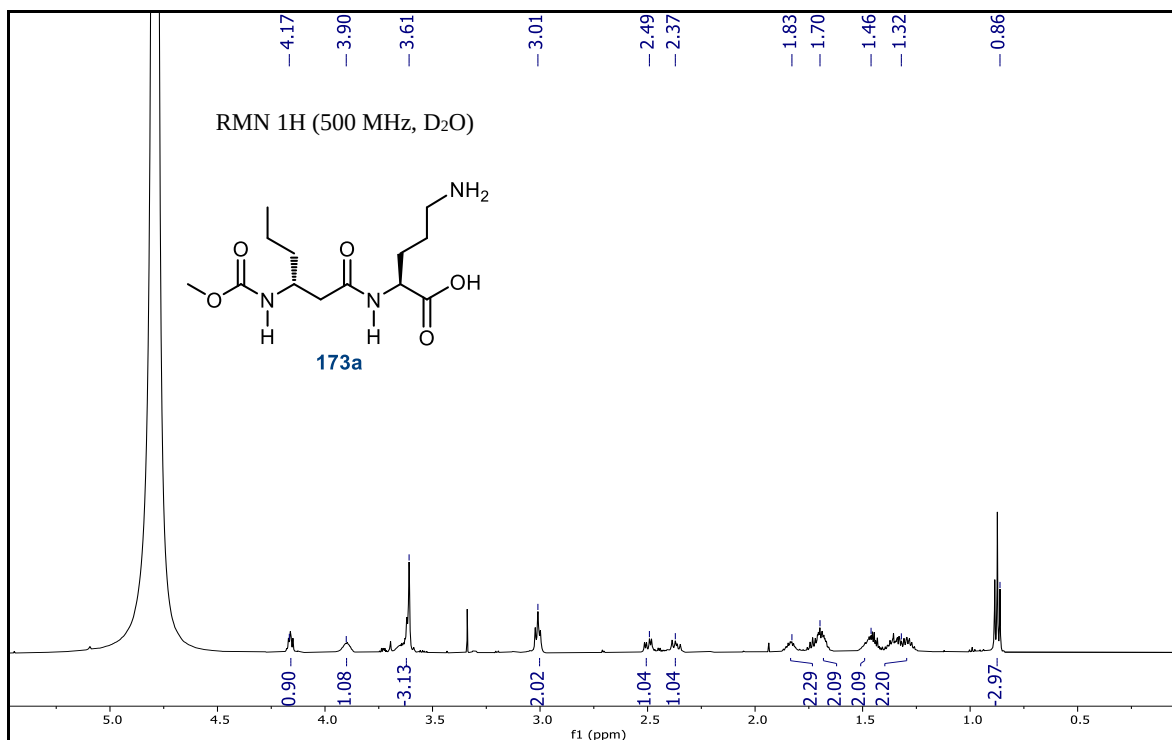
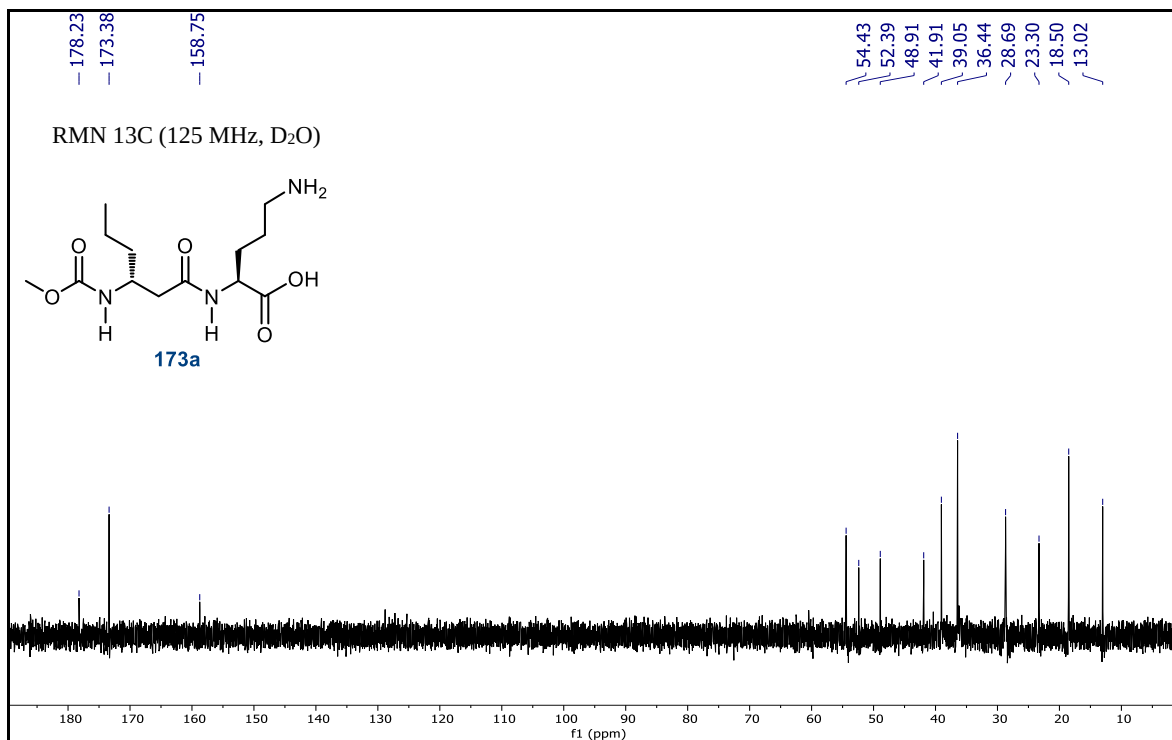


Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **172a**.

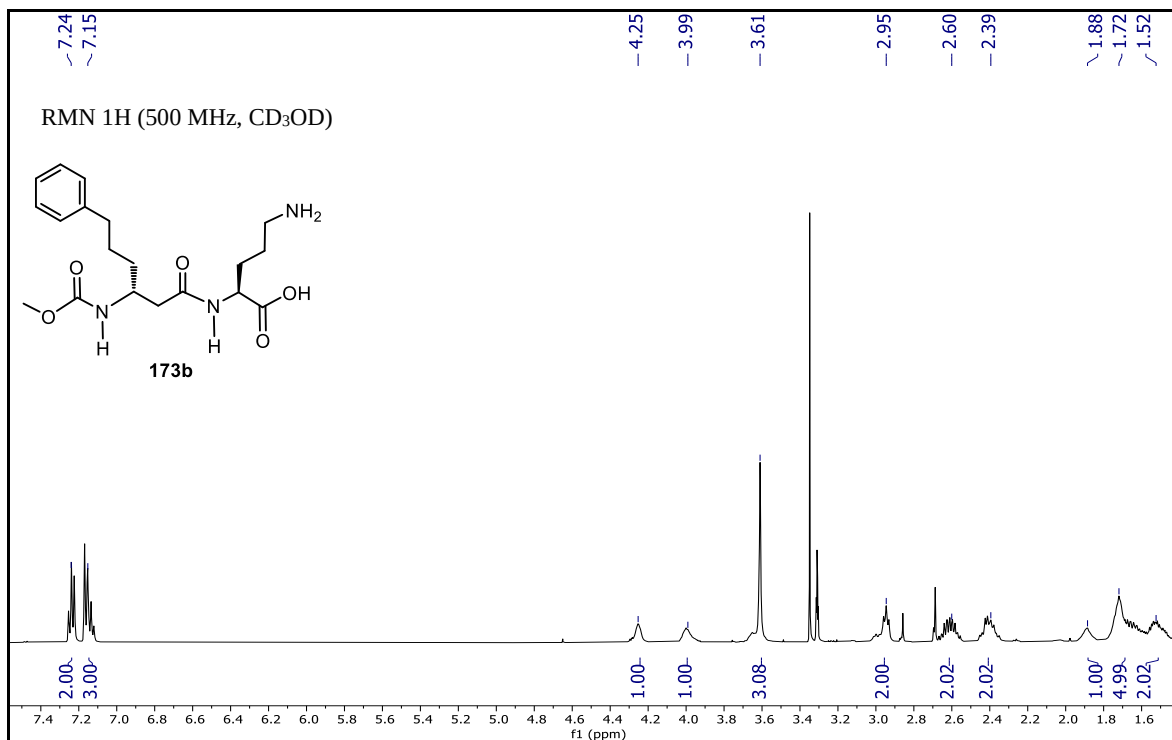


Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **172a**.

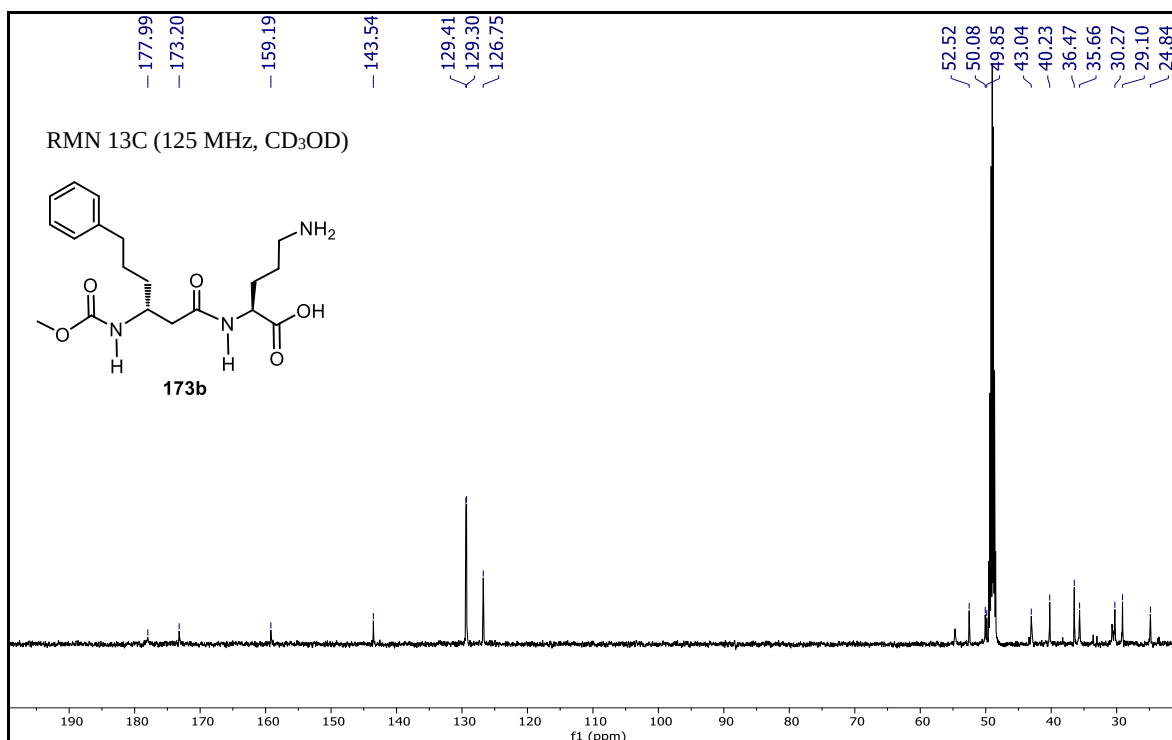


Espectro de RMN ^1H (500 MHz, D_2O) del compuesto **173a**.Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, D_2O) del compuesto **173a**.

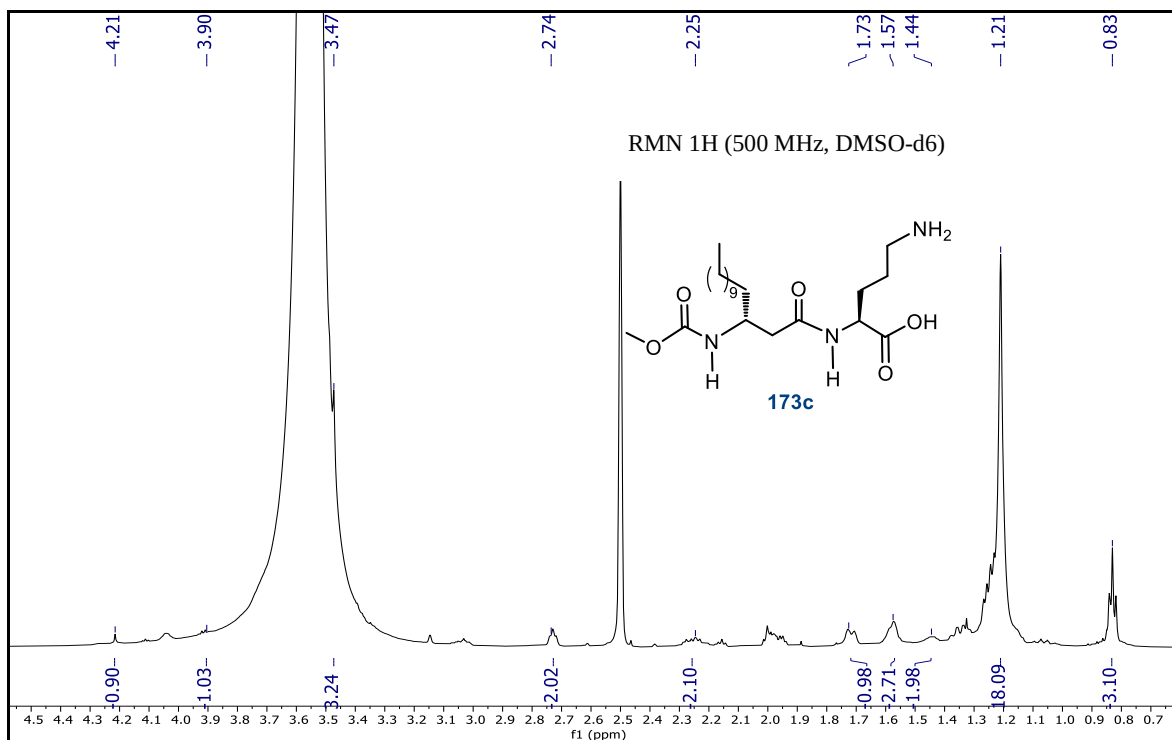
Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) del compuesto **173b**.



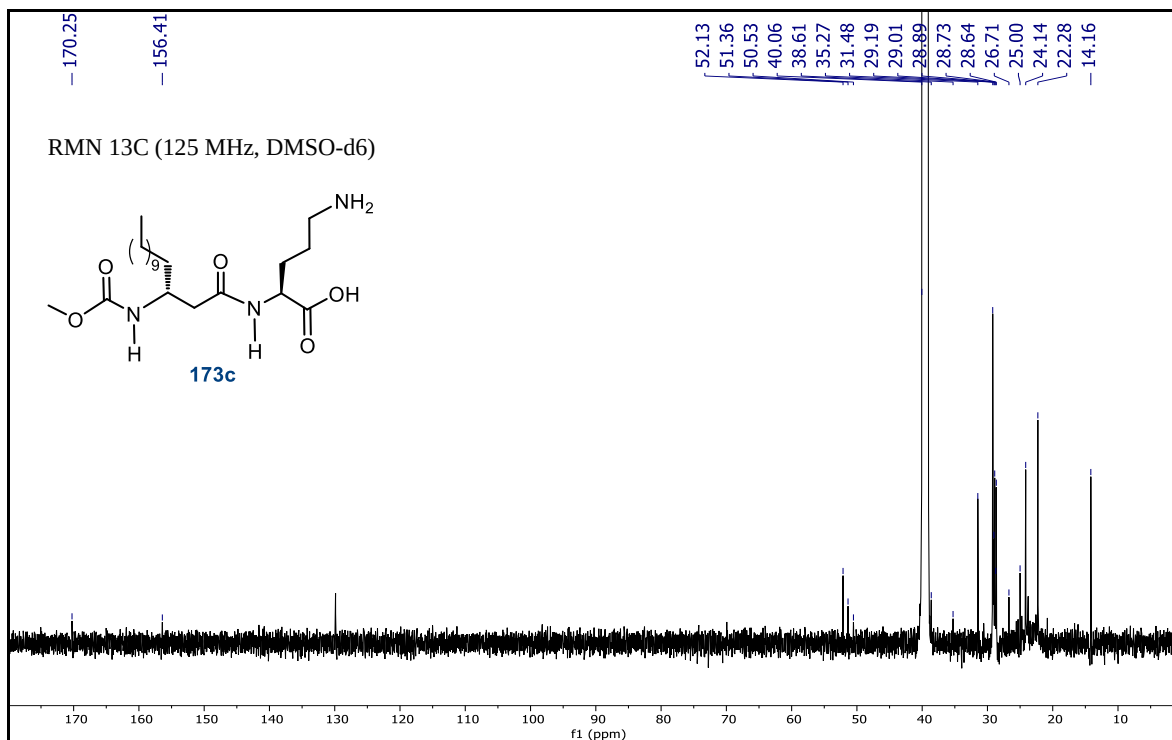
Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, CD_3OD) del compuesto **173b**.



Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) del compuesto **173c**.



Espectro de RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) del compuesto **173c**.



Votos aprobatorios

Artículo publicado

Article

Decarboxylative-Allylation of Pyroglutamic Acid Derivatives: Stereocontrolled Access to Acyclic and Conformationally Restricted α,γ -Disubstituted γ -Amino Acids

Hugo Casas-Morales ¹, Dácil Hernández ², Mario Ordoñez ¹, Alicia Boto ^{2,*} and Ivan Romero-Estudillo ^{1,*}

¹ Centro de Investigaciones Químicas-IICBA, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Av. Universidad 1001, Cuernavaca 62209, Mexico; hugo.casasmor@uaem.mx (H.C.-M.); palacios@uaem.mx (M.O.)

² Instituto de Productos Naturales y Agrobiología del CSIC, Avda. Astrofísico Fco. Sánchez, 3, 38206 La Laguna, Spain; dacil@ipna.csic.es

* Correspondence: alicia@ipna.csic.es (A.B.); ivan.romeroest@uaem.mx (I.R.-E.)

Abstract

The synthetic strategy relies on the highly diastereoselective alkylation at the C4 position of *L*-pyroglutamic acid derivatives, followed by a decarboxylation-allylation process that enables the incorporation of diverse substituents, including aromatic substituents, affording *trans*-3,5-disubstituted γ -lactams with excellent diastereoisomeric ratio (dr > 98:2). The resulting γ -lactams were efficiently transformed into a series of α,γ -disubstituted γ -amino acids through hydrogenation and acidic hydrolysis. Furthermore, cross-metathesis reactions with styrene and 1-decene enabled the introduction of structurally diverse lipophilic side chains, furnishing the corresponding γ -amino acids in good overall yields (71–77%) and high diastereoisomeric ratio from >98:2 to 92:8. In addition, *N*-allylation followed by ring-closing metathesis and hydrogenation provided access to a previously unexplored conformationally constrained γ -amino acid. Overall, seven α,γ -disubstituted γ -amino acids, including fluorinated and conformationally restricted derivatives, were synthesized from common intermediates with high stereocontrol. The developed methodology offers a versatile platform for the preparation of structurally diverse and underexplored γ -amino acid building blocks of potential interest in peptide synthesis, medicinal chemistry, and antimicrobial agent development.

Keywords: γ -amino acids; diastereoselective alkylation; decarboxylation-allylation; conformationally constrained; stereoselective synthesis

Academic Editor: Luca D. D'Andrea

Received: 25 May 2026

Revised: 10 June 2026

Accepted: 11 June 2026

Published: 14 June 2026

Copyright: © 2026 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the [Creative Commons Attribution \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) license.

1. Introduction

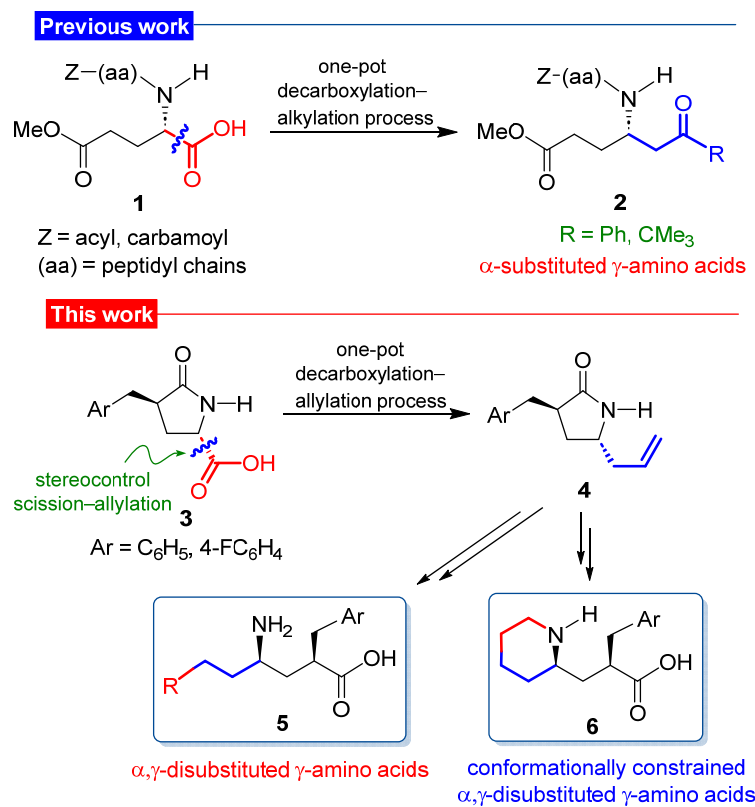
γ -Amino acid derivatives constitute important structural motifs in organic chemistry and have drawn much attention in drug discovery [1,2]. Among them, γ -aminobutyric acid (GABA), the simplest representative of this class, is a non-proteinogenic amino acid that functions as the principal inhibitory neurotransmitter in the mammalian central nervous system (CNS). Over the past decades, numerous chiral substituted γ -amino acids have been synthesized [3,4] and commercialized, such as (*S*)-pregabalin [5,6] (Lyrica®), (*S*)-vigabatrin [7,8] (Sabril®), (*R*)-baclofen [9,10] (Lioresal®) and gabapentin [11,12] (Neurontin®). Additionally, γ -amino acid derivatives represent attractive building blocks in the

synthesis of peptides [13–15] and foldamers [16–21]. In this context, α,γ -disubstituted γ -amino acids represent a relatively underexplored class of amino acid derivatives [22–26].

These structural motifs are present in a variety of biologically active compounds, including inhibitors of neuronal GABA uptake [27,28] and of the human peptide transporter *hPepT1* [29], as well as derivatives of natural peptide tubulysin [30–36] which act as inhibitors of cancer cell proliferation. They are also incorporated into peptides exhibiting sub-micromolar affinities for human somatostatin receptors [37] and in short hybrid peptides displaying significant antimicrobial activity [38]. Furthermore, the conformationally constrained α,γ -disubstituted γ -amino acids have proven valuable in conformational studies, owing to their ability to modulate backbone geometry and secondary structure [39].

On the other hand, the introduction of a fluorine atom offers numerous advantages in medicinal chemistry. In many cases, fluorination improves physicochemical properties [40], enhances drug–receptor interactions [41], and restricts biotransformation, thereby reducing the formation of potentially toxic metabolites [42]. Therefore, the development of efficient synthetic methods for accessing fluorinated α,γ -disubstituted γ -amino acids remains highly desirable.

In our previous work, we demonstrated that glutamic acid residues **1** are versatile intermediate “customizable units” for the synthesis of structurally diverse γ -amino acids embedded within peptide backbone **2**. This strategy relies on a one-pot decarboxylation–alkylation process [43–46] of orthogonally protected glutamic derivatives **1**, which affords the formation of hybrid α,γ -peptides **2** in good overall yields (Scheme 1) [47]. Despite these advances, many of the reported approaches for the synthesis of α,γ -disubstituted γ -amino acids remain limited by lengthy synthetic sequences, poor stereochemical control, and the requirement for expensive or scarcely available catalysts [22–26].



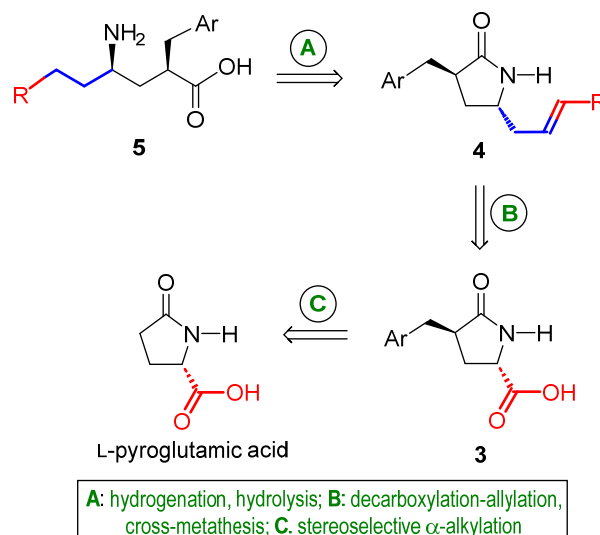
Scheme 1. Previous work and current approach toward the synthesis of γ -amino acids.

Herein, we report a novel and stereoselective approach for the synthesis of acyclic and conformationally restricted α,γ -disubstituted γ -amino acids **5** and **6** from α,γ -

disubstituted γ -lactam **4**, easily obtained through a stereocontrolled decarboxylation-allylation process (Scheme 1). Unlike previous methodologies, this strategy enables the preparation of both acyclic and conformationally constrained γ -amino acids from a common intermediate derived from pyroglutamic acid **3**, a readily available chiral starting material. Additionally, the approach allows the introduction of side chains with diverse steric and electronic properties, including fluorinated substituents, while maintaining high levels of stereocontrol. These features make the methodology particularly attractive for the preparation of underexplored γ -amino acid building blocks with potential applications in peptide design and medicinal chemistry.

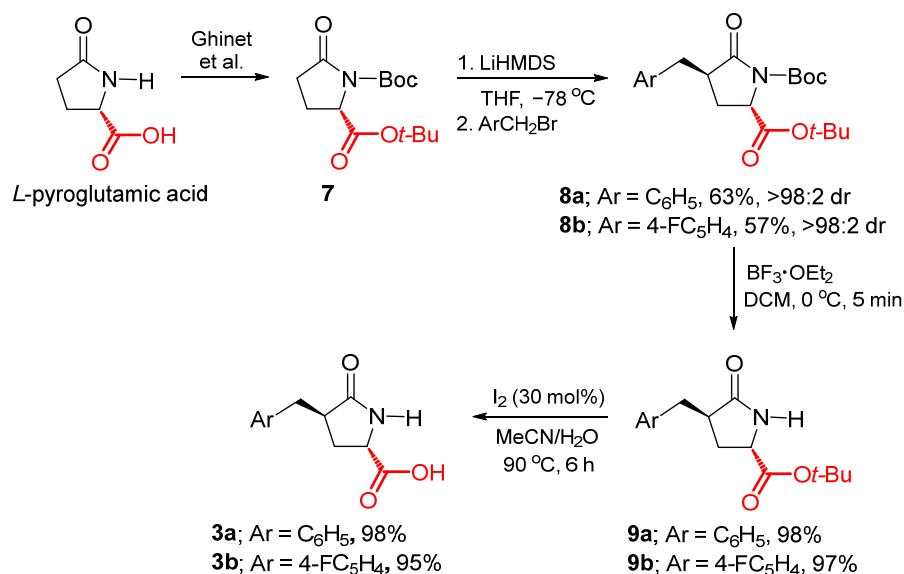
2. Results and Discussion

For the synthesis of our target α,γ -disubstituted γ -amino acid **5**, the α,γ -disubstituted γ -lactam **4** was proposed as a key intermediate, which can be obtained from 4-substituted pyroglutamic acid **3** through a stereocontrolled decarboxylation-allylation process followed by a cross-metathesis coupling. Additionally, 4-substituted pyroglutamic acid **3** can be prepared by stereoselective alkylation of appropriately protected *L*-pyroglutamic acid (Scheme 2).



Scheme 2. Retrosynthetic strategy for the synthesis of α,γ -disubstituted γ -amino acids **5**.

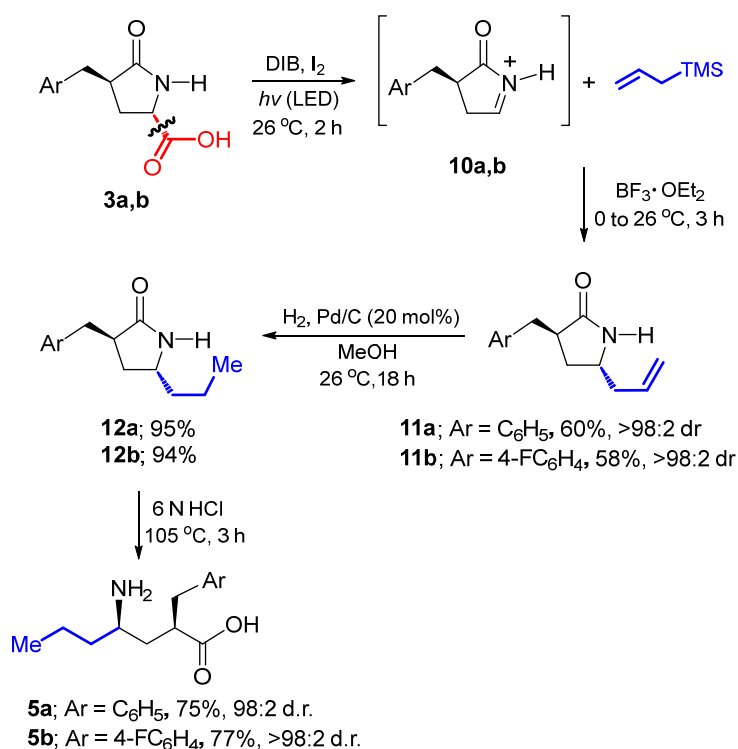
Based on the proposed retrosynthetic analysis, we initiated the synthesis of our target molecules by focusing on the preparation of the chiral α,γ -disubstituted γ -lactam **4**. Following the procedure reported by Ghinet et al. [48], *L*-pyroglutamic acid was first converted into *tert*-butyl ester **16** and subsequently transformed into *N*-Boc *tert*-butyl pyroglutamate **7**, which reacted with lithium hexamethyldisilazide (LiHMDS) in THF at -78°C , followed by the treatment with benzyl bromide, obtaining the (2*S*,4*R*)-*tert*-butyl *N*-Boc 4-benzylpyroglutamate **8a** in 63% yield and excellent diastereoselectivity (dr > 98:2) [49,50]. (Scheme 3).



Scheme 3. Synthesis of pyroglutamic acid derivatives **3a** and **b**.

Similarly, the alkylation reaction of **7** with 4-fluorobenzyl bromide produced the 4-substituted pyroglutamate **8b** in 57% yield and excellent diastereoselectivity (dr > 98:2) [51]. In the next step, *N*-Boc 4-substituted pyroglutamates **8a** and **b** were reacted with boron trifluoride ethyl etherate in dry dichloromethane at room temperature for 5 min [52], obtaining the corresponding (2*S*,4*R*)-*tert*-butyl 4-substituted pyroglutamates **9a** and **b** in 98 and 97% yield, respectively. Finally, treatment of **9a** and **b** with 30 mol% iodine in a MeCN/H₂O mixture at 90 °C [53], provided the corresponding 4-substituted pyroglutamic acid derivatives **3a** and **b** in 98% and 95% yield, respectively (Scheme 3).

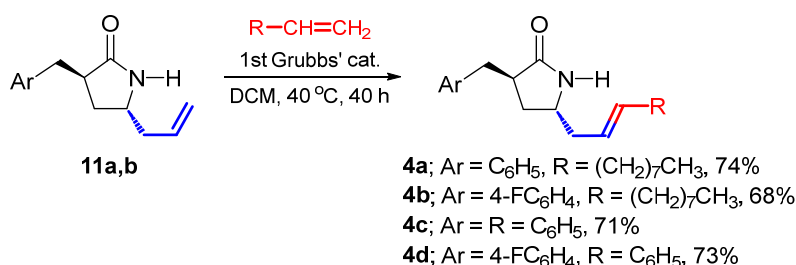
Once 3-substituted pyroglutamic acid derivatives **3a** and **b** had been obtained, the decarboxylation-allylation process was investigated based on our previous work [54]. Initially, 4-substituted pyroglutamic acid derivatives **3a** and **b** were treated with (diacetoxyiodo)benzene (DIB) and iodine under white LED light irradiation (30 W) in dichloromethane, affording the corresponding acyliminium ion intermediates **10a** and **b**. Without further purification, these intermediates were subsequently reacted with allyltrimethylsilane and BF₃·OEt₂ at 0 to 26 °C, to furnish the corresponding 3,5-disubstituted γ -lactams **11a** and **b** in 60% and 58% yield, respectively, with a 98:2 diastereomeric ratio as determined by ¹H NMR analysis of the crude reaction mixtures. The (*R,R*) configuration of **11a** and **b** was assigned based on NOE correlations between the protons at C2 and C4 (see the Supplementary Materials). Subsequently, catalytic hydrogenation of the double bond in 3,5-disubstituted γ -lactams **11a** and **b** under a hydrogen atmosphere in the presence of Pd/C (20 mol%) afforded the corresponding 3,5-disubstituted γ -lactams **12a** and **b** in 95% and 94% yield, respectively. Finally, acidic hydrolysis of **12a** and **b** with 6 N HCl at 105 °C furnished the desired α,γ -disubstituted γ -amino acids **5a** and **b** as their hydrochloride salts in 75% and 77%, respectively, with excellent diastereoisomeric ratios (dr = 98:2 and >98:2) (Scheme 4).



Scheme 4. Synthesis of acyclic α,γ -disubstituted γ -amino acids **5a** and **b**.

It is well known that short γ -peptides bearing an appropriate balance of lipophilic side chains and cationic residues display significant antimicrobial and antibiofilm properties [38,55,56]. In this context, the synthesis of γ -amino acids with lipophilic side chains represents an attractive strategy for the development of new antimicrobial agents.

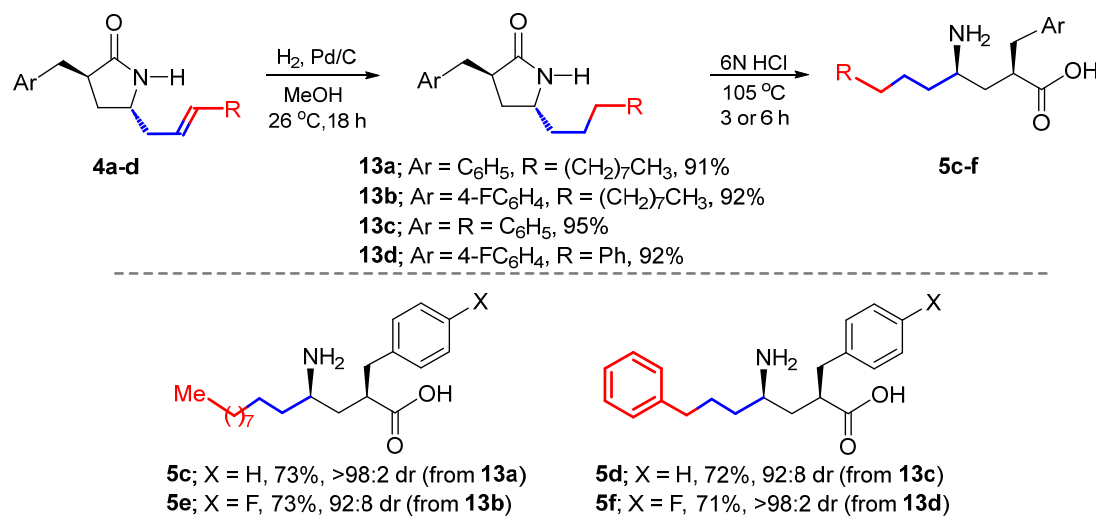
With this in mind, we sought to evaluate the versatility of the allyl group in the 3,5-disubstituted γ -lactams **11a** and **b** for elongation of the lipophilic chain through a cross-coupling metathesis reaction. Thus, 3,5-disubstituted γ -lactam **11a** was subjected to cross-metathesis with 1-decene in the presence of first-generation Grubbs' catalyst in dichloromethane at 40 °C, affording the corresponding 3,5-disubstituted γ -lactam **4a** in 74% yield. Under identical reaction conditions, precursor **11b** reacted with 1-decene to furnish the lactam **4b** in 68% yield. Additionally, the reaction of 3,5-disubstituted γ -lactams **11a** and **b** with styrene under the same cross-metathesis conditions afforded the corresponding 3,5-disubstituted γ -lactam **4c** and **d** in 71% and 73% yield, respectively (Scheme 5).



Scheme 5. Cross-metathesis functionalization of 3,5-disubstituted γ -lactams **11a** and **b**.

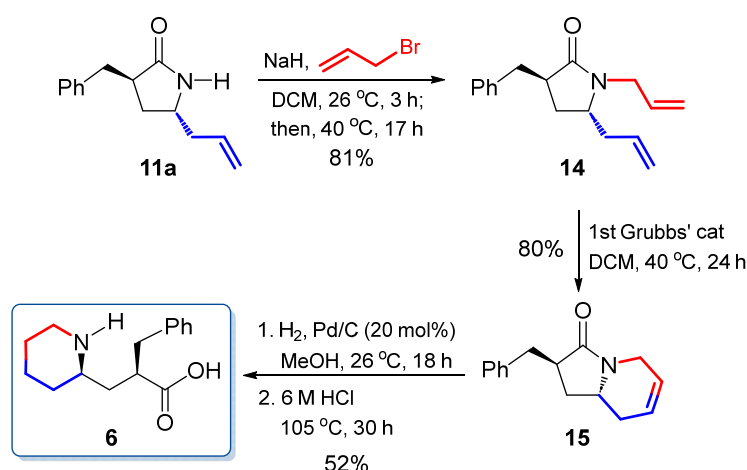
Once lactams **4a–d** had been obtained, the next step involved the catalytic hydrogenation of the C=C bond under hydrogen atmosphere using Pd/C (20 mol%) in methanol at 26 °C, giving the corresponding 3,5-disubstituted γ -lactams **13a–d** in 91–95% yield. Finally, acidic hydrolysis of lactams **13a–d** with 6 N HCl at 105 °C furnished the target α,γ -

disubstituted γ -amino acids **5c–f** as their hydrochloride salts in good yields 71–73% yield and with high diastereomeric ratios ranging from >98:2 to 92:8 (Scheme 6).



Scheme 6. Synthesis of acyclic α,γ -disubstituted γ -amino acids **5c–f**.

In view of the significant role that conformationally restricted scaffolds play in drug discovery [57–59], this methodology could provide a versatile and strategically useful approach for the synthesis of structurally constrained γ -amino acids with potential pharmaceutical relevance. In this context, 3,5-disubstituted γ -lactam **11a** was treated with sodium hydride (NaH), followed by allyl bromide addition, to afford *N*-allyl 3,5-disubstituted γ -lactam **14** in 81% yield. Subsequent ring-closing metathesis (RCM) reaction [54] using first-generation Grubbs' catalyst in dichloromethane at 40 °C, followed by the catalytic hydrogenation of the C=C bond under a hydrogen atmosphere using Pd/C (20 mol%) in methanol at 26 °C, furnished the bicyclic compound **15** in 80% yield. Finally, hydrolysis of the amide functionality in **15** with 6 N HCl afforded the conformationally constrained α,γ -disubstituted γ -amino acid **6** in 52% yield (Scheme 7).



Scheme 7. Synthesis of conformationally restricted α,γ -disubstituted γ -amino acid **6**.

Altogether, this methodology enables the generation of structurally diverse α,γ -disubstituted γ -amino acids from common precursors. Given the relevance of these scaffolds in peptide and medicinal chemistry, the present approach provides a valuable and modular platform for the preparation of acyclic and conformationally restricted α,γ -

disubstituted γ -amino acids as building blocks with tunable structural and physicochemical properties.

3. Materials and Methods

All reagents and solvents were purchased from commercial suppliers and employed without additional purification. First-generation Grubbs' catalyst was purchased from Sigma-Aldrich (Saint Louis, MO, USA) and handled under an argon atmosphere. Column chromatography was carried out using silica gel (Silica Flash 60[®], 230–400 mesh, Quebec City, QC, Canada). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on silica gel 60 F₂₅₄ plates (Merck, Boston, MA, USA), and spots were detected under UV irradiation or by staining with ninhydrin or potassium permanganate solutions. Melting points were measured on a Fisher-Johns melting point apparatus and are reported without correction. Elemental compositions (C, H, and N) were determined using Thermo Scientific FLASH 2000 (Waltham, MA, USA), with experimental values differing by no more than $\pm 0.4\%$ from the theoretical values. NMR spectra (¹H and ¹³C) were acquired in CDCl₃ or CD₃OD on Bruker (Billerica, MA, USA) AVANCE III HD (500.13 MHz) and JEOL (Peabody, MA, USA, 600 MHz) spectrometers. Tetramethylsilane (TMS) was used as the internal standard. Chemical shifts (δ) are reported in ppm, while coupling constants (*J*) are given in Hz. *tert*-Butyl (S)-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate (**16**) [48].

A solution of *L*-pyroglutamic acid (1.03 g, 8.0 mmol) in DCM (25 mL) was placed in a 100 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar and cooled to 0 °C in an ice bath. Triethylamine (4.0 mL, 28.8 mmol) was added dropwise under stirring. Subsequently, ZnBr₂ (4.50 g, 20.0 mmol) was added portionwise, followed by the slow addition of *tert*-butyl bromide (2.7 mL, 24.0 mmol). The resulting reaction mixture was allowed to warm to 40 °C and stirred for 15 h. After this period, the solvent was removed under reduced pressure. The resulting crude solid was washed with EtOAc (3 $\times$ 15 mL). The combined organic layers were washed with H₂O (9 $\times$ 25 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The residue was dried under high vacuum without further purification to afford compound **16** (1.00 g, 67%) as a white crystalline solid; m.p. 102–103 °C; [α]_D²⁰ = +7.0° (c 1.0, MeOH).

Di-*tert*-butyl (S)-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylate (**7**) [50].

A solution of *tert*-butyl ester **16** (0.69 g, 3.7 mmol) in MeCN (5 mL) was placed in a 50 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar. Di-*tert*-butyl dicarbonate (1.07 g, 4.9 mmol) and DMAP (0.37 g, 3.0 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at 26 °C for 48 h. After this period, the solvent was removed under reduced pressure. The resulting crude product was purified by flash column chromatography using DCM:MeOH (95:05) as the eluent to afford compound **17** (0.76 g, 72%) as a white crystalline solid; m.p. 51–53 °C; [α]_D²⁰ = −36.9° (c 1.0, CHCl₃).

Di-*tert*-butyl (2S)-4-benzyl-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylate (**8a**) [49,50].

A solution of di-*tert*-butyl (S)-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylate **17** (1.00 g, 3.5 mmol) in dry THF (50 mL) was placed in a 100 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar and cooled to −70 °C. Lithium bis(trimethylsilyl)amide (LiHMDS) (3.7 mL, 3.7 mmol) was added dropwise and stirred for 1 h. After this period, benzyl bromide (0.4 mL, 3.7 mmol) was then added slowly, and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 2 h. After completion, the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was treated with 10% solution of NH₄Cl (3 mL) and brine (10 mL). The resulting mixture was extracted with DCM (3 $\times$ 15 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product was purified by flash column chromatography using Hexane:EtOAc (80:20) as eluent to afford compound **8a** (0.83 g, 63%) as a white crystalline solid; m.p. 124–125 °C; [α]_D²⁰ = −49.1° (c 0.9, CHCl₃).

Di-*tert*-butyl (2*S*)-4-(4-fluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylate (**8b**) [51].

A solution of di-*tert*-butyl (5*S*)-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylate **17** (1.00 g, 3.5 mmol) in dry THF (50 mL) was placed in a 100 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar and cooled to -70°C . LiHMDS (3.7 mL, 3.7 mmol) was added dropwise and stirred for 1 h. After this time, 4-fluorobenzyl bromide (0.5 mL, 3.7 mmol) was then added slowly, and the reaction mixture was stirred at the same temperature for 2 h. After this period, the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was treated with 10% solution of NH_4Cl (3 mL) and brine (10 mL). The resulting mixture was extracted with DCM (3×15 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product was purified by flash column chromatography using Hexane:EtOAc (80:20) as the eluent to afford compound **8b** (0.78 g, 57%) as a white crystalline solid; m.p. $101\text{--}102^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -48.0^{\circ}$ (c 0.9, CHCl_3).

tert-Butyl (2*S*,4*R*)-4-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate (**9a**).

A solution of di-*tert*-butyl (2*S*)-4-benzyl-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylate **8a** (1.17 g, 3.1 mmol) in dry DCM (1.5 mL) was placed in a 25 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar and cooled to 0°C in an ice bath. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.4 mL, 3.1 mmol) was added dropwise and stirred for 5 min. After this period, the reaction mixture was treated with a saturated solution of NaHCO_3 (1.5 mL) and stirred for 15 min. The resulting mixture was extracted with DCM (3×15 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product was purified by flash column chromatography using Hexane:EtOAc (50:50) as eluent to afford compound **9a** (0.84 g, 98%) as a white crystalline solid; m.p. $67\text{--}69^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.6^{\circ}$ (c 1.0, CHCl_3). Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: C, 69.79; H, 7.69; N, 5.09. Found: C, 69.86; H, 7.71; N, 5.07. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H, CCH_3), 2.13 (ddd, $J = 13.4, 8.9, 8.0$ Hz, 1H, 3- H_a), 2.22 (ddd, $J = 13.4, 8.8, 3.8$ Hz, 1H, 3- H_b), 2.70 (dd, $J = 13.6, 9.3$ Hz, 1H, CH_aPh), 2.78 (tdd, $J = 8.7, 8.7, 8.0, 4.0$ Hz, 1H, 4-H), 3.18 (dd, $J = 13.7, 3.9$ Hz, 1H, CH_bPh), 3.88 (ddd, $J = 9.0, 3.8, 0.9$ Hz, 1H, CHN), 6.10 (br s, 1H, NH), 7.19–7.25 (m, 3H, *o*-Ar + *p*-Ar), 7.30 (dd, $J = 7.5, 6.9$ Hz, 2H, *m*-Ar). ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 28.1 ($3 \times \text{CH}_3$, CCH_3), 30.5 (CH_2 , 3-C), 36.7 (CH_2 , CH_2Ph), 41.6 (CH, 4-C), 54.4 (CH, 2-C), 82.5 (C, CCH_3), 126.7 (CH, $\text{CH}_{p\text{-arom}}$), 128.7 ($2 \times \text{CH}$, *o*-Ar), 129.2 ($2 \times \text{CH}$, *m*-Ar), 138.9 (C, Ar), 171.3 (C=O), 179.0 (C=O).

tert-Butyl (2*S*,4*R*)-4-(4-fluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate (**9b**).

A solution of di-*tert*-butyl (2*S*)-4-(4-fluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylate **8b** (1.03 g, 2.6 mmol) in dry DCM (1.5 mL) was placed in a 25 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar and cooled to 0°C in an ice bath. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.3 mL, 2.6 mmol) was added dropwise and stirred for 5 min. After this period, the reaction mixture was treated with a saturated solution of NaHCO_3 (1.5 mL) and stirred for 15 min. The resulting mixture was extracted with DCM (3×15 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product was purified by flash column chromatography using Hexane:EtOAc (50:50) as eluent to afford compound **9b** (0.75 g, 97%) as a white solid; m.p. $79\text{--}81^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.1^{\circ}$ (c 1.0, CHCl_3). Anal. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{FNO}_3$: C, 65.51; H, 6.87; N, 4.78. Found: C, 65.66; H, 6.89; N, 4.76. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H, CCH_3), 2.06–2.14 (m, 1H, 3- H_a), 2.18–2.26 (m, 1H, 3- H_a), 2.68–2.77 (m, 2H, CH_aPh + 4-H), 3.08–3.13 (m, 1H, CH_bPh), 3.86 (ddd, $J = 9.0, 3.7, 0.8$ Hz, 1H, CHN), 6.06 (br s, 1H, NH), 6.98 (ddd, $J = 8.9, 8.8, 2.2$ Hz, 2H, *m*-Ar), 7.17 (ddd, $J = 8.8, 5.5, 2.9$ Hz, 2H, *o*-Ar). ^{13}C NMR (125.7 MHz, CDCl_3) δ 28.1 ($3 \times \text{CH}_3$, CCH_3), 30.3 (CH_2 , 3-C), 35.8 (CH_2 , CH_2Ph), 41.5 (CH, 4-C), 54.3 (CH, 2-C), 82.6 (C, CCH_3), 115.5 ($2 \times \text{CH}$, $d, J = 21.7$ Hz, *m*-Ar), 130.7 ($2 \times \text{CH}$, *o*-Ar), 134.4 (C, Ar), 161.8 (C, $d, J = 245$ Hz, CF), 171.2 (C=O), 178.7 (C=O).

(2*S*,4*R*)-4-Benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxylic acid (**3a**).

A solution of *tert*-butyl (2*S*,4*R*)-4-benzyl-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate **9a** (0.83 g, 3.0 mmol) in MeCN (8.0 mL) was placed in a 25 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar. The resulting mixture was treated with H₂O (40 µL) and iodine (0.23 g, 0.9 mmol). The resulting reaction mixture was allowed to warm to 90 °C and stirred for 6 h. After this period, DCM (5 mL) was added and washed with 10% solution of Na₂S₂O₃ (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product was purified by flash column chromatography using DCM:MeOH (90:10) as the eluent to afford compound **3a** (0.65 g, 98%) as a white solid; m.p. 146–148 °C; [α]_D²⁰ = −5.4° (*c* 1.0, MeOH). Anal. Calcd for C₁₂H₁₃NO₃: C, 65.74; H, 5.98; N, 6.39. Found: C, 65.57; H, 6.00; N, 6.41. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2.10–2.22 (m, 2H, 3-H₂), 2.67 (dd, *J* = 13.6, 9.2 Hz, 1H, CH_aPh), 2.77 (tdd, *J* = 8.9, 8.7, 8.7, 4.1 Hz, 1H, 4-H), 3.09 (dd, *J* = 13.6, 4.1 Hz, 1H, CH_bPh), 3.96 (dd, *J* = 8.7, 4.0 Hz, 1H, 2-H), 7.18–7.24 (m, 3H, *o*-Ar + *p*-Ar), 7.28 (dd, *J* = 7.5, 6.9 Hz, 2H, *m*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CD₃OD) δ 31.9 (CH₂, 3-C), 37.3 (CH₂, CH₂Ph), 43.3 (CH, 4-C), 55.4 (CH, 2-C), 127.5 (CH, *p*-Ar), 129.6 (2 × CH, *o*-Ar), 130.1 (2 × CH, *m*-Ar), 140.2 (C, Ar), 176.5 (C=O), 181.7 (C=O).

(2*S*,4*R*)-4-(4-Fluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxylic acid (**3b**).

A solution of *tert*-butyl (2*S*,4*R*)-4-(4-fluorobenzyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate **9b** (0.76 g, 2.6 mmol) in MeCN (8.0 mL) was placed in a 25 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar. The resulting mixture was treated with H₂O (40 µL) and iodine (0.20 g, 0.8 mmol). The resulting reaction mixture was allowed to warm to 90 °C and stirred for 6 h. After this period, DCM (5 mL) was added and washed with 10% solution of Na₂S₂O₃ (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product was purified by flash column chromatography using DCM:MeOH (90:10) as the eluent to afford compound **3b** (0.58 g, 95%) as a white solid; m.p. 129–131 °C; [α]_D²⁰ = −5.0° (*c* 1.0, MeOH). Anal. Calcd for C₁₂H₁₂FN₂O₃: C, 60.76; H, 5.10; N, 5.90. Found: C, 60.74; H, 5.11; N, 5.88. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 2.15–2.19 (m, 2H, 3-H₂), 2.69 (dd, *J* = 13.6, 9.0 Hz, 1H, CH_aPh), 2.76 (tdd, *J* = 8.7, 8.6, 8.6, 4.1 Hz, 1H, 4-H), 3.07 (dd, *J* = 13.6, 4.1 Hz, 1H, CH_bPh), 4.00 (dd, *J* = 6.8, 5.7 Hz, 1H, 2-H), 7.01 (ddd, *J* = 8.9, 8.8, 3.1 Hz, 2H, *m*-Ar), 7.23 (ddd, *J* = 8.8, 5.4, 3.1 Hz, 2H, *o*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CD₃OD) δ 31.6 (CH₂, 3-C), 36.4 (CH₂, CH₂Ph), 43.1 (CH, 4-C), 55.0 (CH, 2-C), 116.1 (2 × CH, *d*, *J* = 22.6 Hz, *m*-Ar), 131.8 (2 × CH, *d*, *J* = 7.5 Hz, *o*-Ar), 136.1 (C, Ar), 163.1 (C, *d*, *J* = 242.6 Hz, CF), 175.8 (C=O), 181.5 (C=O).

General procedure A: Decarboxylation-allylation.

A solution of the corresponding carboxylic acid **3a** or **3b** (1.0 equiv) in dry DCM was placed in a 25 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar. The reaction mixture was treated with (diacetoxyiodo)benzene (DIB) (0.7 equiv) and iodine (0.2 equiv). The reaction mixture was stirred at 26 °C for 3 h under irradiation with white LED light (30 W). After this period, the reaction mixture was cooled to 0 °C in an ice bath. Allyltrimethylsilane (2.5 equiv) was added dropwise, followed by the treatment of BF₃·OEt₂ (1 equiv). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 3 h. The resulting mixture was then washed with 10% aqueous Na₂S₂O₃ (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography to afford the corresponding product.

(3*R*,5*R*)-5-Allyl-3-benzylpyrrolidin-2-one (**11a**).

According to General procedure A: A solution of the acid **3a** (0.11 g, 0.5 mmol) in DCM (10.0 mL) was treated with DIB (0.11 g, 0.35 mmol), iodine (0.025 g, 0.1 mmol), allyltrimethylsilane (0.2 mL, 1.25 mmol) and BF₃·OEt₂ (0.1 mL, 0.5 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography using EtOAc:Hexane (70:30) as eluent to afford lactam **11a** (0.065 g, 60%) as a white solid; m.p. 92–93 °C; [α]_D²⁰ = −28.4° (*c* 1.0,

CHCl₃). Anal. Calcd for C₁₄H₁₇NO; C, 78.10; H, 7.96; N, 6.51. Found: C, 77.97; H, 7.93; N, 6.52. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.83 (ddd, *J* = 13.2, 8.9, 4.2 Hz, 1H, 4-H_a), 1.95 (ddd, *J* = 13.2, 7.9, 7.0 Hz, 1H, 4-H_b), 2.10–2.25 (m, 2H, 1'-H₂), 2.66 (dd, *J* = 13.6, 9.8 Hz, 1H, CH_aPh), 2.72–2.79 (m, 1H, 3-H), 3.17 (dd, *J* = 13.6, 4.0 Hz, 1H, CH_bPh), 3.45–3.51 (m, 1H, 5-H), 5.05–5.11 (m, 2H, 3'-H₂), 5.66–5.70 (m, 1H, 2'-H), 6.13 (br s, 1H, NH), 7.20–7.23 (m, 1H, *p*-Ar), 7.21 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H, *o*-Ar), 7.29 (ddd, *J* = 7.3, 7.0, 1.6 Hz, 2H, *m*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 32.0 (CH₂, 4-C), 37.0 (CH₂, CH₂Ph), 41.0 (CH₂, 1'-C), 42.3 (CH, 3-C), 51.7 (CH, 5-C), 118.6 (CH₂, 3'-C), 126.5 (CH, *p*-Ar), 128.6 (2 × CH, *o*-Ar), 129.2 (2 × CH, *m*-Ar), 133.7 (CH, 2'-C), 139.4 (C, Ar), 179.1 (C=O).

(3*R*,5*R*)-5-Allyl-3-(4-fluorobenzyl)pyrrolidin-2-one (**11b**).

According to General procedure A: A solution of the acid **3b** (0.047 g, 0.2 mmol) in DCM (4.0 mL) was treated with DIB (0.045 g, 0.14 mmol), iodine (0.010 g, 0.04 mmol), allyltrimethylsilane (0.08 mL, 0.5 mmol) and BF₃·OEt₂ (0.02 mL, 0.2 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography using EtOAc:Hexane (70:30) as eluent to afford lactam **11b** (0.027 g, 58%) as a colorless oil; [α]_D²⁰ = −23.2° (*c* 1.0, CHCl₃). Anal. Calcd for C₁₄H₁₆FNO; C, 72.08; H, 6.91; N, 6.00. Found: C, 72.15; H, 6.89; N, 5.99. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.83 (ddd, *J* = 13.0, 8.7, 4.0 Hz, 1H, 4-H_a), 1.97 (ddd, *J* = 13.1, 8.0, 7.0 Hz, 1H, 4-H_b), 2.10–2.25 (m, 2H, CH₂CH), 2.68–2.73 (m, 2H, CH_aPh + 3-H), 3.10 (dd, *J* = 13.1, 3.5 Hz, 1H, CH_bPh), 3.46 (m, 1H, 5-H), 5.08–5.14 (m, 2H, 3'-H₂), 5.64–5.74 (m, 1H, 2'-H), 5.98 (br, 1H, NH), 6.97 (ddd, *J* = 8.7, 8.7, 3.1 Hz, 2H, *m*-Ar), 7.16 (ddd, *J* = 8.8, 5.4, 3.1 Hz, 2H, *o*-Ar), ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 31.8 (CH₂, 4-C), 36.1 (CH₂, CH₂Ph), 41.1 (CH₂, 1'-C), 42.2 (CH, 3-C), 51.6 (CH, 5-C), 115.4 (2 × CH, *d*, *J* = 20.1 Hz, *m*-Ar), 118.7 (CH₂, 3'-C), 130.6 (2 × CH, *d*, *J* = 8.8 Hz, *o*-Ar), 133.7 (CH, 2'-C), 134.9 (C, Ar), 161.8 (C, *d*, *J* = 243.9 Hz, CF), 178.7 (C=O).

General procedure B: Olefin metathesis.

A solution of allyl derivatives **11a** or **11b** (1 equiv) in dry DCM was placed in a 25 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar. The corresponding alkene (3 equiv) was added, followed by the addition of 1st generation Grubbs' catalyst (0.1 equiv). The reaction mixture was heated to 40 °C and stirred for 40 h. After this period, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography using EtOAc:Hexane (70:30) to afford the corresponding product.

(3*R*,5*R*)-3-Benzyl-5-((*E*)-undec-2-en-1-yl)pyrrolidin-2-one (**4a**).

According to General Procedure B: A solution of **11a** (0.35 g, 0.16 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) was treated with 1-decene (0.10 mL, 0.48 mmol) and Grubbs catalyst (0.013 g, 0.016 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography using EtOAc:Hexane (70:30) as eluent to afford compound **4a** (0.039 g, 74%) as a dark yellow oil; [α]_D²⁰ = −6.4° (*c* 0.5, CHCl₃). Anal. Calcd for C₂₂H₃₃NO; C, 80.68; H, 10.16; N, 4.28. Found: C, 80.55; H, 10.19; N, 4.27. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.25 (m, 12H, (CH₂)₆), 1.81 (ddd, *J* = 13.1, 8.9, 4.0 Hz, 1H, 1'-H_a), 1.90–2.10 (m, 3H, 1'-H_b +, 4'-H₂), 2.05 (m, 1H, 4-H_a), 2.12 (m, 1H, 4-H_b), 2.65 (dd, *J* = 13.6, 9.9 Hz, 1H, CH_aPh), 2.70–2.79 (m, 1H, 3-H), 3.19 (dd, *J* = 13.6, 3.7 Hz, 1H, CH_bPh), 3.39–3.46 (m, 1H, 5-H), 5.27 (ddd, *J* = 15.4, 7.9, 6.3 Hz, 1H, 2'-H or 3'-H), 5.45–5.53 (m, 1H, 2'-H or 3'-H), 5.86 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, NH), 7.19–7.23 (m, 1H, *p*-Ar), 7.21 (dd, *J* = 6.5, 1.8 Hz, 2H, *o*-Ar), 7.29 (ddd, *J* = 7.7, 7.2, 1.1 Hz, 2H, *m*-Ar), ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 14.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 29.3 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.7 (CH₂), 32.0 (CH₂), 32.7 (CH₂), 37.0 (CH₂, CH₂Ph), 39.9 (CH₂, 4-C), 42.3 (CH, 3-C), 52.1 (CH, 5-C), 124.1 (CH, 2'-C or 3'-C), 124.8 (CH, 2'-C or 3'-C), 126.5 (CH, *p*-Ar), 128.6 (2 × CH, *o*-Ar), 129.2 (2 × CH, *m*-Ar), 139.5 (C, Ar), 178.9 (C=O).

(3*R*,5*R*)-3-Benzyl-5-cinnamylpyrrolidin-2-one (**4b**).

According to General Procedure B: A solution of **11b** (0.040 g, 0.19 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) was treated with styrene (0.06 mL, 0.56 mmol) and Grubbs catalyst (0.015 g, 0.019 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography using

EtOAc:Hexane (70:30) as eluent to afford compound **4b** (0.037 g, 68%) as a brown solid; m.p. 91–93 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -28.1^\circ$ (c 0.2, CHCl₃). Anal. Calcd for C₂₂H₃₂FNO; C, 76.48; H, 9.34; N, 4.05. Found: C, 76.45; H, 9.35; N, 4.06. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.88 (ddd, *J* = 13.1, 8.9, 4.0 Hz, 1H, 1'-H_a), 2.03 (dt, *J* = 13.1, 7.9 Hz, 1H, 1'-H_b), 2.27–2.39 (m, 2H, 4'-H₂), 2.67 (dd, *J* = 13.6, 9.8 Hz, 1H, CH_aPh), 2.74–2.81 (m, 1H, 3-H), 3.18 (dd, *J* = 13.6, 4.0 Hz, 1H, CH_bPh), 3.56 (m, 1H, 5-H), 6.08 (ddd, *J* = 15.8, 7.9, 6.7 Hz, 1H, 2'-H), 6.31 (br s, 1H, NH), 6.44 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, 3'-H), 7.16–7.24 (m, 4H, Ar), 7.27–7.35 (m, 6H, Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 32.0 (CH₂, 1'-C), 37.0 (CH₂, CH₂Ph), 40.3 (CH₂, 4-C), 42.2 (CH, 3-C), 52.1 (CH, 5-C), 125.1 (CH, 2'-C), 126.3 (2 × CH, *m*-Ar), 126.5 (CH, *p*-Ar), 127.6 (2 × CH, *o*-Ar), 128.6 (CH, *p*-Ar), 128.7 (2 × CH, *o*-Ar), 129.2 (2 × CH, *m*-Ar), 133.6 (CH, 3'-C), 137.0 (C, Ar), 139.4 (C, Ar), 179.1 (C=O).

(3*R*,5*R*)-3-(4-Fluorobenzyl)-5-((*E*)-undec-2-en-1-yl)pyrrolidin-2-one (**4c**).

According to General Procedure B: A solution of **11a** (0.036 g, 0.16 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) was treated with 1-decene (0.09 mL, 0.48 mmol) and Grubbs catalyst (0.013 g, 0.015 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography using EtOAc:Hexane (70:30) as eluent to afford compound **4c** (0.037 g, 71%) as a light brown oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.4^\circ$ (c 1.0, CHCl₃). Anal. Calcd for C₂₀H₂₁NO; C, 82.44; H, 7.26; N, 4.81. Found: C, 82.66; H, 7.28; N, 4.80. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) A mixture of *Z/E* isomers was observed δ 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.20–1.35 (m, 12H, (CH₂)₆), 1.78–1.84 (m, 1H, 4'-H_a), 1.87–2.24 (m, 5H, 1'-H₂ + 4'-H_b + 4-H₂), 2.60–2.75 (m, 2H, CH_aPh + 3-H), 3.08–3.14 (m, 1H, CH_bPh), 3.37–3.44 (m, 1H, 5-H), 5.22–5.30 (m, 1H, 3'-H), 5.44–5.53 (m, 1H, 2'-H), 5.89 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, NH), 6.97 (ddd, *J* = 8.7, 8.7, 3.3 Hz, 2H, *m*-Ar), 7.15 (ddd, *J* = 8.6, 5.5, 3.1 Hz, 2H, *o*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) A mixture of *Z/E* isomers was observed δ 14.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 27.6 (CH₂), 29.3/29.4 (CH₂), 29.5/29.6 (CH₂), 29.7/29.8 (CH₂), 31.8/32.0 (CH₂), 32.7 (CH₂, 2'-C), 34.4 (CH₂, 1'-C), 36.1 (CH₂, CH₂Ph), 39.9 (CH₂, 4-C), 42.2 (CH, 3-C), 52.1 (CH, 5-C), 115.4 (2 × CH, d, *J* = 21.4 Hz, *m*-Ar), 124.0 (CH, 2'-C), 124.7 (CH, 3'-C), 130.6 (2 × CH, d, *J* = 7.5 Hz, *o*-Ar), 134.1 (C, Ar), 161.8 (C, d, *J* = 245.1 Hz, CF), 178.7 (C=O).

(3*R*,5*R*)-5-Cinnamyl-3-(4-fluorobenzyl)pyrrolidin-2-one (**4d**).

According to General Procedure B: A solution of **11b** (0.38 g, 0.16 mmol) in CH₂Cl₂ (2.0 mL) was treated with styrene (0.06 mL, 0.48 mmol) and Grubbs catalyst (0.013 g, 0.016 mmol). The crude product was purified by flash column chromatography using EtOAc:Hexane (70:30) as eluent to afford compound **4d** (0.36 g, 73%) as a light brown oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15.9^\circ$ (c 0.2, CHCl₃). Anal. Calcd for C₂₀H₂₀FNO; C, 77.64; H, 6.52; N, 4.53. Found: C, 77.82; H, 6.50; N, 4.53. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.89 (ddd, *J* = 12.9, 8.6, 3.9 Hz, 1H, 1'-H_a), 1.99 (dt, *J* = 13.2, 7.5 Hz, 1H, 1'-H_b), 2.27–2.40 (m, 2H, 4-H₂), 2.69 (dd, *J* = 13.5, 9.4 Hz, 1H, CH_aPh), 2.70–2.76 (m, 1H, 3-H), 3.11 (dd, *J* = 13.1, 3.5 Hz, 1H, CH_bPh), 3.50–3.56 (m, 1H, 5-H), 6.08 (ddd, *J* = 15.9, 8.0, 6.6 Hz, 1H, 2'-H), 6.12 (br s, 1H, NH), 6.42 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, 3'-H), 6.97 (ddd, *J* = 8.7, 8.7, 3.3 Hz, 2H, *m*-Ar), 7.16 (ddd, *J* = 8.6, 5.5, 3.1 Hz, 2H, *o*-Ar), 7.23 (ddd, *J* = 6.9, 6.8, 1.8 Hz, 1H, *p*-Ar), 7.31 (m, 4H, *o,m*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 31.9 (CH₂, 1'-C), 36.1 (CH₂, CH₂Ph), 40.4 (CH₂, 4-C), 42.1 (CH, 3-C), 52.0 (CH, 5-C), 115.4 (2 × CH, d, *J* = 21.4 Hz, *m*-Ar), 125.0 (CH, 2'-C), 126.3 (2 × CH, *m*-Ar), 127.7 (CH, *p*-Ar), 128.7 (2 × CH, *o*-Ar), 130.6 (2 × CH, d, *J* = 8.8 Hz, *o*-Ar), 133.8 (CH, 3'-C), 134.9 (C, Ar), 136.9 (C, Ar), 161.8 (C, d, *J* = 243.9 Hz, C-F), 178.7 (C=O).

General Procedure C: Catalytic reduction.

A solution of allyl derivatives **11a** and **b**, **4a–d** or **15** (1.0 equiv) in MeOH was placed in a 25 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar. Pd/C (20% w/w) was added, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 18 h under an atmosphere of hydrogen. After this period, the mixture was filtered through a pad of Celite®, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford the corresponding product. The resulting products **12a** and **b**, **13a–d**, and **18** were used directly in the next step without further purification.

(3*R*,5*R*)-3-Benzyl-5-propylpyrrolidin-2-one (**12a**).

According to General Procedure C: A solution of (3*R*,5*R*)-5-allyl-3-benzylpyrrolidin-2-one **11a** (0.025 g, 0.12 mmol) in MeOH (2.0 mL) was treated with Pd/C (5 mg). The reaction mixture was stirred under the conditions described above to afford compound **12a** (0.024 g, 95%) as a colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -15.5^\circ$ (*c* 0.5, CHCl₃). Anal. Calcd for C₁₄H₁₉NO; C, 77.38; H, 8.81; N, 6.45. Found: C, 77.33; H, 8.83; N, 6.46. ¹H NMR (500 MHz) CDCl₃ δ 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.23–1.32 (m, 2H, 2'-H₂), 1.34–1.40 (m, 1H, 1'-H_a), 1.42–1.46 (m, 1H, 1'-H_b), 1.77 (ddd, *J* = 13.0, 8.9, 4.2 Hz, 1H, 4-H_a), 1.98 (ddd, *J* = 13.0, 7.8, 7.1 Hz, 1H, 4-H_b), 2.64 (dd, *J* = 13.6, 10.0 Hz, 1H, CH_aPh), 2.74 (dddd, *J* = 10.0, 8.8, 7.9, 4.0 Hz, 1H, 3-H), 3.18 (dd, *J* = 13.7, 3.9 Hz, 1H, CH_bPh), 3.38–3.45 (m, 1H, 5-H), 6.30 (br s, 1H, NH), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, *o*-Ar), 7.20–7.24 (m, 1H, *p*-Ar), 7.26–7.32 (m, 2H, *m*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 14.0 (CH₃), 19.3 (CH₂, 2'-C), 32.6 (CH₂, 1'-C), 37.0 (CH₂, CH₂Ph), 38.9 (CH₂, 4-C), 42.2 (CH, 3-C), 52.3 (CH, 5-C), 126.5 (CH, *p*-Ar), 128.6 (2 $\times$ CH, *o*-Ar), 129.2 (2 $\times$ CH, *m*-Ar), 139.6 (C, Ar), 179.2 (C=O).

(3*R*,5*R*)-3-(4-Fluorobenzyl)-5-propylpyrrolidin-2-one (**12b**).

According to General Procedure C: A solution of (3*R*,5*R*)-5-allyl-3-(4-fluorobenzyl)pyrrolidin-2-one **11b** (0.020 g, 0.09 mmol) in MeOH (2.0 mL) was treated with Pd/C (4 mg). The reaction mixture was stirred under the conditions described above to afford compound **12b** (0.019 g, 94%) as a colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23.1^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃). Anal. Calcd for C₁₄H₁₈FNO; C, 71.46; H, 7.71; N, 5.95. Found: C, 71.41; H, 7.74; N, 5.95. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.24–1.34 (m, 2H, 2'-H₂), 1.35–1.50 (m, 2H, 1'-H₂), 1.77 (ddd, *J* = 13.0, 8.7, 4.1 Hz, 1H, 4-H_a), 1.95 (ddd, *J* = 13.1, 7.9, 6.9 Hz, 1H, 4-H_b), 2.65 (dd, *J* = 13.3, 9.5 Hz, 1H, CH_aPh), 2.70 (tdd, *J* = 8.2, 8.2, 6.9, 3.6 Hz, 1H, 3-H), 3.10 (dd, *J* = 13.3, 3.7 Hz, 1H, CH_bPh), 3.39 (m, 1H, 5-H), 6.53 (br s, 1H, NH), 6.97 (ddd, *J* = 8.9, 8.8, 2.0 Hz, 2H, *m*-Ar), 7.15 (ddd, *J* = 8.7, 5.3, 3.2 Hz, 2H, *o*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 14.0 (CH₃), 19.3 (CH₂, 2'-C), 32.4 (CH₂, 1'-C), 36.1 (CH₂, CH₂Ph), 38.9 (CH₂, 4-C), 42.3 (CH, 3-C), 52.3 (CH, 5-C), 115.4 (2 $\times$ CH, d, *J* = 21.4 Hz, *m*-Ar), 130.5 (2 $\times$ CH, d, *J* = 8.8 Hz, *o*-Ar), 135.1 (C, Ar), 161.7 (C, d, *J* = 245.1 Hz, CF), 179.1 (C=O).

(3*R*,5*R*)-3-Benzyl-5-undecylpyrrolidin-2-one (**13a**).

According to General Procedure C: A solution of (3*R*,5*R*)-3-benzyl-5-((*E*)-undec-2-en-1-yl)pyrrolidin-2-one **4a** (0.023 g, 0.07 mmol) in MeOH (2.0 mL) was treated with Pd/C (4 mg). The reaction mixture was stirred under the conditions described above to afford compound **13a** (0.021 g, 91%) as a colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.2^\circ$ (*c* 0.5, CHCl₃). Anal. Calcd for C₂₂H₃₅NO; C, 80.19; H, 10.71; N, 4.25. Found: C, 80.28; H, 10.68; N, 4.24. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.20–1.32 (m, 18H, (CH₂)₉), 1.33–1.49 (m, 2H, 1'-H₂), 1.77 (ddd, *J* = 13.0, 8.8, 4.1 Hz, 1H, 4-H_a), 1.98 (dt, *J* = 13.1, 7.5 Hz, 1H, 4-H_b), 2.65 (dd, *J* = 13.6, 9.9 Hz, 1H, CH_aPh), 2.73 (ddt, *J* = 12.8, 8.9, 4.0 Hz, 1H, 3-H), 3.18 (dd, *J* = 13.6, 4.0 Hz, 1H, CH_bPh), 3.36–3.43 (m, 1H, 5-H), 6.19 (br s, 1H, NH), 7.22 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 2H, *o*-Ar), 7.20–7.25 (m, 1H, *p*-Ar), 7.29 (ddd, *J* = 7.6, 7.5, 2.6 Hz, 2H, *m*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 14.3 (CH₃), 22.8 (CH₂), 26.1 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.57 (CH₂), 29.62 (CH₂), 29.66 (CH₂), 29.73 (CH₂), 32.0 (CH₂), 32.6 (CH₂), 36.8 (CH₂, CH₂Ph), 37.1 (CH₂, 1'-C), 42.2 (CH, 3-C), 52.5 (CH, 5-C), 126.5 (CH, *p*-Ar), 128.6 (2 $\times$ CH, *o*-Ar), 129.2 (2 $\times$ CH, *m*-Ar), 139.6 (C, Ar), 179.1 (C=O).

(3*R*,5*R*)-3-(4-Fluorobenzyl)-5-undecylpyrrolidin-2-one (**13b**).

According to General Procedure C: A solution of (3*R*,5*R*)-3-(4-fluorobenzyl)-5-((*E*)-undec-2-en-1-yl)pyrrolidin-2-one **4b** (0.027 g, 0.08 mmol) in MeOH (2.0 mL) was treated with Pd/C (5 mg). The reaction mixture was stirred under the conditions described above to afford compound **13b** (0.025 g, 92%) as a yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.0^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃). Anal. Calcd for C₂₂H₃₄FNO; C, 76.04; H, 9.86; N, 4.03. Found: C, 76.17; H, 9.84; N, 4.04. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 1.20–1.29 (m, 18H, (CH₂)₉), 1.34–1.48 (m, 2H, 1'-H₂), 1.78 (ddd, *J* = 12.8, 8.5, 4.0 Hz, 1H, 4-H_a), 1.96 (dt, *J* = 13.0, 7.5 Hz, 1H, 4-H_b), 2.66

(dd, $J = 12.9, 9.3$ Hz, 1H, CH_aPh), 2.68–2.74 (m, 1H, 3-H), 3.12 (dd, $J = 13.0, 3.2$ Hz, 1H, CH_bPh), 3.37 (ddd, $J = 7.1, 7.0, 4.0$ Hz, 1H, 5-H), 6.05 (br s, 1H, NH), 6.97 (ddd, $J = 8.7, 8.7, 3.1$ Hz, 2H, *m*-Ar), 7.16 (ddd, $J = 8.6, 5.5, 3.1$ Hz, *o*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 14.3 (CH₃), 22.8 (CH₂), 26.1 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.57 (CH₂), 29.63 (CH₂), 29.66 (CH₂), 29.7 (CH₂), 29.9 (CH₂), 32.0 (CH₂), 32.5 (CH₂), 36.2 (CH₂, CH₂Ph), 36.8 (CH₂, 4-C), 42.1 (CH, 3-C), 52.4 (CH, 5-C), 115.4 (2 $\times$ CH, d, $J = 20.1$ Hz, *m*-Ar), 130.5 (2 $\times$ CH, d, $J = 8.8$ Hz, *o*-Ar), 135.1 (C, Ar), 161.8 (C, d, $J = 238.8$ Hz, CF), 178.8 (C=O).

(3*R*,5*R*)-3-Benzyl-5-(3-phenylpropyl)pyrrolidin-2-one (**13c**).

According to General Procedure C: A solution of (3*R*,5*R*)-3-benzyl-5-cinnamylpyrrolidin-2-one **4c** (0.022 g, 0.08 mmol) in MeOH (2.0 mL) was treated with Pd/C (4 mg). The reaction mixture was stirred under the conditions described above to afford compound **13c** (0.021 g, 95%) as a colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11.6^\circ$ (*c* 0.5, CHCl₃). Anal. Calcd for C₂₀H₂₃NO; C, 81.87; H, 7.90; N, 4.77. Found: C, 81.95; H, 7.93; N, 4.76. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.40–1.55 (m, 2H, 2'-H₂), 1.55–1.63 (m, 2H, 1'-H₂), 1.77 (ddd, $J = 13.0, 8.8, 4.1$ Hz, 1H, 4-H_a), 1.99 (dt, $J = 13.1, 7.8$ Hz, 1H, 4-H_b), 2.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, 3'-H₂), 2.65 (dd, $J = 13.5, 9.8$ Hz, 1H, CH_aPh), 2.72 (ddt, $J = 8.8, 7.1, 3.9$ Hz, 1H, 3-H), 3.18 (dd, $J = 13.5, 3.9$ Hz, 1H, CH_bPh), 3.39 (m, 1H, 5-H), 6.15 (br s, 1H, NH), 7.12 (dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 2H, *o*-Ar), 7.15–7.23 (m, 4H, 2 $\times$ *p*-Ar + *m*-Ar), 7.23–7.33 (m, 4H, *o*,*m*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 27.9 (CH₂, 2'-C), 32.6 (CH₂, 1'-C), 35.8 (CH₂, 3'-C), 36.3 (CH₂, 4-C), 37.0 (CH₂, CH₂Ph), 42.2 (CH, 3-C), 52.3 (CH, 5-C), 126.1 (CH, *p*-Ar), 126.5 (CH, *p*-Ar), 128.47 (2 $\times$ CH, *o*-Ar), 128.54 (2 $\times$ CH, *o*-Ar), 128.6 (2 $\times$ CH, *m*-Ar), 129.2 (2 $\times$ CH, *m*-Ar), 139.5 (C, Ar), 141.8 (C, Ar), 179.1 (C=O).

(3*R*,5*R*)-3-(4-Fluorobenzyl)-5-(3-phenylpropyl)pyrrolidin-2-one (**13d**).

According to General Procedure C: A solution of (3*R*,5*R*)-5-cinnamyl-3-(4-fluorobenzyl)pyrrolidin-2-one **4d** (0.026 g, 0.08 mmol) in MeOH (2.0 mL) was treated with Pd/C (5 mg). The reaction mixture was stirred under the conditions described above to afford compound **13d** (0.024 g, 92%) as a white solid; m.p. 82–83 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -7.4^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃). Anal. Calcd for C₂₀H₂₂FNO; C, 77.14; H, 7.12; N, 4.50. Found: C, 77.22; H, 7.11; N, 4.51. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.43–1.68 (m, 4H, 1'-H₂ + 2'-H₂), 1.77 (ddd, $J = 12.8, 8.5, 4.0$ Hz, 1H, 4-H_a), 1.94 (ddd, $J = 13.0, 7.9, 6.9$ Hz, 1H, 4-H_b), 2.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, 3'-H₂), 2.62–2.76 (m, 2H, CH_aPh + 3-H), 3.10 (dd, $J = 12.6, 3.2$ Hz, 1H, CH_bPh), 3.34–3.40 (m, 1H, 5-H), 6.06 (br s, 1H, NH), 6.97 (ddd, $J = 8.9, 8.8, 3.2$ Hz, 2H, *m*-Ar), 7.11–7.20 (m, 5H, *p*,*o*-Ar), 7.27 (dd, $J = 8.7, 7.3$ Hz, 2H, *m*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 27.8 (CH₂, 2'-C), 32.4 (CH₂, 1'-C), 35.8 (CH₂, 3'-C), 36.1 (CH₂, 4-C), 36.3 (CH₂Ph), 42.1 (CH, 3-C), 52.3 (CH, 5-C), 115.4 (2 $\times$ CH, d, $J = 20.1$ Hz, *m*-Ar), 126.1 (2 $\times$ CH, *m*-Ar), 128.5 (CH, *p*-Ar), 128.6 (2 $\times$ CH, *o*-Ar), 130.5 ((2 $\times$ CH, d, $J = 8.8$ Hz, *o*-Ar), 135.0 (C, Ar), 141.8 (C, Ar), 161.8 (C, d, $J = 243.9$ Hz, CF), 178.8 (C=O).

(3*R*,5*R*)-1,5-Diallyl-3-benzylpyrrolidin-2-one (**14**).

A solution of (3*R*,5*R*)-5-allyl-3-benzylpyrrolidin-2-one **11a** (0.030 g, 0.1 mmol) in dry DCM (2.0 mL) was placed in a 25 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar and cooled to 0 °C in an ice bath. NaH (60% dispersion in mineral oil) (0.012 g, 0.3 mmol) was added and stirred for 0.5 h. Allyl bromide (0.02 mL, 0.2 mmol) was added dropwise. The resulting reaction mixture was allowed to warm to 40 °C and stirred for 20 h. After this period, a saturated solution of NaHCO₃ (5 mL) was added and extracted with EtOAc (3 $\times$ 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting crude product was purified by flash column chromatography using Hexane:EtOAc (80:20) as the eluent to afford compound **14** (0.029 g, 81%) as a colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -5.4^\circ$ (*c* 0.2, MeOH). Anal. Calcd for C₁₇H₂₁NO; C, 79.96; H, 8.29; N, 5.49. Found: C, 80.04; H, 8.31; N, 5.50. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.88 (m, 2H, 1'-H₂), 2.16 (dddt, $J = 14.0, 8.2, 7.0, 1.2$ Hz, 1H, 4-H_a), 2.33–2.40 (m, 1H, 4-H_b), 2.71 (dd, $J = 13.8, 9.3$ Hz, 1H, CH_aPh), 2.82–2.86 (m, 1H, 3-H), 3.24 (dd, $J = 13.7, 4.1$ Hz, 1H, CH_bPh), 3.46–3.52 (m, 1H, NCH_a), 3.55 (dddd, $J = 8.4, 6.9, 4.9, 3.6$ Hz, 1H,

NCH₃), 4.41 (ddt, $J = 15.5, 4.8, 1.7$ Hz, 1H, 5-H), 5.10–5.25 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$), 5.62–5.75 (m, 2H, $2 \times \text{CH}$), 7.20–7.30 (m, 3H, *o,p*-Ar), 7.33 (ddd, $J = 7.7, 7.3, 1.1$ Hz, 2H, *m*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 29.4 (CH₂, 1'-C), 37.2 (CH₂, CH₂Ph), 37.4 (CH₂, 4-C), 42.4 (CH, 3-C), 43.4 (CH₂, NCH₂), 55.0 (CH, 5-C), 117.8 (CH₂, CH₂), 118.8 (CH₂, CH₂), 126.4 (CH, *p*-Ar), 128.6 ($2 \times \text{CH}$, *o*-Ar), 129.3 ($2 \times \text{CH}$, *m*-Ar), 132.8 (CH, CH=), 133.1 (CH, CH=), 139.5 (C, Ar), 175.8 (C=O).

(2*R*,8*aR*)-2-Benzyl-1,5,8,8*a*-tetrahydroindolizin-3(2*H*)-one (**15**).

A solution of (3*R*,5*R*)-1,5-diallyl-3-benzylpyrrolidin-2-one **14** (0.028 g, 0.1 mmol) in dry DCM (2.0 mL) was placed in a 25 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar. 1st generation Grubbs' catalyst (0.009 g, 0.01 mmol) was added. The reaction mixture was heated to 40 °C and stirred for 18 h. After this period, the solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by flash column chromatography using Hexane:EtOAc (70:30) to afford **15** (0.020 g, 80%) as a yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.3^\circ$ (c 0.3, CHCl₃). Anal. Calcd for C₁₅H₁₇NO; C, 79.26; H, 7.54; N, 6.16. Found: C, 79.28; H, 7.56; N, 6.16. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.75 (ddd, $J = 13.3, 9.2, 4.4$ Hz, 1H, 8-H_a), 1.84–1.97 (m, 1H, 1-H_a), 2.03 (ddd, $J = 13.1, 8.0, 6.2$ Hz, 1H, 8-H_b), 2.12–2.18 (m, 1H, 1-H_b), 2.73–2.82 (m, 2H, CH_aPh + 2-H), 3.16 (dd, $J = 12.6, 2.7$ Hz, 1H, CH_bPh), 3.29 (ddt, $J = 10.6, 8.4, 4.4$ Hz, 1H, 5-H_a), 3.45–3.51 (m, 1H, 5-H_b), 4.32 (ddd, $J = 18.6, 3.3, 2.9$ Hz, 1H, 8*a*-H), 5.64–5.69 (m, 1H, 6-H or 7-H), 5.71–5.76 (m, 1H, 6-H or 7-H), 7.15–7.25 (m, 3H, *o,p*-Ar), 7.28 (dd, $J = 7.8, 7.7$ Hz, 2H, *m*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 30.9 (CH₂, 1-C), 32.0 (CH₂, 8-C), 37.4 (CH₂, CH₂Ph), 40.5 (CH₂, 5-C), 42.6 (CH, 2-C), 51.5 (CH, 8*a*-C), 123.8 (CH, 6-C or 7-C), 124.4 (CH, 6-C or 7-C), 126.5 (CH, *p*-Ar), 128.6 ($2 \times \text{CH}$, *o*-Ar), 129.2 ($2 \times \text{CH}$, *m*-Ar), 139.4 (C, Ar), 175.2 (C=O).

(2*R*,8*aR*)-2-Benzylhexahydroindolizin-3(2*H*)-one (**18**).

According to General Procedure C: A solution of (2*R*,8*aR*)-2-benzyl-1,5,8,8*a*-tetrahydroindolizin-3(2*H*)-one **15** (0.017 g, 0.08 mmol) in MeOH (2.0 mL) was treated with Pd/C (3 mg). The reaction mixture was stirred under the conditions described above to afford compound **18** (0.016 g, 93%) as a yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -48.9^\circ$ (c 0.7, CHCl₃). Anal. Calcd for C₁₅H₁₉NO; C, 78.56; H, 8.35; N, 6.11. Found: C, 78.53; H, 8.33; N, 6.11. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.08 (qd, $J = 12.7, 3.5$ Hz, 1H, 8-H_a), 1.25–1.38 (m, 2H, 7-H_a + 8-H_b), 1.60–1.69 (m, 2H, 6-H₂), 1.72 (tdd, $J = 14.1, 3.3, 1.5$ Hz, 1H, 7-H_b), 1.78–1.84 (m, 1H, 1-H_a), 1.94 (ddd, $J = 13.1, 7.7, 4.5$ Hz, 1H, 1-H_b), 2.54 (td, $J = 12.6, 3.7$ Hz, 1H, 5-H_a), 2.71 (dd, $J = 13.0, 9.0$ Hz, 1H, CH_aPh), 2.73–2.81 (m, 1H, 2-H), 2.97–3.04 (m, 1H, 5-H_b), 3.09 (dd, $J = 12.9, 3.4$ Hz, 1H, CH_bPh), 4.10–4.14 (m, 1H, 8*a*-H), 7.17–7.23 (m, 3H, *o,p*-Ar), 7.28 (dd, $J = 6.9, 6.7$ Hz, 2H, *m*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CDCl₃) δ 23.9 (CH₂, 6-C), 24.6 (CH₂, 7-C), 30.6 (CH₂, 1-C), 33.4 (CH₂, 8-C), 37.5 (CH₂, CH₂Ph), 40.5 (CH₂, 5-C), 43.0 (CH, 2-C), 55.9 (CH, 8*a*-C), 126.5 (CH, *p*-Ar), 128.5 ($2 \times \text{CH}$, *o*-Ar), 129.3 ($2 \times \text{CH}$, *m*-Ar), 139.4 (C, Ar), 174.8 (C=O).

General Procedure D: Hydrolysis of lactams.

A solution of derivatives **12a** and **b**, **13a–d** or **16** (1 equiv) in 6 N HCl (2.0 mL) was heated to 105 °C and stirred for 3–30 h. After completion of the reaction, as monitored by TLC CH₂Cl₂:MeOH (80:20), the solvent was removed under reduced pressure. The resulting solid residue was purified by flash column chromatography using DCM:MeOH (85:15) to afford the corresponding hydrochloride salt.

(2*R*,4*R*)-4-Amino-2-benzylheptanoic acid hydrochloride (**5a**).

According to General Procedure D: A solution of (3*R*,5*R*)-3-benzyl-5-propylpyrrolidin-2-one **12a** (0.014 g, 0.06 mmol) in 6 N HCl was stirred for 3 h under the conditions described above. The crude product was purified by flash column chromatography using DCM:MeOH (85:15) as eluent to afford compound **5a** (0.013 g, 75%) as a yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -9.0^\circ$ (c 0.9, MeOH). Anal. Calcd for (C₁₄H₂₂ClNO₂·H₂O) C, 58.02; H, 8.35; N, 4.83. Found: C, 58.11; H, 8.37; N, 4.82. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH₃), 1.30–1.42 (m, 2H, 6-H₂), 1.54 (td, $J = 7.3, 6.6$ Hz, 2H, 5-H₂), 1.65 (ddd, $J = 14.8, 8.7, 3.9$ Hz, 1H, 3-

H_a), 1.97 (ddd, $J = 14.6, 10.4, 4.1$ Hz, 1H, 3-H_b), 2.78 (dd, $J = 13.5, 7.4$ Hz, 1H, CH_aPh), 2.84–2.91 (m, 1H, 2-H), 3.06 (dd, $J = 13.4, 6.8$ Hz, 1H, CH_bPh), 3.15–3.21 (m, 1H, 4-H), 7.15–7.26 (m, 3H, *p,o*-Ar), 7.29 (ddd, $J = 7.3, 7.3, 1.1$ Hz, 2H, *m*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CD₃OD) δ 14.0 (CH₃, 6-Me), 19.4 (CH₂, 6-C), 35.4 (CH₂, 3-C), 36.5 (CH₂, CH₂Ph), 39.7 (CH₂, 5-C), 45.2 (CH, 2-C), 51.3 (CH, 4-C), 127.6 (CH, *p*-Ar), 129.7 (2 $\times$ CH, *o*-Ar), 130.1 (2 $\times$ CH, *m*-Ar), 140.1 (C, Ar), 178.5 (C=O).

(2*R*,4*R*)-4-Amino-2-(4-fluorobenzyl)heptanoic acid hydrochloride (**5b**).

According to General Procedure D: A solution of (3*R*,5*R*)-3-(4-fluorobenzyl)-5-propylpyrrolidin-2-one **12b** (0.017 g, 0.07 mmol) in 6 N HCl was stirred for 3 h under the conditions described above. The crude product was purified by flash column chromatography using DCM:MeOH (85:15) as eluent to afford compound **5b** (0.016 g, 77%) as a colorless oil; $[\alpha]_D^{20} = -4.8^\circ$ (*c* 0.5, MeOH). Anal. Calcd for (C₁₄H₂₁ClFNO₂·H₂O) C, 54.63; H, 7.53; N, 4.55. Found: C, 54.52; H, 7.56; N, 4.53. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 0.95 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, 6-Me), 1.34–1.42 (m, 2H, 6-H₂), 1.56 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, 5-H₂), 1.66 (ddd, $J = 14.8, 8.6, 3.8$ Hz, 1H, 3-H_a), 1.98 (ddd, $J = 14.7, 10.5, 4.2$ Hz, 1H, 3-H_b), 2.79 (dd, $J = 13.3, 6.9$ Hz, 1H, CH_aAr), 2.86 (ddd, $J = 10.4, 7.0, 3.7$ Hz, 1H, 2-H), 3.00 (dd, $J = 13.3, 7.1$ Hz, 1H, CH_bAr), 3.16–3.22 (m, 1H, 4-H), 7.02 (td, $J = 8.9, 3.1$ Hz, 2H, *m*-Ar), 7.24 (ddd, $J = 8.7, 5.3, 3.1$ Hz, 2H, *o*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CD₃OD) δ 14.0 (CH₃, 6-Me), 19.3 (CH₂, 6-C), 35.5 (CH₂, 3-C), 36.4 (CH₂, CH₂Ar), 38.8 (CH₂, 5-C), 45.2 (CH, 2-C), 51.4 (CH, 4-C), 116.1 (2 $\times$ CH, *d*, $J = 22.6$ Hz, *m*-Ar), 131.8 (2 $\times$ CH, *d*, $J = 8.8$ Hz, *o*-Ar), 135.9 (C, Ar), 163.2 (C, *d*, $J = 242.6$ Hz, CF), 178.1 (C=O).

(2*R*,4*R*)-4-Amino-2-benzylpentadecanoic acid hydrochloride (**5c**).

According to General Procedure D: A solution of (3*R*,5*R*)-3-benzyl-5-undecylpyrrolidin-2-one **13a** (0.015 g, 0.04 mmol) in 6 N HCl was stirred for 6 h under the conditions described above. The crude product was purified by flash column chromatography using DCM:MeOH (85:15) as eluent to afford compound **5c** (0.013 g, 73%) as a colorless oil; $[\alpha]_D^{20} = -8.9^\circ$ (*c* 1.0, MeOH). Anal. Calcd for (C₂₂H₃₈ClNO₂·2H₂O) C, 62.91; H, 10.08; N, 3.33. Found: C, 62.79; H, 10.03; N, 3.34. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 0.90 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH₃), 1.20–1.45 (m, 18H, 9 $\times$ CH₂), 1.50–1.67 (m, 2H, 5-H₂), 1.68–1.74 (m, 1H, 3-H_a), 1.87 (ddd, $J = 14.2, 11.2, 3.3$ Hz, 1H, 3-H_b), 2.69 (dd, $J = 13.8, 7.8$ Hz, 1H, CH_aPh), 2.78 (m, 1H, 2-H), 3.11 (dd, $J = 13.3, 6.3$ Hz, 1H, CH_bPh), 3.23–3.29 (m, 1H, 4-H), 7.18–7.30 (m, 5H, Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CD₃OD) δ 14.4 (CH₃, Me), 23.2 (CH₂), 23.7 (CH₂), 26.2 (CH₂), 27.4 (CH₂), 30.2 (CH₂), 30.5 (CH₂), 30.6 (CH₂), 30.7 (CH₂), 32.9 (CH₂, 5-C), 33.1 (CH₂), 35.1 (CH₂, CH₂Ph), 39.8 (CH₂, 3-C), 43.5 (CH, 2-C), 51.2 (CH, 4-C), 127.4 (CH, *p*-Ar), 129.5 (2 $\times$ CH, *o*-Ar), 130.1 (2 $\times$ CH, *m*-Ar), 140.9 (C, Ar), 176.0 (C=O).

(2*R*,4*R*)-4-Amino-2-benzyl-7-phenylheptanoic acid hydrochloride (**5d**).

According to General Procedure D: A solution of (3*R*,5*R*)-3-benzyl-5-(3-phenylpropyl)pyrrolidin-2-one **13b** (0.013 g, 0.04 mmol) in 6 N HCl was stirred for 3 h under the conditions described above. The crude product was purified by flash column chromatography using DCM:MeOH (85:15) as eluent to afford compound **5d** (0.011 g, 72%) as a colorless oil; $[\alpha]_D^{20} = -4.2^\circ$ (*c* 0.5, MeOH). Anal. Calcd for (C₂₀H₂₆ClNO₂·H₂O) C, 65.65; H, 7.71; N, 3.83. Found: C, 65.55; H, 7.68; N, 3.81. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1.51–1.65 (m, 5H, 3-H_a + 5-H₂ + 6-H₂), 1.86 (ddd, $J = 13.4, 10.0, 3.5$ Hz, 1H, 3-H_b), 2.60 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, 7-H₂), 2.67 (dd, $J = 13.5, 8.2$ Hz, 1H, 2-CH_aPh), 2.71–2.79 (m, 1H, 2-H), 3.08 (dd, $J = 13.4, 6.4$ Hz, 1H, 2-CH_bPh), 3.17–3.24 (m, 1H, 4-H), 7.16 (dd, $J = 6.9, 1.4$ Hz, 2H, *o*-Ar), 7.19–7.28 (m, 8H, Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CD₃OD) δ 28.1 (CH₂), 30.7 (CH₂, CH₂Ph), 34.0 (CH₂, CH₂Ph), 35.1 (CH₂), 36.3 (CH₂), 39.8 (CH, 2-C), 51.1 (CH, 4-C), 127.0 (CH, *p*-Ar), 127.4 (CH, *p*-Ar), 129.4 (2 $\times$ CH, *o*-Ar), 129.5 (2 $\times$ CH, *o*-Ar), 129.5 (2 $\times$ CH, *m*-Ar), 130.1 (2 $\times$ CH, *o*-Ar), 140.8 (C, Ar), 142.8 (C, Ar), 181.1 (C=O).

(2*R*,4*R*)-4-Amino-2-(4-fluorobenzyl)pentadecanoic acid hydrochloride (**5e**).

According to General Procedure D: A solution of (3*R*,5*R*)-3-(4-fluorobenzyl)-5-undecylpyrrolidin-2-one **13c** (0.019 g, 0.05 mmol) in 6 N HCl was stirred for 6 h under the conditions described above. The crude product was purified by flash column chromatography using DCM:MeOH (85:15) as eluent to afford compound **5e** (0.016 g, 73%) as a yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.1^\circ$ (*c* 0.9, MeOH). Anal. Calcd for (C₂₂H₃₇ClFNO₂·2H₂O); 60.33; H, 9.44; N, 3.20. Found: C, 60.38; H, 9.41; N, 3.19. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.20–1.39 (m, 18H, (CH₂)₉), 1.50–1.90 (m, 4H, 3-H₂ + 5-H₂), 2.65–2.76 (m, 2H, 2-CH_aAr + 2-H), 3.07 (dd, *J* = 12.7, 5.8 Hz, 1H, 2-CH_bAr), 3.18 (m, 1H, 4-H), 6.99 (td, *J* = 8.9, 4.6 Hz, 2H, *m*-Ar), 7.25 (ddd, *J* = 8.6, 5.3, 2.5 Hz, 2H, *o*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CD₃OD) δ 14.4 (CH₃), 23.7 (CH₂), 26.3 (CH₂), 30.4 (CH₂), 30.47 (CH₂), 30.50 (CH₂), 30.73 (CH₂), 30.76 (CH₂), 33.1 (CH₂), 34.6 (CH₂, 3-C or 5-C), 35.2 (CH₂, CH₂Ar), 38.9 (CH₂, 5-C or 3-C), 43.9 (CH, 2-C), 51.2 (CH, 4-C), 116.0 (2 × CH, *d*, *J* = 21.4 Hz, *m*-Ar), 131.7 (2 × CH, *d*, *J* = 7.5 Hz, *o*-Ar), 137.0 (C, Ar), 163.0 (C, *d*, *J* = 242.6 Hz, CF), 175.4 (C=O).

(2*R*,4*R*)-4-Amino-2-(4-fluorobenzyl)-7-phenylheptanoic acid hydrochloride (**5f**).

According to General Procedure D: A solution of (3*R*,5*R*)-3-(4-fluorobenzyl)-5-(3-phenylpropyl)pyrrolidin-2-one **13d** (0.018 g, 0.06 mmol) in 6 N HCl was stirred for 3 h under the conditions described above. The crude product was purified by flash column chromatography using DCM:MeOH (85:15) as eluent to afford compound **5f** (0.015 g, 71%) as a colorless oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.4^\circ$ (*c* 0.7, MeOH). Anal. Calcd for C₂₀H₂₅ClFNO₂·H₂O; C, 62.58; H, 7.09; N, 3.65. Found: C, 62.67; H, 7.11; N, 3.63. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1.52–1.70 (m, 5H, 5-H₂ + 6-H₂ + 3-H_a), 1.91 (ddd, *J* = 13.9, 10.1, 3.7 Hz, 1H, 3-H_b), 2.62 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, 7-H₂), 2.70 (dd, *J* = 13.3, 7.3 Hz, 1H, CH_aAr), 2.72–2.78 (m, 1H, 2-H), 3.02 (dd, *J* = 13.1, 6.4 Hz, 1H, CH_bAr), 3.17–3.23 (m, 1H, 4-H), 6.99 (ddd, *J* = 8.9, 8.9, 3.1 Hz, 2H, *m*-Ar), 7.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, *o*-Ar), 7.22 (dd, *J* = 8.8, 5.3 Hz, 2H, *o*-Ar), 7.26 (m, 3H, *m,p*-Ar). ¹³C NMR (125.7 MHz, CD₃OD) δ 28.0 (CH₂, 6-C), 30.8 (CH₂, 7-C), 33.9 (CH₂, CH₂Ar), 35.3 (CH₂, 5-C), 36.2 (CH₂, 3-C), 38.9 (CH, 2-C), 51.2 (CH, 4-C), 116.1 (2 × CH, *d*, *J* = 21.4 Hz, *m*-Ar), 127.1 (2 × CH, *m*-Ar), 129.4 (CH, *p*-Ar), 129.5 (2 × CH, *o*-Ar), 131.7 (2 × CH, *d*, *J* = 8.8 Hz, *o*-Ar), 136.5 (C, Ar), 142.7 (C, Ar), 163.1 (C, *d*, *J* = 242.6 Hz, CF). The (C) signal corresponding to the C=O was not observed.

(*R*)-2-Benzyl-3-((*R*)-piperidin-2-yl)propanoic acid hydrochloride (**6**).

According to General Procedure D: A solution of (2*R*,8*aR*)-2-benzylhexahydroindolizin-3(2*H*)-one **18** (0.012 g, 0.05 mmol) in 6 N HCl was stirred for 30 h under the conditions described above. The crude product was purified by flash column chromatography using DCM:MeOH (85:15) as eluent to afford compound **6** (0.008 g, 52%) as a yellow oil; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.1^\circ$ (*c* 1.0, MeOH). Anal. Calcd for (C₁₅H₂₂ClNO₂·H₂O) C, 59.69; H, 8.02; N, 4.64. Found: C, 59.61; H, 8.05; N, 4.65. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 0.78–0.97 (m, 2H, 6-H₂), 1.30–2.00 (m, 6H, 3-H₂ + 5-H₂ + 7-H₂), 2.75–3.20 (m, 6H, CH₂Ph + CH₂N + 2-H + 4-H), 7.15–7.40 (m, 5H, Ph). ¹³C NMR (125.7 MHz, CD₃OD) δ 23.1 (CH₂, 7-C), 23.3 (CH₂, 6-C), 23.7 (CH₂, 5-C), 30.7 (CH₂, CH₂Ph), 33.0 (CH₂, 3-C), 41.5 (CH, 2-C), 46.2 (CH₂, 8-C), 57.5 (CH, 4-C), 127.7 (CH, *p*-Ar), 129.6 (2 × CH, *o*-Ar), 130.2 (2 × CH, *m*-Ar), 139.8 (C, Ar), 177.7 (C=O).

4. Conclusions

In summary, we have developed an efficient and stereoselective synthetic route to both acyclic and conformationally constrained α,γ -disubstituted γ -amino acids starting from *L*-pyroglutamic acid. The strategy relies on a highly diastereoselective C4 alkylation followed by a decarboxylative allylation sequence, providing *trans*-3,5-disubstituted γ -lactams with excellent diastereoisomeric ratio (*dr* > 98:2). The synthetic utility of these intermediates was demonstrated through cross-metathesis, hydrogenation, and hydrolysis reactions, affording acyclic α,γ -disubstituted γ -amino acids in good overall yields (71–77%) and with high diastereoisomeric ratio (*dr* = 92:8 and > 98:2). Furthermore, a C-

allylation/*N*-allylation sequence followed by ring-closing metathesis enabled access to previously unexplored conformationally constrained α,γ -disubstituted γ -amino acids.

Compared with previously reported approaches, this methodology employs readily available chiral starting materials and provides efficient access to structurally diverse and underexplored γ -amino acid derivatives with high levels of stereocontrol. The incorporation of fluorinated substituents and conformational constraints further expands the chemical space of γ -amino acids, features of considerable interest in medicinal chemistry. Although the present study focused on aromatic and fluorinated substrates, further investigations are underway to broaden the substrate scope and evaluate the antimicrobial potential of these compounds, as well as their incorporation into peptide frameworks.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/molecules31122087/s1>.

Author Contributions: Conceptualization, A.B. and I.R.-E.; formal analysis A.B., M.O. and I.R.-E.; investigation, H.C.-M. and D.H.; writing—original draft preparation, I.R.-E.; writing—review and editing, A.B., D.H., M.O.; supervision, A.B. and I.R.-E.; project administration, A.B. and I.R.-E.; funding acquisition, A.B. and I.R.-E. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Secretaria de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI), project number CBF-2025-I-4061. H.C. M. thanks project COOPA20252, financed by CSIC in the iCOOP2021-A Call, for supporting his research stay in IPNA-CSIC (2022). We also acknowledge contribution of project RETOS-SELECTFIGHT (PID2020-116688RBC21/AEI/10.13039/501100011033/ERDF A way of making Europe of the Plan Estatal I + D, Ministry of Science, Spain, with European Regional Development Fund, ERDF), which covered research costs during his stay.

Institutional Review Board Statement: Not applicable.

Informed Consent Statement: Not applicable.

Data Availability Statement: Data contained within the article or Supplementary Materials.

Acknowledgments: The authors thank the Laboratorio Nacional de Estructura de Macromoléculas (LANEM) (CIQ-UAEM 315896) for spectroscopic analyses. H.C.-M. also thank SECIHTI for the scholarships 806120.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Calandre, E.P.; Rico-Villademoros, F.; Slim, M. $\alpha_2\delta$ ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: A review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev. Neurother.* **2016**, *16*, 1263–1277.
2. Bryans, J.S.; Wustrow, D. 3-Substituted GABA analogs with central nervous system activity: A review. *J. Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 149–177.
3. Ordoñez, M.; Cativela, C.; Romero-Estudillo, I. An update on the stereoselective synthesis of γ -amino acids. *Tetrahedron Asymmetry* **2016**, *27*, 999–1055.
4. Ordoñez, M.; Cativela, C. Stereoselective synthesis of γ -amino acids. *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 3–99.
5. Silverman, R.B. From basic science to blockbuster drug: The discovery of lyrica. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3500–3504.
6. Yuen, P.-W.; Kanter, G.D.; Taylor, C.P.; Vartanian, M.G. Enantioselective synthesis of PD144723: A potent stereospecific anti-convulsant. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 823–826.
7. Willmore, L.J.; Abelson, M.B.; Ben-Menachem, E.; Pellock, J.M.; Shields, W.D. Vigabatrin: 2008 Update. *Epilepsia* **2009**, *50*, 163–173.
8. Lippert, B.; Metcalf, B.W.; Jung, M.J.; Casara, P. 4-Amino-hex-5-enoic acid, a selective catalytic inhibitor of 4-aminobutyric-acid aminotransferase in mammalian brain. *Eur. J. Biochem.* **1977**, *74*, 441–445.

9. Bowery, N.G.; Hill, D.R.; Hudson, A.L.; Doble, A.; Middlemiss, D.N.; Shaw, J.; Turnbull, M. (–)Baclofen decreases neurotransmitter release in the mammalian CNS by an action at a novel GABA receptor. *Nature* **1980**, *283*, 92–94.
10. Sachais, B.A.; Logue, J.N.; Carey, M.S. Baclofen, a new antispastic drug. *Arch. Neurol.* **1977**, *34*, 422–428.
11. Lebedyeva, I.O.; Ostrov, D.A.; Neubert, J.; Steel, P.J.; Patel, K.; Sileno, S.M.; Goncalves, K.; Ibrahim, M.A.; Alamry, K.A.; Katrietzky, A.R. Gabapentin hybrid peptides and bioconjugates. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 1479–1486.
12. McLean, M.J. Gabapentin. *Epilepsia* **1995**, *36*, S73–S86.
13. Swenson, C.S.; Mandava, G.; Thomas, D.M.; Moellering, R.E. Tackling undruggable targets with designer peptidomimetics and synthetic biologics. *Chem. Rev.* **2024**, *124*, 13020–13093.
14. Seebach, D.; Beck, A.K.; Bierbaum, D.J. The world of β - and γ -peptides comprised of homologated proteinogenic amino acids and other components. *Chem. Biodivers.* **2004**, *1*, 1111–1239.
15. Woll, M.G.; Lai, J.R.; Guzei, I.A.; Taylor, S.J.C.; Smith, M.E.; Gellman, S.H. Parallel sheet secondary structure in γ -peptides. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11077–11078.
16. Park, H.S.; Lee, J.Y.; Kang, Y.K. Exploring helix structures of γ -peptides based on 2-(aminomethyl)cyclopentanecarboxylic acid. *Biopolymers* **2024**, *115*, e23575.
17. Shah, S.K.H.; Modi, U.; Patel, K.; James, A.; Sreerag, N.; De, S.; Vasita, R.; Prabhakaran, P. Site-selective post-modification of short α/γ hybrid foldamers: A powerful approach for molecular diversification towards biomedical applications. *Biomater. Sci.* **2023**, *11*, 6210–6222.
18. Sang, P.; Cai, J. Unnatural helical peptidic foldamers as protein segment mimics. *Chem. Soc. Rev.* **2023**, *52*, 4843.
19. Legrand, B.; Maillard, L.T. α,β -Unsaturated γ -peptide foldamers. *ChemPlusChem* **2021**, *86*, 629–645.
20. Bouill  re, F.; Th  tiot-Laurent, S.; Kouklovsky, C.; Alezra, V. Foldamers containing γ -amino acid residues or their analogues: Structural features and applications. *Amino Acids* **2011**, *41*, 687–707.
21. Seebach, D.; Hook, D.F.; Gl  ttli, A. Helices and other secondary structures of β - and γ -peptides. *Biopolymers* **2006**, *84*, 23–37.
22. Parker, J.S.; McCormick, M.; Anderson, D.W.; Maltman, B.A.; Gingipalli, L.; Toader, D. The development and scale-up of an antibody drug conjugate tubulysin payload. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1602–1609.
23. Becker, D.; Kazmaier, U. Synthesis of tubuphenylalanines via Ireland–Claisen rearrangement. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 59–65.
24. Zhu, Y.; Khumsubdee, S.; Schaefer, A.; Burgess, K. Asymmetric syntheses of α -methyl γ -amino acid derivatives. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7449–7457.
25. Pando, O.; D  rner, S.; Preusentanz, R.; Denkert, A.; Porzel, A.; Richter, W.; Wessjohann, L. First total synthesis of tubulysin B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5567–5569.
26. Moss, T.A.; Fenwick, D.R.; Dixon, D.J. Enantio- and diastereoselective catalytic alkylation reactions with aziridines. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10076–10077.
27. Breckenridge, R.J.; Nicholson, S.H.; Nicol, A.J.; Suckling, C. Inhibition of neuronal GABA uptake and glial β -alanine uptake by synthetic GABA analogues. *J. Biochem. Pharmacol.* **1981**, *30*, 3045–3049.
28. Nicholson, S.H.; Suckling, C.J.; Iversen, L.L. GABA analogues: Conformational analysis of effects on [^3H]GABA binding to postsynaptic receptors in human cerebellum. *J. Neurochem.* **1979**, *32*, 249–252.
29. Hubatsch, I.; Arvidsson, P.I.; Seebach, D.; Luthman, K.; Artursson, P. β - and γ -Di- and tripeptides as potential substrates for the oligopeptide transporter hPepT1. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5238–5242.
30. Nicolaou, K.C.; Pan, S.; Pulukuri, K.K.; Ye, Q.; Rigol, S.; Erande, R.D.; Vourloumis, D.; Nocek, B.P.; Munneke, S.; Lyssikatos, J.; et al. Design, synthesis, and biological evaluation of tubulysin analogues, linker-drugs, and antibody–drug conjugates, insights into structure–activity relationships, and tubulysin–tubulin binding derived from X-ray crystallographic analysis. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 3377–3421.
31. Vishwanatha, T.M.; Giepmans, B.; Goda, S.K.; D  mling, A. Tubulysin synthesis featuring stereoselective catalysis and highly convergent multicomponent assembly. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5396–5400.
32. Nicolaou, K.C.; Erande, R.H.; Yin, J.; Vourloumis, D.; Aujay, M.; Sandoval, J.; Munneke, S.; Gavriluk, J. Improved total synthesis of tubulysins and design, synthesis, and biological evaluation of new tubulysins with highly potent cytotoxicities against cancer cells as potential payloads for antibody–drug conjugates. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3690–3711.
33. Colombo, R.; Wang, Z.; Han, J.; Balachandran, R.; Daghestani, H.N.; Camarco, D.P.; Vogt, A.; Day, B.W.; Mendel, D.; Wipf, P. Total synthesis and biological evaluation of tubulysin analogues. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10302–10320.
34. Raghavan, B.; Balasubramanian, R.; Steele, J.C.; Sackett, D.L.; Fecik, R.A. Cytotoxic simplified tubulysin analogues. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1530–1533.

35. Kaur, G.; Hollingshead, M.; Holbeck, S.; Schauer-Vukasinovic, V.; Camalier, R.F.; Domling, A.; Agarwal, S. Biological evaluation of tubulysin A: A potential anticancer and antiangiogenic natural product. *Biochem. J.* **2006**, *396*, 235–242.
36. Steinmetz, H.; Glaser, N.; Herdtweck, E.; Sasse, F.; Reichenbach, H.; Höfle, G. Isolation, crystal and solution structure determination, and biosynthesis of tubulysins—Powerful inhibitors of tubulin polymerization from myxobacteria. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *20*, 4996–5000.
37. Seebach, D.; Schaeffer, L.; Brenner, M.; Hoyer, D. Design and synthesis of γ -dipeptide derivatives with submicromolar affinities for human somatostatin receptors. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 776–778.
38. Wani, N.A.; Singh, G.; Shankar, S.; Sharma, A.; Katoch, M.; Rai, R. Short hybrid peptides incorporating β - and γ -amino acids as antimicrobial agents. *Peptides* **2017**, *97*, 46–53.
39. Hoffmann, R.W.; Caturla, F.; Lazaro, M.A.; Framery, E.; Bernabeu, M.C.; Valancogne, I.; Montalbetti, C.A.G.N. Conformational analysis of 4-amido-2, 4-dimethylbutyric acid derivatives. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 187–194.
40. Van Niel, M.B.; Collins, I.; Beer, M.S.; Broughton, H.B.; Cheng, S.K.F.; Goodacre, S.C.; Heald, A.; Locker, K.L.; MacLeod, A.M.; Morrison, D.; et al. Fluorination of 3-(3-(piperidin-1-yl)propyl)indoles and 3-(3-(piperazin-1-yl)propyl)indoles gives selective human 5-HT1D receptor ligands with improved pharmacokinetic profile. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2087–2104.
41. Abeles, R.H.; Alston, T.A. Enzyme inhibition by fluoro compounds. *J. Biol. Chem.* **1990**, *265*, 16705–16708.
42. Koerts, J.; Soffers, A.E.M.F.; Vervoort, J.; De Jager, A.; Rietjens, I.M.C.M. Occurrence of the NIH shift upon the cytochrome P450-catalyzed in vivo and in vitro aromatic ring hydroxylation of fluorobenzenes. *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, *11*, 503–512.
43. Hernández, D.; Porras, M.; Boto, A. Conversion of hydroxyproline “doubly customizable units” to hexahydropyrimidines: Access to conformationally constrained peptides. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 9910–9919.
44. Hernández, D.; Porras, M.; Boto, A. Structural diversity using amino acid “Customizable Units”: Conversion of hydroxyproline (Hyp) into nitrogen heterocycles. *Amino Acids* **2022**, *54*, 955–966.
45. Porras, M.; Hernández, D.; González, C.C.; Boto, A. “Cut and paste” processes in the search of bioactive products: One-pot, metal-free O-radical scission-oxidation-addition of C, N or P-nucleophiles. *Front. Chem.* **2022**, *10*, 884124.
46. Boto, A.; González, C.C.; Hernández, D.; Romero-Estudillo, I.; Saavedra, C.J. Site-selective modification of peptide backbones. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 6720–6759.
47. Saavedra, C.J.; Boto, A.; Hernández, R. Synthesis of α , γ -peptide hybrids by selective conversion of glutamic acid units. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3542–3545.
48. Claverie, C.; Ghinet, A.; Gautret, P.; Vuong, C.-T.; Rigo, T. The revisited synthesis of *tert*-butyl pyroglutamate derivatives. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6821–6825.
49. Chiha, S.; Soicke, A.; Barone, M.; Müller, M.; Bruns, J.; Opitz, R.; Neudörfel, J.-M.; Kühne, R.; Schmalz, H.G. Design and synthesis of building blocks for PPII-helix secondary-structure mimetics: A stereoselective entry to 4-substituted 5-vinylprolines. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 455–460.
50. Baldwin, J.E.; Miranda, T.; Moloney, M. Amino acid synthesis using (L)-pyroglutamic acid as a chiral starting material. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7459–7468.
51. Ibrahim, M.A.; Johnson, H.W.B.; Jeong, J.W.; Lewis, G.L.; Shi, X.; Noguchi, R.T.; Williams, M.; Leahy, J.W.; Nuss, J.M.; Woolfrey, J.; et al. Discovery of a novel class of potent and orally bioavailable sphingosine 1-phosphate receptor 1 antagonists. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1368–1381.
52. Chiha, S.; Spilles, M.; Neudörfel, J.-M.; Schmalz, H.-G. A stereoselective synthesis of the ACE inhibitor trandolapril. *Synlett* **2019**, *30*, 813–816.
53. Yadav, J.S.; Balanarsaiah, E.; Raghavendra, S.; Satyanarayana, M. Chemoselective hydrolysis of *tert*-butyl esters in acetonitrile using molecular iodine as a mild and efficient catalyst. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4921–4924.
54. Boto, A.; Romero-Estudillo, I. One-Pot stereoselective synthesis of 1,2-amino alcohol derivatives. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3426–3429.
55. Shankar, S.; Singh, G.; Rahim, J.U.; Qayum, A.; Sharma, P.R.; Katoch, M.; Rai, R. Investigation of α/γ hybrid peptide self-assembled structures with antimicrobial and antibiofilm properties. *J. Pep Sci.* **2020**, *26*, e3243.
56. Shankar, S.S.; Benke, S.N.; Nagendra, N.; Srivastava, P.L.; Thulasiram, H.V.; Gopi, H.N. Self-assembly to function: Design, synthesis, and broad spectrum antimicrobial properties of short hybrid E-vinylogous lipopeptides. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 8468–8474.
57. Bozovičar, K.; Bratkovič, T. Small and simple, yet sturdy: Conformationally constrained peptides with remarkable properties. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 1611–1636.
58. Fang, Z.; Song, Y.; Zhan, P.; Zhang, Q.; Liu, X. Conformational restriction: An effective tactic in ‘follow-on’-based drug discovery. *Future Med. Chem.* **2014**, *6*, 885–901.

59. Yashin, N.V.; Chmovzh, T.N.; Averina, E.B.; Kuznetsova, T.S.; Zefirov, N.S. Synthesis of conformationally restricted Analogs of γ -aminobutyric acid. *Rev. J. Chem.* **2014**, *4*, 253–275.

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



Instituto de
Investigación en
Ciencias
Básicas y
Aplicadas



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

POSGRADO EN CIENCIAS

Cuernavaca, Mor., a 09 de junio de 2026

DRA. LINA ANDREA RIVILLAS ACEVEDO
COORDINADORA DEL POSGRADO EN CIENCIAS
PRESENTE

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la tesis titulada: "Desarrollo de procesos secuenciales para la síntesis de γ -aminoácidos y α,β -dipéptidos con potencial actividad antimicrobiana" que presenta el M. en C. Hugo Casas Morales (10024364) para obtener el título de Doctor en Ciencias.

Director de tesis: Dr. Ivan Omar Romero Estudillo

Unidad Académica: Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas (IICBA)

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

NOMBRE	DICTAMEN	FIRMA
Dr. José Mario Ordoñez Palacios CIQ – UAEM	APROBADO	
Dra. Angélica Berenice Aguilar Guadarrama CIQ – UAEM	APROBADO	
Dr. Oscar García Barradas Universidad Veracruzana	APROBADO	
Dra. Alicia Boto Castro Inst. Productos Naturales y Agrobiología CSIC	APROBADO	
Dr. José Luis Viveros Ceballos CIQ – UAEM	APROBADO	
Dr. Fernando Cuevas Remigio CEIB – UAEM	APROBADO	
Dr. Rubén Oswaldo Argüello Velasco FCQel - UAEM	APROBADO	





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

FERNANDO CUEVAS REMIGIO | Fecha:2026-06-09 17:11:50 | FIRMANTE

o4Dg+Of7MaotdBnT1jdYOQJ342cBpocde8luTwB/+hdpBt02mZ9+iTtB+d9B3tUY9DYeq016jFe+ee6sEoCgsQj7pVZwpEh8ZBG1Ld1/k5yQArD3Zy1kRvxt6iTA+AOAsSDNcjwH
DhQOvm0H45VVuCKOj4mOoGuSHDuQ13X/AHq3zgiHQBS7fcl5SYI5RvFC31gVKku5Ct3vtYhUmt4HySLvEaR3WhfTKMgSOpuUHDijjXJx2rfWqeAFWYGr4k8Kdlg+qIwTFFSbk
TZRi7KjaKsIrtEDdiGf9d84RiPyW81xA6dJuzhTpaGlaD7i3yAETKcLPNzas0GUxMVOW==

OSCAR GARCÍA BARRADAS | Fecha:2026-06-09 18:16:34 | FIRMANTE

oD9NBGKV+6CAMw1yTbgwIHkSiuCkISmkuY+FiJ4B6zje0jj2uzWdSz/28vUj0bknUeC8fKQAUF9p92NTSHKWKTCgHfGeHbo2NMpeJVz6C+OPHg7WJSP7v2cQRenowmvRtJV
jxmTczH+alsixLuN9qYwRnqmju2gkUGqw2RP/N83js4vJlJBhFaqwQsP3pdzQ8ZXkHygnJ8fKLu4VYWzUz+TgC9oz99/RLrlrjGh1tPuLznVpQbzKVzS12UMcUWZh5P0dlAwANU
MpJ7FPLY1jb50ByjRI+XltJKs1zJCXZ7QjRwDLEqnnYNACAUZII6RpbOR1txVcLE+4ie8CA==

ALICIA BOTO CASTRO | Fecha:2026-06-09 21:56:01 | FIRMANTE

SNKAQf8fNDfvNC6SKI6ZeTo6IIsfxt9YhdqldhE1oe5VzD7+0+MavE3xQqvxtKtm2CTGOYKYW97VZQ7ccqmHGL4zo84PAIvzQy417lhJ3/zAelW1iT3zmN1WM6P1u+DjoTmkOld
OpRxM+KvQLiQftUouexiUjbsJaUWcYAM72Smew6T6yA8bPA/fUVQj0TSBmynh3HkS3kYLhvQCq+jRT9VoFU+R8rS44O/pxpgAn9c+cuAxlJr6NHT5TvorRruoCcgpmr6Vc9cUp
9G8SYCywle+GuQmhoOzi5OpYyifJZcfG9xDzVRDoffrRwVAZPOBTpOVbF1TbKIKY+EjDNG==

RUBEN OSWALDO ARGUELLO VELASCO | Fecha:2026-06-10 10:34:53 | FIRMANTE

N4ztjL0KoyLD1GipbbrQOyU7gh7fj8S+h/Zn+gpgQE76MMX0317Y03QbpyA2bAVs1E5+nLYnqkS9xqGfRI4iB0xQfwsfYX5bSULjmwM2SLQIOGBW7yUHpZQBh7zNXc21MvR
Az+ehk3xPFjz8C7Y4GyYOGjcJmIPDT2J9m0+P9hJjOlp3dXtzMO3fRk8bDmmF1xyOmwww1g/NQl2wJzhWWpNR04iUhBSjrKduUc/zX9F4Z1AE0aYU7wxsBz6Uy1lt4AS4SUg
gmhX6N7qV/5ICO3ibBIAIq6Ks6F04Rr9KVtGcdGkZx2Z7tRfEc7s85BrCWdIOUVPbH4Ayw==

ANGELICA BERENICE AGUILAR GUADARRAMA | Fecha:2026-06-10 14:07:22 | FIRMANTE

coBs1Qsy2rLdWxvLAE+Ro523kqGhvvq3sRkCZXbixq4qjfnW66offkP/57K6Qz9tlvRFknBw/6awPb4jOqwZWIOGu1Cq+I3fFZkGh+329rl+UuevafxKHbyZEsSxuPK94Gixt9XgG7y
l6IT27YJkvQLgNN/sZvXcZUhc1sfxr1JdgCZVlkn2jaOU8dm/+KSchtK7DRats7tExwV/lm+Sq4Cm61cGYP+qklgs+6w4AJU8014bWEMWQqWtmczqoO6QWYsXxJhaHcsfFJTmV
weKGxVAAtGOZsEEoR3RQXWzKnrWu6KyQZ6lgtHKhKxjXm0p8VWjXnmsYRWjqJoA==

JOSE LUIS VIVEROS CEBALLOS | Fecha:2026-06-10 14:37:11 | FIRMANTE

PBQ86IzRRii9hOVC3tYcy5Rse17HLHulmt66fGqH50HY/xLXrgS74sw4zDmbJd+DCeQdnBNi5nhuW+wwRxm3gAAII5N/ptWgFJ43XQfXLBzV3GkirugWzNGggOZ3NGhOoSD
DUx0qtTWZvkjG9ZU0YjDx5max59Z1yDVk7n/Dx1YV8tj6Umz9Ec0CdnIRGZLK1i/0GHlJpr6o2Y6xRinrTjp5PbikrYITC4chzAk0/Y5nY8c+GTf5ezbWleU961z7NY91EJCBG6Lu7i+
IPFMuGMHmJX3glOmaly5KH8DreGAmI9J2/Rnddf4Q73NUDKCITsVExPN+pyp28w==

JOSE MARIO ORDOÑEZ PALACIOS | Fecha:2026-06-11 10:30:14 | FIRMANTE

GCuUmfIgtJHJ3o41zCAPq/RZrjgD3CD9TMu8NzayW393s4VTmIfVJ+j1u57TRAiwJFV4sY5N748kS3WJ+ZxjkBLUCFZk6QpplT+LvQyernWAiyvCYSh9oQy+UCb8YcX+vdmozT4T
6hheWbRJRER9fhHMPq86DM4VkodQRwk5RnTcdDcZz5WGpVgDw6ejsUfr6jQ/n/GJhhiQS+x96g4WopmtDoxgjzEVyjNmMWwREICIP2q886HY6q4Y9gq4DUSwGO0twCoaShnmt
Gdhx+AekpY2SoZpg1QGwYasdsviZ1jEKGiaAUkw8fksHlRkorundCQj3m0SroV3mhomcieqw==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



hGf7Zl2gT

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/uhmhZW67JY1s4NsvSQ7JUqyQ2gipyoV>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029