

Inhar eta Ekhiri

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

“Adiciones de Michael y α -alquilaciones de
aldehídos promovidas por pirrolidinas
quirales”

Tesis Doctoral

Aitziber Lizarraga Boneta

Donostia, 2012

CONFORMIDAD DEL DEPARTAMENTO

El Consejo del **Departamento de Química Orgánica I**

en reunión celebrada el día ____ de _____ de ____ ha acordado dar la conformidad a la admisión a trámite de presentación de la Tesis Doctoral titulada: **“Adiciones de Michael y α -alquilaciones de aldehídos promovidas por pirrolidinas quirales”** dirigida por el Dr. **Claudio Palomo Nicolau** y la Dra. **M^a Antonia Mielgo Vicente** y presentada por Doña. **Aitziber Lizarraga Boneta** ante este Departamento.

En _____ a ____ de _____ de ____

Vº Bº DIRECTOR/A DEL DEPARTAMENTO SECRETARIO/A DEL DEPARTAMENTO

Fdo.: _____

Fdo.: _____

**AUTORIZACION DEL/LA DIRECTOR/A DE TESIS
PARA SU PRESENTACION**

Dr. **Claudio Palomo Nicolau** con N.I.F. **37655199-J** como Director/a de la Tesis Doctoral: “**Adiciones de Michael y α -alquilaciones de aldehídos promovidas por pirrolidinas quirales**” realizada en el **Departamento Química Orgánica I** por el Doctorando Doña **Aitziber Lizarraga Boneta** autorizo la presentación de la citada Tesis Doctoral, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

En **Donostia**, a **4 de junio de 2012**

EL/LA DIRECTOR/A DE LA TESIS

Fdo.: Claudio Palomo Nicolau

**AUTORIZACION DEL/LA DIRECTOR/A DE TESIS
PARA SU PRESENTACION**

Dr/a. **M^a Antonia Mielgo Vicente** con N.I.F.**15995379-Y** como Directora de la Tesis Doctoral: “**Adiciones de Michael y α -alquilaciones de aldehídos promovidas por pirrolidinas quirales**” realizada en el **Departamento Química Orgánica I** por el Doctorando Doña. **Aitziber Lizarraga Boneta** autorizo la presentación de la citada Tesis Doctoral, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

En **Donostia** a **4 de junio** de **2012**

EL/LA DIRECTOR/A DE LA TESIS

Fdo.: **M^a Antonia Mielgo Vicente**

ACTA DE GRADO DE DOCTOR
ACTA DE DEFENSA DE TESIS DOCTORAL

DOCTORANDO DOÑA. Aitziber Lizarraga Boneta

TITULO DE LA TESIS: Adiciones de Michael y α -alquilaciones de aldehídos promovidas por pirrolidinas quirales

El Tribunal designado por la Subcomisión de Doctorado de la UPV/EHU para calificar la Tesis Doctoral arriba indicada y reunido en el día de la fecha, una vez efectuada la defensa por el doctorando y contestadas las objeciones y/o sugerencias que se le han formulado, ha otorgado por _____ la calificación de:
unanimidad ó mayoría

Idioma/s defensa: _____

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PRESIDENTE/A,

EL/LA SECRETARIO/A,

Fdo.:

Fdo.:

Dr/a: _____

Dr/a: _____

VOCAL 1º,

VOCAL 2º,

VOCAL 3º,

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Dr/a: _____

Dr/a: _____

Dr/a: _____

EL/LA DOCTORANDO/A,

Fdo.: _____

Agradecimientos

El trabajo descrito en esta Tesis Doctoral ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica I de la Universidad del País Vasco (UPV-EHU), en la Facultad de Ciencias Químicas de Donostia-San Sebastián, bajo la dirección del Dr. D. Claudio Palomo Nicolau y la Dra. M^a Antonia Mielgo Vicente, a quienes expreso mi agradecimiento por la dedicación y el esfuerzo realizados, además de darme la oportunidad de ver este mundo de la investigación desde dentro. Asimismo, agradezco a la Universidad del País Vasco-Euskal Herriko Unibertsitatea la concesión de una beca predoctoral durante el periodo 2007-2011 que me ha permitido desarrollar el trabajo aquí recogido.

También quiero agradecer al resto de profesores que sois Enrique, Mikel y Rosa su total predisposición a ayudarte en cualquier momento y en todo lo que esté en sus manos. Y no me puedo olvidar del Dr. Aitor Landa, que gracias a su colaboración en la última parte de esta Tesis he conseguido mi primera publicación, pero sobre todo quiero agradecerle el haberme devuelto las ganas de seguir con esto cuando parece que todo se ha acabado. Esta publicación además me ha abierto las puertas para poder asistir a congresos, presentar mis trabajos e intercambiar opiniones y conocimientos con otra gente.

Esta etapa de mi vida no hubiese sido la misma ni la podría haber superado sin la ayuda de cuatro personas a las que considero parte esencial de esta aventura e imprescindibles en cada parte de ella, además de AMIG@S. Ángel, Maitane, María y Pedro, sois lo mejor que me llevo de este sitio y la amistad que ha surgido de todas estas vivencias no ha hecho mas que empezar. No lo hubiese conseguido sin vuestra ayuda.

Laborategi honetatik pasa zareten gainontzeko kideei (askotan lankide baino gehiago izan zaretelako): Carme, Isra, Laura, Mikel, Ralu, Saioa, Xabi... eta gainontzeko guztiei. Nola ahaztu *new generation*-a: Eider, Irati (2), Iurre, Jone, Julen (Wiki), Nerea,... zuek eman baitiozue laborategiari behar zuen aldaketa eta umorea. Eskerrik asko

danagatik: mendi irteerengatik, bazkal orduko elkarrizketa eta jolasengatik, animoengatik,... baina batez ere zuen laguntasunagatik eta konpartitutako momentuengatik.

Nire kuadrila eta lagunei, hemendik kanpora hain beharrezkoak diren mometuez gozaten laguntzeagatik eta emandako animoengatik.

Eskola dantza taldeko dantzari eta musikariei, zuei esker asteen behin bada ere irriparez iritsi naizelako etxera eta hainbeste toki ezberdin, bidaia eta deskontu konpartitu ostean, deskonektatzen laguntzen didazuelako.

Nire familiari, ezingo bainuke nagoen tokira iritsi zuek gabe, izan dezakedan eredurik onena zaretelako.

Eskerrik asko.

Abreviaturas y acrónimos

Ac.	Ácido
4-NBA	Ácido 4-nitrobenzoico
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
Alif.	Alifático
Alquil.	Alquilo
aq	Disolución acuosa
Ar	Arilo
Arg	Arginina
Biblio.	Bibliografía
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
CAN	Nitrato de cerio y amonio
Cat.	Catalizador
Cbz	Benciloxicarbonilo
Conv.	Conversión
Cy	Ciclohexil
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DFT	Teoría del funcional de la densidad (siglas de <i>Density functional theory</i>)
DIPEA	Diisopropiletilamina
Disolv.	Disolvente
DMAP	4-(Dimetilamino)piridina
DME	Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
E	Electrófilo

<i>ee</i>	Exceso enantiomérico
Ent.	Entrada
EPC	Compuestos enantioméricamente puros (siglas de <i>Enantiomeric Pure Compounds</i>)
eq	equivalente
EWG	Grupo electronatrayente
h	Horas
Hex	Hexilo (cadena lineal)
His	Histidina
HOMO	Orbital molecular ocupado de mayor energía
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HRMS	Espectroscopía de masas de alta resolución
ⁱ Pr	Isopropilo
LDA	Diisopropilamiduro de litio
LICA	Isopropilcilohexilamiduro de litio
LTMP	Tetrametilpiperidina de litio
LUMO	Orbital molecular no ocupado de menor energía
Lys	Lisina
M	Metal
Mayor.	Mayoritario
Minor.	Minoritario
MS	Tamiz molecular (siglas de <i>molecular sieves</i>)
Naft	Naftilo
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidina
Nu	Nucleófilo
ORTEP	Diagrama de estructuras moleculares (cristalografía de Rayos X)
p.f.	Punto de fusión
PCC	Clorocromato de piridinio
PET	Tomografía de Emisión de Positrones (siglas de <i>Positron</i>)

	<i>Emission Tomography</i>)
pKa	Constante de disociación ácida
PTC	Catálisis por transferencia de fase (siglas de <i>Phase Transfer Catalysis</i>)
py	Piridilo
RCM	Metátesis con cierre de anillo (siglas de <i>Ring Closing Metathesis</i>)
Rdto	Rendimiento
Ref.	Referencia
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SAMP/RAMP	(S)/(R)-1-amino-2 metoximetilpirrolidina
SOMO	Orbital molecular ocupado por un único electrón (siglas de <i>Single Occupied Molecular Orbital</i>)
SPECT	Tomografía de Emisión de Fotón Único (siglas de <i>Single Photon Emission Computerized Tomography</i>)
t.a.	Temperatura ambiente
TBS/TBDMS	<i>tert</i> -Butildimetilsililo
TEA	Trietilamina
TES	Trietilsililo
Tf	Triflato
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
TMS	Trimetilsililo
TPS	Trifenilsililo
t _R	Tiempo de retención
TS	Estado de transición
UV	Ultravioleta

La numeración de figuras, tablas y citas bibliográficas presentes en esta memoria serán independientes para cada uno de los capítulos en los que se divide. En cambio, los productos llevarán una numeración correlativa a lo largo de toda la memoria.

Índice detallado de contenidos

Resumen	1
Capítulo 1: Introducción	3
1.1 Quiralidad. Estrategias para la obtención de compuestos enantiopuros.....	5
1.2 Catálisis asimétrica	11
1.2.1 Desarrollo histórico de la organocatálisis.....	17
1.2.2 Modos de activación de los organocatalizadores	22
1.2.2.1 Catálisis vía enamina.....	31
1.2.2.2 Catálisis vía ión iminio.....	38
1.2.3 Procesos cascada/tándem que combinan activaciones vía enamina/ ión iminio	43
1.2.4 Silil prolinol éteres en organocatálisis vía enamina e ión iminio	46
1.3 Objetivos.....	51
Capítulo 2: Reacción de Michael con nitroalquenos como aceptores.....	53
2.1 Introducción	55
2.2 Adición de Michael de compuestos carbonílicos a nitroalquenos mediante catálisis metálica.....	63
2.3 Reacción de Michael de compuestos carbonílicos a nitroalquenos vía organocatálisis. Precedentes	67
2.3.1 Adición de compuestos carbonílicos a nitroalquenos vía enamina	70
2.3.1.1 Adición de cetonas	72
2.3.1.2 Adición de aldehídos	79
2.4 Adición de compuestos carbonílicos a nitroalquenos mediante metodologías no convencionales	86
2.5 Adición de Michael de aldehídos a nitroalquenos en medios acuosos	88
2.5.1 Antecedentes e hipótesis de trabajo.....	91
2.5.2 Resultados y discusión	100
2.5.2.1 Evaluación del catalizador	100
2.5.2.2 Estudio de la carga de catalizador y la conversión	101
2.5.2.3 Alcance de la reacción	103

2.6 Reacciones tándem con nitroalquenos funcionalizados como aceptores de Michael: síntesis de biciclos fusionados portadores de cinco estereocentros	107
2.6.1 Planteamiento	108
2.6.2 Resultados y discusión	114
2.6.2.1 Optimización de la reacción: evaluación de catalizadores, disolventes y aditivos	114
2.6.2.2 Alcance de la reacción	119
Capítulo 3: α-Alquilación de aldehídos con 2-(bromometil) acrilatos.....	129
3.1 Introducción.....	131
3.2 α -Alquilación asimétrica de compuestos carbonílicos inducida por el sustrato.....	132
3.3 α -Alquilación asimétrica de compuestos carbonílicos mediante el empleo de auxiliares quirales	134
3.4 α -Alquilación asimétrica de compuestos carbonílicos mediante catálisis metálica	146
3.5 α -Alquilación asimétrica de compuestos carbonílicos mediante organocatálisis ..	151
3.5.1 Catálisis por transferencia de fase.....	151
3.5.2 Catálisis promovida por aminas secundarias quirales.....	154
3.5.2.1 α -Alquilación de cetonas	155
3.5.2.2 α -Alquilación de aldehídos	159
3.6 α -Alquilación asimétrica de aldehídos con 2-(bromometil) acrilatos.....	172
3.6.1 Planteamiento	172
3.6.2 Resultados y discusión	176
3.6.2.1 α -Alquilación con 2-(bromometil) acrilatos.....	176
3.6.2.1.1 Estudio de condiciones de reacción.....	176
3.6.2.1.2 Generalidad del método	179
a) Extensión a diferentes aldehídos y estudio de la naturaleza del grupo éster del acrilato	179
b) Extensión a acrilatos β -sustituidos.....	183
3.6.2.1.3 Aplicaciones	187
3.6.2.1.4 Investigaciones mecanísticas	188
a) Acrilatos no sustituidos en β	188
b) Acrilatos β -sustituidos.....	191

Capítulo 4: Conclusiones	195
Capítulo 5: Parte experimental	199
5.1 Técnicas, materiales y métodos generales.....	201
5.2 Síntesis de catalizadores: preparación de α,α -dialquilprolinol silil éteres y α,α -diarilprolinol silil éteres	205
5.2.1 Síntesis de derivados de la <i>L</i> -prolina	206
5.2.1.1 Síntesis de C2-C7 y <i>rac</i> - C4	206
5.2.1.2 Síntesis de <i>rac</i> - C1	213
5.2.2 Síntesis de derivados de la <i>trans</i> -4-hidroxi- <i>L</i> -prolina: C8 y C9	216
5.2.3 Selección de espectros de RMN	221
5.3 Parte experimental del capítulo 2	228
5.3.1 Adición de aldehídos a nitroalquenos en medios acuosos	228
5.3.1.1 Procedimiento general para las reacciones de Michael en agua.....	228
5.3.1.2 Preparación de muestras racémicas.....	231
5.3.1.3 Selección de espectros de RMN.....	232
5.3.1.4 Selección de cromatogramas de HPLC	235
5.3.2 Adición de aldehídos a nitroalquenos en procesos tándem	240
5.3.2.1 Síntesis de productos de partida	240
5.3.2.1.1 Preparación de nitroalquenos	240
5.3.2.1.2 Preparación de aldehídos	246
5.3.2.2 Procedimiento general para la preparación de los compuestos tricíclicos 38-47 y 55-56	248
5.3.2.3 Preparación de aductos racémicos.....	256
5.3.2.4 Análisis de rayos-X del compuesto 40	256
5.3.2.5 Selección de espectros de RMN.....	257
5.3.2.6 Selección de cromatogramas de HPLC	272
5.4 Parte experimental del capítulo 3	284
5.4.1 Síntesis de productos de partida	284
5.4.1.1 Preparación de aldehídos	284
5.4.1.2 Preparación de 2-(bromometil) acrilatos 106, 114, 116 y 117	287

5.4.2 Procedimiento general para la alquilación catalítica de aldehídos con 2-(bromometil) acrilatos 105-107	293
5.4.3 Procedimiento general para la síntesis de aductos racémicos de los compuestos 108-110	299
5.4.4 <i>N</i> -alquilación del catalizador C3	299
5.4.5 Determinación de la configuración de los aductos y reacción de lactonización.....	300
5.4.6 Procedimiento general para la alilación catalítica de aldehídos con 2-(bromometil) acrilatos β -sustituidos.....	301
5.4.7 Procedimiento general para la síntesis de aductos racémicos de los compuestos 115, 118 y 119	303
5.4.8 Reacción de “Ring closing metathesis”: síntesis de 122g y 122h	303
5.4.9 Generación y aislamiento de la sal de amonio 123 a partir del bromuro 106 y DMAP	306
5.4.10 Selección de espectros de RMN	307
5.4.11 Selección de cromatogramas de HPLC	330
5.4.12 Estudio Computacional.....	347
Anexo: Publicaciones	361

RESUMEN

El campo de la organocatálisis asimétrica promovida por aminas secundarias quirales ha crecido a gran velocidad desde la publicación en el año 2000 de los trabajos de List y MacMillan. A pesar del progreso experimentado en el área durante estos años, todavía están presentes ciertas limitaciones y cuestiones sin resolver. En este contexto la presente Tesis Doctoral ha tenido como objetivo el estudio de la aplicación de silil prolinol éteres ya conocidos y/o de nuevo diseño en reacciones de Michael que utilizan nitroalquenos como aceptores y en reacciones de α -alquilación de aldehídos, transformaciones que en el momento de iniciar el presente estudio presentaban ciertos problemas que se exponen a lo largo de la Memoria.

Capítulo 1

Introducción

“Todo comienzo tiene su encanto”

Johann Wolfgang Goethe (1749-1832) *Poeta y dramaturgo alemán.*

Capítulo 1: Introducción

La química moderna que conocemos hoy en día es el resultado de la evolución de la alquimia tras la Revolución Química iniciada en 1733. Se puede decir que la química orgánica apareció un siglo después, cuando Jöns Jacob Berzelius diferenció los productos químicos en orgánicos (los que proceden de organismos vivos) e inorgánicos (los que proceden de la materia inanimada). Años después, en 1828,¹ el químico alemán Friedrich Wöhler descubrió que la sustancia inorgánica cianato de amonio podía convertirse en urea, es decir, en un compuesto orgánico, lo que rompió la barrera entre sustancias orgánicas e inorgánicas. Con anterioridad a este descubrimiento, los químicos creían que para sintetizar sustancias orgánicas, era necesaria la intervención de lo que llamaban “la fuerza vital”, es decir, los organismos vivos. Con el transcurso de los años el desarrollo de diferentes técnicas en química orgánica ha permitido a su vez, el acceso a nuevos compuestos funcionalizados con multitud de aplicaciones en la vida cotidiana como pueden ser fármacos, materiales, pesticidas, aromas, etc. La obtención de estos compuestos orgánicos precisa de la formación de nuevos enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo, así como del control de la disposición espacial de los sustituyentes o grupos de átomos.

1.1 Quiralidad. Estrategias para la obtención de compuestos enantiopuros

En 1812 Biot² descubrió que algunos compuestos orgánicos naturales rotaban la luz polarizada, tanto en su estado líquido puro como disueltos en diferentes disolventes, es decir, que eran ópticamente activos. A partir de este dato dedujo que esta propiedad era inherente a dichas moléculas. Años más tarde, en 1848, Louis Pasteur demostró gracias a la separación de cristales de la sal tartrato de sodio y amonio aislada del vino que el ácido tartárico rotaba el plano de la luz polarizada de forma diferente en función de su procedencia.³ Este hecho marcó el inicio en la

¹ W. Wöhler, *Annalen der Physik und Chemie*, **1828**, 88 (2), 253–256.

² (a) J. B. Biot, *Mem. Cl. Sci. Math. Phys. Inst. Imp. Fr.* **1812**, 13, 1-371; (b) J. B. Biot, *Bull. Soc. Philomath.* París, **1815**, 190-192.

³ L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci. Paris*, **1848**, 26, 535-538.

investigación de lo que hoy conocemos como estereoquímica y gracias a ello Pasteur afirmó en 1874 que “*L’univers est disymétrique*”.⁴ Otro hallazgo importante vino de la mano de Jacobus Hericus Van’t Hoff⁵ y Joseph Achille Le Bel⁶ en 1874, ya que dedujeron independientemente la geometría tetragonal para un carbono tetravalente a partir de las observaciones de moléculas de metano sustituidas. Cuando los cuatro sustituyentes del átomo de carbono central eran distintos, podían obtenerse dos distribuciones tetraédricas, es decir, se obtenían dos moléculas diferentes a las que se denominó posteriormente enantiómeros y a las moléculas que presentan esta propiedad se les asignó la denominación de quirales. Lo que diferenciaba a las dos moléculas era la disposición de los grupos en el espacio en torno al carbono estereogénico o carbono de quiralidad; eran estereoisómeros (*R* y *S*).⁷ Gracias a la teoría del carbono tridimensional se pudo explicar el experimento de Pasteur sobre el ácido tartárico. Hoy en día sabemos que existen además moléculas quirales portadoras de otros elementos de quiralidad como ejes y planos.

El término quiralidad (del griego *kéir*: mano), que se conoce en el campo de la química desde 1870,⁸ fue acuñado por el físico irlandés William Thomson, más conocido como Lord Kelvin, en 1904, en una conferencia celebrada en Baltimore sobre Dinámica Molecular y la Teoría Ondular de la Luz.⁹ “*Cualquier figura geométrica, o conjunto de puntos, diré que es quiral y que presenta quiralidad, si su imagen en un espejo plano, idealmente realizada, no puede ser superpuesta con ella misma*”. Las moléculas quirales se diferencian de las aquirales en que tienen actividad óptica, desvían el plano en el que vibra la luz polarizada; una de las formas

⁴ W. J. Lough, I. W. Wainer, *Chirality in Nature and Applied Science*, **2002**, Blackwell Science Ltd.: Oxford.

⁵ J. H. Van’t Hoff, *Arch. Neerl. Sci. Exacles Nat.* **1874**, *4*, 445.

⁶ J. A. Le Bel, *A. Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, *22*, 337-347.

⁷ Nomenclatura internacionalmente aceptada y propuesta por Cahn-Ingold-Prelog (CIP). Para artículos que definieron el sistema CIP, ver: (a) R. S. Cahn, C. K. Ingold, V. Prelog, “Specification of Molecular Chirality”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5* (4), 385-415; (b) V. Prelog, G. Helmchem, “Basis Principles of the CIP-System and Proposals for a Revisión”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21* (8), 567-583.

⁸ (a) M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. L. Jiménez, J. Palacios, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 2845-2874; (b) A. Guijarro, M. Yus, *The Origin of Chirality in the Molecules of Life: A Revision from Awareness to the Current Theories and Perspectives of this Unsolved Problem*, **2008**, RSC Publishing, Cambridge, UK.

⁹ Lord Kelvin, *Baltimore Lectures on Molecular Dynamics and the Wave Theory of Light*, **1904**, C. J. Clay and Sons, Cambridge University Press Warehouse, London.

lo desvía a la derecha y la otra a la izquierda. Por lo demás, ambas formas poseen casi idénticas propiedades.

A nivel molecular, la quiralidad, entendida como la no superponibilidad entre una entidad química y su imagen especular,¹⁰ juega un papel importante tanto en ciencia como en tecnología. Los seres vivos estamos compuestos por moléculas quirales como las proteínas, los ácidos nucleicos o los hidratos de carbono, y las funciones biológicas de las que depende el curso de la vida se basan en el reconocimiento entre estas moléculas. Es en este reconocimiento donde la quiralidad de las moléculas puede ser determinante. De hecho, cada uno de los enantiómeros puede presentar propiedades biológicas diferentes. Por ejemplo, el (*R*)-propranolol se emplea como anticonceptivo mientras que su enantiómero, de configuración *S*, actúa como antidepresivo (Figura 1).

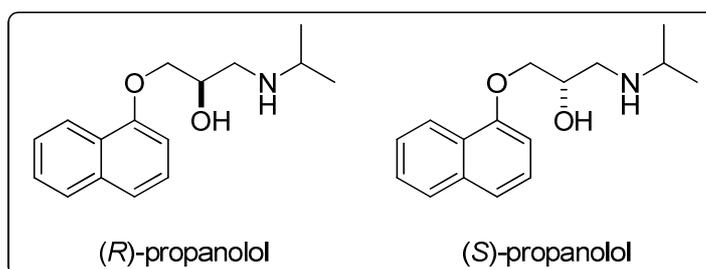


Figura 1

La magnitud de la relación entre la configuración de una molécula y su actividad biológica no fue reconocida hasta la década de los 60, cuando se fue testigo de los efectos de la talidomida (Figura 2). Este fármaco se utilizó como sedante en su forma racémica (mezcla equimolecular de enantiómeros *R* y *S*) comprobándose más tarde que el enantiómero *S* causa además deformaciones fetales importantes.¹¹ Sin embargo, la administración del enantiómero *R* enantiopuro tampoco ha resultado ser la solución, ya que se ha encontrado que racemiza en el organismo transformándose

¹⁰ Para un análisis sobre los orígenes de la quiralidad molecular consultar: (a) Ref. 8b. Sobre la utilización en el lenguaje químico actual del término quiralidad, ver: (b) P. Cintas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4016-4024.

¹¹ (a) W. H. De Camp, *Chirality*, **1989**, *1*, 2-6; (b) T. Stephens, R. Brynner, *Dark Remedy: The Impact of Thalidomide and Its Revival as a Vital Medicine*, **2001**, Cambridge, MA, Perseus.

en el enantiómero *S*.¹² Este y otros ejemplos han forzado a la industria,¹³ ya no sólo farmacéutica, sino química en general, a precisar más sus objetivos sintéticos. Así, y cuando se trata de compuestos quirales es de vital importancia lograr su preparación con una configuración definida (síntesis de compuestos enantioméricamente puros, EPC).

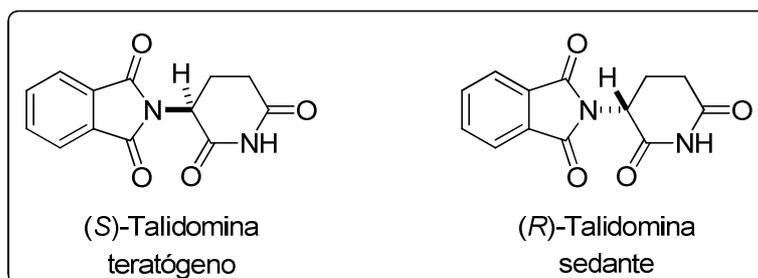


Figura 2. Representación de la talidomida.

Por otro lado, el campo de aplicación de las moléculas quirales se ha visto expandido a otras áreas no directamente relacionadas con la biología, como es el de la ciencia de materiales, lo que ha acrecentado si cabe el interés en el desarrollo de métodos de preparación de este tipo de compuestos.

Los principios activos quirales que se extraen de fuentes naturales suelen contener una única forma enantiomérica mientras que los procesos de síntesis convencionales desarrollados por los químicos suelen conducir a mezclas racémicas. Entre las diferentes estrategias para la obtención de compuestos enantiopuros la síntesis asimétrica¹⁴ supone, frente a otras opciones como la resolución de

¹² E. Raviña Rubira, "Medicamentos. Un viaje a lo largo de la evolución histórica del descubrimiento de fármacos II", **2008**, pág. 815, Ed. Universidad de Santiago de Compostela.

¹³ (a) A. M. Rouchi, *Chem. Eng. New.* **2002**, *80*, 43-50; (b) H. U. Blaster, E. Schmidt, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale-Challenges, Approaches and Solutions*, **2004**, Wiley-VCH; (c) M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Kebeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788-824; (d) J. M. Hawkins, T. J. N. Watson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3224-3228; (e) V. Farina, J. T. Reeves, C. H. Senanayake, J. J. Song, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2734-2793.

¹⁴ (a) A. Hassner, *Advances in Asymmetric Synthesis*, **1995**, Ed. JAI: Greenwich, England; (b) R. E. Gawley, J. Aubé, J. E. Baldwin, P. D. Magnus, *Principles of Asymmetric Synthesis*, **1996**, Pergamon Press: Oxford, England; (c) G.-Q. Lin, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*; **2001**, Eds. John Wiley & Sons: New York; (d) M. Christmann, S. Bräse, *Asymmetric Synthesis: The Essentials*, **2007**, Wiley-VCH: New York.

racematos o la síntesis a partir de productos naturales quirales, una de las alternativas más interesantes (Figura 3).¹⁵

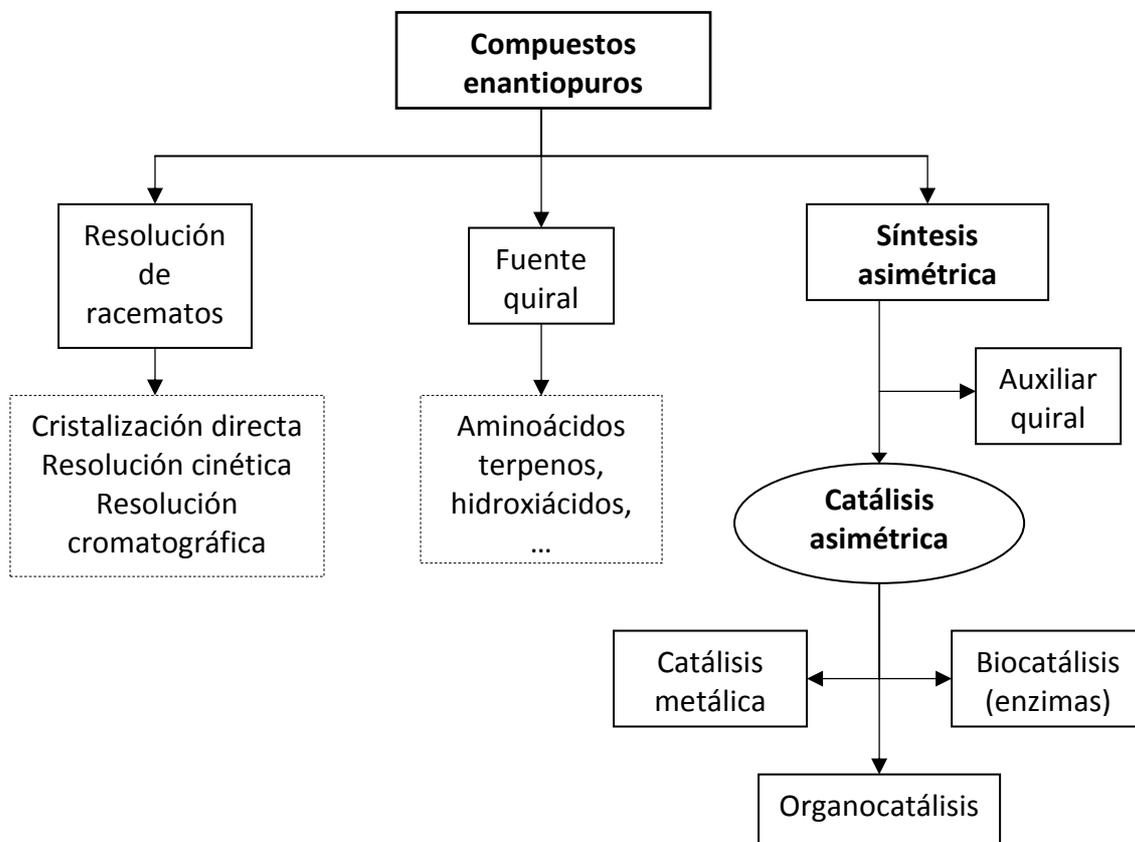


Figura 3. Estrategias para la obtención de compuestos enantioméricamente puros.

La posibilidad de obtener productos enantioméricamente puros mediante la *resolución de mezclas racémicas* es una metodología conocida desde 1853¹⁶ y se utiliza mucho a nivel industrial, ya que es una técnica fácil, pero que ofrece rendimientos máximos del 50%. Esto implica, que en la mayoría de los casos, la mitad de lo que se produce es desechado o reciclado, con el consumo de recursos que esto conlleva.¹⁷ Los métodos de resolución principales son la resolución mediante cristalización, la resolución cinética y la resolución cromatográfica.

¹⁵ G. Beck, *Synlett*, **2002**, 6, 637-650.

¹⁶ L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.* **1853**, 38, 437-483.

¹⁷ Para una revisión actualizada sobre métodos resolutivos, ver: N. G. Anderson, *Org. Proc. Res. Dep.* **2005**, 9, 800-813.

Otro método de obtención de compuestos enantiopuros es aquel que hace uso de una fuente quirál o *chiral pool*.¹⁸ En este caso la síntesis se realiza a partir de un compuesto quirál y ópticamente puro obtenido de la naturaleza. Estos compuestos suelen ser aminoácidos, terpenos, hidroxiácidos y alcaloides entre otros y actúan como plantillas quirales determinando la configuración de los nuevos elementos estereogénicos creados y pasando a formar parte de la estructura de la molécula objetivo. Esta vía requiere que los compuestos de partida sean accesibles, tengan la configuración absoluta deseada y que se pueda diseñar una ruta sintética viable y práctica.

En la *síntesis asimétrica* se obtienen productos enantioméricamente puros a partir de compuestos aquirales mediante un proceso en el que uno de los componentes de la reacción tiene que ser quirál.¹⁹ La información quirál puede provenir de auxiliares quirales o de catalizadores quirales. En el caso de los *auxiliares quirales* se produce una unión covalente entre el sustrato y el auxiliar, permitiendo así controlar la configuración de los elementos estereogénicos generados durante el proceso.²⁰ Las mezclas diastereoméricas resultantes pueden enriquecerse en uno de los diastereómeros mediante procedimientos físicos y dar lugar a los aductos estrictamente enantiopuros tras la escisión del auxiliar, que se recupera y reutiliza como fuente promotora de quiralidad. Este procedimiento, sin embargo, presenta dos desventajas inherentes que se ponen de manifiesto al diseñar su aplicación industrial: por una parte, la necesidad de emplear cantidades estequiométricas de auxiliar quirál y por otra la obligación de incluir en la ruta sintética dos etapas adicionales, una de

¹⁸ (a) S. Hanessian, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1189-1204; (b) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, **1996**, Wiley-VCH; (c) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II*, **2003**, Wiley-VCH.

¹⁹ Libros generales sobre síntesis asimétrica: (a) Ref. 14d; (b) D. Enders, K.-E. Jaeger, *Asymmetric Synthesis with Chemical and Biological Methods*, **2007**, Wiley-VCH.

²⁰ Para información sobre auxiliares quirales, ver: (a) J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, **1995**, Wiley, New York; (b) G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, *Houben-Weyl Methods in Organic Chemistry, Stereoselective Synthesis*, **1995**, Thieme-Verlag, Stuttgart, Alemania; (c) G. Roos, *Compendium of Chiral Auxiliary Applications*, **2002**, Academic Press, New York; (d) L. A. Paquette, *Handbook of reagents for organic synthesis: Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis*, **2003**, Wiley, New York; (e) F. Glorius, Y. Gnass, *Synthesis*, **2006**, *12*, 1899-1930; (f) D. A. Evans, G. Helmchen, M. Rueping, *Asymmetric Synthesis: The Essentials (Part I. Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis)*, **2007**, Wiley-VCH, Weinheim-Alemania; Para una revisión específica sobre reacciones en las que intervienen enolatos con auxiliares quirales, ver: (g) P. Arya, H. Qin, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 917-947.

anclaje y otra de liberación del auxiliar quiral. Algunos de los auxiliares más representativos se muestran en la Figura 4.

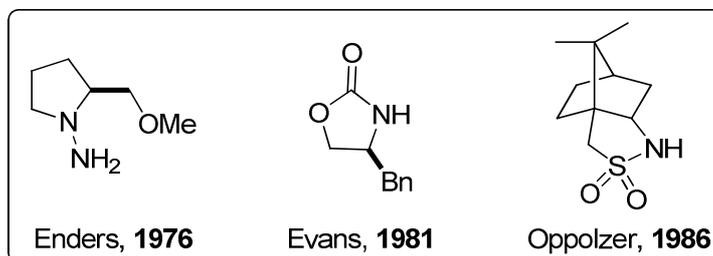


Figura 4. Auxiliares quirales representativos.

De los métodos disponibles para la síntesis de moléculas quirales, la *catálisis asimétrica*²¹ que hace uso de catalizadores quirales es uno de los que mayor interés ha suscitado en los últimos años, ya que la fuente de quiralidad se utiliza en cantidad subestequiométrica y ello supone una gran ventaja sobre otros métodos tradicionales, además de que generalmente permite obtener altas eficiencias químicas, con bajos costes de producción y un mínimo impacto medioambiental. Por todo ello, la utilización de *catalizadores quirales*, ya sean sintéticos o naturales (biocatalizadores), se presenta como una de las opciones más adecuadas para la preparación de productos con elevada pureza enantiomérica.

1.2 Catálisis asimétrica

Dentro de este campo, la *biocatálisis* que es efectuada por enzimas²² que se caracterizan por su poder catalítico y especificidad, constituye un sistema muy válido

²¹ Para referencias generales sobre catálisis asimétrica, ver: (a) B. M. Trost, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* **2004**, *101*, 5348-5355; (b) K. Mikami, M. Lautens, *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, **2007**, Wiley-VCH, Weinheim.

²² Para revisiones generales sobre catálisis enzimática, ver: (a) K. Drauz, H. Waldmann, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis: A Comprehensive Handbook*, **1995**, vol. I-III, Wiley-VCH, Weinheim-Alemania; (b) *Biocatalysis for Fine Chemicals Synthesis*, **1999**, Ed.: S. M. Roberts, Wiley-VCH, New York; (c) *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, **2002**, 2ª edición, Ed.: K. Drauz, H. Waldmann, Wiley-VCH, Weinheim; (d) M. T. Reetz, *Pharmacochemistry Library*, **2002**, *32*, 27-37; (e) M. T. Reetz, B. Brunner, F. Schnerider, C. M. Schulz, M. M. Clouthier, M. Kayser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4075-4078; (f) A. S. Bommarium, B. R. Biebel, *Biocatalysis*, **2004**, Wiley-VCH, Weinheim. (g) N. Zagrebely, *Russ. Chem. Rev.* **2005**, *74*, 285-296; (h) G. De Gonzalo, I. Lavandera, V. Gotor, *Catalytic Methods in Asymmetric Synthesis. Advanced materials, techniques, and applications*, **2011**, 391-527, Ed. M. Gruttadauria, F. Giacalone, John Wiley & Sons.

para la obtención de productos enantioméricamente puros.²³ Sin embargo, esta elevada especificidad de sustrato supone una limitación en algunos casos, en lo referente a generalidad y versatilidad sintética.

Las otras dos áreas fundamentales dentro de la catálisis asimétrica son la catálisis *organometálica*,²⁴ que consiste en la aplicación de las propiedades catalíticas de los complejos metal-ligando orgánico quiral, y la *organocatálisis*,²⁵ definida como la catálisis mediante moléculas orgánicas quirales de bajo peso molecular sin participación de elementos metálicos. Se han desarrollado una gran variedad de especies quirales tanto orgánicas como complejos quirales organometálicos que actúan como catalizadores a la vez que inducen asimetría en distintas reacciones. Estos catalizadores no sólo efectúan reacciones útiles con altos niveles de estereoselectividad, sino que a veces lo hacen con una amplia gama de sustratos.²⁶ La Real Academia de Ciencias Sueca otorgó en 2001 el Nobel de Química a tres investigadores pioneros en este campo, W. S. Knowles,²⁷ R. Noyori²⁸ y K. B. Sharpless,²⁹

²³ Para aplicaciones industriales de la biocatálisis, ver: (a) H. U. Blazer, E. Schmidt, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, **2004**, Ed. Wiley-VCH, Weinheim-Alemania; (b) T. H. Chin, *Handbook of Industrial Biocatalysis*, **2005**, CRC Press, Florida.

²⁴ Para revisiones generales sobre catálisis organometálica, ver: (a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, **1994**, Wiley, New York; (b) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, **1999**, vol. I-III, Springer, Berlín; (c) I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, **2000**, 2ª edición, Wiley-VCH, New York; (d) edición especial "Catalytic Asymmetric Synthesis", *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 323-440; (e) J. A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566-4583; (f) M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, **2004**, 2ª edición, Wiley-VCH, Weinheim.

²⁵ Para revisiones generales sobre organocatálisis, ver: (a) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726-3748; (b) B. List, *Synlett*, **2001**, 1675-1686; (c) B. List, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2481-2495; (d) M. Movassaghi, E. N. Jacobsen, *Science*, **2002**, *298*, 1904-1905; (e) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis*, **2004**, VCH-Weinheim, Alemania; (f) A. Berkessel, H. Gröger, *Metal-Free Organic Catalysis in Asymmetric Synthesis*, **2004**, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania; (g) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175; (h) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis. From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis (Capítulo 2)*, **2005**, Wiley-VCH; (i) B. List, *Science*, **2006**, *313*, 1584-1586; (j) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 9267-9331; (k) P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis*, **2007**, Wiley-VCH, Weinheim; (l) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638-4660; (m) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138-6171; (n) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178-2189; (o) E. N. Jacobsen, D. W. C. MacMillan, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 20618-20619; (p) W. J. Liu, N. Li, L. Z. Gong, *Top Organomet. Chem.* **2011**, *36*, 153-206; (q) F. Giacalone, M. Gruttadauria, P. Agrigento, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406-2447.

²⁶ Para aplicaciones industriales de la catálisis asimétrica, ver: (a) Ref. 13c; (b) H. U. Blaser, B. Pugin, F. Spindler, *Journal of Mol. Catal. A: Chemical*, **2005**, *231*, 1-20.

²⁷ Conferencia de recogida de premio Nobel: (a) W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007; (b) W. S. Knowles, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 3-13.

²⁸ Conferencia de recogida de premio Nobel: (a) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022; (b) R. Noyori, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 15-32.

por sus contribuciones a las reacciones asimétricas de hidrogenación y oxidación vía catálisis organometálica.³⁰ Este hecho muestra la gran relevancia que ha supuesto el desarrollo de la catálisis asimétrica como metodología sintética. Este tipo de sistemas se engloban dentro de lo que se denomina catálisis organometálica que tal y como se ha expuesto anteriormente se basa en la capacidad de coordinación y reacción de los metales de transición junto con la estereoespecificidad de los ligandos orgánicos al formar complejos.

Un hito significativo en la catálisis asimétrica³¹ tuvo lugar en el año 1997 cuando el grupo de Shibasaki³² describió la reacción aldólica entre aldehídos alifáticos y cetonas aromáticas y alifáticas con buenos resultados en cuanto a rendimiento y enantioselectividad promovida por los primeros catalizadores metálicos bifuncionales (Esquema 1) imitando el modo en que las enzimas aldolasas de tipo II³³ (Esquema 2) catalizan la adición directa estereoselectiva de cetonas enolizables a compuestos carbonílicos.

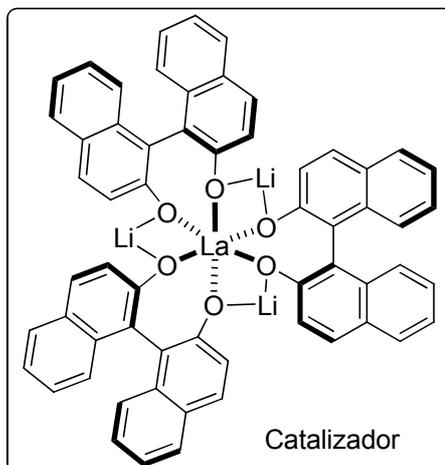
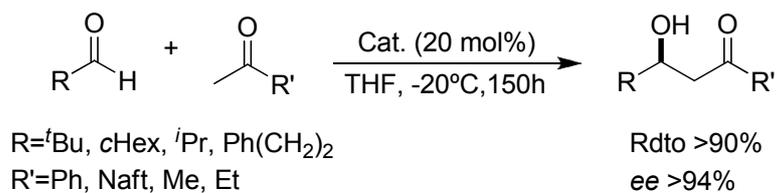
²⁹ Conferencia de recogida de premio Nobel: (a) K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024-2032.

³⁰ (a) B. B. Lohray, *Current Science*, **2001**, *81*, 1519-1525; (b) P. J. Walsh, M. C. Kozlowski, *Fundamental of Asymmetric Catalysis*, **2009**, Universtity Science Books.

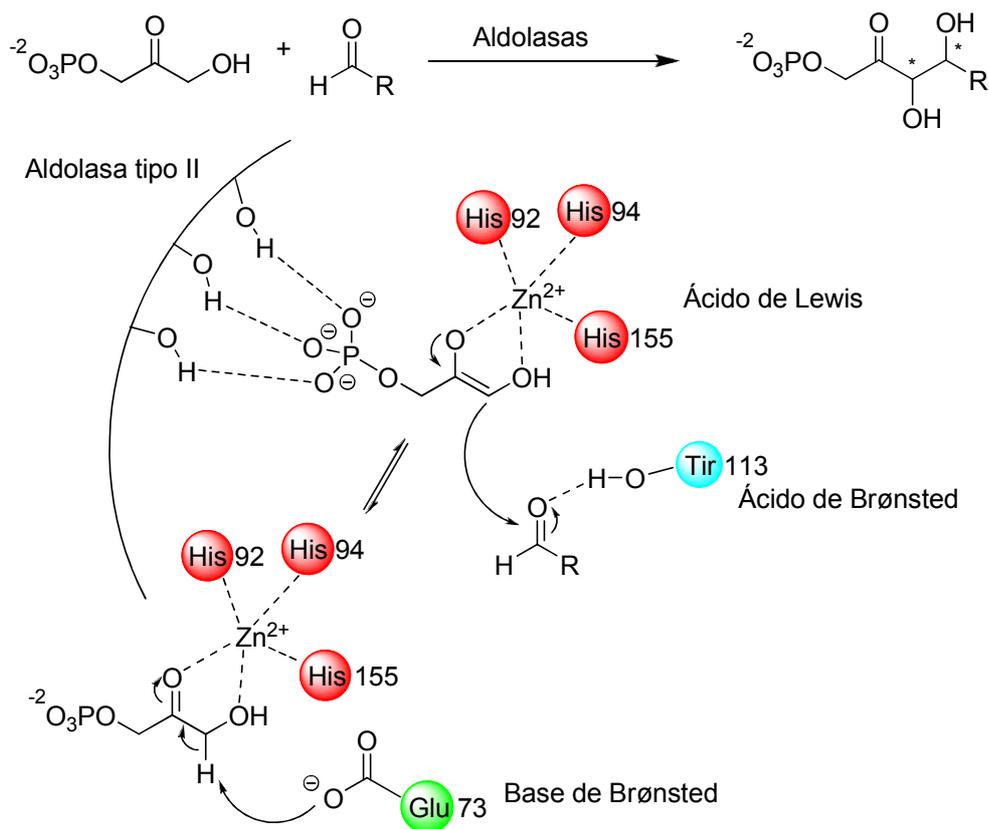
³¹ Para revisiones sobre hitos históricos en catálisis asimétrica, ver: Ref. 24b.

³² Y. M. A. Yamada, N. Yoshika, H. M. Sasai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1871-1872.

³³ Para más información sobre el modo de actuación de las aldolasas de tipo II, ver: (a) J. Wagner, R. Lerner, C. F. Barbas III, *Science* **1995**, *270*, 1797-1800; (b) D. M. Timothy, C. H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352-1374.



Esquema 1. Reacción aldólica promovida por catalizadores bimetalicos. Shibasaki, 1997.



Esquema 2. Modo de acción de las aldolasas de tipo II.

Posteriormente Shibasaki extendió este concepto catalítico a otras transformaciones.³⁴ Estos complejos heterobimetálicos (denominados genéricamente LnMB) están formados por un átomo metálico central (La, Sc, etc.) y tres átomos metálicos alcalinos periféricos (Na, Li ó K) coordinados a tres unidades de binaftóxido que son las encargadas de proporcionar quiralidad al sistema (Figura 5). Estos catalizadores presentan basicidad de Brønsted en los oxígenos del binaftóxido, así como carácter ácido de Lewis en los metales alcalinos y en el lantánido, lo que hace posible que tanto el componente nucleófilo como el electrófilo se coordinen al catalizador en el estado de transición. Esto permite una activación más eficaz así como una mejor transferencia de información estereoquímica, pudiéndose llevar a cabo transformaciones químicas que no hubieran sido posibles usando tan sólo catalizadores ácidos o básicos. Se conocen como catalizadores multifuncionales.³⁵

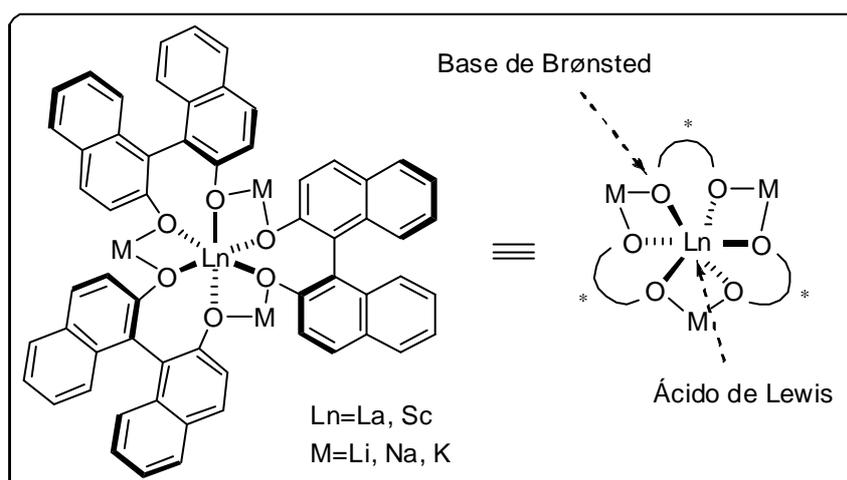


Figura 5. Catalizadores heterobimetálicos desarrollados por Shibasaki.

³⁴ Para revisiones sobre este tema, ver: (a) M. Shibasaki, N. Yoshikawa, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187-2209; (b) M. Shibasaki, S. Matsunaga, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 269-279; (c) S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 60-75; (d) M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga, N. Kumagai, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1117-1127.

³⁵ Para revisiones sobre catálisis bifuncional y/o multifuncional con metales, ver: (a) Ref. 34; (b) D. B. Grotjahn, *Dalton Trans.* **2008**, 6497-6508. Para ejemplos concretos, ver: (c) S. Matsunaga, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 3-15; (d) K. Motokura, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6029-6032; (e) A. C. B. Burtoloso, *Synlett*, **2005**, *18*, 2859-2860; (f) R. D. Hetterley, E. F. Kozhevnikova, I. V. Kozhevnikov, *Chem. Commun.* **2006**, 782-784; (g) M. C. Carrión, D. J. Cole-Hamilton, *Chem. Commun.* **2006**, 4527-4529; (h) Y. Pan, B. Yuan, Y. Li, D. He, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2280-2282; (i) Y. N. Belokon, Z. T. Gugkaeva, V. I. Maleev, M. A. Moskalenko, A. T. Tsalojev, V. N. Khrustalev, K. V. Hakobyan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, *22*, 167-172.

De la infinidad de ligandos quirales que se han descrito hasta la fecha, sólo un reducido número de estructuras han destacado por proporcionar excelentes niveles de enantioselectividad en un número relativamente elevado de transformaciones mecanísticamente diferentes. La mayoría de ellos presentan simetría C₂ y han merecido la calificación de “ligandos privilegiados” (Figura 6).³⁶

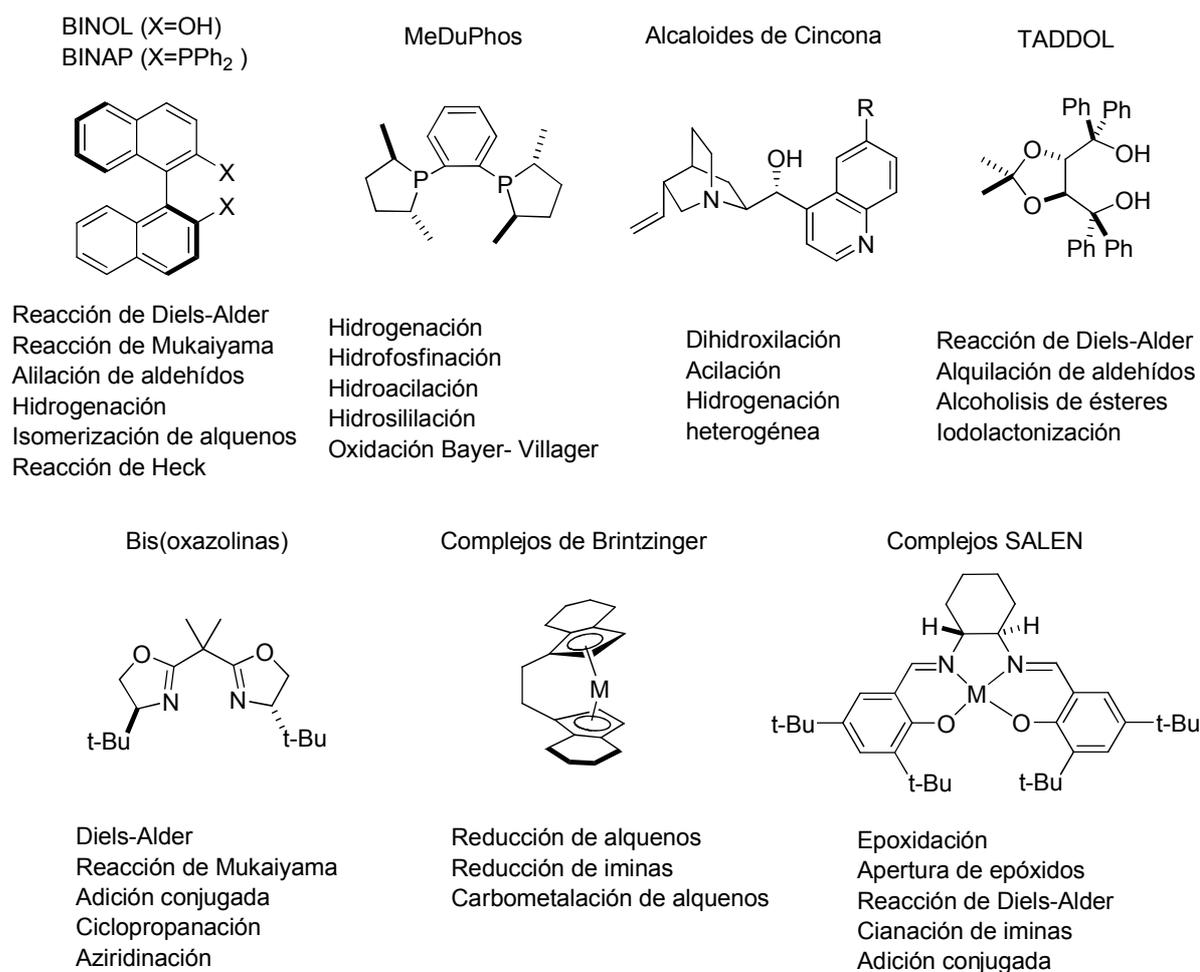


Figura 6. Ligandos privilegiados y algunas reacciones catalíticas en las que han sido empleados.

Otra área fundamental dentro de la catálisis asimétrica, es la *organocatálisis*, que en los últimos años ha tenido una gran evolución y que se define como la aceleración de una reacción orgánica promovida por moléculas orgánicas de pequeño tamaño sin la participación de elementos metálicos en el ciclo catalítico.^{25g} Este es un

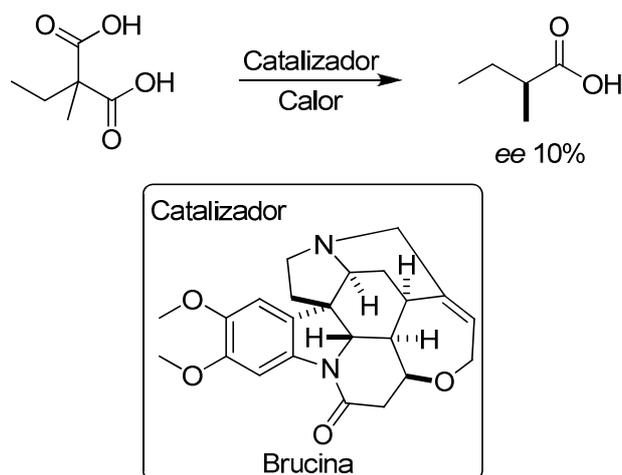
³⁶ (a) T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science*, **2003**, 299, 1691-1693; (b) A. Pfaltz, W. J. Drury III, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **2004**, 101, 5723-5726; (c) M. Shibasaki, S. Matsunaga, *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*, **2011**, 295-332, Ed. Q.-L. Zhou, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania.

campo novedoso dentro de la Química Orgánica que ha mostrado un espectacular desarrollo durante la última década, lográndose importantes avances que han convertido a la organocatálisis asimétrica en una herramienta competitiva en síntesis orgánica. Esto es debido a los beneficios proporcionados por esta metodología, especialmente desde el punto de vista práctico que se pueden resumir en tres aspectos: 1) las moléculas orgánicas son generalmente insensibles al oxígeno y la humedad de la atmósfera, por lo tanto no se requieren técnicas ni cuidados especiales a la hora de llevar a cabo las reacciones; 2) una amplia variedad de reactivos orgánicos como aminoácidos, carbohidratos o hidroxiácidos son accesibles a partir de fuentes naturales como un único enantiómero, lo cual conlleva que organocatalizadores simples basados en estas moléculas sean baratos y fácilmente accesibles en cantidades adecuadas tanto para llevar a cabo reacciones a pequeña escala como para reacciones a escala industrial; 3) la mayor parte de las moléculas (como los aminoácidos) en las que se basan estos catalizadores normalmente son inocuas, aumentando así la seguridad a la hora de trabajar con ellos.

1.2.1 Desarrollo histórico de la organocatálisis

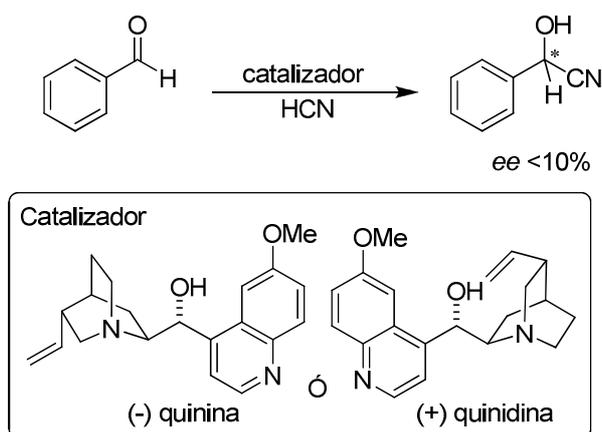
Se puede decir que la organocatálisis asimétrica comienza su andadura a principios del siglo XX, siendo la primera transformación organocatalítica asimétrica conocida la descrita por Mackwald en 1904.³⁷ Esta transformación consiste en la descarboxilación de un derivado del ácido malónico en presencia de brucina, obteniéndose el ácido final con un 10 % de exceso enantiomérico (Esquema 3).

³⁷ W. Mackwald, *Ver. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, 37, 349-354.



Esquema 3. Primera reacción organocatalítica asimétrica. Mackwald, 1904.

Fue ocho años después, en 1912, cuando G. Bredig y P. S. Fiske describieron la primera reacción enantioselectiva de formación de enlaces carbono-carbono en la que se utiliza un alcaloide de tipo cincona, demostrándose que la adición de cianuro de hidrógeno (HCN) al benzaldehído en presencia de quinina o quinidina procedía con algo de selectividad (Esquema 4).³⁸ Aunque el exceso enantiomérico observado era muy bajo, fue un inicio importante para seguir investigando y demostrar que este tipo de catalizadores podían cumplir con el objetivo planteado.³⁹

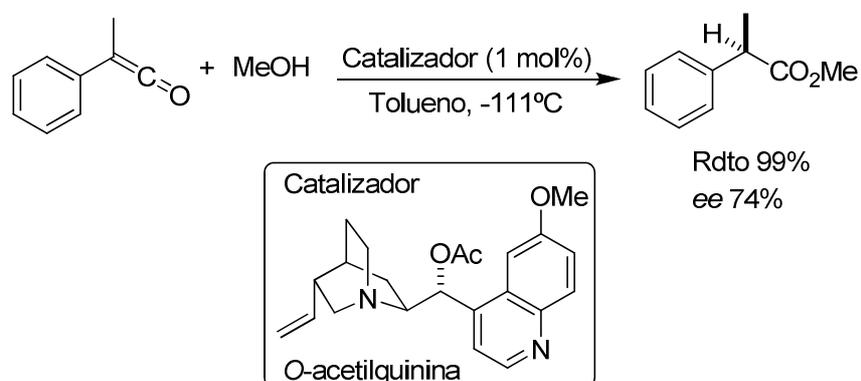


Esquema 4. Primera reacción organocatalítica catalizada por Cinconas. Bredig y Fiske, 1912.

³⁸ G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7-23.

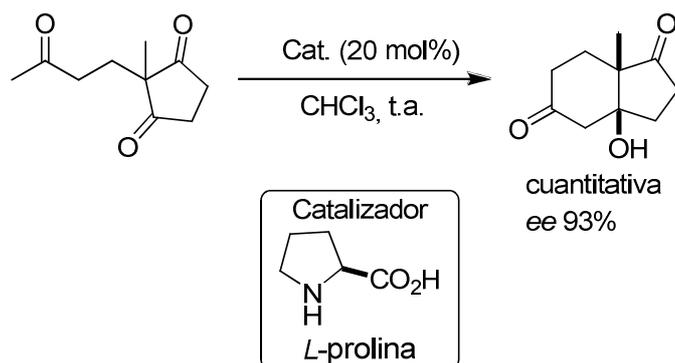
³⁹ Para revisiones sobre alcaloides de cinconas en organocatálisis, ver: (a) C. O. Dalaigh, *Synlett*, **2005**, *5*, 875-876; (b) S. J. Connon, *Chem. Commun.* **2008**, *22*, 2499-2510; (c) C. E. Song, *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis: Ligands, Immobilization and Organocatalysis*, **2009**, Wiley-VCH; (d) T. Marcelli, H. Hiermstra, *Synthesis*, **2010**, *8*, 1229-1279; (e) E. M. O. Yeboah, S. O. Yeboah, G. S. Singh, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 1725-1762.

Probablemente el primer ejemplo organocatalítico y asimétrico con aceptables niveles de enantioselectividad (74%) y altos rendimientos químicos (99%) es la adición de metanol a metilfenil cetena en presencia de *O*-acetilquinina descrita por Pracejus en 1960 (Esquema 5).⁴⁰



Esquema 5. Metanólisis de la metilfenil cetena. Pracejus, 1960.

A principios de los años 70 la organocatálisis asimétrica tuvo un resurgimiento; Hajos y Parrish⁴¹ por un lado y Eder, Sauer y Wiechert⁴² por otro describieron independientemente la reacción aldólica intramolecular promovida por la *L*-prolina, reacción que pudo ser aplicada a nivel industrial y permitió la obtención de intermedios importantes para la síntesis de productos naturales (Esquema 6).



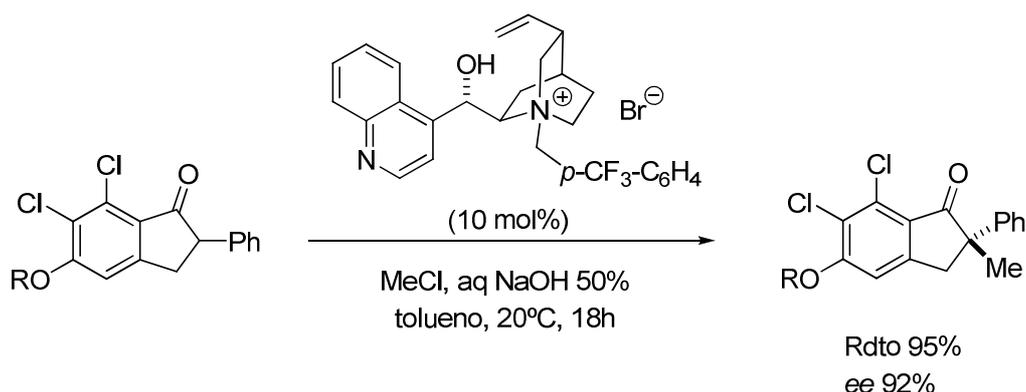
Esquema 6. Reacción aldólica intramolecular catalizada por la *L*-prolina. Hajos y Parrish. Eder, Sauer y Wiechert, 1971.

⁴⁰ H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 634, 9-22.

⁴¹ (a) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *Ger. Pat.* **1971**, DE 2102623; (b) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621.

⁴² (a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Ger. Pat.* **1971**, DE 2014757; (b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, 10, 496-497.

En los años 80 y 90 varios grupos publicaron el uso de los alcaloides de tipo cincona como catalizadores quirales en reacciones como adiciones conjugadas,⁴³ cicloadiciones hetero-[2+2]⁴⁴ o fosforilación de aldehídos.⁴⁵ Uno de los ejemplos más representativos catalizado por este tipo de estructuras es el descrito por el grupo de Dolling⁴⁶ en el que la activación se produce por mediación de sales de amonio cuaternarias mediante catálisis por transferencia de fase (Esquema 7).



Esquema 7. Metilación por transferencia de fase. Dolling, 1984.

Posteriormente, los trabajos más significativos fueron la epoxidación enantioselectiva de alquenos catalizada por cetonas quirales descrita por Shi,⁴⁷ Yang⁴⁸ y Denmark,⁴⁹ además de los primeros ejemplos de catálisis por enlace de hidrógeno de la reacción asimétrica de Strecker realizados por Jacobsen⁵⁰ y Corey.⁵¹

Es sorprendente que después del trabajo de Hajos y Parrish y Eder, Sauer y Wiechert, tuvieran que pasar veinticinco años para continuar con la investigación sobre las posibilidades de aplicar la *L*-prolina en diferentes reacciones

⁴³ H. Hiemstra, F. J. Leeper, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3611-3614.

⁴⁴ H. Wynberg, E. G. Stanring, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 166-168.

⁴⁵ H. Wynberg, A. A. Smaardijk, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5899-5900.

⁴⁶ U. Dolling, P. Davis, E. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446-447.

⁴⁷ Y. Tu, Z. X. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806-9807.

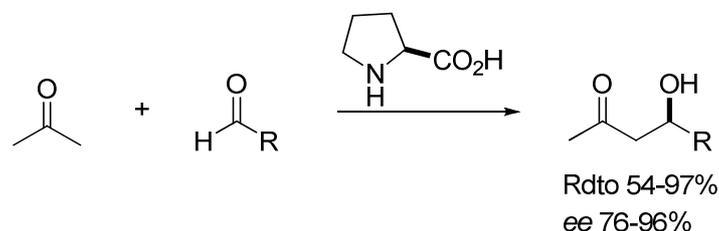
⁴⁸ D. Yang, Y. C. Yip, M. W. Tang, M. K. Wong, J. H. Zhen, K. K. Cheung, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 491-492.

⁴⁹ S. E. Denmark, Z. Wu, C. M. Crudden, Y. Matsushashi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8288-8289.

⁵⁰ M. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902.

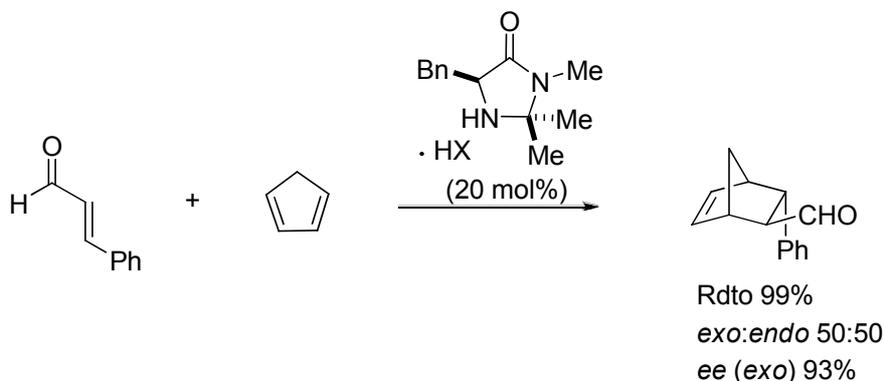
⁵¹ E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157-160.

organocatalíticas. Así, en el año 2000 Barbas III y List⁵² describieron la reacción aldólica intermolecular promovida por la *L*-prolina lo que supuso uno de los impulsos más significativos en el área (Esquema 8).



Esquema 8. Reacción aldólica intermolecular catalizada por la *L*-prolina. List y Barbas III, 2000.

En lo que ha supuesto otro hito en el área, en el año 2000 MacMillan y colaboradores publicaron la reacción de Diels-Alder de aldehídos α,β -insaturados con dienos tales como el ciclopentadieno catalizada por imidazolidinonas quirales.⁵³ Los aductos finales se obtienen con enantioselectividades de hasta el 93% (Esquema 9).



Esquema 9. Reacción de Diels-Alder vía ión iminio. MacMillan, 2000.

Estas dos reacciones constituyen los ejemplos iniciales más significativos de la catálisis vía enamina y vía ión imino, respectivamente, ya que desencadenaron una actividad investigadora extraordinariamente intensa en reacciones catalizadas con aminas, principalmente secundarias, dando origen a una subárea dentro de la

⁵² B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396.

⁵³ (a) K. A. Ahrendt, C. J. Borth, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244; (b) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458-2460.

organocatálisis asimétrica, denominada aminocatálisis.⁵⁴ Esta ha dado resultados exitosos en reacciones aldólicas,⁵⁵ reacciones de Mannich⁵⁶ y adiciones conjugadas o reacciones de Michael⁵⁷ entre otras.

1.2.2 Modos de activación de los organocatalizadores

Los organocatalizadores cumplen dos funciones: por un lado activan al nucleófilo o al electrófilo (en algunos casos incluso a ambos, denominándose en estos casos catalizadores bifuncionales⁵⁸) y por otro controlan la aproximación del electrófilo/nucleófilo determinante para la estereoselectividad de la reacción. Resulta difícil hacer una clasificación de los organocatalizadores ya que se pueden seguir infinidad de criterios. La clasificación más extendida es aquella relacionada con el tipo de interacción que se da entre el catalizador y el sustrato,⁵⁹ de manera que en términos generales pueden establecerse dos grandes categorías: procesos organocatalíticos donde el catalizador y el sustrato interaccionan exclusivamente a través de interacciones débiles (no covalentes) que no alcanzan las 4 Kcal/mol; y aquellos donde la interacción entre el sustrato y el catalizador ocurre a través de

⁵⁴ Para revisiones sobre aminocatálisis, ver: (a) Ref. 25; (b) X. Yu, W. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2037-2046; (c) C. F. Barbas III, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42-47; (d) J. Alemán, S. Cabrera, *An. Quím.* **2009**, *105*, 189-197; (e) B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730-1734; (f) M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 632-649.

⁵⁵ Para revisiones generales sobre la reacción aldólica, ver: (a) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 36-44; (b) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65-75; (c) R. Mahrwald, *Modern Aldol Reactions*, **2004**, *1*, 311-328; (d) B. List, *Modern Aldol Reactions*, **2004**, *1*, 161-200; (e) B. Scletter, R. Mahrwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7506-7525. Para revisiones sobre reacciones aldólicas organocatalíticas, ver: (f) B. M. Trost, C. S. Brindie, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1006-1632; (g) V. Bisai, A. Bisai, V. K. Singh, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 4541-4580.

⁵⁶ Para revisiones sobre reacciones de Mannich catalíticas, ver: (a) J. A. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *115*, 4290-4299; (b) A. Córdova, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 102-112. Para revisiones sobre reacciones de Mannich organocatalíticas, ver: (c) M. M. B. Marqués, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 348-352; (d) A. Ting, S. E. Schaus, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797-5815; (e) J. M. M. Verkade, L. J. C. van Hemert, P. J. L. M. Quaedflieg, F. P. J. T. Rutjes, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 29-41.

⁵⁷ La reacción de Michael se estudiará con más detalle en el segundo capítulo de esta Memoria.

⁵⁸ Para una revisión sobre organocatálisis multifuncional, ver: (a) S. Piovesana, D. M. S. Schietroma, M. Bella, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6216-6232. Para revisiones sobre organocatálisis bifuncional, ver: (b) L.-Q. Lu, X.-L. An, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Synlett*, **2012**, *23*, 490-508; (c) Ref. 39.

⁵⁹ Clasificación propuesta por Langebek en 1994. Para más información, ver: (a) Ref. 25h; (b) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, E. Reyes, *Organocatalytic Enantioselective Conjugate Addition Reactions. A Powerful Tool for the Stereocontrolled Synthesis of Complex Molecules*, **2010**, RSC. Para una clasificación alternativa basada en la reactividad ácido/base de los catalizadores, ver: (c) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol Chem.* **2005**, *3*, 719-724.

enlaces covalentes, en las que la energía de enlace sustrato-catalizador supera las 15 Kcal/mol.

Catálisis no covalente

La catálisis no covalente engloba por tanto procesos en los que la interacción entre el catalizador y los sustratos se realiza a través de interacciones más débiles como son las de tipo enlace de hidrógeno o par iónico.

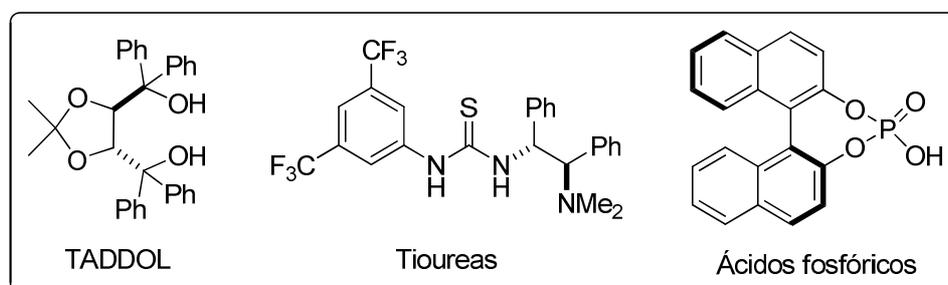
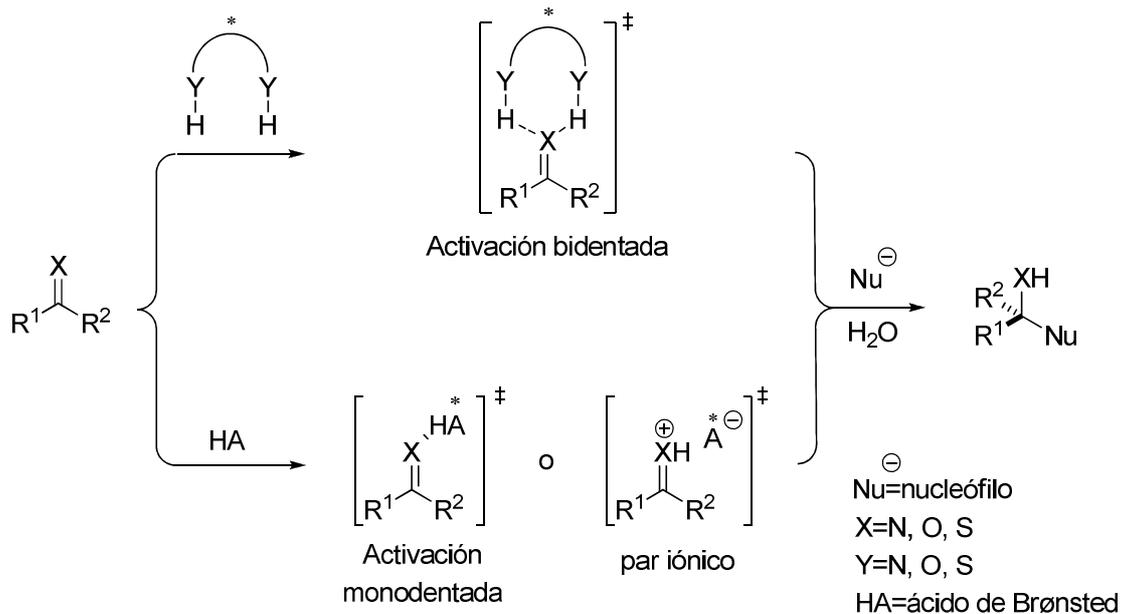
La catálisis por *enlace de hidrógeno*⁶⁰ se establece generalmente entre un sustrato que contiene grupos coordinantes y un ácido de Brønsted quiral que actúa como catalizador. La formación de estos enlaces entre el catalizador y el electrófilo de una reacción provoca un aumento del carácter electrofílico de este último, facilitando así el ataque del nucleófilo. Además, de esta manera, gracias a las interacciones débiles entre el sustrato y el catalizador, la reacción ocurre en un entorno quiral que favorece una de las dos posibles aproximaciones faciales nucleófilo-electrófilo, originando un producto enantioméricamente enriquecido. Según la fortaleza que presente el enlace de hidrógeno y el número de interacciones que puedan establecerse, podemos encontrarnos con una activación monodentada o bidentada,⁶¹ e incluso por formación de pares iónicos cuando hay protonación neta del sustrato por acción del ácido de Brønsted (Esquema 10). Los compuestos más representativos para este tipo de catálisis son dioles⁶² (TADDOL), derivados de ureas, tioureas y escuaramidas⁶³ o ácidos fosfóricos.⁶⁴

⁶⁰ Para revisiones sobre catálisis asimétrica mediante enlace de hidrógeno, ver: (a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fichibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999-1010; (b) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713-5743; (c) Y. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758; (d) X. Yu, W. Wang, *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 516-532; (e) M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, 4097-4112; (f) Z. Zhang, P. R. Scheriner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187-1198; (g) P. M. Pihko, *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*, **2009**, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania; (h) Y. Sohtome, K. Nagasawa, *Synlett*, **2010**, 1-22.

⁶¹ P. M. Pihko, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2062-2064.

⁶² Para revisiones generales sobre el uso de binaftol y derivados, ver: (a) M. McCarthy, P. J. Guiry, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 3809-3844; (b) Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155-3211; (c) P. Kočovský, S. Vyskočil, M. Smrčina, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3213-3245; (d) G. Bringmann, A. J. P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384-5427; (e) J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857-897; (f) J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, PR1-PR45. Para el primer ejemplo organocatalítico y enantioselectivo empleando TADDOL como catalizador, ver: (g) Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Nature*, **2003**, *424*, 146.

⁶³ Para revisiones sobre organocatálisis empleando derivados de tioureas, ver: (a) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418-5427; (b) H. Miyabe, T. Takemoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 785-795; (c) W.-



Esquema 10. Modos de activación de un sustrato electrofílico por enlace de hidrógeno y organocatalizadores quirales representativos que actúan de este modo.

Otro tipo de catálisis no covalente es la promovida por *bases de Brønsted*.⁶⁵ En estos casos se produce la abstracción de un protón de la especie pro-nucleófila para convertirla en una especie con mayor nucleofilia, creando simultáneamente un entorno quiral a través de la formación de un par iónico. La imposibilidad de conocer *a priori* la direccionalidad de las interacciones electrostáticas entre los pares iónicos resultantes, dificulta la predicción de la estereoinducción del proceso. En la Figura 7 se muestra el ciclo catalítico seguido en este tipo de reacciones. Los sustratos

Y. Siau, J. Wang, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298-1310. Para una revisión sobre escuaramidas, ver: (d) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890-6889.

⁶⁴ (a) S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3909-3912; (b) M. Terada, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2227-2256.

⁶⁵ Para revisiones sobre catálisis asimétrica mediante bases de Brønsted, ver: (a) S. France, D. J. Guerin, S. J. Miller, T. Lectka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985-3012; (b) R. P. Wurz, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5570-5595; (c) S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. ed.* **2008**, *47*, 1560-1638; (d) C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632-653; (e) A. Tiang, J. M. Goss, N. T. McDougal, S. E. Schaus, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 145-200.

pronucleófilos generalmente empleados en esta estrategia contienen grupos C-H relativamente ácidos como son los compuestos 1,3-dicarbonílicos, β -cianoésteres, malononitrilos, nitroalcanos, etc.

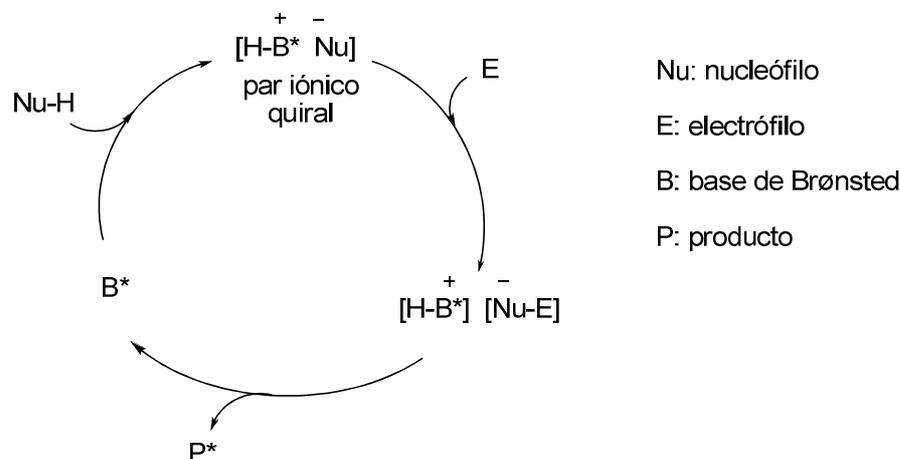


Figura 7. Ciclo catalítico promovido por bases de Brønsted

Entre las bases de Brønsted quirales más utilizadas destacan las aminas terciarias, guanidinas,⁶⁶ amidinas, imidazoles y los alcaloides de tipo cincona³⁹ con sus formas pseudoenantioméricas como son la quinina, quinidina, cinconina y cinconidina (Figura 8). Cabe mencionar que algunos de estos catalizadores actúan de forma bifuncional,⁵⁸ permitiendo activar tanto el electrófilo como el nucleófilo, como es por ejemplo el caso de las aminas terciarias portadoras de un grupo tiourea.⁶³

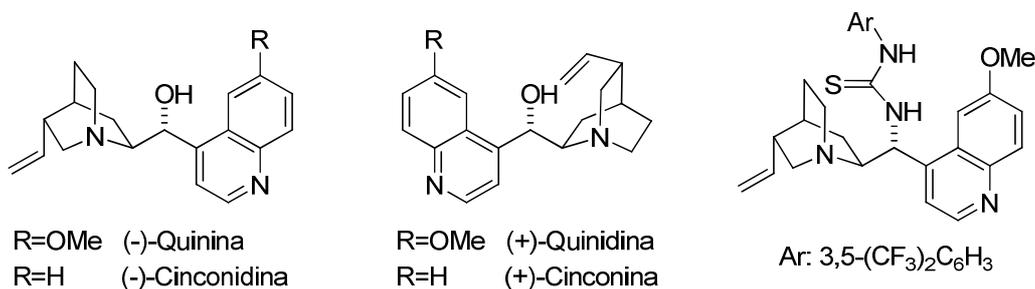


Figura 8. Organocatalizadores representativos con carácter de base de Brønsted.

⁶⁶ Para revisiones sobre catálisis con guanidinas, ver: (a) T. Ishikawa, T. Kumamoto, *Synthesis*, **2006**, *5*, 737-752; (b) T. Ishikawa, *Superbases for Organic Synthesis*, **2009**, Wiley; (c) D. Leow, C.-H. Tan, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 488-507; (d) D. Leow, C. H. Tan, *Synlett*, **2010**, *11*, 1589-1605. Para estudios mecanísticos en reacciones catalizadas por guanidinas, ver: (e) X. Fu, C.-H. Tan, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8210-8222.

La catálisis asimétrica por *transferencia de fase*⁶⁷ (PTC) también transcurre mediante interacciones débiles entre el sustrato y el catalizador con formación de un par iónico quiral que puede contribuir a una discriminación enantiofacial. Se basa en el uso de sistemas de reacción bifásicos, junto con catalizadores (normalmente iones de amonio) que pueden facilitar la transferencia de iones de una fase a otra a través de la formación de pares iónicos entre el sustrato y el catalizador. Los reactivos presentes en la fase orgánica se separan gracias a la diferencia de solubilidad de la base inorgánica presente en la fase acuosa. Para que la reacción tenga lugar es necesaria la intervención de una especie que sea capaz de migrar de una fase a otra de manera reversible y que ejerza de mediador entre la base inorgánica y los reactivos, por lo que el catalizador interacciona con la base inorgánica en la fase acuosa y pasa a la fase orgánica como una especie capaz de activar a los reactivos en un entorno quiral, favoreciéndose la reacción. De esta manera el catalizador actúa de intermediario entre la base y los sustratos migrando de una fase a otra (Figura 9).

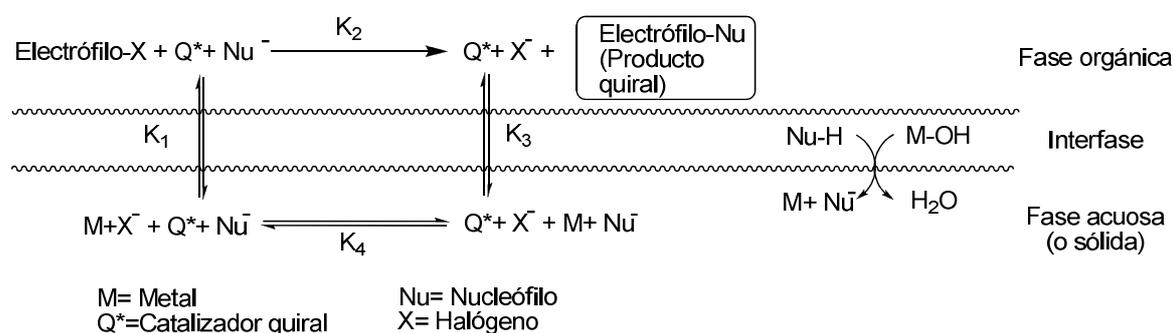


Figura 9. Representación del mecanismo secuencial de la catálisis por transferencia de fase.

Los catalizadores de transferencia de fase que han proporcionado mejores resultados han sido las sales de amonio cuaternarias derivadas de las cinconas y binaftilaminas (Figura 10).

⁶⁷ Para revisiones sobre este tema, ver: (a) A. Nelson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1583-1585; (b) T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222-4266; (c) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656-5682; (d) K. Maruoka, *Asymmetric Transfer Catalysis*, **2008**, Wiley-VCH; (e) S. S. Jew, H. G. Park, *Chem. Commun.* **2009**, 7090-7103.

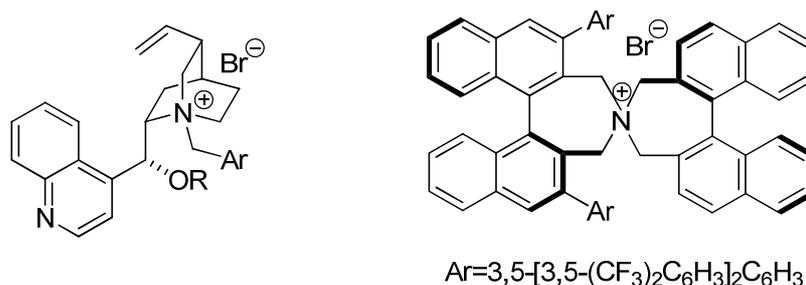


Figura 10. Catalizadores quirales representativos de la catálisis por transferencia de fase.

Dentro de la catálisis no covalente se incluye también aquella promovida por moléculas quirales de bajo peso molecular como péptidos,⁶⁸ éteres corona,⁶⁹ oligonucleótidos, calixarenos⁷⁰ o ciclodextrinas, que participan en la activación del sustrato mediante la formación de complejos supramoleculares (host-guest).⁷¹

Catálisis covalente

Muchas reacciones organocatalíticas transcurren a través de la formación de un aducto covalente catalizador-sustrato de reactividad elevada. El catalizador es habitualmente una base de Lewis y entre los ejemplos típicos están aminoácidos, péptidos, alcaloides y moléculas sintéticas que presentan nitrógeno, azufre o fósforo en su estructura. La fuerte interacción entre el sustrato y el catalizador permite una influencia efectiva y bien definida del catalizador en la estereoquímica y en el resultado de la reacción, aunque esto dificulte la incorporación del catalizador al siguiente ciclo, el cual requiere normalmente grandes cantidades de catalizador y largos tiempos de reacción para obtener buenas conversiones.

Dentro de la catálisis covalente destacan las aminas primarias y secundarias (también denominadas aminocatalizadores⁵⁴) que promueven la activación de aldehídos o cetonas mediante la formación de enaminas o iones iminio. Aunque la

⁶⁸ Para revisiones sobre este tema, ver: E. A. Colby Davie, S. M. Mennen, Y. Xu, S. J. Miller, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759-5812.

⁶⁹ P. Huszthy, T. Tóth, *Per. Pol. Chem. Eng.* **2007**, *51/2*, 45-51.

⁷⁰ Para una revisión sobre sistemas catalíticos supramoleculares basados en calixarenos, ver: (a) E. E. Karkhanov, A. L. Maksimov, E. A. Runova, Y. S. Kardasheva, M. V. Terenina, T. S. Buchneva, A. Y. Guchkova, *Macromol. Symp.* **2003**, *204*, 159-173. Para un ejemplo concreto, ver: (b) D. L. da Silva, S. A. Fernandes, A. A. Sabino, Â. de Fátima, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6328-6330.

⁷¹ Para una revisión sobre la selectividad en complejos supramoleculares tipo "host-guest", ver: H.-J. Schneider, A. K. Yatsimirsky, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 263-277.

activación de compuestos carbonílicos vía transformación estequiométrica e irreversible de éstos en enaminas o iones iminio es conocida desde hace algunas décadas,⁷² las versiones catalíticas, que conllevan la generación reversible y transitoria de estas especies han sido publicadas sólo recientemente. En este campo se han descrito diferentes estrategias de activación (Esquema 11). Por un lado la activación *vía enamina*,⁷³ mediante la que se produce la activación del orbital HOMO, y por otro la activación *SOMO*⁷⁴ (orbital molecular ocupado por un único electrón), basada en la utilización de radicales a través de la formación de un catión radical intermedio (**a** y **b**, Esquema 11), permiten la obtención de compuestos carbonílicos α -funcionalizados. Otro tipo de activación es la que transcurre *vía ión iminio*,⁷⁵ en la que un compuesto carbonílico α,β -insaturado reacciona en la posición β con un nucleófilo gracias a la activación del orbital LUMO dando así lugar a compuestos β -funcionalizados (**c**, Esquema 11).⁷⁶ Por su parte, en la activación *vía dienamina*,⁷⁷ se funcionaliza la posición γ de un aldehído α,β -insaturado por reacción con un electrófilo (**d**, Esquema 11). Recientemente también se ha descrito otra estrategia que permite funcionalizar las posiciones β y ϵ de un dienal, a través de un intermedio tipo trienamina (**e**, Esquema 11).⁷⁸ Esta última metodología se ha utilizado en reacciones de Diels-Alder con diferentes tipos de dienófilos y también en reacciones tándem.

⁷² Para un ejemplo representativo, ver: G. Stork, A. Brizzola, H. Landesman, J. Szmuskovicz, R. Teller, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207-222.

⁷³ Para revisiones sobre catálisis *vía enamina*, ver: (a) M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 2001-2011; (b) G. Guillena, D. J. Ramón, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 1465-1492; (c) S. Mukherjee, J. Woon, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471-5569; (d) P. M. Pihko, I. Majander, A. Erkkilä, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 29-75. También, ver: (e) Ref. 25.

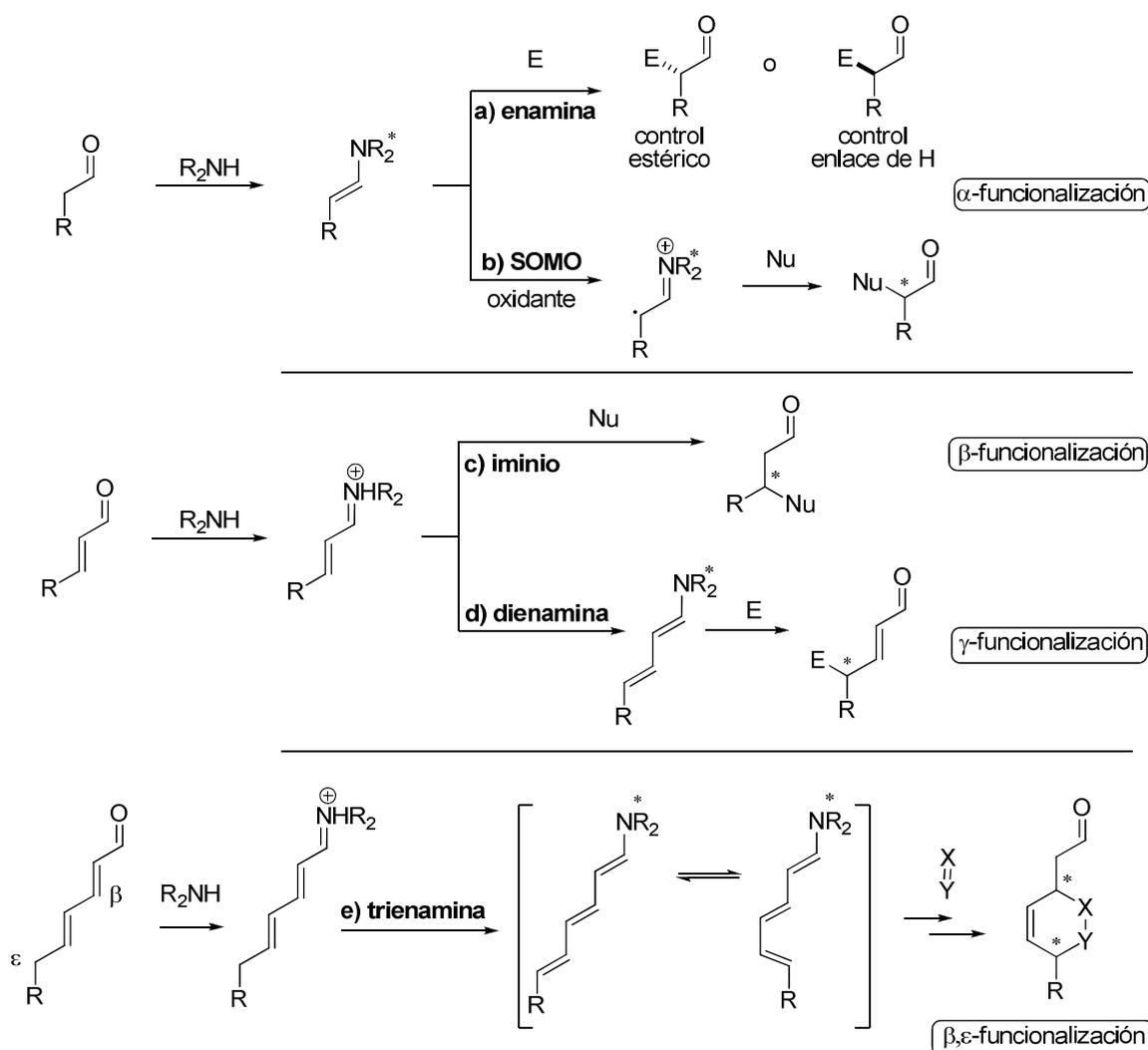
⁷⁴ (a) H.-Y. Young, J.-B. Hung, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004-7005; (b) T. D. Beeson, A. Mastracchio, J.-B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science*, **2007**, *322*, 77-80; (c) P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1360-1363.

⁷⁵ Para revisiones generales sobre la catálisis *vía ión iminio*, ver: (a) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta*, **2006**, *39*, 79-87; (b) P. M. Pihko, I. Majander, A. Erkkilä, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416-5470; (c) G. Bartoli, P. Melchiorre, *Synlett*, **2008**, *12*, 1759-1772; (d) J. B. Brazier, N. C. O. Tomkinson, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 281-347.

⁷⁶ Este tipo de activación también se ha empleado en reacciones de cicloadición. Para ejemplos concretos, ver: (a) H. Gotoh, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2859-2962; (b) H. He, B.-J. Pei, H.-H. Chou, T. Tian, W.-H. Chan, A.W.M. Lee, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2421-2424.

⁷⁷ Para una revisión, ver: (a) D. B. Ramachary, Y. V. Reddy, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 865-887; (b) S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinér, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973-12980; (c) S. Bertelsen, M. Nielsen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7356-7359; (d) G. Bergonzini, S. Vera, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9685-9688; (e) G. Becivenni, P. Galzerano, A. Mazzanti, G. Bartoli, P. Merchiorre, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 20642-20647.

⁷⁸ (a) Z.-J. Jia, H. Jiang, J.-L. Li, B. Gschwend, Q.-Z. Li, X. Yin, J. Grouleff, Y.-C. Chen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5053-5061; (b) H. Jiang, B. Gschwend, L. Albrecht, S. G. Hansen, K. A. Jørgensen,



Esquema 11. Modos de activación de aldehídos y cetonas mediante aminocatálisis.⁷⁹

Otro tipo de catalizadores que actúan por interacción covalente con el sustrato son: los carbenos *N*-heterocíclicos⁸⁰ (A, Figura 11) que funcionan mediante la formación del intermedio de Breslow para sustratos carbonílicos; algunas aminas terciarias o análogos⁸¹ (B, Figura 11) que promueven la denominada catálisis

Chem. Eur. J. **2011**, *17*, 9032-9036; (c) Z.-J. Jia, Q. Zhou, Q.-Q. Zhou, P.-Q. Chen, Y.-C. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8638-8641.

⁷⁹ Para ejemplos recientes de activación de aldehídos propargílicos promovida por pirrolidinas quirales, que transcurren vía iminio-alenamina, ver: (a) X. Zhang, S. Zhang, W. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1481-1484; (b) C. Liu, X. Zhang, R. Wang, W. Wang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4948-4951.

⁸⁰ Para una revisión sobre carbenos *N*-heterocíclicos, ver: (a) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606-5655; (b) N. Marion, S. Diez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988-3000; (c) X. Bugaut, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511-3522.

⁸¹ Para una revisión sobre reacciones promovidas por dialquilaminopiridinas quirales en síntesis asimétrica, ver: Ref. 65b.

nucleofílica en reacciones vía iluros;⁸² piridinas que funcionan vía sales de acilamonio y trialquilfosfinas o trialquilaminas⁸³ (C, Figura 11) que reaccionan con olefinas π -deficientes para dar lugar a intermedios tipo Baylis-Hillman. Finalmente, mencionar que las reacciones de oxidación vía oxiranos quirales⁸⁴ también están incluidas dentro de este tipo de organocatálisis.

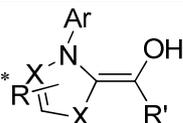
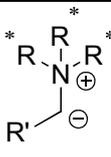
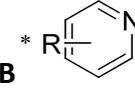
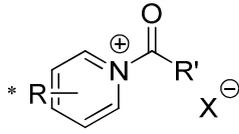
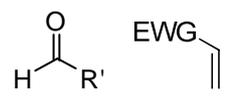
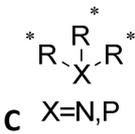
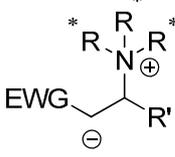
Sustratos (ejemplo)	catalizador	Especie intermedia
 Aldehídos	 A Carbenos N-heterocíclicos	 Intermedio de Breslow
 Aldehídos	 B Aminas terciarias y análogos	 Iluros
 Aldehídos	 B Alquil piridinas	 Sales de N-acilamonio
 Aldehído y alqueno activado	 C X=N,P Trialquilaminas y trialquilfosfinas	 Intermedios de Baylis-Hillman

Figura 11. Otros catalizadores y modos de activación en catálisis covalente.

⁸² Para revisiones sobre este tema, ver: (a) Ref. 65a; (b) E. M. McGarrigle, E. L. Myers, O. Illa, M. A. Shaws, S. L. Riches, V. K. Aggarwal, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5841-5883; (c) M. J. Gaunt, C. C. C. Johanson, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5596-5605.

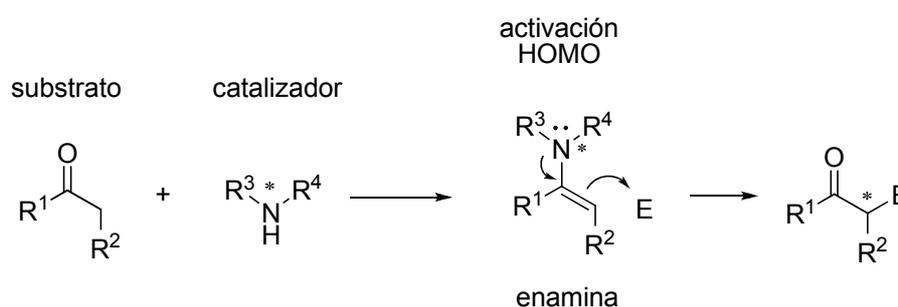
⁸³ Para revisiones sobre este tema, ver: (a) G. Masson, C. Housseman, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4614-4628; (b) Y.-L. Shi, M. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2905-2916; (c) D. Basavaiah, K. V. Rao, R. J. Reddy, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1581-1588; (d) P. R. Krishna, R. Sachwani, P. S. Reddy, *Synlett*, **2008**, 2897-2912; (e) V. Declerck, J. Martínez, F. Lamaty, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1-48.

⁸⁴ Para revisiones sobre este tema, ver: (a) S. E. Denmark, Z. Wu, *Synlett*, **1999**, 847-859; (b) M. Frohn, Y. Shi, *Synthesis*, **2000**, 1979-2000.

El trabajo de la presente Tesis se enmarca dentro de las activaciones vía enamina e ión iminio, por lo que estos procesos se explicarán con mayor detalle en los siguientes apartados.

1.2.2.1 Catálisis vía enamina

La catálisis vía enamina⁷³ se basa en la condensación reversible de una amina (primaria o secundaria) con un compuesto carbonílico (aldehído o cetona) para aumentar la reactividad de dicho compuesto (Esquema 12).

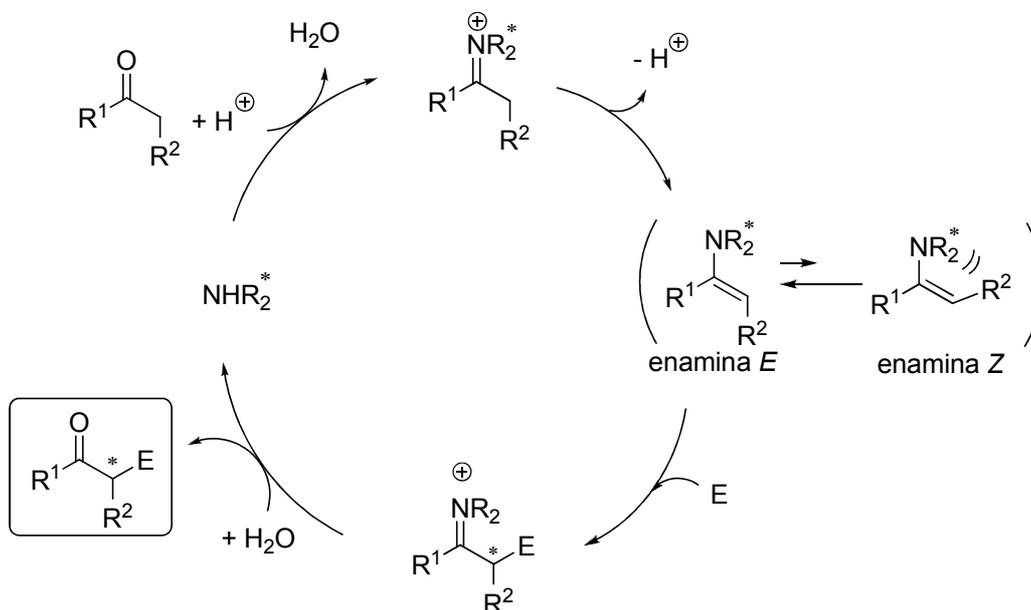


Esquema 12. Modo de activación vía enamina.

Este tipo de activación lleva consigo un incremento de la energía del orbital HOMO del nucleófilo, activándolo frente al electrófilo por lo que puede reaccionar con diferentes electrófilos carbonados, nitrogenados, oxigenados, sulfurados y halogenados para dar reacciones de adición (para el caso de electrófilos con hibridación sp^2 y sp) o de sustitución (para electrófilos con hibridación sp^3). El ciclo catalítico de las reacciones en las que prevalece este tipo de activación se muestra en el Esquema 13. El ión iminio se genera mediante una reacción reversible entre la amina quiral y el compuesto carbonílico enolizable, que desprotonándose, evoluciona a la correspondiente enamina. Ésta actúa de nucleófilo reaccionando con el electrófilo, para dar el producto iminio, el cual, por hidrólisis libera tanto el producto como el catalizador para su participación en el siguiente ciclo catalítico. Hay que mencionar que todas las etapas de formación de la enamina e hidrólisis son equilibrios.⁸⁵ Además, la enamina formada posee dos posibles isómeros configuracionales, *E* y *Z*, en equilibrio

⁸⁵ Para una discusión reciente sobre el ciclo catalítico de la enamina en adiciones de aldehídos a nitroalquenos, ver: (a) K. Patora-Komisarska, M. Benohoud, H. Ishikawa, D. Seebach, Y. Hayashi, *Helvética Chimica Acta*, **2011**, *94*, 719-745; (b) J. Burés, A. Armstrong, D. G. Bickmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *94*, 719-945.

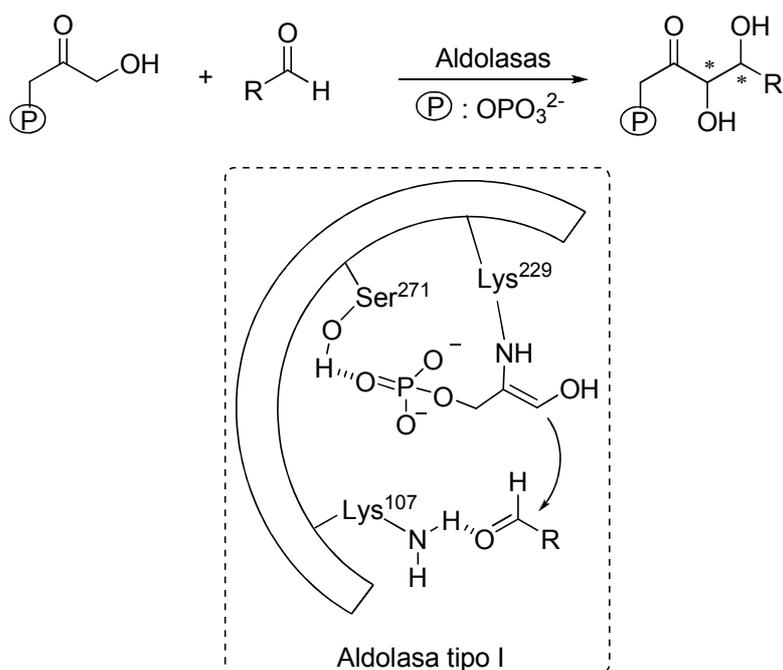
termodinámico. De forma general y a menos que otras interacciones específicas favorezcan la enamina *Z*, la enamina *E* está favorecida energéticamente.⁷³



Esquema 13. Ciclo catalítico mediante catálisis vía enamina.

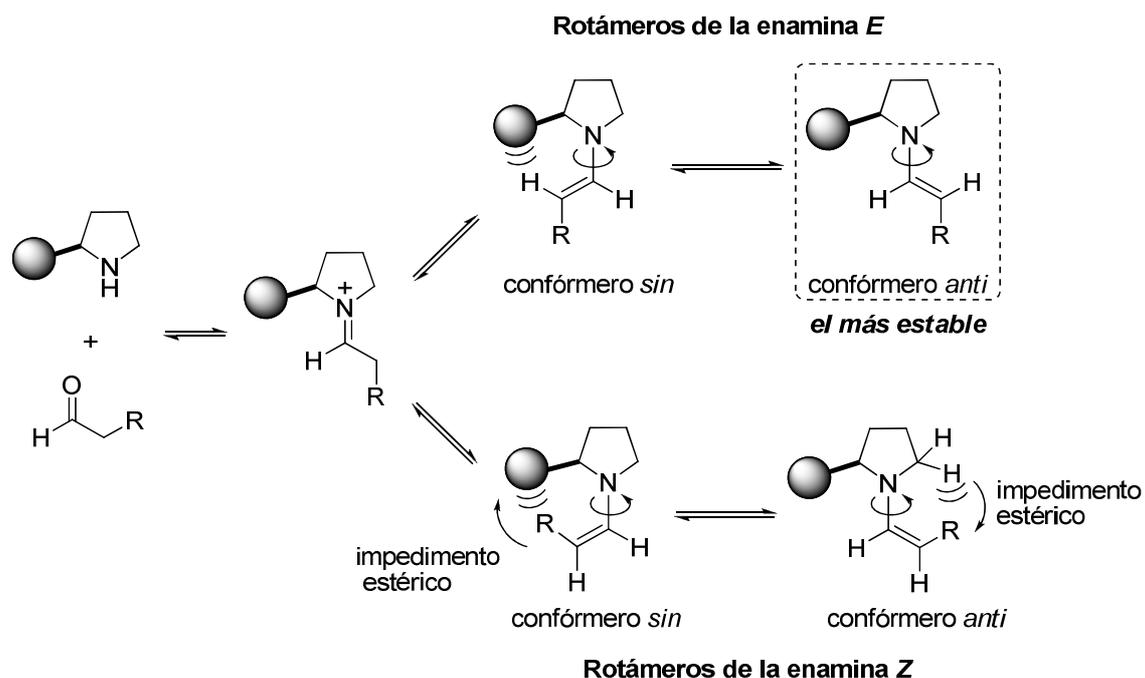
Esta estrategia está inspirada en el mecanismo que utilizan las aldolasas de tipo I.⁸⁶ Estas enzimas catalizan la reacción aldólica en un entorno quiral mediante la formación de una enamina entre un fosfato de dihidroxiacetona y un residuo de lisina. Además, el aldehído aceptor se encuentra activado por formación de enlace de hidrógeno con otro residuo de lisina (Esquema 14).

⁸⁶ (a) J. Wagner, R. Lerner, C. F. Barbas III, *Science*, **1995**, 270, 1797-1800; (b) Ref. 33b.



Esquema 14. Mecanismo de activación de las aldolasas tipo I.

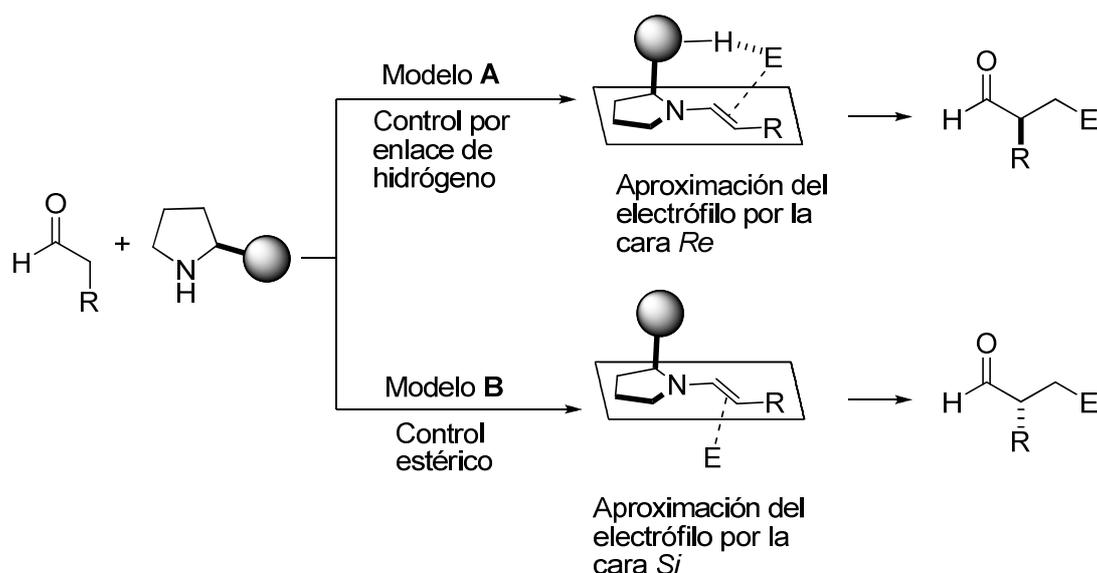
Un aspecto crucial para lograr que la inducción asimétrica de estos procesos sea elevada es el grado de rigidez conformacional y configuracional de las enaminas intermedias involucradas en el estado de transición. La enamina de configuración *E* es por lo general más estable que la *Z* como ya se ha mencionado. Además, cada isómero *E* y *Z* tiene dos posibles rotámeros: la enamina *anti* (o *s-trans*) y la enamina *sin* (o *s-cis*). Se denomina enamina *anti* al confórmero en el cual el doble enlace de la misma está orientado en dirección opuesta al grupo voluminoso situado en la posición α al nitrógeno. Por el contrario, se denomina enamina *sin* a aquella cuyo doble enlace se encuentra en el mismo lado que el grupo voluminoso (Esquema 15). La estabilidad relativa y la reactividad de estos confórmeros son determinantes en la selectividad facial de la adición. Por lo general para enaminas provenientes de aldehídos, la disposición *E-anti* es la más estable debido a la disminución de las repulsiones estéricas entre el grupo voluminoso y el doble enlace (Esquema 15).



Esquema 15. Isómeros configuracionales y rotacionales en enaminas provenientes de aldehídos.

Cuando se utilizan aminas secundarias pirrolidínicas quirales como catalizadores, y asumiendo que en el estado de transición la enamina participa predominantemente a través de su forma *E-anti*, de manera general se pueden distinguir dos modelos de aproximación del electrófilo según prevalezcan los efectos puramente estéricos o los de coordinación vía enlace de hidrógeno (Esquema 16).⁸⁷ De forma general, la configuración de los productos finales obtenidos mediante ambas aproximaciones sería opuesta.

⁸⁷ Para la definición de estos modelos, ver: C. Palomo, A. Mielgo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876-7880.



Esquema 16. Plataformas de estereocontrol en reacciones de aldehídos vía enamina promovidas por pirrolidinas quirales.

Los catalizadores en los que prevalece el modelo **A** son portadores de un dador de hidrógeno (ácido carboxílico, sulfonamida, tetrazol, etc.) situado generalmente en la posición α al nitrógeno pirrolidínico. Dicho grupo interacciona con el electrófilo formando el enlace de hidrógeno y es esta interacción la que además de activar al electrófilo dirige su aproximación por la cara *Re* de la enamina. La enantioselectividad del proceso vendrá determinada por la capacidad del catalizador para originar estados de transición altamente organizados a través de dicho enlace de hidrógeno. Por otro lado, cuando el control del proceso viene determinado según el modelo **B** el catalizador es portador de un grupo voluminoso situado generalmente en el carbono α al anillo pirrolidínico, que ejerce un bloqueo estérico dirigiendo así la aproximación del electrófilo por la cara *Si* de la enamina (Esquema 16, modelo **B**).⁸⁸

En la Figura 12 se muestran las pirrolidinas más representativas utilizadas en reacciones vía enamina clasificadas en función de su plataforma de estereocontrol (modelo **A** ó **B**).

⁸⁸ En algunos de estos casos se utilizan ácidos como aditivos y por tanto la estereoselectividad de los procesos podría explicarse considerando tanto el modelo A (control por enlace de hidrógeno) como el modelo B (control estérico), aunque estudios de tipo DFT parecen avalar el primero. Para más información ver página 74 (Esquema 15) y página 80 (Esquema 19).

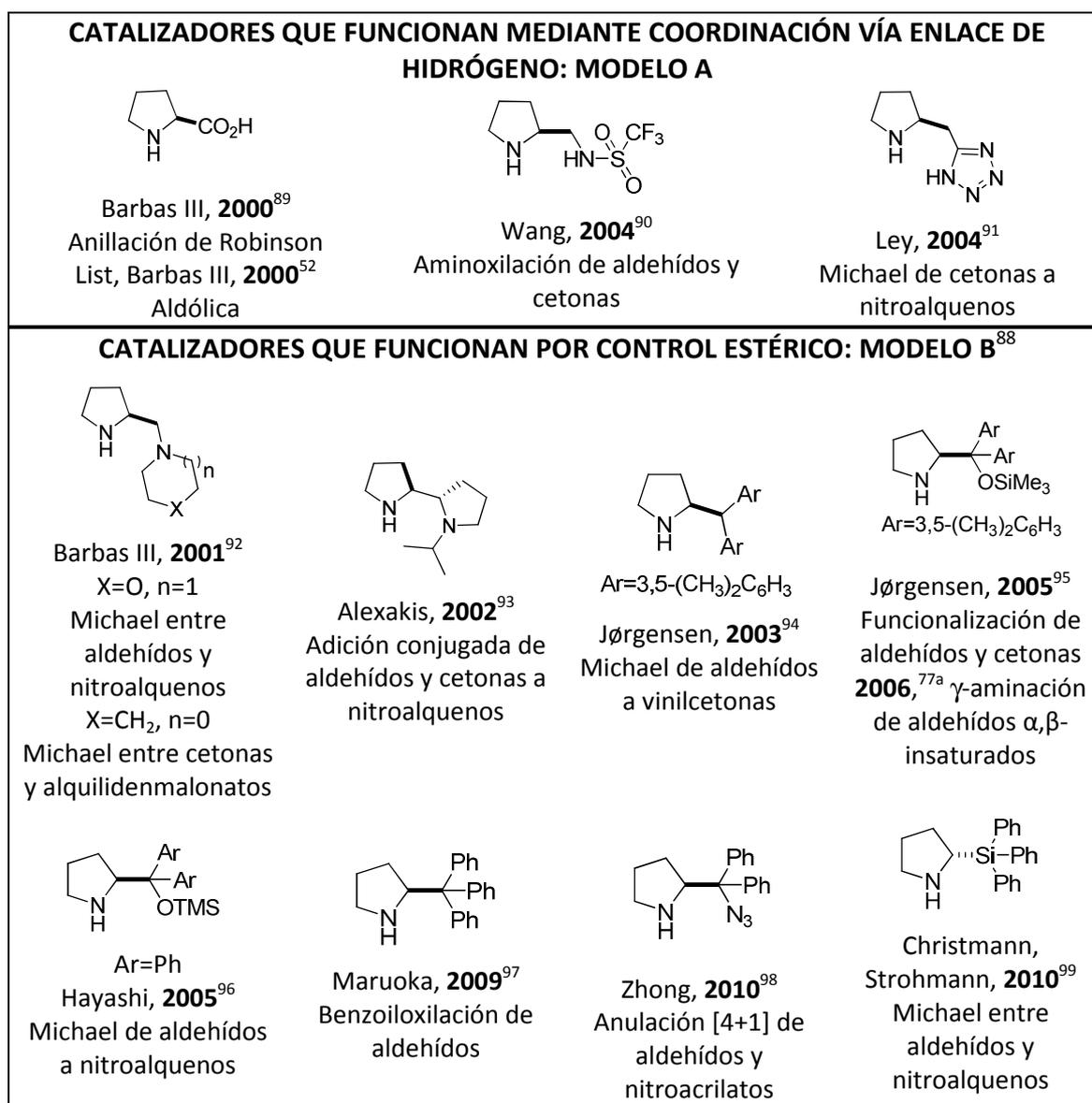


Figura 12. Pirrolidinas más representativas utilizadas en reacciones que transcurren vía enamina.

⁸⁹ C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6951-6954.

⁹⁰ W. Wang, J. Wang, H. Li, L. Liao, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7235-7238.

⁹¹ (a) A. J. A. Cobb, D. A. Longbottom, D. M. Shaw, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2004**, 1808-1809; (b) C. E. T. Mitchell, A. J. A. Cobb, S. V. Ley, *Synlett*, **2005**, *4*, 611-614.

⁹² (a) J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737-3740; (b) J. M. Betancort, K. Sakthivel, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4441-4444.

⁹³ A. Alexakis, O. Andrey, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3611-3614.

⁹⁴ P. Melchiorre, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4151-4157.

⁹⁵ J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296-18304.

⁹⁶ Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212-4215.

⁹⁷ T. Kano, H. Mii, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *122*, 3450-3451.

⁹⁸ Z. Shi, B. Tan, W. W. Y. Leung, X. Zeng, M. Lu, G. Zhong, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5402-5405.

⁹⁹ (a) J. O. Bauer, J. Stiller, E. Marqués-López, K. Strohfeltdt, M. Christmann, C. Strohmann, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12553-12558. Ver también: (b) D. I. Jentsch, T. Min, J. I. Etcheson, J. C. Fettinger, A. K. Franz, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7065-7075.

La prolina fue inicialmente el catalizador explorado para el modo de estereocontrol **A**, (Esquema 16) ya que es portadora de un ácido carboxílico que puede funcionar como dador de hidrógeno. La prolina es un aminoácido natural barato, abundante y accesible en ambas formas enantioméricas. Es una amina secundaria que posee un valor de pK_a más alto que el resto de aminoácidos (a excepción de los aminoácidos básicos Lys, Arg, His, ...) lo que la hace más nucleofílica frente a adiciones a compuestos carbonílicos para formar las correspondientes enaminas e iones iminio. Sin embargo, existen varias limitaciones en su uso como catalizador. La prolina es poco soluble en muchos disolventes orgánicos ordinarios, es poco activa frente a cetonas y en algunos casos ofrece estereoselectividades moderadas. Estas limitaciones han motivado el diseño racional de nuevos catalizadores, como los α,α -diarilprolinol silil éteres (**C1** y **C2**, Figura 13) que se han mostrado eficaces en reacciones que transcurren vía enamina.¹⁰⁰ Estos catalizadores funcionan mediante control estérico (Esquema 16, modelo **B**) y se estudiarán más ampliamente en el apartado 1.2.4.

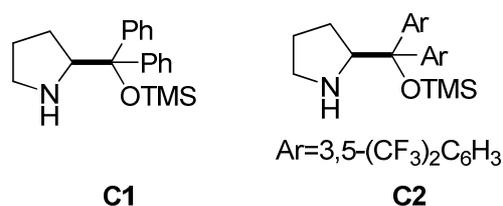


Figura 13. α,α -Diarilprolinol silil éteres representativos utilizados en catálisis vía enamina.

Por otra parte, las aminas secundarias muestran baja actividad catalítica cuando se emplean cetonas como dadores, lo cual se ha atribuido principalmente a las dificultades asociadas a la formación de las enaminas, debido a efectos estéricos. La solución a este problema se ha abordado con empleo de aminas primarias,¹⁰¹ las cuales se han utilizado en varias transformaciones con resultados satisfactorios (Figura 14). La condensación entre la cetona y la amina primaria es estéricamente más

¹⁰⁰ La primera descripción de estos catalizadores fue realizada independientemente por los grupos de K. A. Jørgensen y Y. Hayashi, ver: (a) M. Marigo, M. J. Franzen, T. Poulsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964-6965; (b) Ref. 95; (c) Ref. 96.

¹⁰¹ Para más información sobre aminas primarias en aminocatálisis, ver: (a) F. Peng, Z. Shao, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *285*, 1-13; (b) L.-W. Xu, J. Luo, Y. Lu, *Chem. Commun.* **2009**, 1807-1821.

factible, generándose así la imina, que está en equilibrio con la correspondiente enamina.

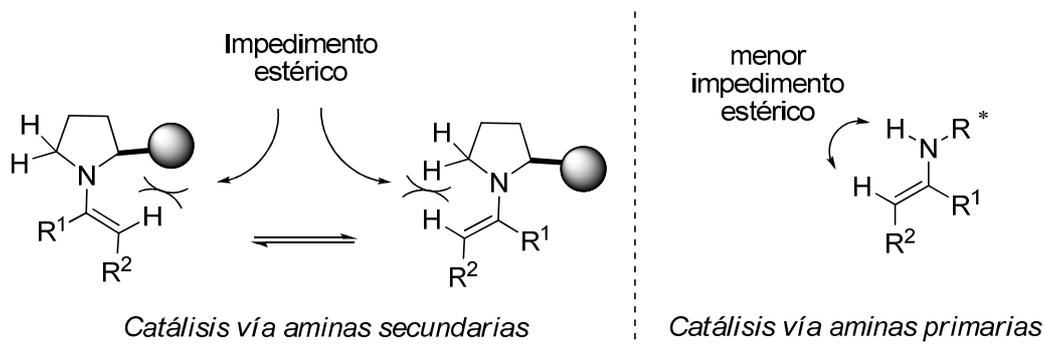
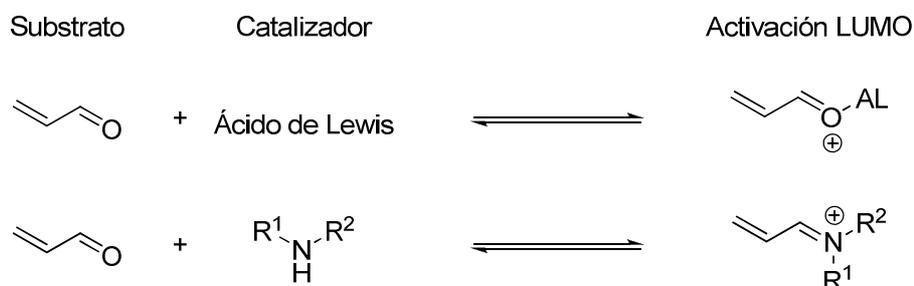


Figura 14. Comparación de catálisis promovida por aminas primarias y secundarias en reacciones con cetonas vía enamina.

1.2.2.2 Catálisis vía ión iminio

La formación del ión iminio tras la condensación entre el catalizador y un aldehído o cetona α,β -insaturado produce una disminución en la energía del orbital LUMO. Tradicionalmente, la activación de los grupos carbonilos se ha realizado mediante ácidos de Lewis consiguiendo el mismo efecto (Esquema 17).

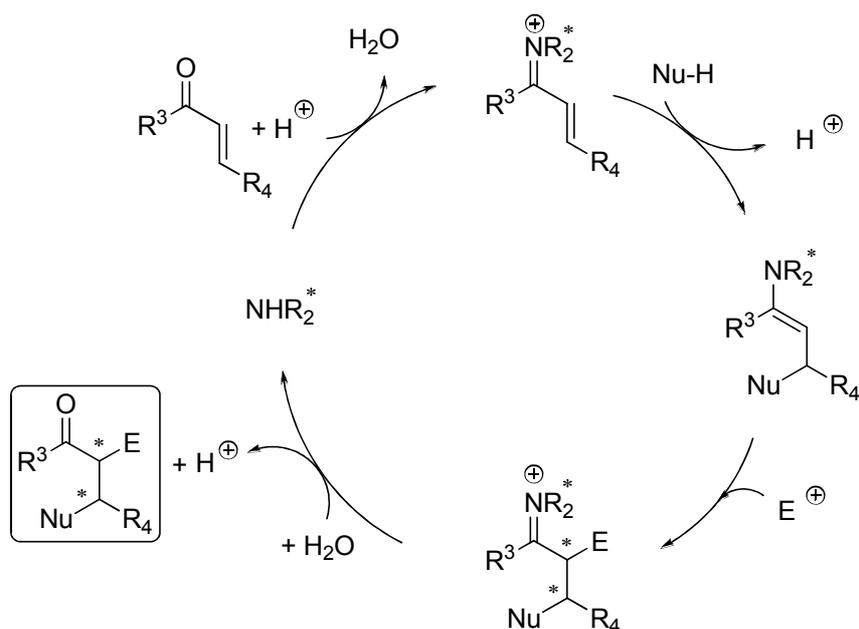


Esquema 17. Comparación de la activación por ácidos de Lewis y por aminas secundarias vía ión iminio.

Cuando la amina involucrada es primaria, el equilibrio se desplaza hacia la formación de las correspondientes iminas. Estas iminas son básicas y en medio ácido se encuentran protonadas como iones de iminio. En cambio, con las aminas secundarias el proceso se detiene en la etapa de ión iminio. El empleo de aminas primarias requiere un ácido externo como co-catalizador que ayude a la condensación.

Para el caso de aminas secundarias, suele ser también común el uso de aditivos ácidos.¹⁰²

Al igual que en la activación vía enamina, las reacciones elementales involucradas en la activación vía ión iminio⁷⁵ son reversibles, por lo que el proceso puede integrarse en un ciclo catalítico. En el Esquema 18 se representa el ciclo catalítico general de activación de aldehídos y cetonas vía iminio en reacciones de adición 1,4. Como se observa, una vez formado el ión iminio, éste puede ser atacado por un nucleófilo en la posición β al carbonilo, transformándose en enamina, la cual reacciona con un electrófilo para dar otro ión iminio. La hidrólisis de éste da lugar al producto final con recuperación de la amina quiral, que puede entrar de nuevo en el ciclo catalítico.



Esquema 18. Ciclo catalítico vía ión iminio.

De la misma manera que en la catálisis vía enamina, el grado de éxito de la estrategia catalítica vía ión iminio vendrá condicionado por el nivel de rigidez conformacional de las especies imínicas involucradas en el estado de transición. En

¹⁰² M. Wiesner, G. Upert, G. Angelici, H. Wennemers, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6-7.

este caso los elementos estereoquímicos relevantes¹⁰³ son la geometría *E* o *Z* del doble enlace imínico C=N y la disposición *s-cis* (desfavorecida) o *s-trans* (favorecida) del sistema diénico. Por lo general, en iones iminio provenientes de aldehídos predomina sobre las demás la forma *s-trans* tal y como se representa en la Figura 15.

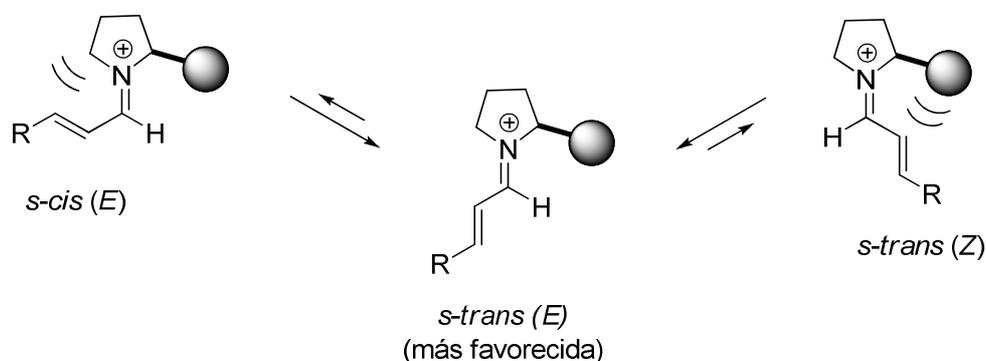
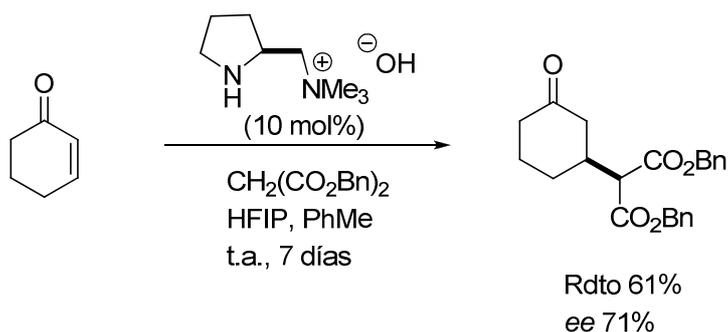


Figura 15. Estabilidad de las diferentes configuraciones y conformaciones de iones iminio provenientes de aldehídos.

La aplicación eficiente de iones iminio en procesos catalíticos fue presentada por MacMillan en el año 2000,¹⁰⁴ demostrando su utilidad en reacciones de Diels-Alder como ya se ha mencionado anteriormente (Esquema 9), aunque previamente el grupo de Kawara y Taguchi ya había descrito una reacción que transcurría vía ión iminio, en la que una sal de amonio derivada de la *L*-prolina catalizaba una adición conjugada de malonatos a cetonas α,β -insaturadas¹⁰⁵ tanto cíclicas como acíclicas con un exceso enantiomérico del 71% (Esquema 19).



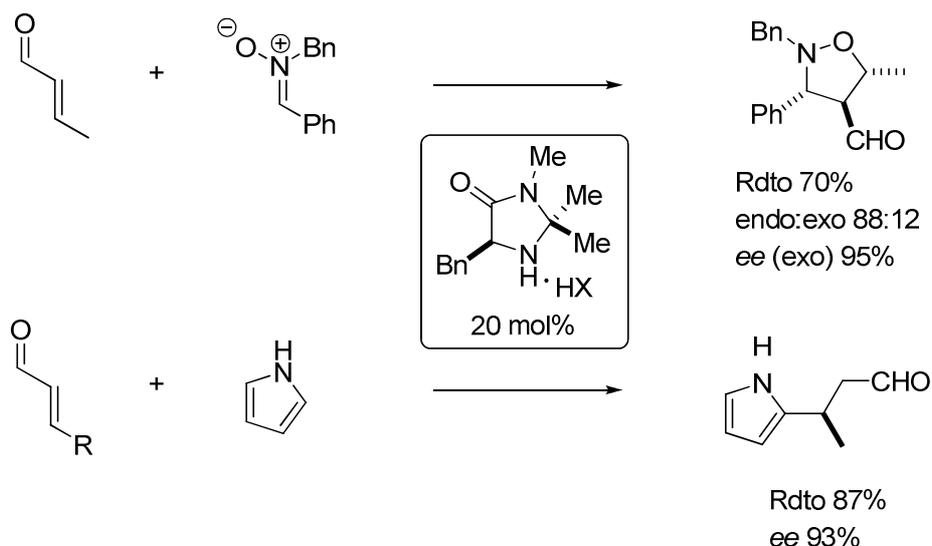
Esquema 19. Una de las primeras reacciones asimétricas que transcorre vía ión iminio. Kawara y Taguchi, 1994.

¹⁰³ Para cálculos computacionales sobre la formación del ión iminio, ver: (a) G. J. S. Evans, K. White, J. A. Platts, N. C. O. Tomkinson, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2616-2627; (b) ref. 75d.

¹⁰⁴ Para los orígenes en el uso del concepto de activación del LUMO vía ión iminio, ver: (a) Ref. 53. Para un ejemplo pionero que transcorre mediante activación ión iminio empleando una sal de rubidio, ver: (b) M. Yamaguchi, T. Shiraishi, M. Hirama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 1176-1177

¹⁰⁵ A. Kawara, T. Taguchi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8805-8808.

Meses después de haber descrito la reacción de Diels-Alder organocatalítica mencionada anteriormente, el grupo de MacMillan publicó también la primera reacción de cicloadición 1,3-dipolar organocatalítica y poco más tarde la primera reacción de Friedel-Crafts organocatalítica, ambas promovidas también por imidazolidinonas quirales.¹⁰⁶ En todos los ejemplos se obtienen buenas enantioselectividades utilizando la imidazolidinona representada en el Esquema 20.



Esquema 20. Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar y de Friedel-Crafts vía ión iminio. MacMillan, 2000.

La efectividad catalítica de la imidazolidinona anterior y otras análogas fue confirmada con posterioridad en un gran rango de transformaciones químicas incluyendo otras cicloadiciones,¹⁰⁷ adiciones conjugadas,¹⁰⁸ alquilaciones de Friedel-Crafts,¹⁰⁹ epoxidaciones,¹¹⁰ ciclopropanación¹¹¹ y reacciones en cascada.¹¹² La

¹⁰⁶ (a) W. S. Jen, J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874-9875; (b) N. A. Paras, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4370-4371.

¹⁰⁷ Para ejemplos de cicloadiciones, ver: (a) Ref. 53; (b) M. Harmata, S. K. Ghosh, X. C. Hong, S. Wacharasindh, P. A. Kirchhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2058-2059.

¹⁰⁸ Para ejemplos de reacciones de adición conjugada organocatalíticas, ver: adiciones conjugadas de aminas: (a) Y. K. Chen, M. Yoshida, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328-9329. Para β -hidroxilación de aldehídos α,β -insaturados, ver: (b) S. Bertelsen, P. Dinér, R. L. Johansen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1536-1537. Primera reacción organocatalítica Mukaiyama-Michael: (c) S. Brown, N. C. Goodwin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *125*, 1192-1194. Adiciones conjugadas asimétricas de nitroalcanos a cicloalquenos: (d) S. Hanessian, V. Pham, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2975-2978. Adiciones conjugadas asimétricas de nitroalcanos a cetonas α,β -insaturadas: (e) N. Halland, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8331-8338.

¹⁰⁹ Para alquilaciones de Friedel-Craft, ver: (a) Ref. 106b; (b) J. F. Austin, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172-1173.

simplicidad de las imidazolidinonas, fácilmente accesibles a partir de aminoácidos y la versatilidad del método han llevado al desarrollo de nuevos organocatalizadores estructuralmente similares y útiles en la activación vía ión iminio (Figura 16).

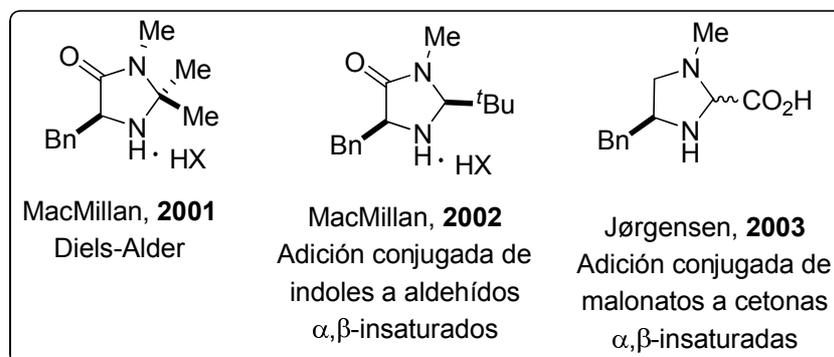


Figura 16. Catalizadores representativos de catálisis vía ión iminio.

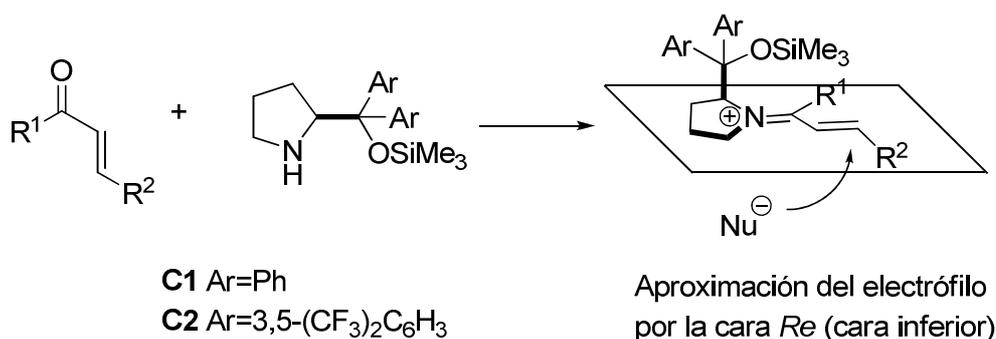
Los silil éteres de α,α -diarilprolinol (**C1** y **C2**, Esquema 21) han resultado también eficaces en reacciones mediadas por iones iminio.¹¹³ El modelo estereoquímico que justifica el sentido de la inducción asimétrica observado en las reacciones vía ión iminio promovidas por estos catalizadores se muestra en el Esquema 21. Tal y como se observa el sistema diénico adopta la conformación *s-trans* y la geometría del doble enlace imínico C=N es *E*, debido a la gran congestión estérica del grupo en α al nitrógeno pirrolidínico. El impedimento estérico ejercido por el sustituyente en α al nitrógeno pirrolidínico induce la entrada del nucleófilo por la cara *Re* del ión iminio.

¹¹⁰ S. Lee, D. W. C. MacMillan, *Tetrahedron*, **2006**, *63*, 11413-11424.

¹¹¹ R. K. Kunz, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240-3241.

¹¹² Para ejemplos sobre catálisis enantioselectiva en cascada con imidazolidinonas como catalizadores, ver: (a) Y. Huang, A. M. Walji, C. H. Larsen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051-15053; (b) Ref. 75a; (c) A. M. Walji, D. W. C. MacMillan, *Synlett*, **2007**, *10*, 1477-1489.

¹¹³ Para más detalles sobre cálculos computacionales relativos a la estabilidad del ión iminio cuando se utilizan los trimetil silil éteres derivados del diarilprolinol, ver: (a) P. Dinés, M. Nielsen, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1983-1987; (b) D. Seebach, A. Beck, D. M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, *Helv. Chim. Acta.* **2007**, *90*, 425-471; (c) I. Ibrahem. P. Hammar, J. Vesely, R. Rios, L. Eriksson, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1875-1884; (d) D. Seebach, U. Groselj, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. Beck, *Helv. Chim. Acta.* **2008**, *91*, 1999-2033; (e) U. Groselj, D. S. Seebach, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, I. Krossing, P. Klose, T. Uchamaru, Y. Hayashi, *Helv. Chimica Acta*, **2009**, *92*, 1225-1259.



Esquema 21. Plataforma de estereocontrol para reacciones vía ión iminio promovidas por C1 y C2.

1.2.3 Procesos cascada/tándem que combinan activaciones vía enamina/ión iminio

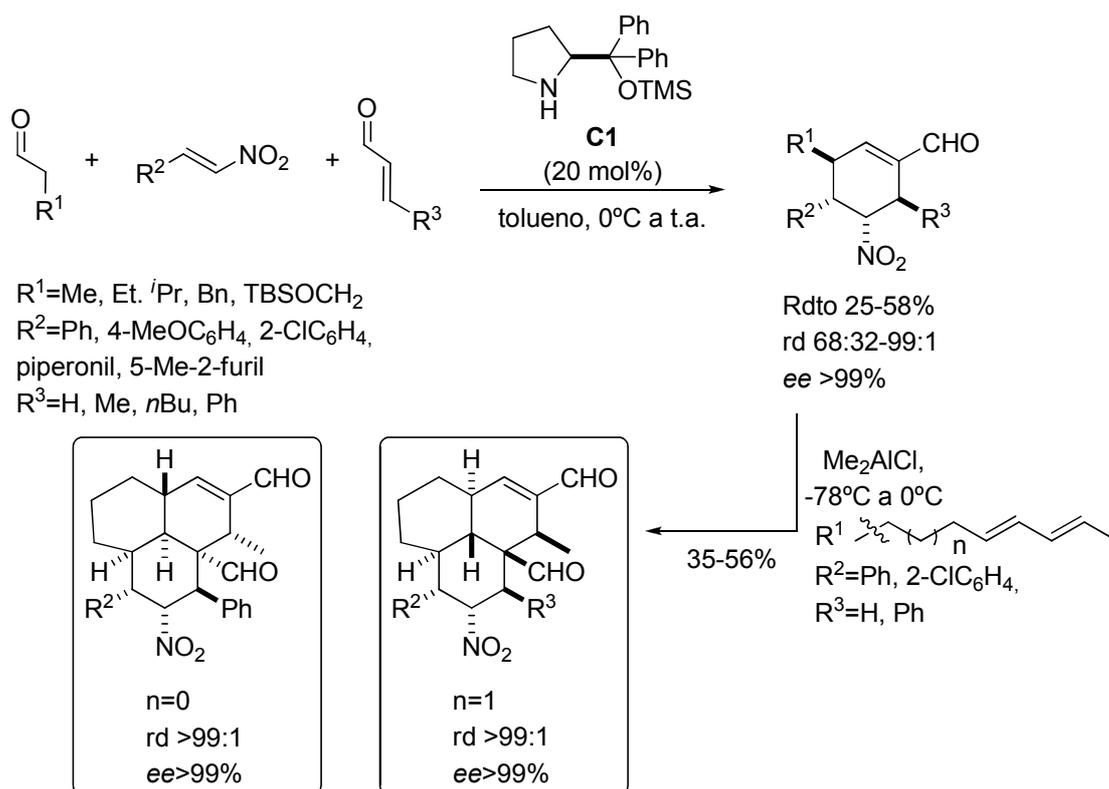
Los procesos cascada/tándem constituyen una de las estrategias organocatalíticas más poderosas, ya que permiten un rápido acceso a moléculas quirales complejas con múltiples estereocentros a partir de precursores simples y en una sola operación sintética, evitando la utilización de grupos protectores y el aislamiento de intermedios. En este contexto, las aminas secundarias quirales, desempeñan un papel fundamental activando tanto aldehídos saturados, mediante la formación de la enamina, como aldehídos α,β -insaturados, a través de la formación del ión iminio. La posibilidad de integrar estos dos modos de activación de compuestos carbonílicos en secuencias de reacción más elaboradas, hace que las aminas secundarias quirales sean candidatos ideales para diseñar reacciones catalíticas cascada/tándem y/o multicomponente.¹¹⁴ En este sentido, en la mayoría de este tipo de transformaciones participan reacciones de tipo Michael,¹¹⁵ pero no son las únicas,

¹¹⁴ Para revisiones sobre reacciones dominó/cascada en general, ver: (a) F. Tietze, U. Beifuss, *Angew. Chem. Inter. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 131-163; (b) L. F. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115-136; (c) K. C. Nicolau, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem. Inter. Ed.* **2006**, *45*, 7134-7186; (d) L. F. Tietze, G. Brasche, D. M. Gerike, *Domino Reactions in Organic Synthesis*, **2006**, Wiley-VCH, Weinheim; (e) J. C. Chapman, C. G. Frost, *Synthesis*, **2007**, 1-21. Para revisiones organocatalíticas, ver: (f) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570-1581; (g) D. Roca-Lopez, D. Sadaba, I. Delso, R. P. Herrera, T. Tejero, P. Merino, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 2561-2601; (h) C. Grondal, M. Jeanty, D. Enders, *Nature Chemistry*, **2010**, *2*, 167-178. Para revisiones de reacciones en las que participan aminas quirales secundarias como catalizadores, ver: (i) Ref. 54b. Para revisiones de reacciones tándem con metales, ver: (j) D. E. Fogg, E. N. Dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365-2379. Para revisiones sobre reacciones multicomponente, ver: (k) D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602-1634.

¹¹⁵ Para revisiones sobre reacciones de Michael involucradas en procesos tándem y/o cascada en general, ver: (a) K. C. Nicolau, T. Montagnon, S. A. Snyder, *Chem. Rev.* **2003**, 551-564; (b) J.-C. Wasilke, S. J. Obreg, R. T. Baker, G. C. Bazan, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001-1020; (c) ref. 114k.

ya que se han publicado varios trabajos en los que están presentes otro tipo de reacciones como la aldólica, Diels-Alder, Mannich y Henry entre otras.¹¹⁴

Uno de los ejemplos más significativos en este campo es el descrito por Enders¹¹⁶ en el año 2006. Se trata de una reacción en la que participan un aldehído enolizable, un enal α,β -insaturado y un nitroalqueno, utilizando como fuente de quiralidad el difenilprolinol trimetilsilil éter **C1**, para la formación de ciclohexenos funcionalizados con cuatro estereocentros. El proceso constituye la primera estrategia enamina-iminio-enamina, a través de dos reacciones de tipo Michael seguidas de una aldólica. Posteriormente, el mismo autor desarrolló un poco más esta idea y acopló esta reacción a una reacción Diels-Alder, para obtener estructuras carbonadas tricíclicas (Esquema 22).¹¹⁷

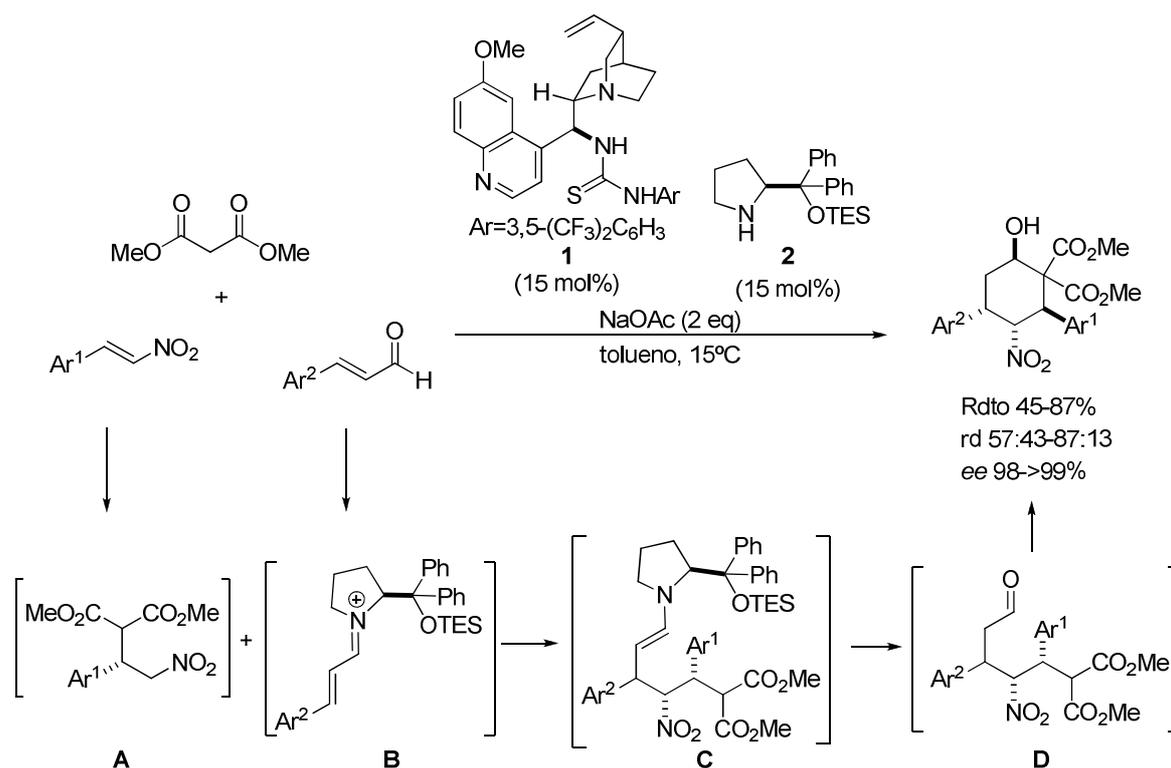


Esquema 22. Reacción en cascada Michael-Michael-aldólica. Enders, 2006.

¹¹⁶ (a) D. Enders, M. R. M. Huettl, C. Grondal, G. Raabe, *Nature*, **2006**, *441*, 861-863; (b) D. Enders, M. R. M. Huettl, G. Raabe, J. W. Bats, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 267-279.

¹¹⁷ D. Enders, M. R. M. Huettl, J. Runsink, G. Raabe, B. Wendt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 467-469.

En el año 2009 el grupo de Xu y Dixon¹¹⁸ publicó un trabajo que combina dos catalizadores diferentes: una cincona bifuncional (**1**) y un difenil prolinol silil éter (**2**), para dar una reacción de triple cascada del tipo Michael-Michael-aldólica (Esquema 23). La secuencia comienza con la adición del malonato al nitroalqueno, mediante catálisis a través de enlaces de hidrógeno promovida por el catalizador **1**. El aducto **A** resultante actúa de dador de Michael, reaccionando con el ión iminio **B** formado entre el enal α,β -insaturado y el catalizador **2** para generar la enamina **C** que conduce al formil derivado **D**. Finalmente se produce una reacción aldólica para dar lugar al ciclohexano final con buenos rendimientos, excelentes enantioselectividades y diastereoselectividades moderadas. Una característica significativa del proceso es que permite la síntesis de ciclohexanos funcionalizados portadores de cuatro estereocentros.



Esquema 23. Reacción de triple cascada Michael/Michael/aldólica que combinados organocatalizadores. Xu y Dixon, 2009.

¹¹⁸ Y. Wang, R.-G. Han, Y.-L. Zhao, S. Yang, P.-F. Xu, D. J. Dixon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9834-9838.

Además de estos trabajos se han descrito un gran número de reacciones cascada/tándem y multicomponente promovidas por aminas secundarias quirales.¹¹⁹

1.2.4 Silil prolinol éteres en organocatálisis vía enamina e ión iminio

Dos tipos de catalizadores de amplio espectro en las activaciones vía enamina e ión iminio han sido el aminoácido natural prolina y las imidazolidinonas de MacMillan, respectivamente. Aunque los resultados iniciales con la prolina fueron buenos, tal y como se ha comentado con anterioridad, se descubrieron ciertas limitaciones. Este hecho ha provocado que en estos últimos doce años numerosos autores hayan centrado sus investigaciones en el diseño de nuevos catalizadores utilizando la *L*-prolina como estructura base para aplicarlos en reacciones que transcurren tanto vía enamina como ión iminio. En el momento de iniciarse los diferentes proyectos que dieron lugar a esta Tesis Doctoral, una nueva familia de organocatalizadores derivada del prolinol y constituida por **C1** y **C2** mencionados anteriormente, había emergido con fuerza (Figura 17), debido a su eficacia en reacciones mediadas tanto por ión iminio como por enamina.¹²⁰

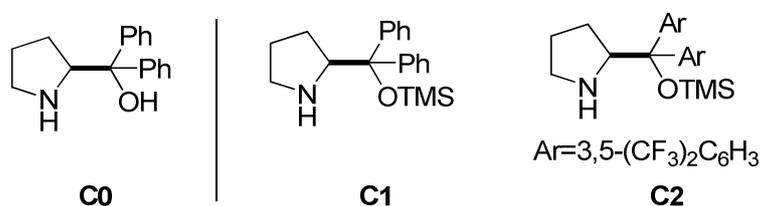


Figura 17. Catalizadores derivados del prolinol.

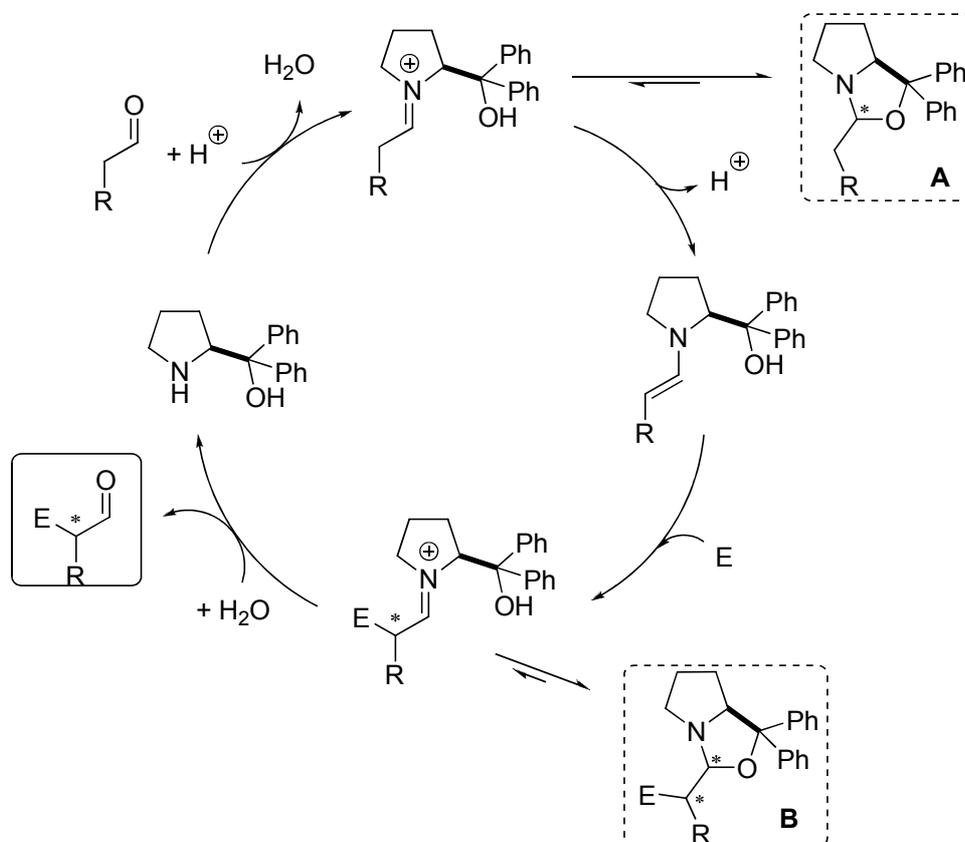
Aunque el catalizador **C0**, el (*S*)-2,2-difenilprolinol, promueve las reacciones con buen stereocontrol,^{120b} el proceso se caracteriza por tener un bajo “turnover”.¹²¹ Este hecho ha sido atribuido a la formación de los hemiaminales **A** y **B** (Esquema 24)

¹¹⁹ Para revisiones de reacciones cascada y multicomponente organocatalíticas en las que participan aminas secundarias quirales, ver: (a) Ref. 54b; (b) Ref. 114h.

¹²⁰ (a) Ref. 103; (b) A. Lattanzi, *Chem. Commun.* **2009**, 1452-1463.

¹²¹ (a) K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1498-1501; (b) Ref. 94; (c) N. Halland, A. Braunton, S. Bechmann, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4790-4791.

relativamente estables y no reactivos, que consumen una cantidad importante del catalizador del ciclo catalítico.¹²²



Esquema 24. Ciclo catalítico con formación de los hemiaminales A y B inactivos que consumen una cantidad considerable de catalizador. Todas las etapas son reversibles

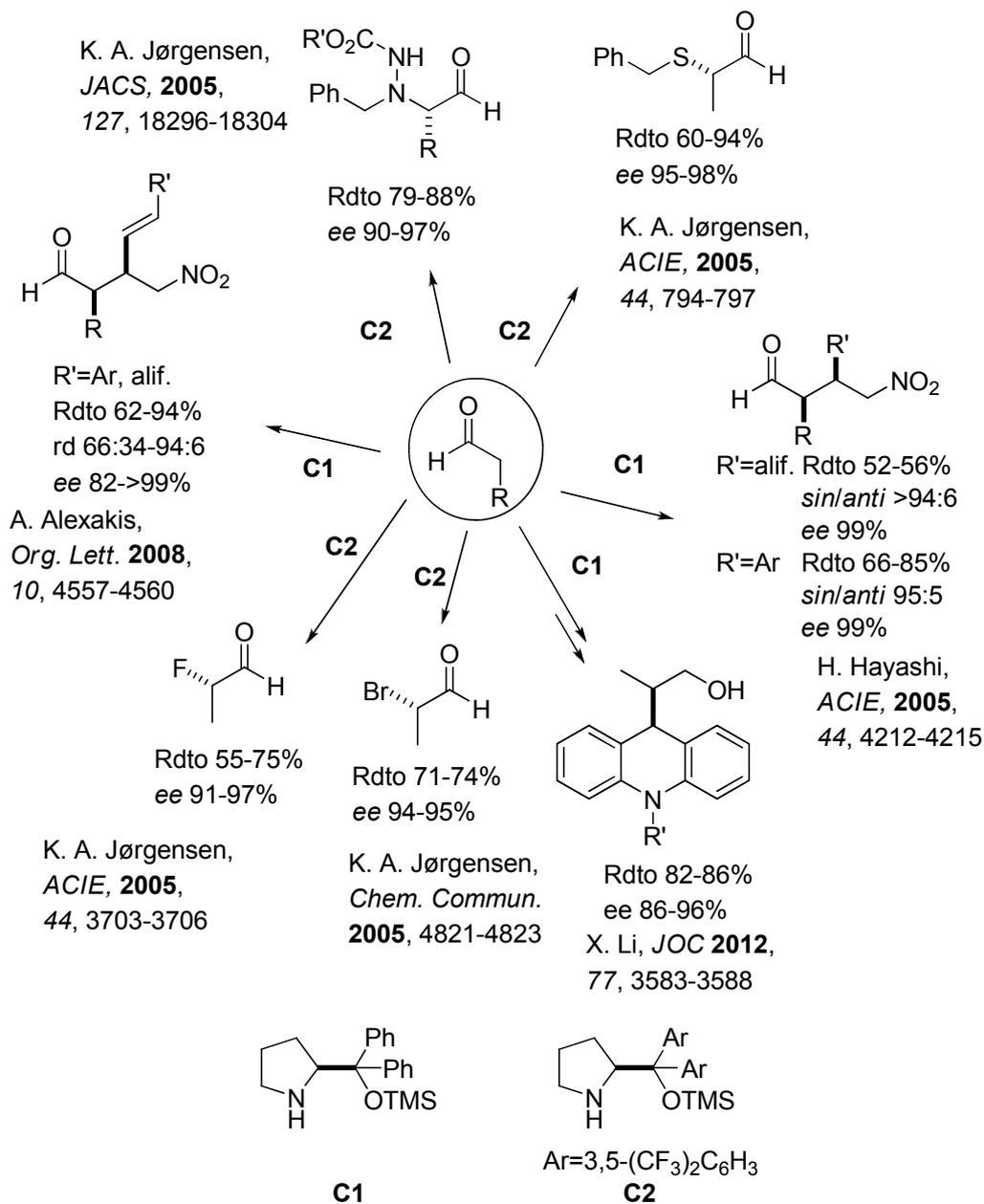
Con el fin de solventar esta limitación se protegió el OH en forma de silil éter, resultando así los prolinol éteres sililados.¹²³ Los catalizadores **C1** y **C2**¹²⁴ se han empleado en la α -funcionalización de aldehídos obteniéndose buenos resultados en diversas reacciones, tales como aldólicas, Mannich y Michael entre otras. En el

¹²² Para un disentiendo sobre la estabilidad y reactividad de las especies hemiacetálicas, ver: (a) Ref. 113b; (b) T. Kanzian, S. Lakhdar, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9526-9529. Para la caracterización de intermedios tipo enamina por espectroscopía de masas, ver: (c) W. Chraeder, P. P. Handayani, J. Zhou, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1463-1466. Para la detección por RMN y/o difracción de Rayos X de las especies involucradas en catálisis vía enaminas, ver: (d) T. J. Peelen, Y. Chi, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11598-11599; (e) D. S. Seebach, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Bech, I. Krossing, P. Klose, T. Uchiman, *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1225-1259; (f) Ref.73.

¹²³ Para una revisión sobre reacciones en las que participan estos catalizadores, ver: (a) Ref. 75d; (b) L.-W. Xu, L. Li, Z.-H. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 243-279.

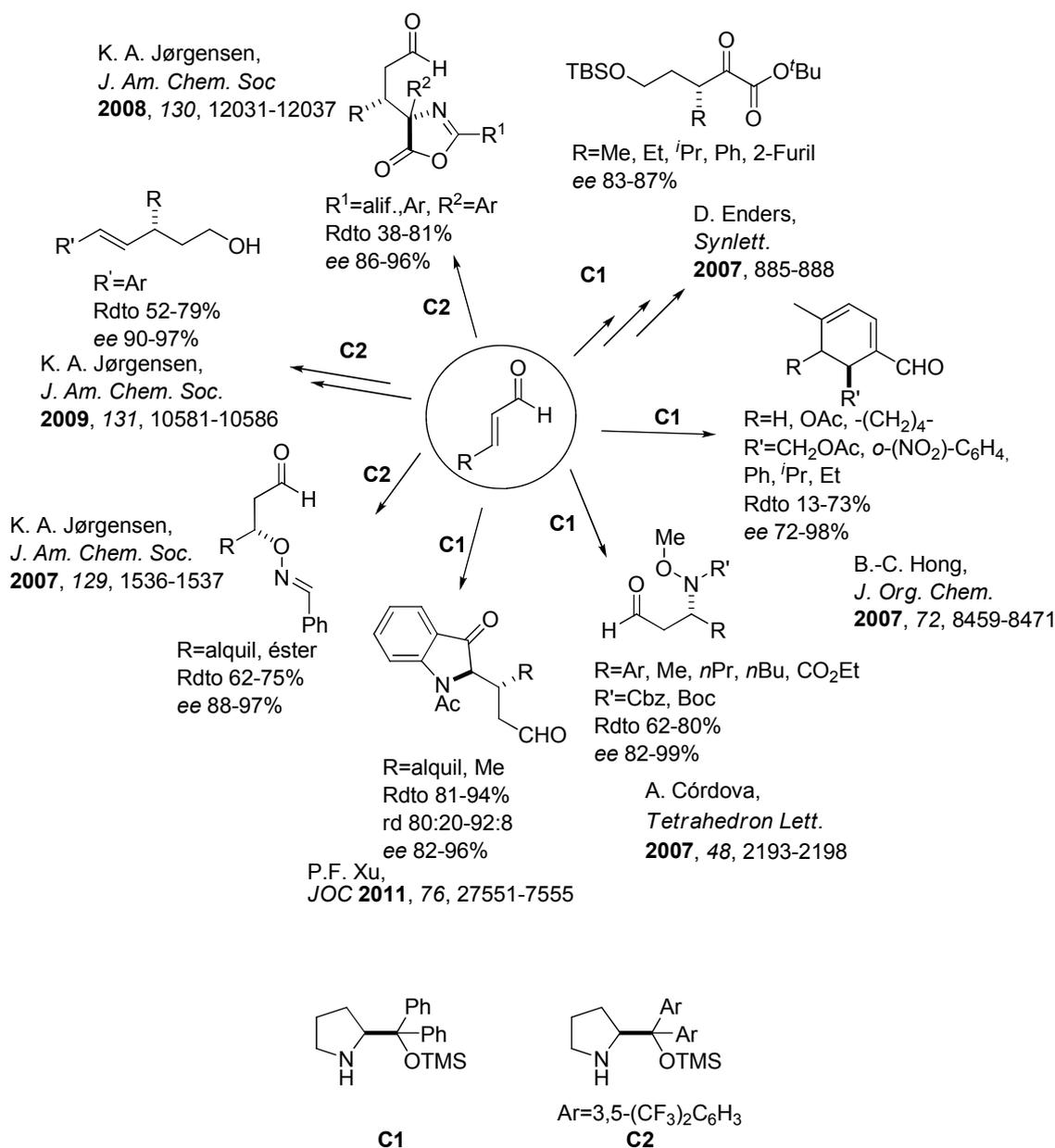
¹²⁴ Para revisiones con diarilprolinol éteres y derivados como catalizadores, ver: (a) A. Mielgo, C. Palomo, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 922-948; (b) Ref. 120b; (c) K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, L. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248-264; (d) Ref. 87.

Esquema 25 se muestran algunos de los ejemplos más representativos de este tipo de funcionalización.



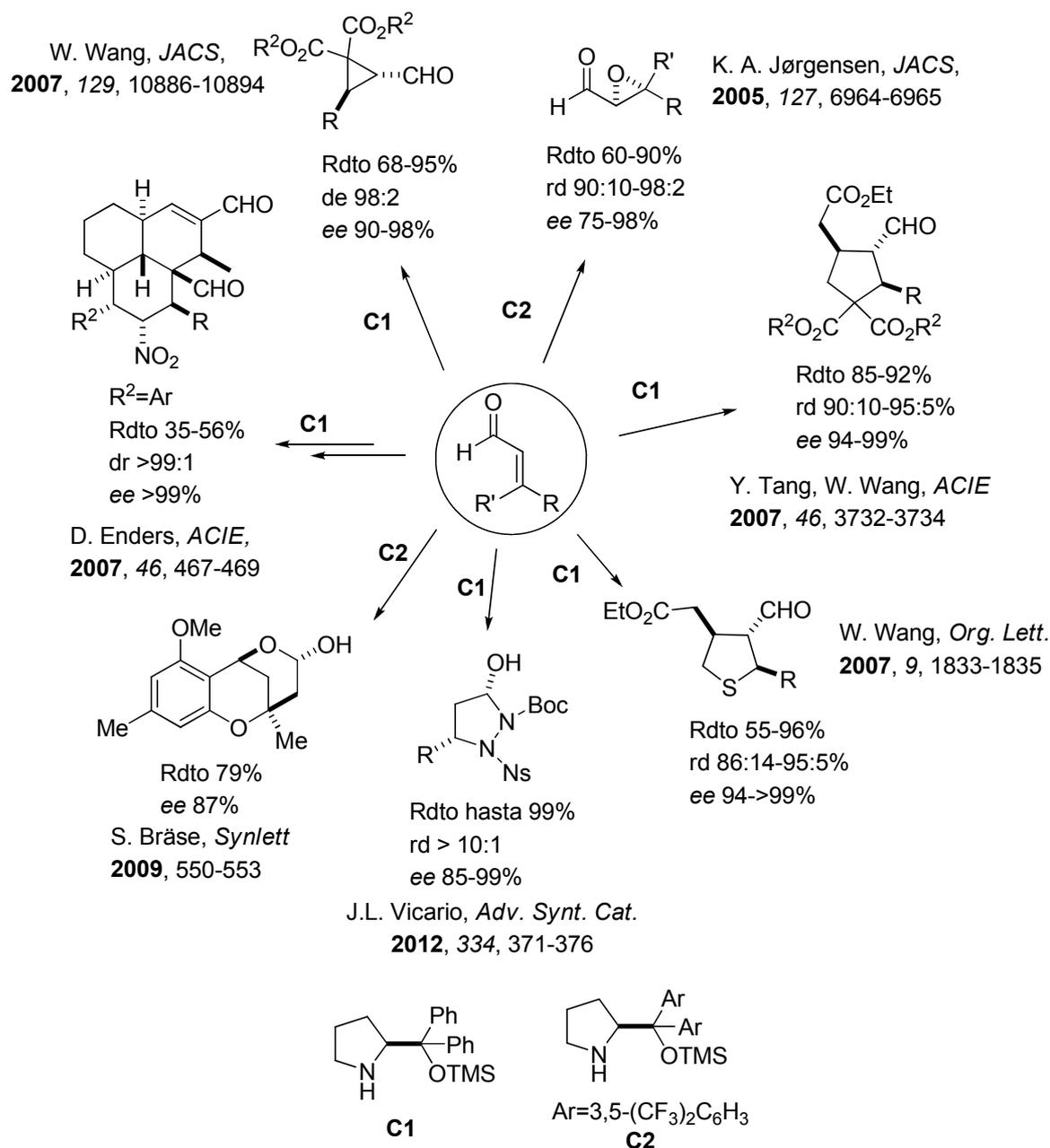
Esquema 25. α -Funcionalización de aldehídos promovida por C1 y C2.

Estos mismos catalizadores han resultado ser también muy efectivos en activaciones vía iminio de aldehídos α,β -insaturados para generar derivados β -funcionalizados, algunos de cuyos ejemplos más representativos se recogen en el Esquema 26.



Esquema 26. β-Funcionalización de aldehídos promovidas por los diarilprolinoles C1 y C2.

Asimismo, tanto el catalizador **C1** como el **C2** se han empleado en reacciones tándem y/o dominó. En estas reacciones se combinan la activación vía enamina e ión iminio para dar moléculas complejas, como ciclos de 3, 5, 6 y 7 miembros o biciclos. En el Esquema 27 se recogen algunos ejemplos representativos de este tipo de reacciones.



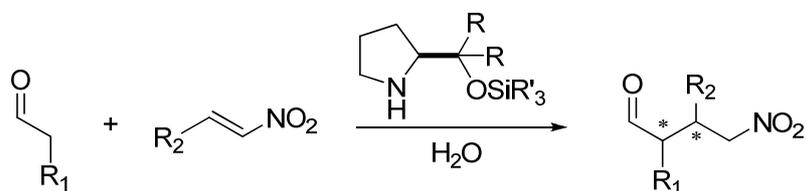
Esquema 27. Reacciones dominó/tándem vía iminio/enamina promovidas por los catalizadores C1 y C2.

Tal y como puede apreciarse en todos los ejemplos expuestos hasta ahora, entre las aminas secundarias, los silil prolinol éteres destacan por su generalidad y aplicación en diferentes transformaciones que transcurren vía enamina o ión iminio, así como en procesos dominó/tándem. Sin embargo, en el momento de iniciarse la presente Tesis Doctoral había algunas transformaciones o que no habían sido desarrolladas o que presentaban algunas limitaciones. En este contexto, el objetivo de

esta Tesis ha sido la exploración de las transformaciones que se exponen a continuación utilizando para ello silil prolinol éteres ya descritos y/o de diseño propio.

1.3 Objetivos

Las reacciones de adición conjugada son una de las herramientas más versátiles para formar enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo. La aplicación de estrategias como la catálisis vía enamina e ión iminio entre otras, ha ofrecido muy buenos resultados para este tipo de transformaciones. La adición de Michael de aldehídos a nitroalquenos ofrece una gran posibilidad de obtener productos de gran interés gracias a la versatilidad del grupo nitro y a la posibilidad de formación de dos centros estereogénicos simultáneamente. En vista de la experiencia adquirida en el grupo de investigación con los catalizadores de la familia de los α,α -diarilprolinol silil éteres, nuestro primer objetivo consistió en investigar la eficiencia de estos catalizadores en la reacción de Michael de aldehídos con nitroalquenos en medios acuosos (Esquema 28), ampliando así, un estudio ya efectuado previamente en nuestro laboratorio sobre esta reacción en disolventes orgánicos.¹²⁵

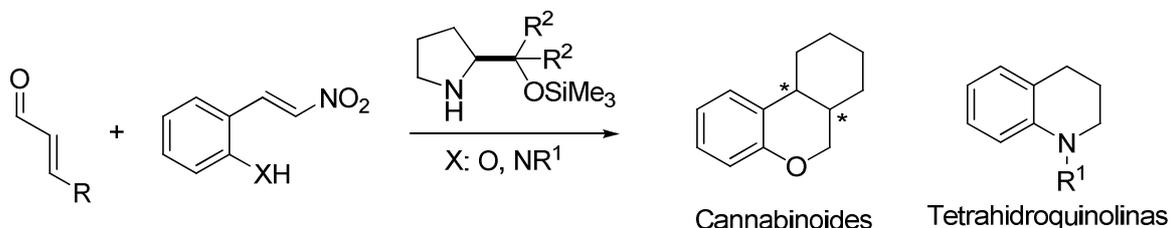


Esquema 28. Adición de aldehídos a nitroalquenos en medios acuosos promovida por sililprolinol éteres.

Otro tipo de reacciones que están en auge y que suscitan un gran interés, son las de tipo cascada/tándem y/o multicomponente, mediante las cuales se puede tener acceso a moléculas quirales de gran complejidad portadoras de varios estereocentros y que además pueden exhibir propiedades biológicas interesantes. Tomando como referencia la reacción anterior de Michael de aldehídos a nitroalquenos se planteó la posibilidad de incluir reacciones de Michael que utilicen nitroalquenos adecuadamente funcionalizados como aceptores en procesos tándem que transcurren vía enamina/ión

¹²⁵ C. Palomo, S. Vera, A. Mielgo, E. Gómez-Bengoa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5984-5987.

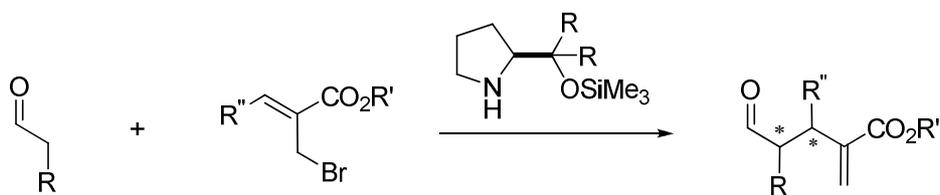
iminio. Así, nuestro segundo objetivo consistió en preparar una familia de biciclos fusionados pertenecientes a la familia de los cannabionidos y de las tetrahydroquinolinas cuyo potencial se está investigando a su vez como radiotrazadores PET y SPECT (Esquema 29).



Esquema 29. Proceso tándem de adición de Michael de aldehídos a nitroalquenos para obtener ciclos fusionados.

Los resultados y conclusiones de estos dos estudios se recogen en el capítulo 2 de la presente Tesis Doctoral.

Por otra parte, la α -alquilación de compuestos carbonílicos es una de las reacciones que todavía sigue presentando problemas a la hora de obtener aductos con buenas selectividades y rendimientos, sobre todo en el caso de los aldehídos. Como último objetivo de esta Memoria, se decidió abordar la α -alquilación de aldehídos promovida por sililprolinol éteres, ya que a pesar de los numerosos avances que se han producido en el desarrollo de nuevos métodos catalíticos y asimétricos, la α -alquilación enantioselectiva de aldehídos con haluros de alquilo sigue siendo un reto. Para ello se seleccionaron los 2-(bromometil) acrilatos como sustratos electrofílicos (Esquema 30).



Esquema 30. α -Alquilación de aldehídos.

Las razones de esta elección y los correspondientes resultados se exponen en el capítulo 3 de la presente Tesis Doctoral.

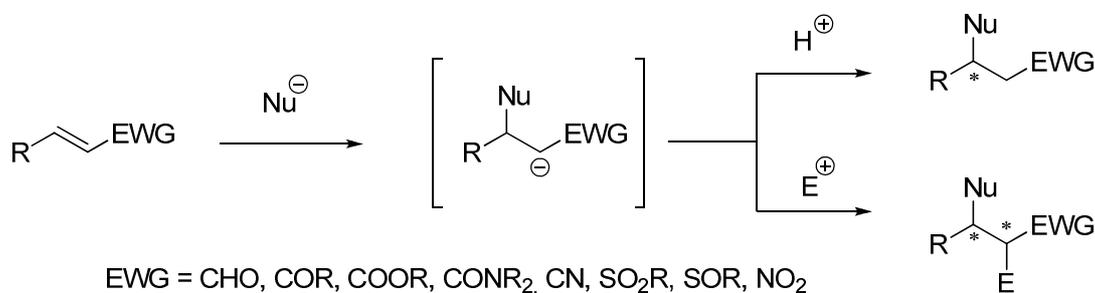
Capítulo 2

Reacción de Michael
con nitroalquenos
como aceptores

Capítulo 2: Reacción de Michael con nitroalquenos como aceptores

2.1 Introducción

La reacción de Michael fue introducida por primera vez a finales del siglo XIX por Komnenos,¹ quien describió la adición de la sal sódica de malonato de dietilo a etilidenmalonato de dietilo. Sin embargo, fue Arthur Michael² en 1887 el que realizó un estudio más exhaustivo de esta reacción, investigando la adición de β -cetoésteres sobre cinamato de etilo, de manera que en un principio se le dio el nombre de reacción de Michael a aquella que tiene lugar entre carbaniones estabilizados y sistemas insaturados en conjugación con un grupo carbonílico. Con el tiempo se han introducido nuevas variantes que emplean no sólo nucleófilos carbonados, sino también heteronucleófilos (nitrogenados, oxigenados,...) así como otros grupos activantes en la olefina utilizando ésteres, amidas, ácidos, iminas y sulfonas α,β -insaturadas además de nitroalquenos entre otros (Esquema 1).³



Esquema 1. Esquema general de la reacción de Michael.

En estas adiciones, el nucleófilo reacciona con el carbono β de la olefina deficiente en electrones, de manera que el carbanión formado se estabiliza mediante

¹ T. Komnenos *Liebigs Ann. Chem.* **1883**, 218, 145-169.

² A. Michael, *J. Prakt. Chem.* **1887**, 35, 349-356.

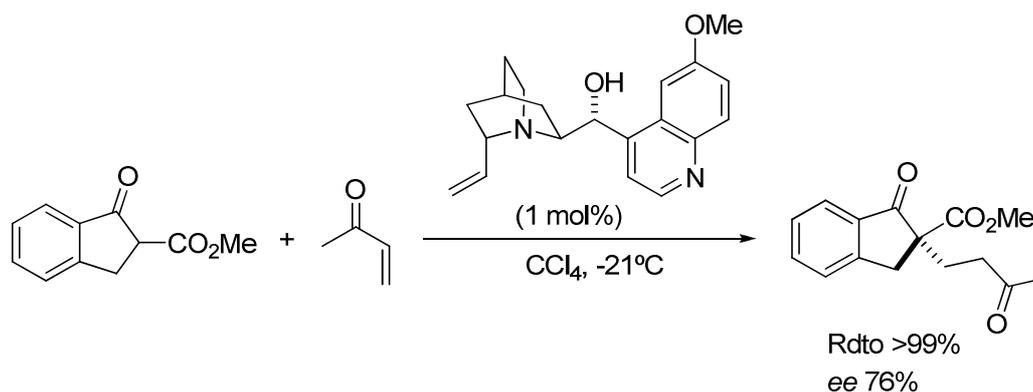
³ Para revisiones generales, ver: (a) P. Perlmutter, *Tetrahedron Organic Chemistry Series Volume 9, Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, **1992**; (b) K. Tomioka, Y. Nagoara, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, **1999**, Eds. E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Springer, Berlín, vol. 3, pág. 1105-1120; (c) M. Yamaguchi, E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, **1999**, Springer, Berlín, vol. 3, pág. 1121-1139; (d) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *An. Quím.* **2008**, 104(3), 189-196; (e) A. Córdova, *Catalytic Asymmetric Conjugate Reactions*, **2010**, Wiley-VCH, Weinheim; (f) M. Thirumalaikumar, *Org. Prep. Proc. Int.* **2011**, 43, 67-129.

el grupo electronatrayente. Este intermedio puede protonarse o reaccionar con un electrófilo, para dar el aducto de adición final. En esta reacción pueden generarse uno o dos centros estereogénicos en posiciones α y/o β al grupo electronatrayente, por lo que es importante el control de la configuración de los nuevos centros creados. Esta es una metodología ampliamente utilizada en síntesis orgánica ya que permite alargar y/o funcionalizar las cadenas carbonadas mediante la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo, facilitando el acoplamiento de moléculas estructuralmente complejas que a su vez dan lugar a productos que pueden ser utilizados como precursores en sucesivas transformaciones.⁴ De forma general, puede decirse que existen tres modos de generar aductos de Michael de manera enantioselectiva: adicionando un dador de Michael quiral a un aceptor aquiral, donde la fuente de quiralidad la aporta el dador que controla la configuración del o de los nuevos centros estereogénicos formados en el producto; la adición de un dador de Michael aquiral a un aceptor quiral, en este caso es el aceptor el que induce la transferencia de información estereoquímica; o los dos reactivos, tanto el aceptor como el dador son aquirales y el catalizador utilizado es quiral. Esta última opción constituye un método atractivo principalmente por la fácil disponibilidad de los productos de partida (aquirales o racémicos) y porque la reacción se promueve por medio de aditivos quirales en cantidades subestequiométricas.

El primer trabajo de reacción de Michael enantioselectiva y catalítica lo describió en 1975 el grupo de Wynberg⁵ (Esquema 2). En este caso al hacer reaccionar α -cetoésteres y vinilcetonas en presencia de 1 mol% de quinina, se obtienen los correspondientes aductos con buen rendimiento y un exceso enantiomérico del 76%.

⁴ (a) B. E. Rossiter, N. M. Swingle, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771-806; (b) A. Alexakis, C. Benhaim, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221-3236; (c) J. Christoffers, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4862-4867; (d) A. Alexakis, M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, **2004**, Wiley, Weinheim; (e) Ref. 3d.

⁵ (a) H. Wynberg, R. Helder, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4057-4060; (b) K. Hermann, H. Wynberg, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2238-2244.



Esquema 2. Primera reacción de Michel catalítica y enantioselectiva. Wynberg, 1975.

En años posteriores se han publicado varios trabajos de diferentes versiones asimétricas tanto organocatalíticas⁶ como promovidas por metales⁷ que permiten preparar una gran diversidad de compuestos con distintas funcionalidades. Esto es debido principalmente al amplio rango de dadores y aceptores que pueden emplearse en esta reacción. El nucleófilo puede ser un átomo de carbono o un heteroátomo⁸ y los aceptores comúnmente utilizados suelen ser compuestos carbonílicos α,β -insaturados (aldehídos, cetonas, ésteres, amidas... etc), pero también es muy habitual el uso de otros grupos activantes como el grupo nitro, sulfonato, sulfóxido, fosfato o fosfonato. Cuando los nucleófilos son heteroátomos las transformaciones reciben el nombre de reacciones hetero-Michael y más concretamente aza-Michael (N), oxa-Michael (O),

⁶ Para revisiones sobre adiciones de Michael organocatalíticas y asimétricas, ver: (a) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Synthesis*, **2007**, *14*, 2065-2092; (b) D. Almaşi, D. Alonso, C. Nájera, *Tetrahedron:Asymmetry*, **2007**, *18*, 299-365; (c) S. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem* **2007**, 1701-1716; (d) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, E. Reyes, *Organocatalytic Enantioselective Conjugate Addition Reactions*, **2010**, RSC.

⁷ Para revisiones de adiciones de Michael asimétricas promovidas por complejos metal-ligando, ver: (a) J. Christoffers, *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1259-1266; (b) N. Krause, A. Hoffmann-Röder, *Synthesis*, **2001**, *2*, 171-196; (c) S. C. Jha, N. N. Joshi, *Arkivoc*, **2002**, *vii*, 167-196; (d) J. Comelles, M. Moreno-Mañas, A. Vallribera, *Arkivoc*, **2005**, *ix*, 207-238; (e) S. Kanemasa, M. Hasegawa, F. Ono, *The Chemical Record*, **2007**, *7*, 137-149.

⁸ Para más información sobre reacciones hetero-Michael generales y asimétricas, ver: (a) G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Muzler, E. Schaumann, *Stereoselective Synthesis [Houben-Weyl]*, **1996**, Thieme, Stuttgart, New York, vols. E21c y E21e. Para revisiones sobre reacciones aza-Michael, ver: (b) L.-W. Xu, C.-G. Xia, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 633-639; (c) D. Enders, X. Wang, J. X. Liebich, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11058-11076; (e) P. R. Krishna, A. Sreeshailam, R. Srinivas, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 9657-9672. Para una revisión sobre reacciones oxa-Michael, ver: (f) C. F. Nising, S. Bräse, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1218-1228. Para una revisión sobre reacciones sulfa-Michael, ver: (g) D. Enders, K. Lüttgen, A. A. Narine, *Synthesis*, **2007**, 959-980; (h) J. Clayden, P. MacLellan, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 582-595. Para una revisión sobre reacciones fosfa-Michael, ver: (i) D. Enders, A. Saint-Dizier, M.-I. Lannou, A. Lenzen, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 29-49.

sulfa-Michael (S), fosfa-Michael (P), etc. Los dadores y aceptores más comúnmente utilizados en esta transformación se muestran en la Figura 1.

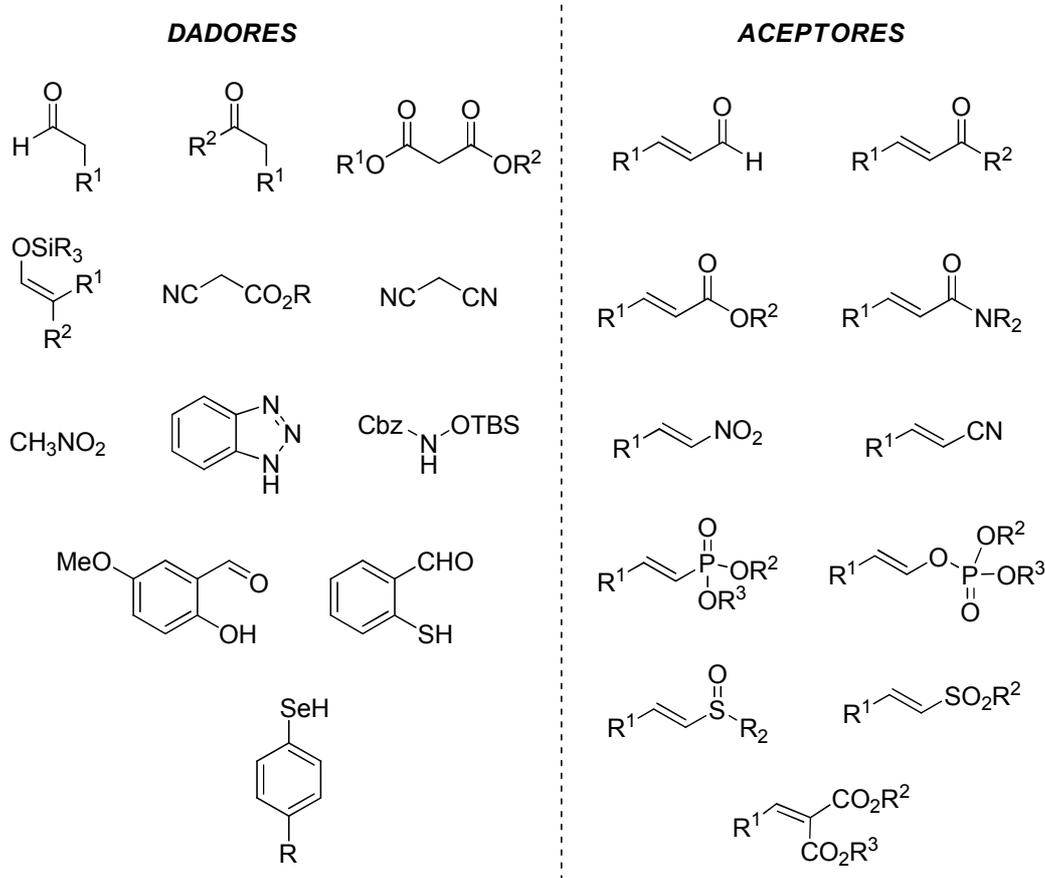


Figura 1. Algunos de los dadores y aceptores más representativos utilizados en reacciones de Michael.

En los últimos años se han desarrollado diferentes reacciones de Michael organocatalíticas y asimétricas empleando para ello diversos catalizadores quirales, tales como aminas secundarias⁹, bases de Brønsted (alcaloides de cincona¹⁰), ácidos de Brønsted,¹¹ sales de amonio quirales utilizadas en reacciones de transferencia de fase¹²

⁹ Para una revisión sobre aminas secundarias quirales en general, ver: (a) J. Alemán, S. Cabrera, *An. Quím.* **2009**, *105*, 189-197. Para una revisión sobre reacciones cascada catalizadas por aminas secundarias, ver: (b) X. Yu, W. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2037-2046.

¹⁰ Para una revisión sobre reacciones de Michael catalizadas por alcaloides de cincona, ver: C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632-653.

¹¹ Para una revisión, ver: T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchiibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999-1010.

¹² Para una revisión sobre reacciones de Michael que ocurren por transferencia de fase, ver: T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222-4266.

o catalizadores bifuncionales como por ejemplo aminas terciarias quirales portadoras de grupos tiourea¹³ (Figura 2).

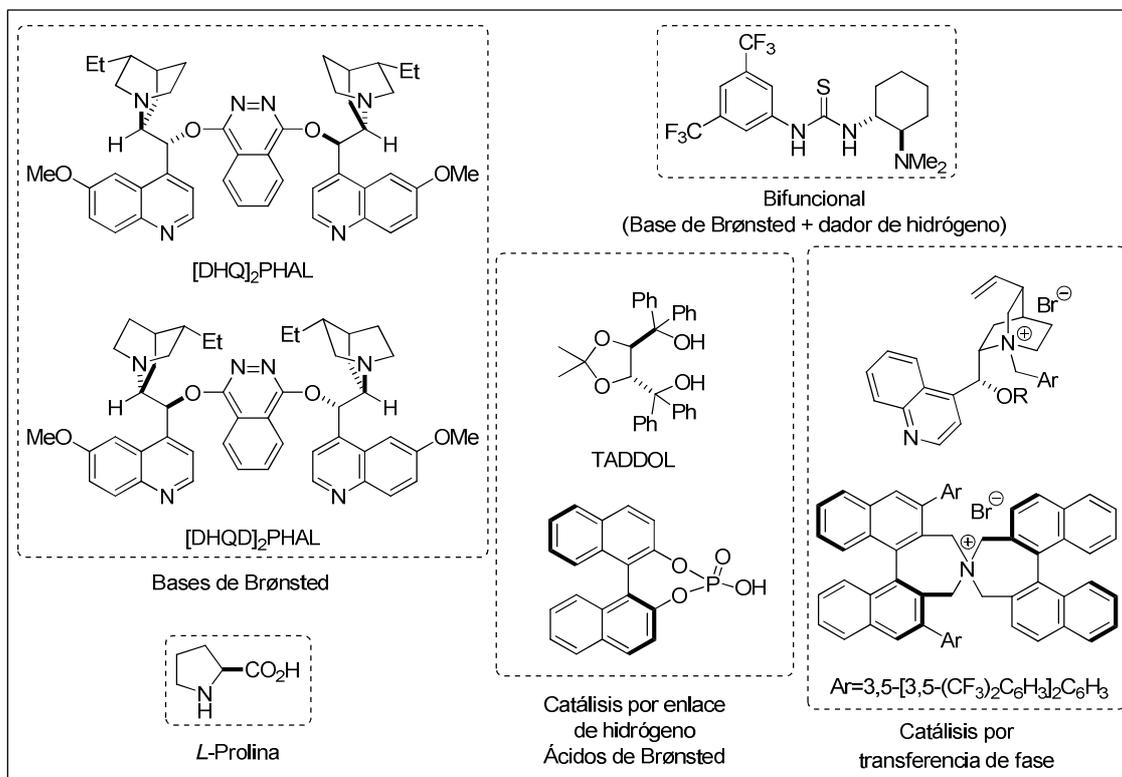


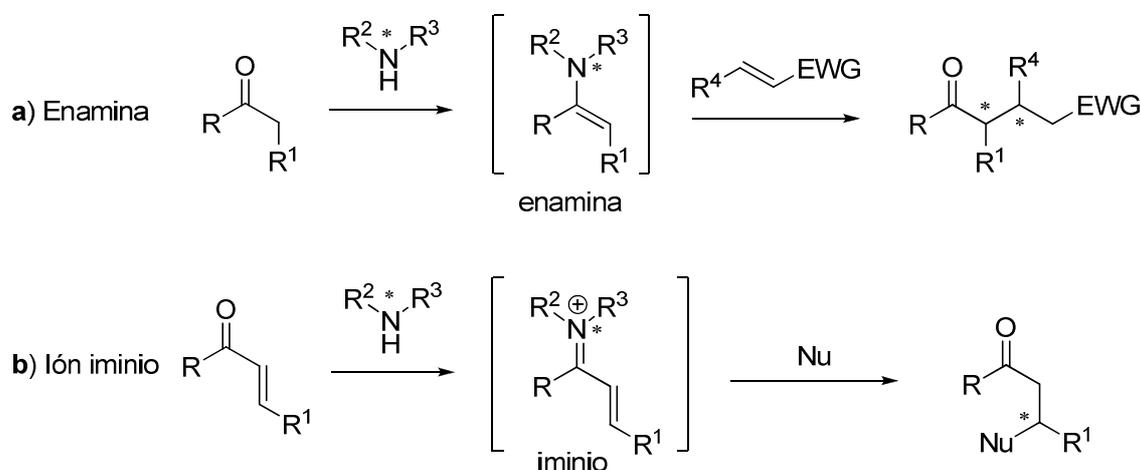
Figura 2. Tipos de organocatalizadores representativos utilizados en reacciones de Michael asimétricas.

Por otra parte, la reacción de Michael supone en muchos casos el paso inicial de muchas reacciones dominó/tándem o multicomponente intra- e intermoleculares, ya que tras la adición conjugada se genera una especie nucleófila, lo que permite que ésta reaccione en una segunda etapa con un electrófilo presente en el medio de reacción. Actualmente se considera una estrategia muy atractiva para formar moléculas complejas con gran eficiencia y de manera sencilla, reduciendo el número de operaciones y generando menos residuos.¹⁴ Aunque se han desarrollado numerosas

¹³ Para revisiones sobre reacciones de Michael catalizadas por tioureas quirales (enlaces de hidrógeno), ver: (a) P. N. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 289-296; (b) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520-1543; (c) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5418-5427.

¹⁴ Para revisiones sobre este tema, ver: (a) J.-O. Basille, S. J. Obrey, R. T. Baker, G. C. Bazan, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1001-1020; (b) D. J. Ramon, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1602-1634; (c) J. Zhu, H. Bienayme, *Multicomponent Reactions*, **2005**, Wiley-VCH, Weinheim; (d) H.-C. Guo, J.-A. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 354-366; (e) A. Doemling, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 17-89; (f) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 2143-2173; (g) K. C. Nicolaou, D. J. Edmonds, P. G. Bulger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7134-7186; (h) H. Pellissier, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 1619-1665; (i) L. F. Tietze, G. Brasche, K.

técnicas y catalizadores para llevar a cabo estas reacciones, una de las variantes organocatalíticas es aquella que emplea procesos que transcurren vía enamina/iminio (Esquema 3). Las adiciones de Michael promovidas por aminas que siguen estos patrones de activación pueden transcurrir de dos modos diferentes (**a** y **b** en el Esquema 3). El modo de activación **a** es aplicable a aquellos casos en que el dador de Michael es un sustrato carbonílico susceptible de activación vía enamina (aldehído ó cetona saturados) que reaccionará con el aceptor de Michael. El caso **b**, sin embargo, está limitado al uso de enales o enonas como aceptores que son susceptibles de activación tipo iminio y que reaccionarán con los dadores de Michael adecuados.

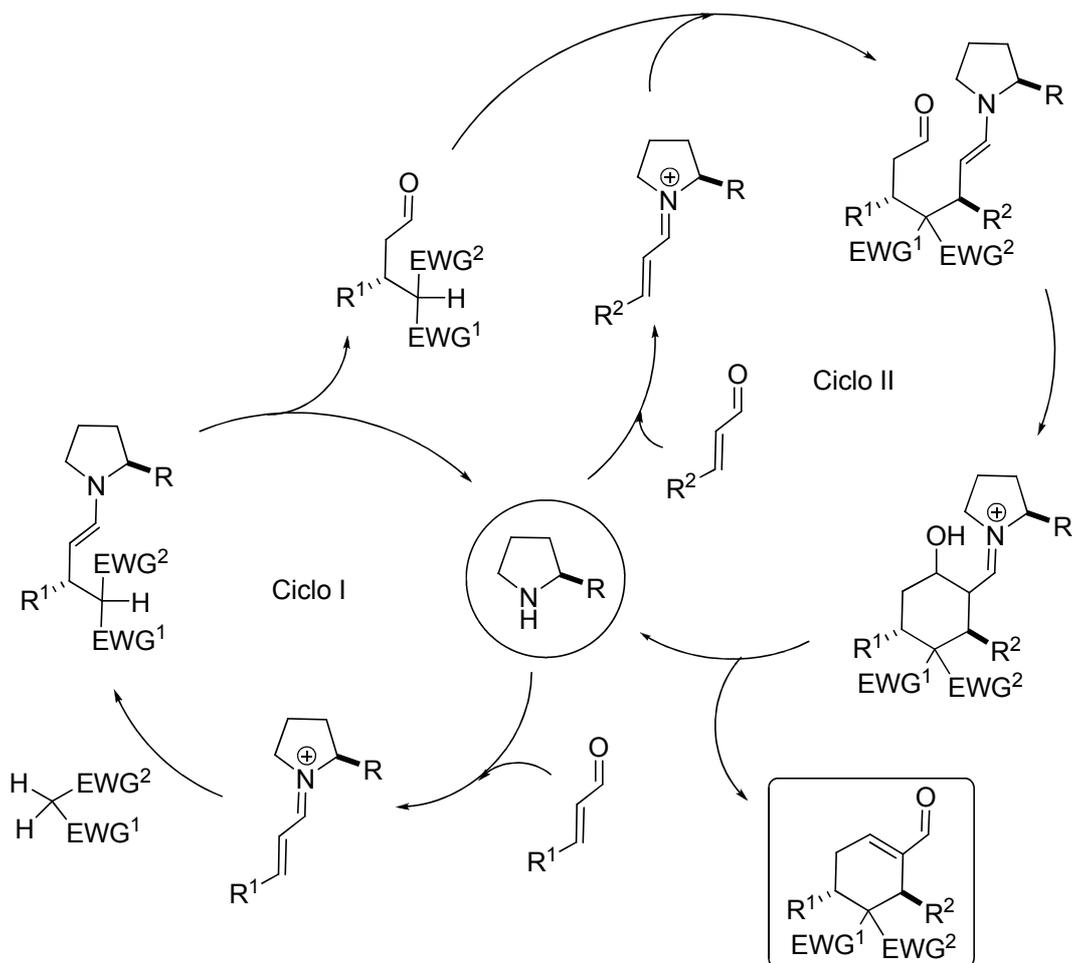
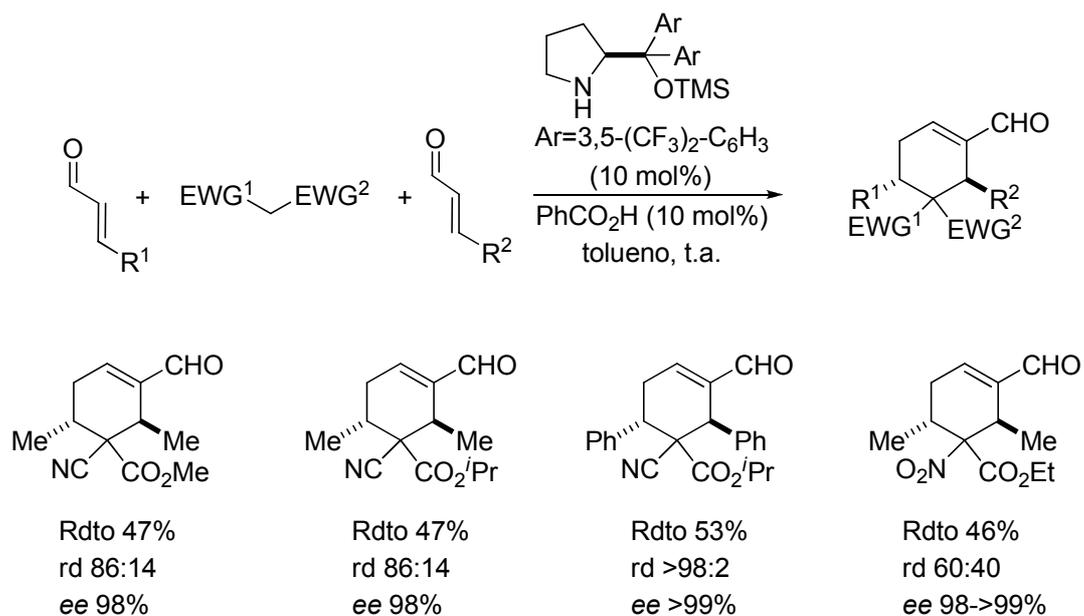


Esquema 3. Esquema general de activación vía enamina e ión iminio en reacciones de Michael.

Un ejemplo que pone de manifiesto el gran potencial de las reacciones de Michael de este tipo es el descrito por Jørgensen y su grupo en 2007, en el que se presenta una reacción dominó multicomponente asimétrica para la formación de ciclohexenos quirales en la que se combinan las activaciones enamina e ión iminio, de manera que la reacción sigue una secuencia Michael-Michael-aldólica/iminio-iminio-enamina (Esquema 4).¹⁵

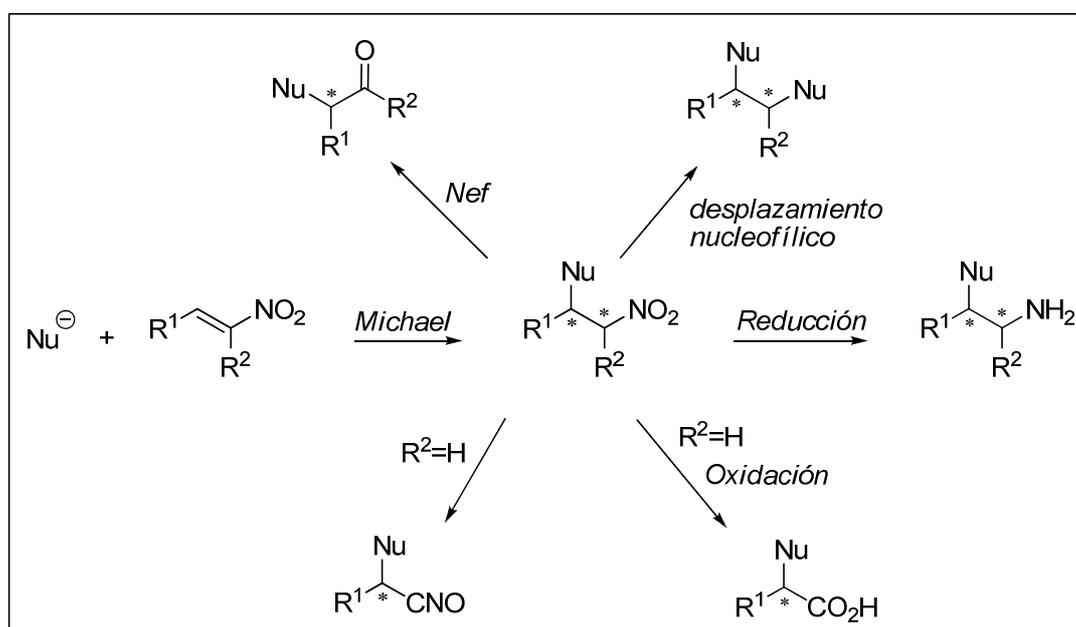
Gerike, *Domino Reaction in Organic Chemistry*, **2006**, Wiley-VCH, Weinheim; (j) D. Tejedor, F. García-Tellado, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 484-491; (k) N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Synlett*, **2007**, 994; (l) H. Miyabe, Y. Takemoto, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7280-7286; (m) C. J. Chapman, C. G. Frost, *Synthesis*, **2007**, 1-21; (n) B. Albert, K. Scott, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 5341-5378; (o) N. Ismabery, R. Lavila, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8444-8454; (p) H. Pellissier, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 237-294.

¹⁵ A. Carlone, S. Cabrera, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1101-1104.



Esquema 4. Síntesis de ciclohexenos mediante una secuencia iminio-iminio-enamina. Jørgensen, 2007.

Entre los aceptores de Michael, los nitroalquenos son muy interesantes,¹⁶ ya que el grupo nitro es el más electrónatrayerente conocido. Además, puede transformarse fácilmente en otros grupos funcionales como óxidos de nitrilo, cetonas, aminas o ácidos carboxílicos entre otros, dando acceso de este modo a un amplio rango de compuestos de interés sintético.¹⁷ La reacción de Nef,¹⁸ los desplazamientos por diferentes nucleófilos,¹⁹ la reducción al grupo amino,²⁰ la oxidación a ácido carboxílico (reacción de Mioskowski)²¹ y la conversión al grupo óxido de nitrilo²² son sólo algunos ejemplos de las posibles transformaciones de este grupo (Esquema 5).



Esquema 5. Diferentes posibilidades sintéticas que ofrece el grupo nitro.

En este contexto la adición de Michael de diferentes nucleófilos a nitroalquenos constituye una herramienta sintética de gran utilidad cuya versión

¹⁶ Para revisiones de adición de Michael a nitroalquenos, ver: O. M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1977-1894.

¹⁷ N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, **2001**, Wiley-VCH, New York.

¹⁸ (a) J. U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 280, 263-291; (b) H. W. Pinnick, *Org. React.* **1990**, 38, 655-792; (c) R. Ballini, M. Petrini, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 1017-1047.

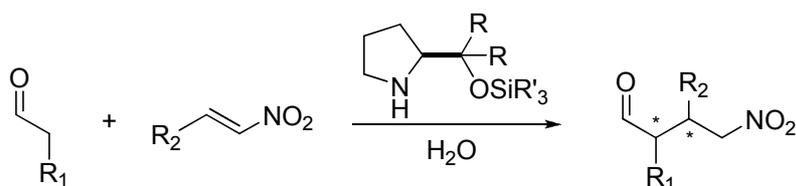
¹⁹ R. Tamura, A. Kamimura, N. Ono, *Synthesis*, **1991**, 423-434.

²⁰ (a) D. H. Loyd, D. E. Nichols, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 4294-4298; (b) A. G. M. Barrett, C. D. Spilling, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5733-5734; (c) R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, **1989**, VCH, New York, pp. 411-415; (d) A. K. Beck, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2897-2911; (e) R. E. Maeri, J. Heinzer, D. Seebach, *Liebigs Ann.* **1995**, 1193-1215; (f) M. A. Poupart, G. Fazal, S. Goulet, L. T. Mar, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1356-1361.

²¹ C. Matt, A. Wagner, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 234-235.

²² T. Mukayama, T. Hoshino, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5339-5342.

catalítica ha sido ampliamente investigada sobre todo haciendo uso de organocatalizadores quirales. Tal y como se ha indicado con anterioridad uno de los objetivos de la presente Tesis consistió en abordar la adición de aldehídos a nitroalquenos vía enamina en medios acuosos promovida por silil prolinol éteres (Esquema 6).



Esquema 6. Esquema general de la reacción.

Seguidamente se exponen los precedentes más significativos existentes al inicio de nuestro trabajo sobre la adición asimétrica de compuestos carbonílicos a nitroalquenos.

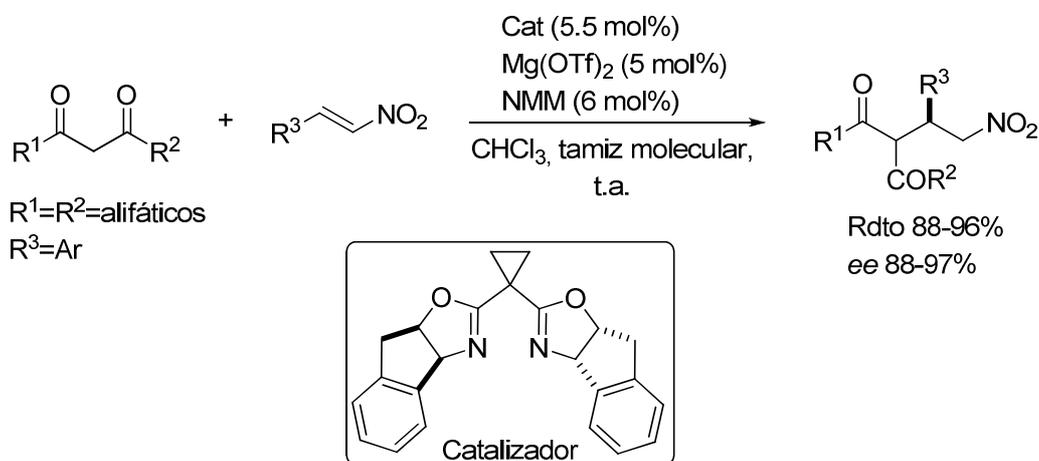
2.2 Adición de Michael de compuestos carbonílicos a nitroalquenos mediante catálisis metálica

La reacción de Michael asimétrica de compuestos carbonílicos a nitroalquenos catalizada por metales apenas ha sido desarrollada. En este contexto, los escasos ejemplos descritos implican la adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos, α -hidroxicetonas, γ -butirolactonas y algunos derivados de la glicina.

Uno de los primeros ejemplos de catálisis metálica empleando nitroalquenos como aceptores de Michael se publicó en 1999.²³ Utilizando un complejo de Mg(II)-bis(oxazolona) como catalizador quiral en presencia de *N*-metilmorfolina como co-catalizador, diferentes 1,3-dicetonas reaccionan con nitroalquenos para generar los aductos finales con buenos rendimientos y selectividades (Esquema 7). La coordinación del sustrato dicarbonílico con el ácido de Lewis del complejo metal-ligando hace que aumente la acidez de los protones metilénicos facilitando así la

²³ (a) J. Ji, D. M. Barnes, J. Zhang, S. A. King, S. J. Wittenberger, H. E. Morton, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10215-10216; (b) A. M. Barnes, J. Ji, M. G. Fickes, M. A. Fitzgerald, S. A. King, H. W. Morton, F. A. Plagge, M. Preskill, S. H. Wagw, S. J. Wittenberger, J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13097-13105.

desprotonación mediante el co-catalizador, para generar el correspondiente enolato, que reacciona posteriormente con el nitroalqueno²⁴ en un entorno quiral adecuado que permite un control eficiente de la configuración de los aductos finales.



Esquema 7. Uno de los primeros ejemplos de reacción de Michael mediante catálisis metálica con nitroalquenos como aceptores. Barnes y Ji, 1999.

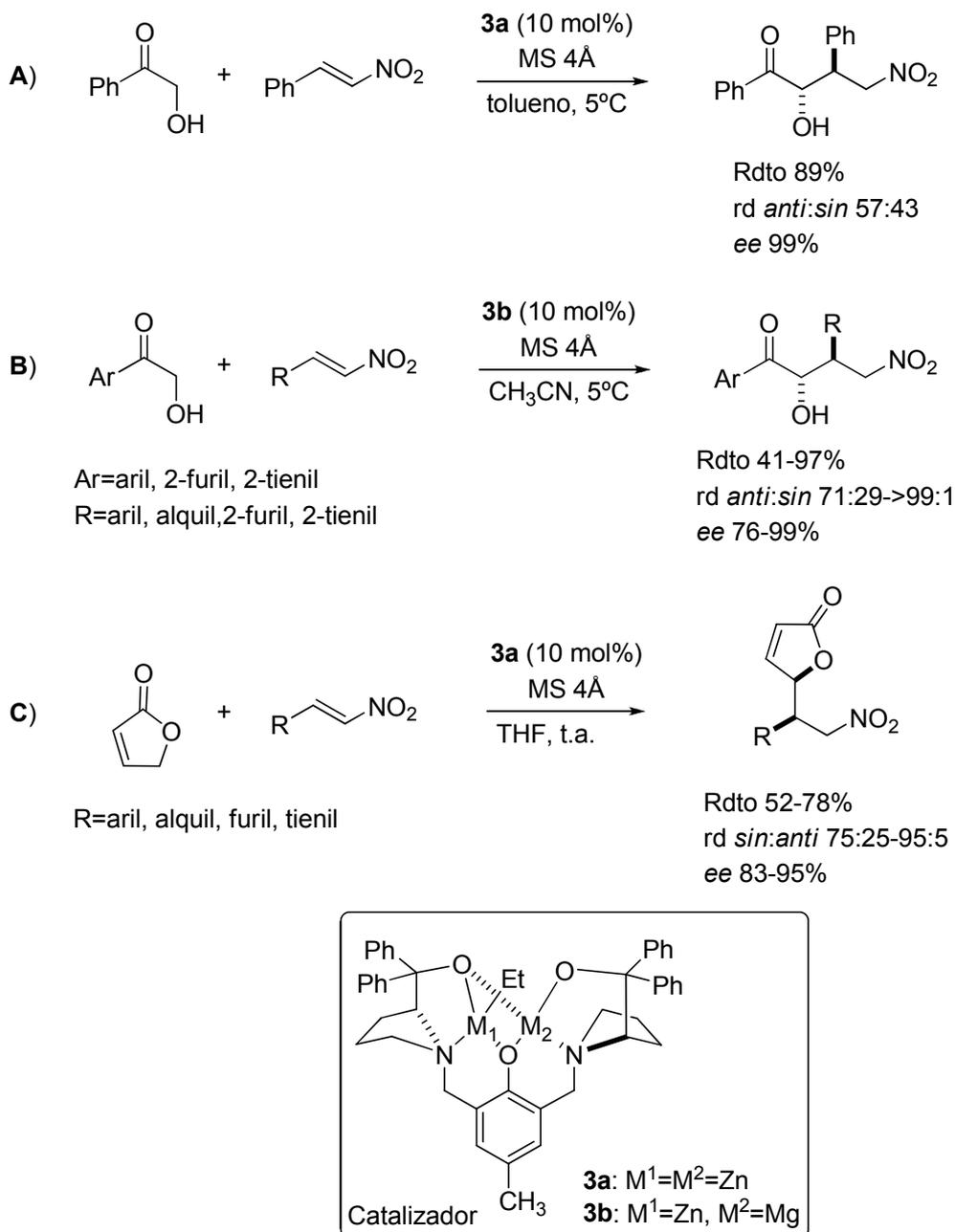
En el año 2006, Trost describió la utilización de un catalizador bimetálico que contiene dos átomos de cinc en su estructura²⁵ (**3a**) en la reacción entre la hidroxifenona y el nitroestireno, generando los aductos de Michael con excelentes enantioselectividades pero moderada diastereoselectividad (**A**, Esquema 8). Posteriormente demostró que el empleo de un sistema mixto de zinc/magnesio (catalizador **3b**) mejoraba la selectividad *anti* y pudo ampliarse el estudio a nitroolefinas β -aromáticas y β -alifáticas²⁶ (**B**, Esquema 8). El catalizador **3a**²⁷ también promueve la reacción entre la 2(5*H*)-furanona y nitroolefinas tanto β -alifáticas como β -aromáticas, con buenos rendimientos y estereoselectividades (**C**, Esquema 8). En todos estos sistemas el catalizador al tener dos centros metálicos funciona activando tanto al electrófilo como al nucleófilo, mientras que simultáneamente los mantiene en un entorno quiral adecuado para que se produzca una transferencia de quiralidad eficaz.

²⁴ Para ejemplos representativos de catálisis asimétrica metálica en los que se emplean compuestos 1,3-dicarbónicos como dadores y nitroalquenos como aceptores de Michael, ver: (a) M. Watabane, A. Ikagawa, H. Wang, K. Murata, T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11148-11149; (b) D. A. Evans, S. Mito, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11583-11592.

²⁵ B. M. Trost, S. Hisaindee, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6003-6005.

²⁶ B. M. Trost, C. Müller, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2438-2439.

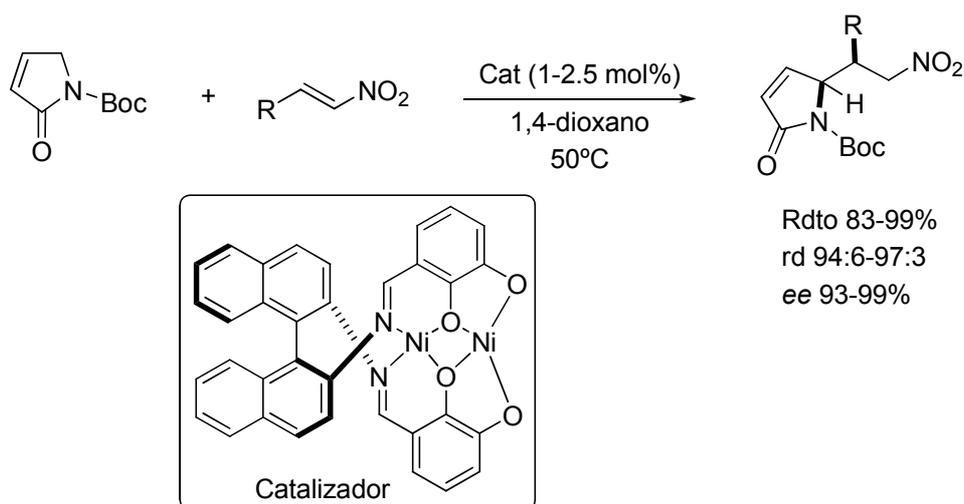
²⁷ B. M. Trost, J. Hitce, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4572-4573.



Esquema 8. Reacciones de adición de compuestos carbonílicos a nitroalquenos mediante catálisis metálica. Trost, 2006.

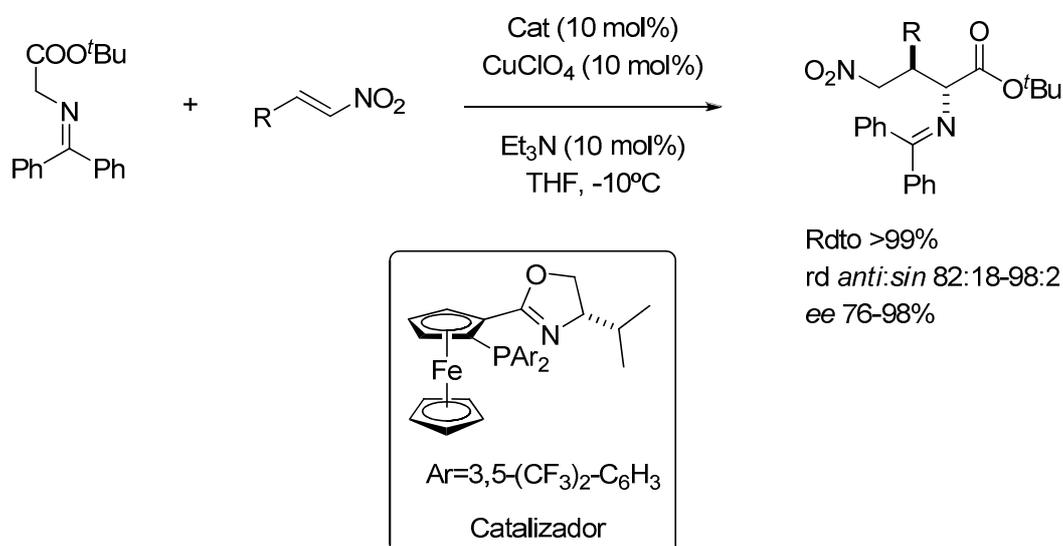
La reacción de Michael catalítica y asimétrica de γ -butirolactamas α,β -insaturadas con nitroalquenos también transcurre eficientemente en presencia de un catalizador dinuclear de níquel, generando los aductos correspondientes con muy buenos rendimientos y estereoselectividades (Esquema 9).²⁸

²⁸ N. E. Shepherd, H. Tanabe, Y. Xu, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3666-3667.



Esquema 9. Reacción de Michael catalizada por metales. Matsunaga y Shibasaki, 2010.

El grupo de Hou²⁹ describió en 2010 otro tipo de catalizador metálico eficiente en reacciones de Michael entre derivados de la glicina y nitroalquenos. Se trata de estructuras de tipo ferroceno, capaces de generar derivados de ácidos α,γ -diaminobutíricos β -sustituidos con alta diastereo- y enantioselectividad (Esquema 10).



Esquema 10. Reacción de Michael catalizada por derivados del ferroceno. Hou, 2010.

²⁹ (a) Q. Li, C.-H. Ding, X.-L. Hou, L.-X. Dai, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1080-1083. Para un ejemplo en el que se describe la utilización de la sal lítica de un aminoácido como catalizador para la adición de aldehídos a nitroalquenos, ver: (b) A. Sato, M. Yoshida, S. Hara, *Chem. Commun.* **2008**, 6242-6244; (c) M. Yoshida, A. Sato, S. Hara, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3031-3036.

En contraposición a los escasos ejemplos de catálisis metálica asimétrica de reacciones de Michael que emplean nitroalquenos como aceptores, las versiones organocatalíticas asimétricas han sido ampliamente investigadas. Seguidamente se exponen los resultados más significativos en esta área.

2.3 Reacción de Michael de compuestos carbonílicos a nitroalquenos vía organocatálisis. Precedentes

En los últimos años se han desarrollado varios sistemas organocatalíticos para la adición de Michael de compuestos carbonílicos a nitroalquenos.^{16,6d} Los sistemas estudiados implican la utilización de metilenos activos y diferentes tipos de catalizadores bifuncionales¹³ tales como aminas terciarias quirales portadoras de grupos tiourea,³⁰ derivados de cinconas, guanidinas o algunos catalizadores que funcionan en reacciones de transferencia de fase. La mayoría de reacciones desarrolladas por estos catalizadores en las que se emplean nitroalquenos como aceptores, utilizan compuestos 1,3-dicarbonílicos como dadores de Michael. El modo de acción de todos estos catalizadores es similar: el grupo tiourea o dador de hidrógeno interacciona directamente con el grupo nitro, mediante la formación efectiva de dos enlaces de hidrógeno con los átomos de oxígeno del grupo nitro de manera que fija el nitroalqueno, mientras que la amina abstrae un protón del metileno activo para que se produzca la reacción.³¹ Algunos de los catalizadores de este tipo más representativos se recogen en el Esquema 11.^{32,33} Cabe destacar que también se

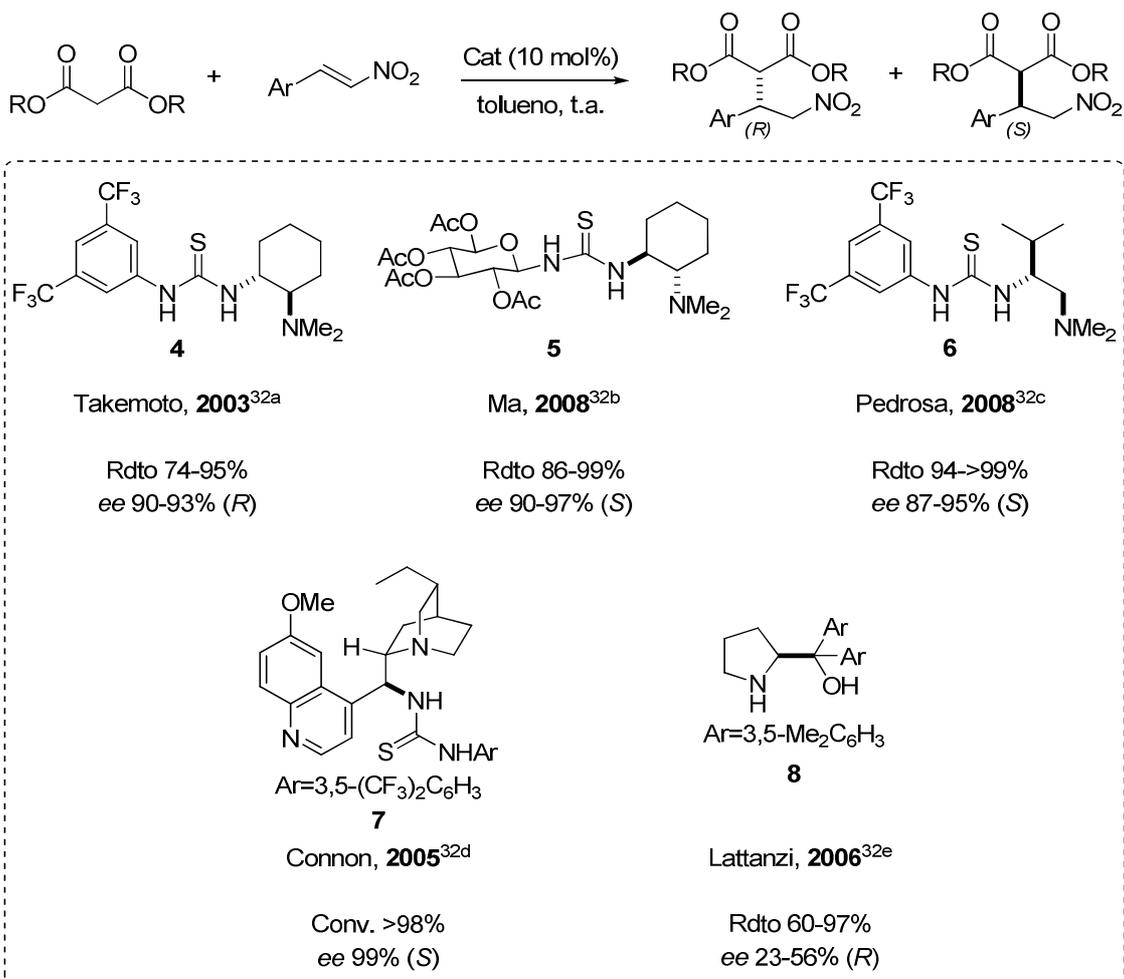
³⁰ Para una revisión sobre catalizadores portadores de grupos (tio)urea, ver: (a) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418-5427; (b) H. Miyabe, T. Takemoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 785-795; (c) S. J. Connon, *Synlett*, **2009**, 354-376; (d) W.-Y. Siau, J. Wang, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298-1310.

³¹ Para estudios computacionales sobre el mecanismo de reacción de adiciones de compuestos 1,3-dicarbonílicos a nitroalquenos catalizadas por aminas terciarias quirales portadoras de grupos tiourea, ver: (a) T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119-125; (b) A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151-13160.

³² (a) T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672-12673; (b) X.-J. Li, K. Liu, H. Ma, J. Nie, J.-A. Ma, *Synlett*, **2008**, 3242-3246; (c) J. M. Andrés, R. Manzano, R. Pedrosa, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116-5119; (d) S. H. McCooey, S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367-6370; (e) A. Lattanzi, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 837-841.

³³ Para un ejemplo de adición de hemitioésteres del ácido malónico a nitroalquenos, ver: (a) J. Lubkoll, H. Wennemers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6841-6844. Para otro ejemplo que utiliza compuestos 1,3-dicarbonílicos como dadores de Michael con catalizadores tipo amina terciaria portadores de grupos tiourea, ver: (b) W.-M. Zhou, H. Liu, D.-M. Du, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2817-2820. Para la utilización de dicianoacrilatos α,α -disustituídos como dadores, ver: (c) L. Jiang, H.-T. Zheng, T.-Y. Liu, L. Yue, Y.-C. Chen, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 5123-5128. Para la utilización de 3-alkil oxindoles como dadores, ver: (d) T. Bui,

han empleado como catalizadores los α,α -diarilprolinoles (**8**) en adiciones de malonatos a nitroestirenos aunque no se han obtenido muy buenas enantioselectividades.^{32e} En este caso el nitroalqueno se activa mediante enlaces de hidrógeno formados a través del grupo hidroxilo del catalizador y la amina secundaria actúa de base desprotonando al malonato.



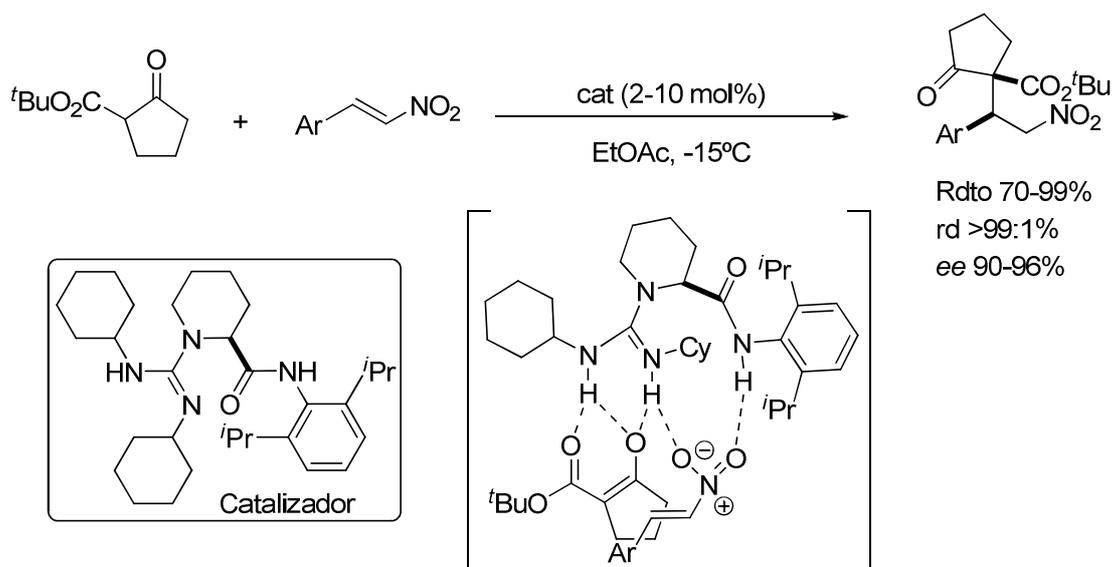
Esquema 11. Ejemplos representativos de reacciones de Michael catalizadas por aminas terciarias bifuncionales en las que participan nitroalquenos como aceptores.

Otro grupo de catalizadores utilizados en estas transformaciones son las guanidinas.³⁴ Estos compuestos pueden también funcionar de modo bifuncional de

S. Syed, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8758-8759. Para la utilización de antracenas como dadores, ver: (e) M. Shi, Z.-Y. Lei, M.-X. Zhao, J.-W. Shi, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5743-5746; (f) Y.-H. Liao, H. Zhang, Z.-J. Wu, L.-F. Cun, X.-M. Zhang, W.-C. Yuan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 2397-2402.

³⁴ Para revisiones sobre guanidinas, ver: (a) T. Ishikawa, T. Kumamoto, *Synthesis*, **2006**, *5*, 737-752; (b) T. Ishikawa, *Superbases for Organic Synthesis*, **2009**, Wiley; (c) D. Leow, C.-H. Tan, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*,

manera similar a los anteriores. En el Esquema 12 se recoge un método efectivo para la adición de β -cetoésteres cíclicos a nitroestirenos descrito por el grupo de Feng y promovido por una guanidina quiral.³⁵ Estas guanidinas activan tanto al dador como al aceptor de Michael mediante la formación de enlaces de hidrógeno, facilitando así la reacción entre ambos.



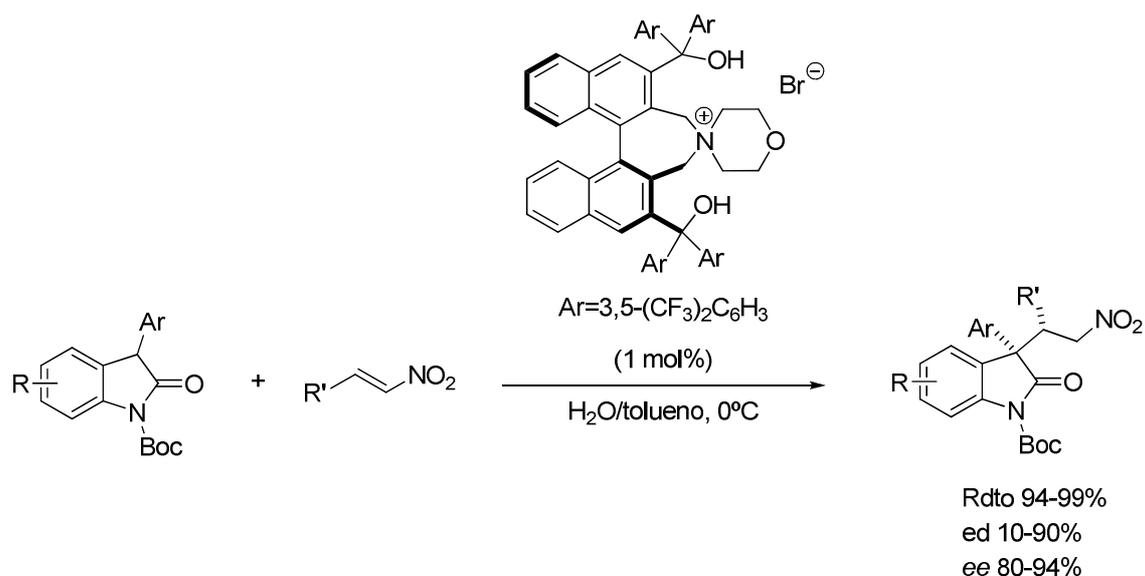
Esquema 12. Reaccion de Michael catalizada por guanidinas.

La catálisis por transferencia de fase también se ha aplicado a este tipo de transformaciones. Esta catálisis requiere medios básicos, hecho que resulta problemático para el caso de los nitroalquenos debido a su elevada reactividad. En este contexto, destaca un ejemplo de Maruoka³⁶ que emplea el catalizador representado en la adición de oxindoles a nitroalquenos con resultados satisfactorios (Esquema 13).

488-507; (d) D. Leow, C. H. Tan, *Synlett*, **2010**, *11*, 1589-1605. Para estudios mecanísticos en reacciones catalizadas por guanidinas, ver: (e) X. Fu, C.-H. Tan, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8210-8222

³⁵ (a) Z. Yu, X. Liu, L. Zhou, L. Lin, X. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5195-5198. Para más ejemplos de reacciones catalizadas por guanidinas en las que participan nitroalquenos como aceptores, ver: (b) M. Terada, H. Ube, Y. Yaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1454-1455; (c) D. Almasi, D. A. Alonso, E. Gómez-Bengoa, C. Nájera, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6163-6168.

³⁶ H. He, S. Shirakawa, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16620-16621.



Esquema 13. Reaccion de Michael enantioselectiva de α -aril oxindoles con nitroalquenos. Maruoka, 2009.

De entre los organocatalizadores estudiados hasta la fecha, las aminas secundarias han destacado ampliamente por su eficiencia química y estereoquímica. En lo que sigue se presenta una relación de los procedimientos de este tipo existentes antes de nuestro estudio para la adición de Michael de cetonas y aldehídos a nitroalquenos. Dichos procedimientos transcurren por activación del dador (aldehído o cetona) vía enamina y se han clasificado según la naturaleza del dador (aldehído o cetona) y según el medio de reacción sea orgánico u acuoso.

2.3.1 Adición de compuestos carbonílicos a nitroalquenos vía enamina

La relativa baja reactividad de las enaminas como nucleófilas hace necesaria la utilización de aceptores de Michael de elevada electrofilia para que la reacción de Michael proceda con buenas conversiones en un tiempo aceptable. En este contexto la reacción de Michael de aldehídos y cetonas con nitroalquenos puede considerarse dentro de las transformaciones que utilizan la activación vía enamina, una de las reacciones más estudiadas.

La estereoquímica de las adiciones conjugadas y organocatalíticas tanto de aldehídos como de cetonas a olefinas π deficientes promovidas por aminas secundarias, viene determinada generalmente por la estructura del catalizador, que

controla tanto la formación de la enamina como la aproximación del electrófilo por una de las dos caras de la misma. Como se ha comentado en la introducción, de manera general, y a no ser que se den otro tipo de interacciones, las reacciones promovidas por aminas pirrolidínicas α -sustituidas transcurren a través de estados de transición en los que participa la enamina más estable (*E-anti*). La estereodiscriminación puede entonces aplicarse fundamentalmente de dos maneras (Figura 3): por control estérico (modelo A) o mediante enlace de hidrógeno (o un sustituyente cargado positiva o negativamente; modelo B). Por otra parte, en cuanto al control de la diastereoselectividad, se ha propuesto que la reacción transcurre a través de un estado de transición sinclinal acíclico de acuerdo con el modelo inicialmente propuesto por Seebach y Golinski.³⁷ Se ha planteado que dicho estado de transición estaría estabilizado por interacciones electrostáticas entre la carga parcialmente positiva del nitrógeno de la enamina y los átomos de oxígeno negativamente cargados del grupo electroneutrante. En base a estas consideraciones las reacciones de aldehídos promovidas por estos catalizadores conducirían a los aductos de Michael de configuración *sin*.

³⁷ (a) D. Seebach, J. Golinski, *Helv. Chim. Acta*, **1981**, *64*, 1413-1423; (b) D. Seebach, A. K. Beck, J. Golinski, J. N. Hay, T. Laube, *Helv. Chim. Acta*, **1985**, *68*, 162-172. Para una discusión reciente sobre el mecanismo de la adición de aldehídos lineales a nitroalquenos catalizada por éteres del diarilprolinol, ver: (c) J. Burés, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *94*, 719-745; (d) K. Patora-Komisarska, M. Benhoud, H. Ishikawa, D. Seebach, Y. Hayashi, *Helv. Chim. Acta*, **2011**, *94*, 6741-6750.

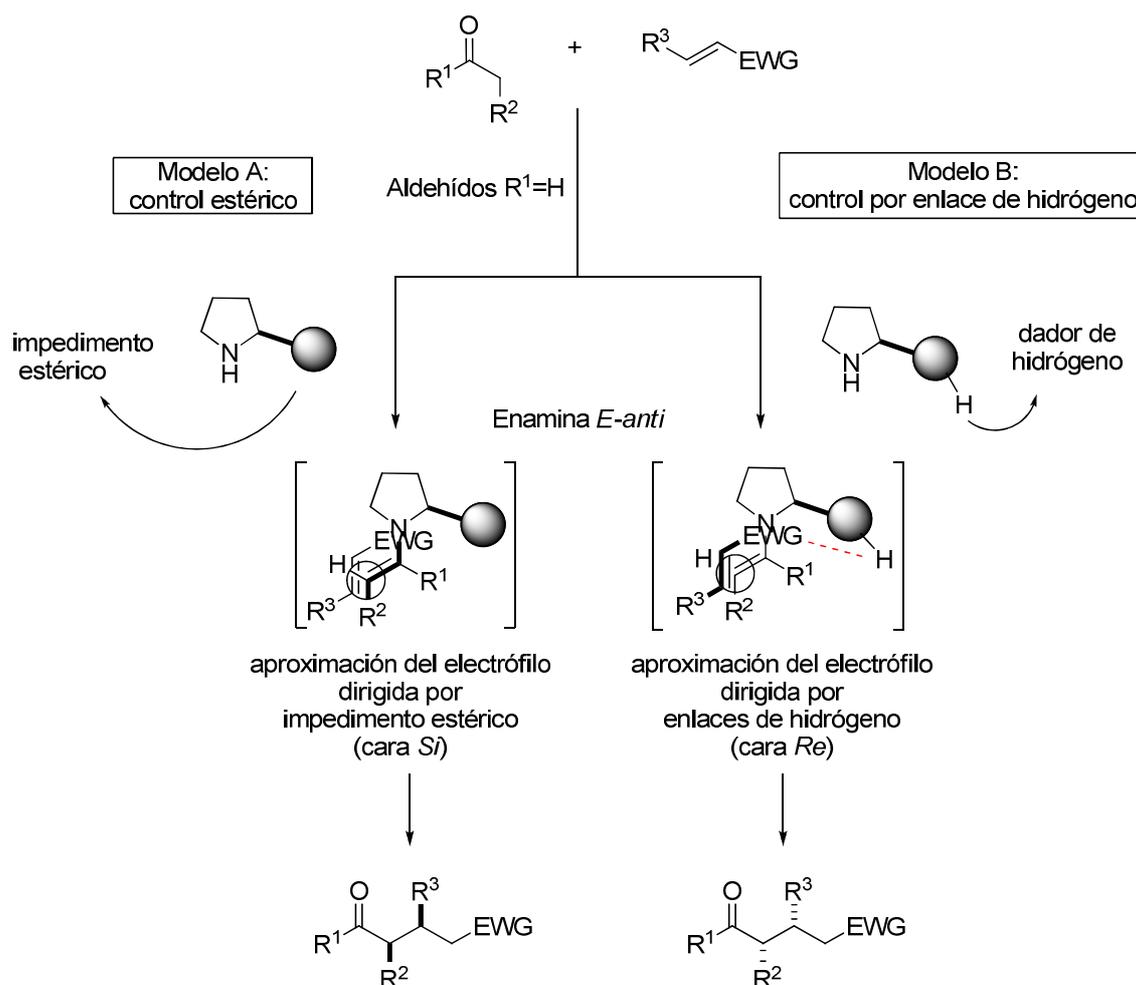


Figura 3. Modelos de estereocontrol propuestos para adiciones de Michael de aldehídos vía enamina promovidas por pirrolidinas quirales.

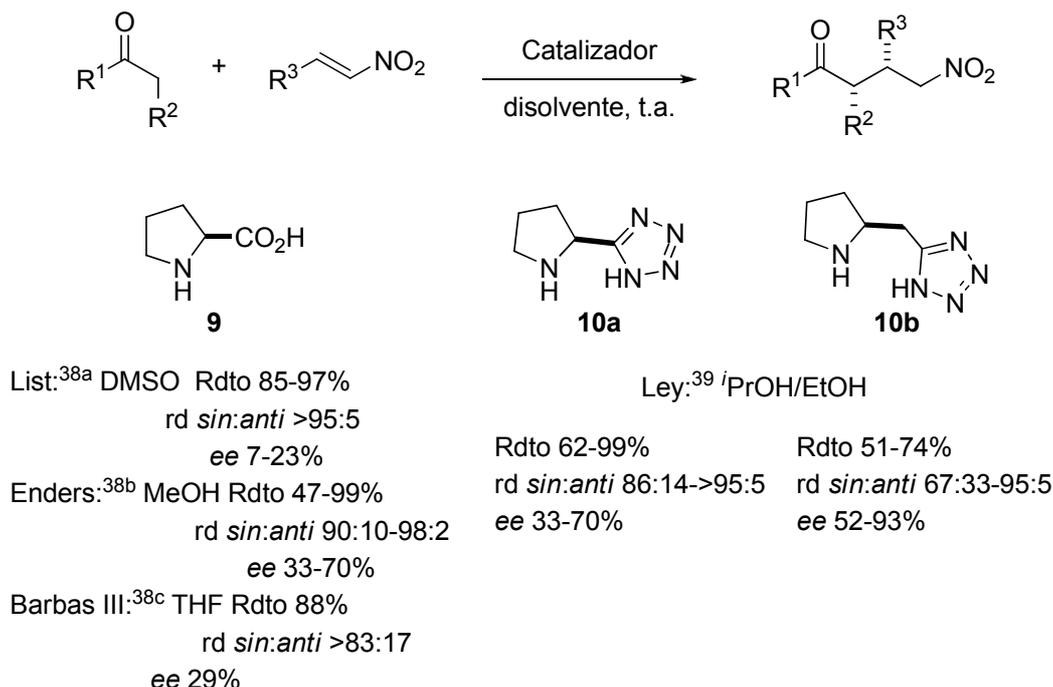
2.3.1.1 Adición de cetonas

Uno de los primeros ejemplos asimétricos mediante catálisis vía enamina en el que participan nitroalquenos como aceptores lo publicó el grupo de List en 2001. En él se describe la reacción entre cetonas cíclicas y acíclicas con (*E*)-nitroestireno en presencia de *L*-prolina en DMSO como disolvente para dar la correspondiente nitro cetona.^{38a} A este trabajo le siguieron versiones mejoradas de la reacción inicial como la descrita por Enders,^{38b} así como otros catalizadores portadores de una unidad de tetrazol³⁹ (**10a** y **10b**). En todos estos casos los aductos correspondientes se

³⁸ (a) B. List, P. Pojarliev, H. J. Martin, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2423-2425; (b) D. Enders, A. Seki, *Synlett*, **2002**, 26-28. Simultáneamente Barbas III y su grupo publicaron la reacción entre cetonas y nitroalquenos: (c) J. M. Betancort, K. Sakthivel, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4441-4444.

³⁹ (a) A. J. A. Cobb, D. A. Longbottom, D. M. Shaw, S. V. Ley, *Chem. Commun.* **2004**, 1808-1809; (b) C. E. T. Mitchell, A. J. A. Cobb, S. V. Ley, *Synlett*, **2005**, *4*, 611-614.

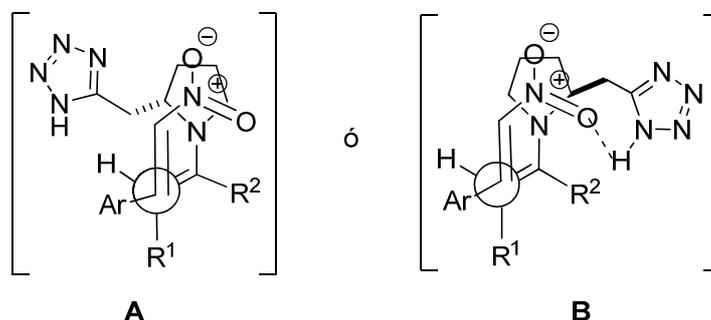
obtienen con muy buenos rendimientos y diastereoselectividades, pero con moderada enantioselectividad (Esquema 14). Una comparación entre los catalizadores **10a** y **10b** demostró que éste último era más eficiente para la reacción entre cetonas cíclicas de seis miembros con diferentes nitroestirenos, conduciendo a excesos enantioméricos superiores al 90%. Para las cetonas acíclicas, en cambio, los resultados de estereoselectividad seguían siendo moderados.



Esquema 14. Reacción de Michael de cetonas con nitroalquenos promovida por los catalizadores 9 y 10.

Ley propuso dos estados de transición para la reacción catalizada por **10b** que podrían también aplicarse para los casos de la prolina **9** y el catalizador **10a**. Ambos modelos concuerdan totalmente con la configuración absoluta observada experimentalmente en los aductos de Michael finales. Una de las propuestas implica la posibilidad de que la unidad de tetrazol actúe como sustituyente voluminoso dirigiendo la entrada del electrófilo por la cara menos impedida de la enamina (Esquema 15, modelo **A**). La segunda propuesta implica un estado de transición con formación de un enlace de hidrógeno entre el protón ácido del tetrazol y un oxígeno

del nitroalqueno (Esquema 15, modelo **B**). Estudios posteriores de tipo DFT⁴⁰ parecen avalar este segundo modelo.



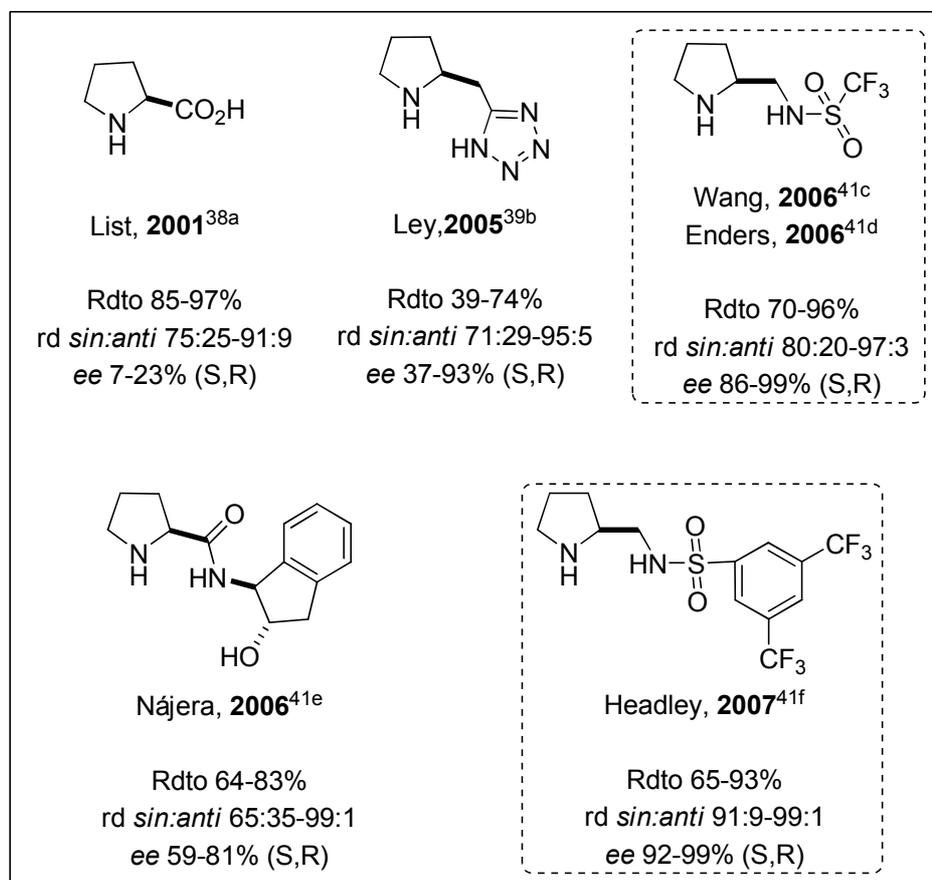
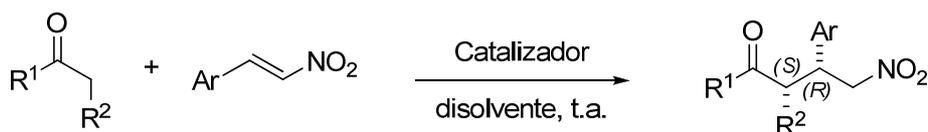
Esquema 15. Estados de transición propuestos para la adición de Michael de cetonas a nitroalquenos catalizada por 10b.

El diseño de catalizador, en el que el control estereoquímico de la reacción es ejercido mediante interacciones de tipo enlace de hidrógeno a través de un grupo ácido presente en el catalizador ha sido también aplicado a otras aminas secundarias quirales, generalmente portadoras de una pirrolidina 2-sustituida. Algunos ejemplos representativos de catalizadores de este tipo utilizados en adiciones de Michael de cetonas a nitroalquenos se recogen en el Esquema 16. Estos ejemplos incluyen además de la prolina^{38a} y el derivado del tetrazol^{39b} anteriormente comentados, sulfonamidas como las de Wang^{41a,b} y Headley,^{41d} y un derivado de aminoindol descrito por el grupo de Nájera.^{41c} Todos estos catalizadores se han mostrado eficaces en reacciones con ciclohexanonas y otras cetonas cíclicas similares de seis miembros, pero los resultados estereoquímicos con otras cetonas cíclicas como ciclopentanonas o cicloheptanonas o cuando los dadores son cetonas acíclicas, son más moderados.⁴²

⁴⁰ M. Arnó, R. J. Zaragoza, L. R. Domingo, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 157-164.

⁴¹ (a) J. Wang, H. Li, B. Lou, L. Zu, H. Guo, W. Wang, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4321-4332; (b) D. Enders, S. Chow, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4578-4584; (c) D. Almansı, D. A. Alonso, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 2064-2068; (d) B. Ni, Q. Zhang, A. D. Headley, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 1443-1447.

⁴² También se han descrito otro tipo de catalizadores que contienen un grupo de óxido de difenilfosfina en su estructura. El grupo P=O forma enlaces de hidrógeno con el grupo nitro mediante la intercalación de moléculas de agua: B. Tan, X. Zeng, Y. Lu, P. J. Chua, G. Zhong, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1927-1930.

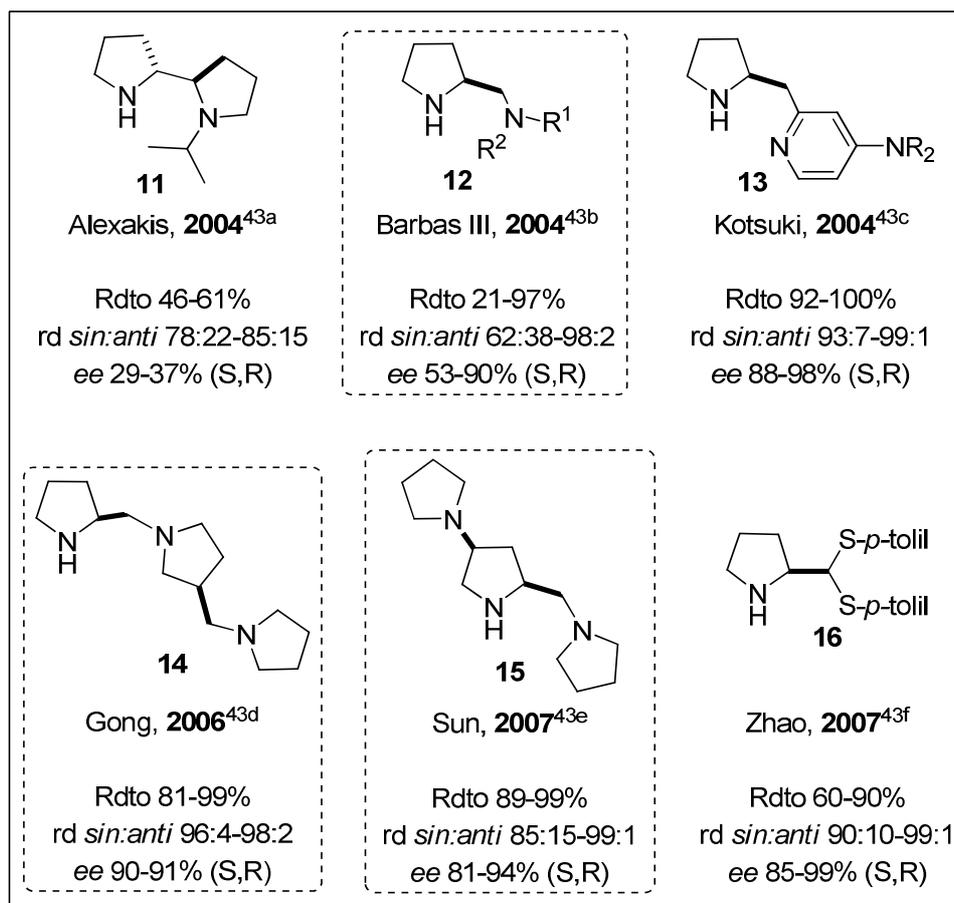
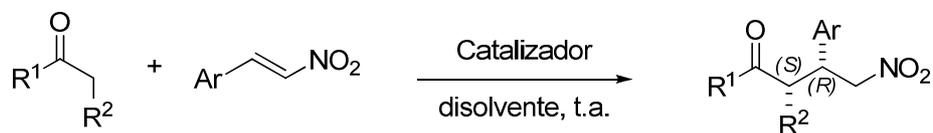


Esquema 16. Aminas secundarias representativas utilizadas en la reacción de Michael de cetonas con nitroalquenos y que ejercen el stereocontrol mediante coordinación por enlace de hidrógeno. Entre líneas punteadas se muestran aquellos catalizadores que han proporcionado los mejores resultados.

Otra alternativa para diseñar un catalizador eficiente para estas transformaciones es introducir un grupo voluminoso en su estructura que pueda ejercer un impedimento estérico y bloquear una de las caras de la enamina. Siguiendo este patrón se han sintetizado varios catalizadores derivados de la prolina. Algunos de los más representativos se recogen en el Esquema 17 e incluyen 1,2-diaminas como **11**^{43a} y **12**^{43b}, pirrolidinas portadoras de piridinas como **13**,^{43c} triaminas como **14**^{43d} y

⁴³ (a) O. Andrey, A. Alexakis, A. Tomassini, G. Bernardinelli, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1147-1168; (b) N. Mase, R. Thayumanavan, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2527-2530; (c) R. Ishii, S. Fujioka, Y. Sekiguchi, H. Kotsuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9558-9559; (d) M.-K. Zhu, L.-F. Cun, A.-Q. Mi, Y.-Z. Jiang, L.-Z. Gong, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 491-493; (e) H. Chen, Y. Wang, S. Wei, J. Sun, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 1308-1312; (f) T. Mandal, C.-G. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5803-5806.

15,^{43e} y ditioacetales como **16**.^{43f} Al igual que en los ejemplos anteriores todas estas estructuras han proporcionado buenos resultados en la reacción de ciclohexanonas con nitroestirenos, mientras que el empleo de otro tipo de cetonas ha conducido a peores resultados.



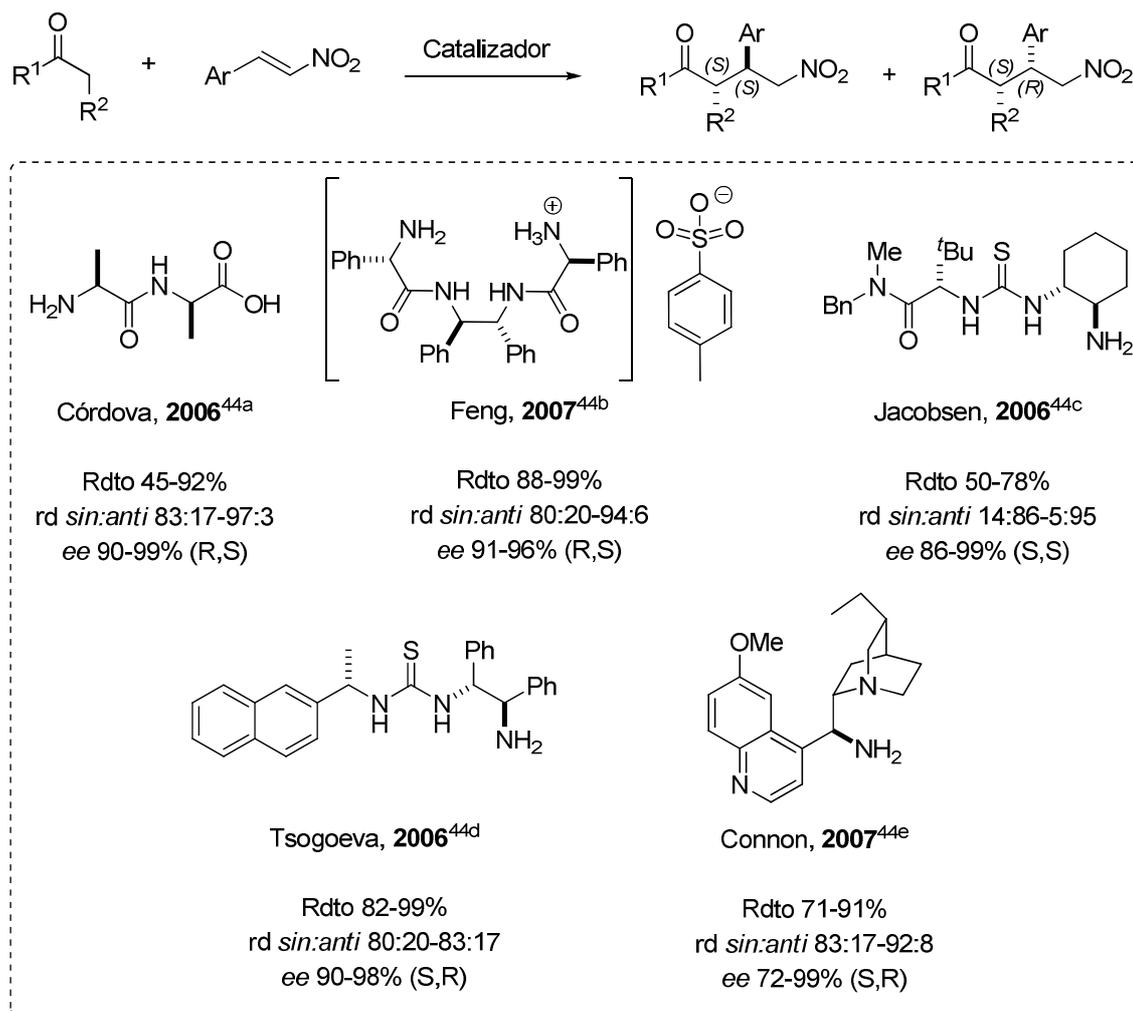
Esquema 17. Aminas secundarias representativas utilizadas en la reacción de Michael de cetonas con nitroalquenos y que ejercen el estereocontrol mediante control estérico (o en algunos casos mediante enlace de hidrógeno al utilizar un ácido de Brønsted como co-catalizador). Entre líneas punteadas se muestran aquellos catalizadores que han proporcionado los mejores resultados.

Los ejemplos expuestos hasta el momento evidencian que los catalizadores pirrolidínicos proporcionan buenos resultados únicamente con ciclohexanonas mientras que con cetonas acíclicas se observa una disminución significativa de la estereoselectividad. Tal y como se ha comentado en la Introducción de la presente Memoria, numerosos ejemplos han puesto de manifiesto que las aminas primarias funcionan mejor para las reacciones de Michael que utilizan como dadores tanto

cetonas cíclicas como acíclicas en reacciones con nitroalquenos como aceptores. En este sentido se han sintetizado varias aminas primarias para esta transformación, algunos de cuyos ejemplos más significativos se recogen en el Esquema 18.^{44,45} Todos estos catalizadores se caracterizan por la presencia de un grupo amino primario que actúa formando la enamina con el aldehído y de un dador de hidrógeno que se coordina con el nitroalqueno activándolo y dirigiendo su aproximación. Estos catalizadores se han aplicado tanto a cetonas cíclicas como a no cíclicas, resolviendo el problema existente hasta la fecha.

⁴⁴ (a) Y. Xu, A. Córdova, *Chem. Commun.* **2006**, 460-462; (b) Y. Xiong, Y. Wen, F. Wang, B. Gao, X. Liu, X. Huang, X. Feng, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2156-2166. Para ejemplos en los que se emplean aminas primarias que contienen un grupo tiourea como catalizadores para formar aductos de configuración *anti*, ver: (c) H. Huang, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7170-7171. Para ejemplos que conducen a productos con dos centros estereogénicos generando aductos de configuración *sin*, ver: (d) S. B. Tsogoeva, S. Wei, *Chem. Commun.* **2006**, 1451-1453; (e) S. H. McCooey, S. J. Connon, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 599-602.

⁴⁵ Para ejemplos en los que se utiliza la *N*-ⁱPr-2,2'-bipirrolidina como catalizador en reacciones con α -hidroxicetonas como dadores de Michael para formar aductos de configuración *anti*, ver: (a) O. Andrey, A. Alexakis, G. Bernardinelli, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2559-2561. Para otro ejemplo con tioureas bifuncionales en el que se forma únicamente un centro estereogénico, ver: (b) K. Liu, H.-F. Cui, J. Nie, K.-Y. Dong, X.-J. Li, J.-A. Ma, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 923-925. Para otros ejemplos con catalizadores similares, ver: (c) Ref. 43a. (d) Z. Yang, J. Liu, X. Liu, Z. Wang, X. Feng, Z. Su, C. Hu, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2001-2006.



Esquema 18. Aminas primarias empleadas en reacciones de Michael de cetonas a nitroalquenos.

Posteriormente a nuestro trabajo se han descrito otras aminas secundarias que catalizan eficientemente la adición de cetonas a nitroalquenos y que actúan mediante activación por enlaces de hidrógeno,⁴⁶ o por control estérico,⁴⁷ así como otras aminas primarias.⁴⁸

⁴⁶ Para algunos ejemplos representativos, ver: (a) C. Wang, C. Yu, C. Liu, Y. Peng, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2363-2366; (b) S. V. Pansare, R. L. Kirby, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4557-4561; (c) M. Freud, S. Schenker, S. B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4279-4284; (d) J. Wang, J. Lao, Q. Do, S. Nie, Z. Hu, M. Yang, *Chirality*, **2012**, *24*, 232-238.

⁴⁷ Para algunos ejemplos representativos, ver: (a) S. Chandrasekhar, B. Tiwari, B. B. Parida, C. R. Reddy, *Tetrahedron: Asymmetry*. **2009**, *19*, 495-499; (b) D. Díez, A. B. Antón, P. García, N. M. Garrido, I. S. Marcos, P. Basabe, J. G. Urones, *Tetrahedron: Asymmetry*. **2009**, *19*, 2088-2091.

⁴⁸ Para un ejemplo representativo, ver: X. Jiang, Y. Zhang, A. S. C. Chan, R. Wang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 153-156.

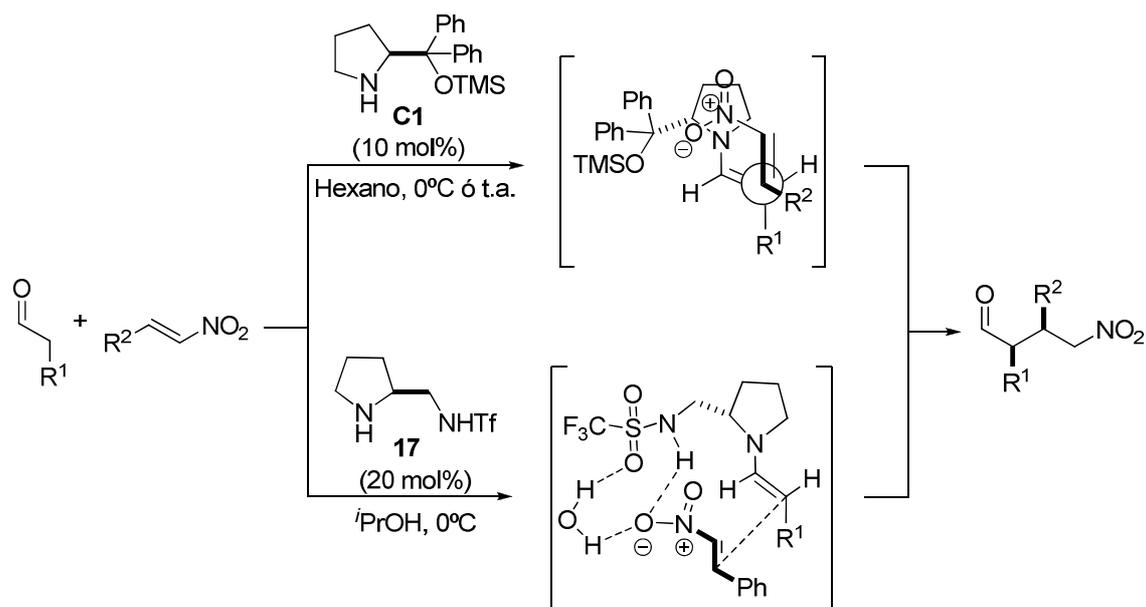
2.3.1.2 Adición de aldehídos

La relativa facilidad de condensación de los aldehídos con los catalizadores para formar la enamina y la alta electrofilia del nitroalqueno hacen que la combinación de ambos sea la idónea para el desarrollo de procesos enantioselectivos de adición conjugada. Además, la gran diferencia de impedimento estérico de los dos sustituyentes para el caso de aldehídos simplifica enormemente el problema del control de la geometría/conformación de la enamina intermedia normalmente asociado a esta transformación cuando se emplean cetonas como dadores.

En el momento de iniciar el presente estudio también se habían publicado varios trabajos relativos a la adición de aldehídos a nitroalquenos vía enamina en disolventes orgánicos, aunque el número era más reducido en comparación con los procedimientos para cetonas. Seguidamente se exponen las metodologías descritas para aldehídos clasificadas en función del modo de acción del catalizador. Exceptuando algunas aminas primarias, la mayoría de los procedimientos descritos hacen uso de pirrolidinas quirales portadoras de cadenas funcionalizadas que permiten efectuar la adición de Michael de manera eficiente.

En este contexto, quizá el trimetilsilil éter del difenilprolinol **C1** y la sulfonamida **17** han sido los catalizadores más eficientes descritos para esta transformación (esquema 19) proporcionando excelentes resultados en términos tanto de rendimiento como de estereoselectividad para un amplio espectro de aldehídos y nitroalquenos. La clave del éxito de **C1** radica en el efecto estérico ejercido por el sustituyente en alfa al anillo pirrolidínico, lo que resulta en un control eficiente en la formación de la enamina junto con una excelente habilidad para discriminar las dos caras enantiotópicas de la misma. Por su parte, la alta estereoselectividad conseguida con **17** se interpreta como la alta eficacia del protón ácido del grupo NHTf para formar un enlace de hidrógeno con el grupo nitro.⁴⁹

⁴⁹ Este caso parece ser aparentemente una excepción en relación con otras pirrolidinas que funcionan mediante control por enlace de hidrógeno e inducen la entrada del nitroalqueno por la cara *Re* de la enamina *E-anti*. En este caso los autores proponen que el enlace de hidrógeno entre el grupo sulfonamida y el nitroalqueno induce la entrada de éste por la cara *Si* de la enamina *E-anti* (cara opuesta



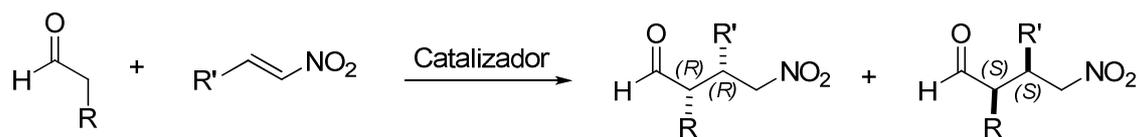
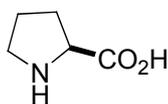
Esquema 19. Adición de Michael enantioselectiva de aldehídos a nitroalquenos catalizada por C1 y 17.

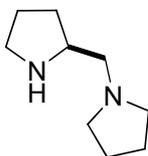
El intenso trabajo de investigación realizado en este campo ha conducido al diseño de un gran número de aminas secundarias quirales con el fin de llevar a cabo eficientemente esta transformación. Las Figuras 4 y 5 recogen los catalizadores más representativos descritos para esta reacción hasta el inicio de nuestro trabajo (2007). Estos catalizadores se han clasificado en función del tipo de amina (primaria o secundaria) y del modo de control que ejercen (por coordinación mediante formación de enlace de hidrógeno⁵⁰ o por control estérico⁵¹). De nuevo aquí al igual que ocurría en el caso de las cetonas, el modo de acción de las diaminas cuando se combinan con un ácido de Brønsted podría explicarse considerando ambos modos de estereocontrol (estérico y enlace de hidrógeno), aunque estudios de tipo DFT parecen avalar este último.

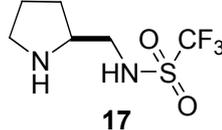
al portador del dador de hidrógeno), propuesta apoyada mediante cálculos computacionales. Para más información, ver: Ref. 41a.

⁵⁰ Al igual que ocurre con el catalizador **17** la *L*-prolina y la (*S*)-(+)-1-(2-pirrolidinilmetil)pirrolidina constituirían una excepción en cuanto a que la estereoquímica del aducto de reacción se explicaría mediante coordinación de enlace de hidrógeno con el nitroalqueno y la entrada de éste por la cara *Si* de la enamina *E-anti*.

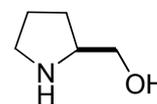
⁵¹ Los autores justifican la estereoquímica del aducto mediante el control estérico ejercido por el catalizador que induciría la entrada del nitroalqueno por la cara *Re* de la enamina *E-anti*.


Aminas secundarias: control por enlace de hidrógeno

 Barbas III, 2001⁵⁰

 Rdto <5
 rd *sin:anti* 93:7
 ee 25% (S,S)

 Barbas III, 2001⁵⁰

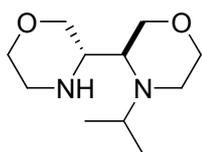
 Rdto 64-96
 rd *sin:anti* 74:26-89:11
 ee 18-91% (S,S)

17

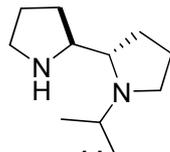
 Wang, 2005⁴⁹

 Rdto 63-99
 rd *sin:anti* 92:8-98:2
 ee 64-99% (S,S)


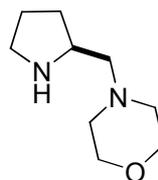
Vicario, 2006

 Rdto 46-99
 rd *sin:anti* 56:44-90:10
 ee 40-88% (R,R)

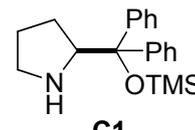
Aminas secundarias: control por impedimento estérico

 Alexakis, 2002⁵¹

 Rdto 19-99
 rd *sin:anti* 72:28-96:4
 ee 26-96% (R,R)

11

Alexakis, 2004

 Rdto 70-99
 rd *sin:anti* 72:28-96:4
 ee 61-83% (S,S)


Barbas III, 2004

 Rdto 67-96
 rd *sin:anti* 85:15-98:2
 ee 65-78% (S,S)

C1

Hayashi, 2005

 Rdto 66-85
 rd *sin:anti* 93:7-96:4
 ee 99% (S,S)

Figura 4. Aminas secundarias representativas utilizadas en reacciones de adición de aldehídos a nitroalquenos.

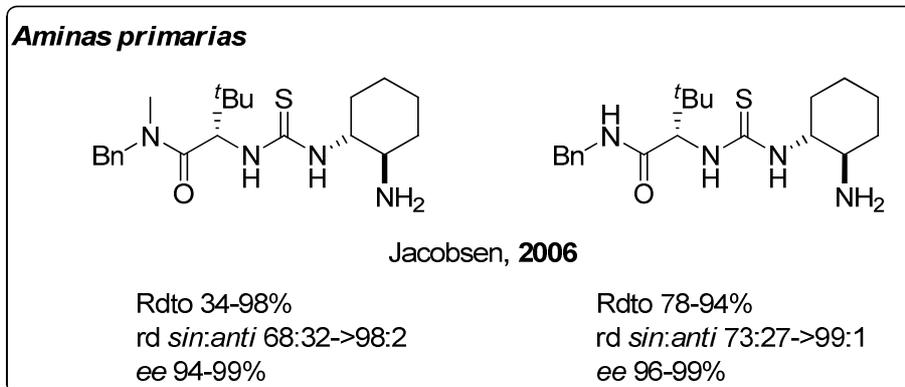
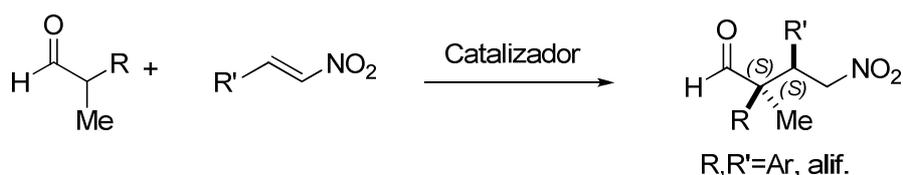


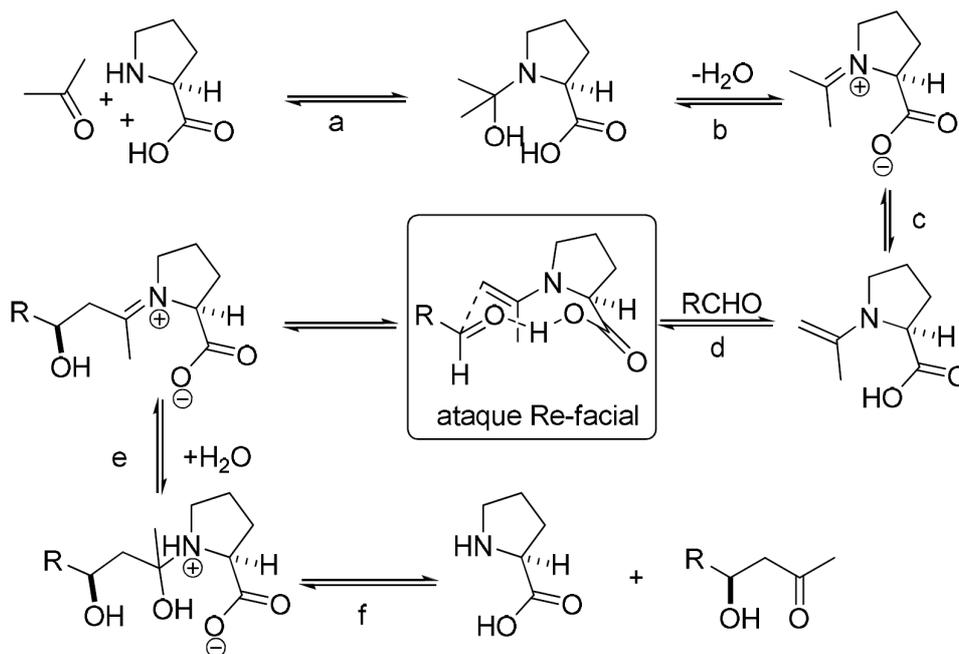
Figura 5. Aminas primarias representativas utilizadas en reacciones de adición de aldehídos a nitroalquenos.

Todos estos sistemas catalíticos desarrollados para la reacción de aldehídos presentan ciertas limitaciones significativas y comunes: la utilización de un elevado número de equivalentes de aldehído (normalmente 10 equivalentes con respecto al nitroalqueno), elevadas cargas del catalizador, (entre el 15-30 mol%) y rendimientos moderados y bajas estereoselectividades en las reacciones con β -alquil nitroalquenos, salvo algunas excepciones como los catalizadores **11** y **C1**.

En nuestro grupo Silvia Vera en el transcurso de su Tesis Doctoral describió un nuevo catalizador para la reacción de aldehídos con nitroalquenos en disolventes orgánicos que solventaba los anteriores problemas.⁵² A la hora de diseñar el nuevo catalizador, se consideró, que para que fuera general para distintos nitroalquenos debería contener un dador de hidrógeno, situado en una posición determinada. La razón de las elevadas cargas de catalizador y los excesos de aldehídos requeridos en las reacciones de los anteriores precedentes podría deberse a que la mayoría de ellos son portadores de dadores de hidrógeno en una posición tal que podrían también promover la reacción aldólica del aldehído, de acuerdo con el mecanismo propuesto por List para la reacción aldólica catalizada por la *L*-prolina (Esquema 20).⁵³

⁵² C. Palomo, S. Vera, A. Mielgo, E. Gómez-Bengoa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5984-5987.

⁵³ (a) B. List, A. Lerner, C. P. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395-2396; (b) S. Bahmanyar, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273-11283.



Esquema 20. Mecanismo propuesto para la reacción aldólica asimétrica vía enamina catalizada por la L-prolina.

De acuerdo con dicho mecanismo, la configuración de los aldoles viene determinada por un estado de transición de media silla de seis miembros en el que el enlace de hidrógeno entre el carboxilo de la L-prolina y el carbonilo del electrófilo participa en el proceso. Por lo tanto, los catalizadores que incorporan un dador de hidrógeno en la posición alfa de la pirrolidina podrían facilitar la reacción aldólica en competencia.⁵⁴

En base a estas consideraciones, se propuso el diseño de un nuevo catalizador que no contuviera el dador de hidrógeno en esa posición y que pudiera ser eficaz en la adición de aldehídos a nitroalquenos solventando las anteriores limitaciones. Para tal fin se utilizó una pirrolidina 2-sustituida como estructura base del catalizador y se introdujo un grupo voluminoso en esta posición 2 del anillo con el fin de controlar los conformeros de la enamina y bloquear a su vez una de las caras de la misma. Se situó un dador de hidrógeno en la posición β' para así activar el electrófilo y dirigir su

⁵⁴ Para estudios computacionales relacionados, ver: (a) Ref. 53; (b) L. Hoang, S. Bahmanyar, K. N. Houk, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16-17; (c) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475-2479; (d) F. R. Clemente, K. N. Houk, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5766-5768.

aproximación. Se especuló que este nuevo catalizador no promovería la reacción aldólica (Figura 6).

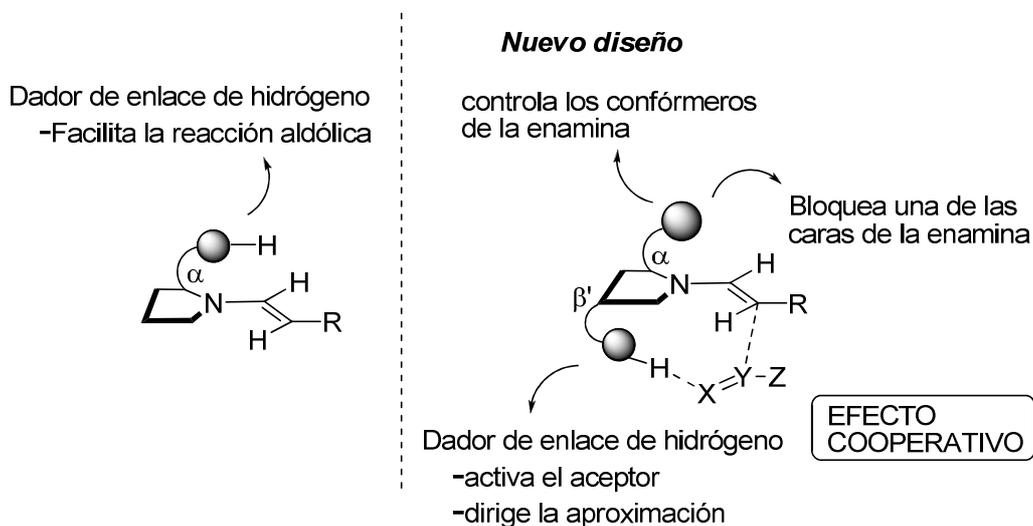
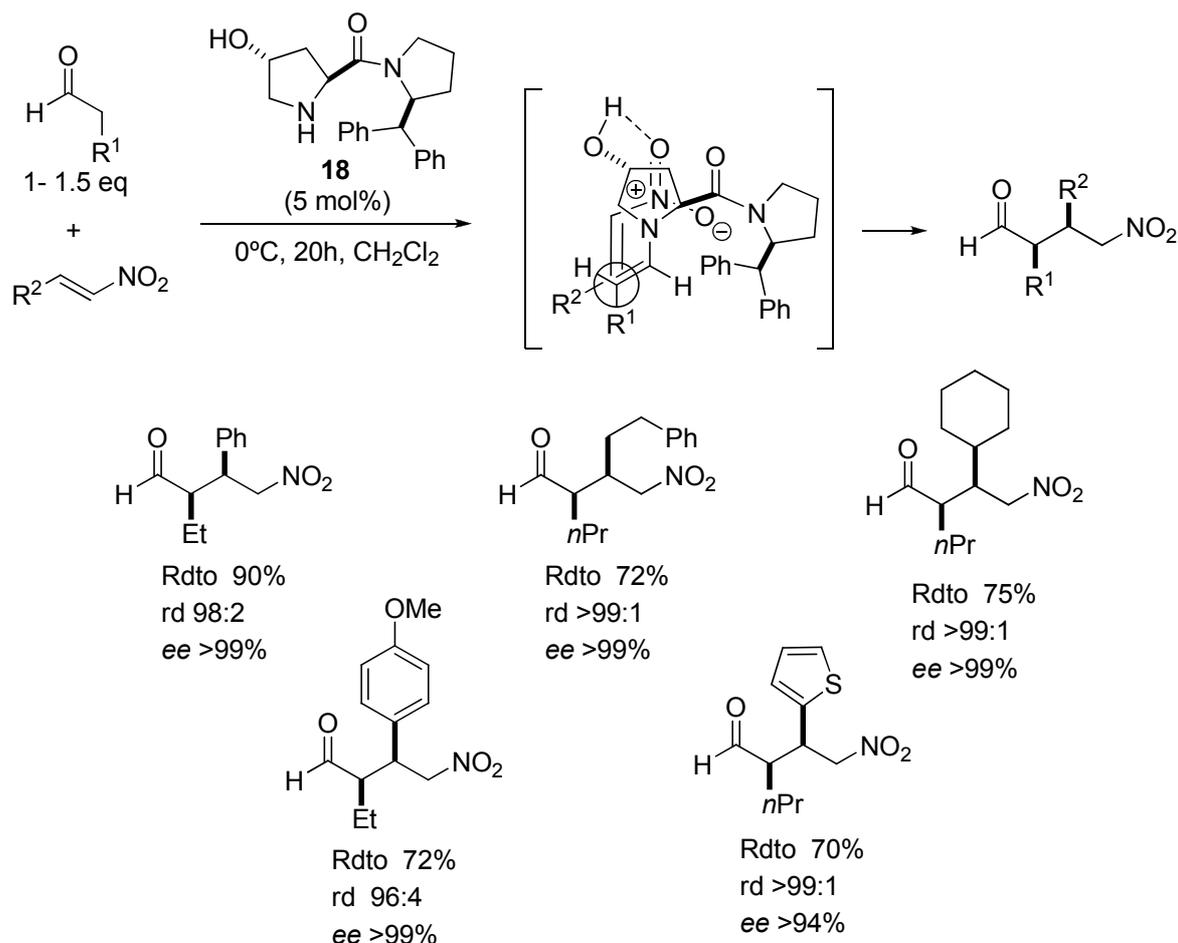


Figura 6. Diseño de catalizador desarrollado por Silvia Vera.

Basándose en este diseño, se sintetizó un grupo de estructuras que se ensayaron en reacciones de aldehídos con diferentes nitroalquenos. Tras la correspondiente optimización se identificó el catalizador **18** como el más efectivo (Esquema 21).⁵⁵

Así, se consiguió bajar la carga del catalizador a un 5-10 mol%, y la cantidad de aldehído a un 1-1.5 equivalentes. El procedimiento era también aplicable a una amplia gama de nitroalquenos tanto β -aromáticos como β -alifáticos y además de obtener los aductos correspondientes con una excelente enantio- y diastereoselectividad, el catalizador era recuperable mediante una simple extracción ácido base.

⁵⁵ Dicho catalizador es comercializado por Aldrich desde el año 2007, ref. 671622.



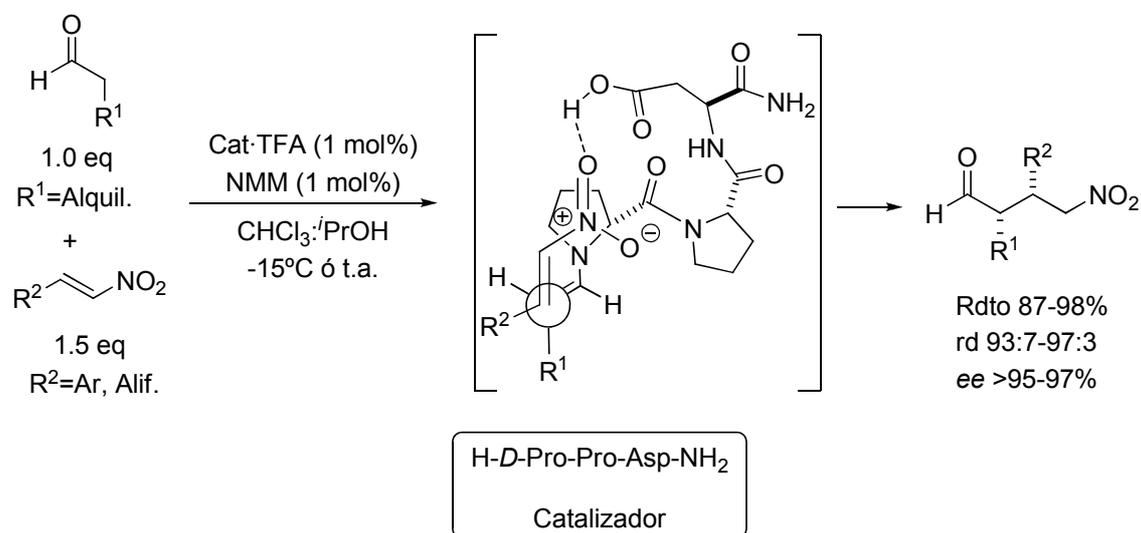
Esquema 21. Adición de aldehídos a nitroalquenos. Palomo, 2007.

Con posterioridad a este trabajo, en el año 2008, el grupo de Wennemers⁵⁶ diseñó el tripéptido mostrado en el Esquema 22 para catalizar la adición de aldehídos alifáticos a nitroalquenos. El estudio ampliado a otros tripéptidos sugiere que la estructura de estos catalizadores puede ser lo suficientemente flexible para ajustarse a las necesidades de los diferentes estados de transición. Este catalizador es altamente eficiente con cantidades muy pequeñas⁵⁷ (1 mol%) y utilizando mezclas de cloroformo

⁵⁶ (a) M. Wiesner, J. Revell, H. Wennemers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1871-1874 y referencias citadas; (b) M. Wiesner, J. Revell, S. Tonazzi, H. Wennemers, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5610-5611; (c) M. Wiesner, M. Neuburger, H. Wennemers, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10103-10109; (d) M. Wiesner, G. Uper, G. Angelici, H. Wennemers, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6-7.

⁵⁷ Para reacciones que transcurren vía enamina con 1 mol% de catalizador o menos, ver: (a) N. Dahlin, A. Bøgevig, H. Adolfsson, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1101-1105; (b) P. Krattiger, R. Kovács, J. D. Revell, S. Ivan, H. Wennemers, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1101-1103; (c) T. Kano, Y. Tamaguchi, O. Tokuda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16408-16409; (d) M. Marigo, D. Fielenbach, A. Braunton, A. Kjoersgaard, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3703-3706; (e) J. D. Revell, D. Gantenbein, P. Krattiger, H. Wennemers, *Biopolymers (Pept. Sci.)* **2006**, *84*, 105-113; (f) T. Kano, O. Tokuda, K. Maruoka, *Tetrah. Lett.* **2006**, *47*, 7423-7426; (g) S. Mitsumori, H. Zhang, P. H. Y. Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1040-1041; (h) B. Rodriguez, C. Bolm, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2888-2891; (i)

e isopropanol como disolvente, de manera que se obtienen altos rendimientos y selectividades para un amplio rango de aldehídos alifáticos y nitroalquenos tanto aromáticos como alifáticos (Esquema 22).



Esquema 22. Reacción de aldehídos alifáticos a nitroalquenos catalizada por tripéptidos. Wennemers, 2008.

2.4 Adición de compuestos carbonílicos a nitroalquenos mediante metodologías no convencionales

En los últimos años se está haciendo un esfuerzo especial para diseñar reacciones que transcurran mediante metodologías más benignas con el medio ambiente, especialmente en lo que se refiere a la posibilidad de recuperar el catalizador y al tipo de disolvente empleado (con particular interés en la posibilidad de usar agua).

En este sentido, también se han realizado esfuerzos importantes en la búsqueda de catalizadores tipo amina quiral reciclables que sean activos en la adición de aldehídos y cetonas a nitroalquenos.⁵⁸ Una primera aproximación se ha centrado en

V. Maya, M. Raj, M. K. Singh, *Org. Lett.* **2007**, 9, 2593-2595; (j) Ref. 56; (k) M. R. Vishnumaya, V. D. Singh, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4289-4297; Y. N. Jia, F. C. Wu, X. Ma, G. J. Zhu, C. S. Da, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3059-3062.

⁵⁸ Para una revisión sobre este tema, ver: M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1666-1688.

el campo de los líquidos iónicos quirales⁵⁹ que debido a sus amplias posibilidades de funcionalización constituyen una herramienta muy potente para la preparación de nuevos catalizadores orgánicos que pueden ser fácilmente recuperados y reciclados. Algunos de estos catalizadores se pueden usar hasta en ocho ocasiones sin pérdida de efectividad y manteniendo la estereoselectividad mostrada desde el principio. La Figura 7⁶⁰ muestra algunos de los líquidos iónicos pirrolidínicos utilizados en reacciones con ciclohexanonas.

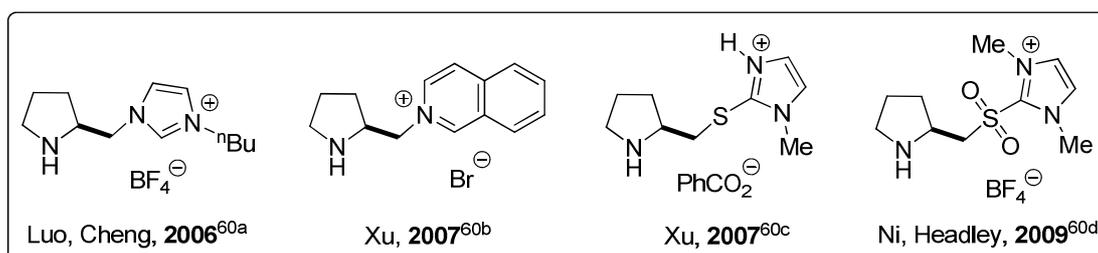


Figura 7. Líquidos iónicos funcionalizados y reciclables utilizados en reacciones de Michael enantioselectivas de ciclohexanonas con nitroalquenos.

Las aminas quirales secundarias unidas a un soporte sólido también se han empleado en este tipo de reacciones como una nueva metodología para el desarrollo de catalizadores reciclables. Estos catalizadores se han anclado a soportes tanto de poliestireno como de sílice y algunos de ellos se han aplicado a reacciones en medios acuosos. Catalizadores representativos de este tipo se muestran en la Figura 8.⁶¹

⁵⁹ Para algunas revisiones, ver: (a) P. Domínguez de María, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6960-6968; (b) S. Toma, M. Meciárova, R. Sebesta, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 321-327; (c) S. Luo, L. Zhang, J.-P. Cheng, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1184-1195.

⁶⁰ (a) S. Luo, X. Mi, L. Zhang, S. Liu, H. Xu, J.-P. Cheng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3093-3097; (b) D.-Q. Xu, B.-T. Wang, S.-P. Luo, H.-D. Yue, L.-P. Wang, Z.-Y. Xu, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 1788-1794; (c) D. Q. Xu, S. P. Luo, Y. F. Wang, A. B. Xia, H. D. Yue, L. P. Wang, Z. Y. Xu, *Chem. Commun.* **2007**, 4393-4395; (d) B. Ni, Q. Zhang, K. Dhungana, A. D. Headley, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1037-1040.

⁶¹ (a) E. Alza, X. C. Cambeiro, C. Jimeno, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3717-3720; (b) Y.-B. Zhao, L.-W. Zhang, L.-W. Wu, X. Zhong, R. Li, J.-T. Ma, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 1352-1355; (c) S. Luo, J. Li, L. Zhang, H. Xu, J.-P. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1273-1281; (d) E. Alza, M. A. Pericàs, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3051-3056.

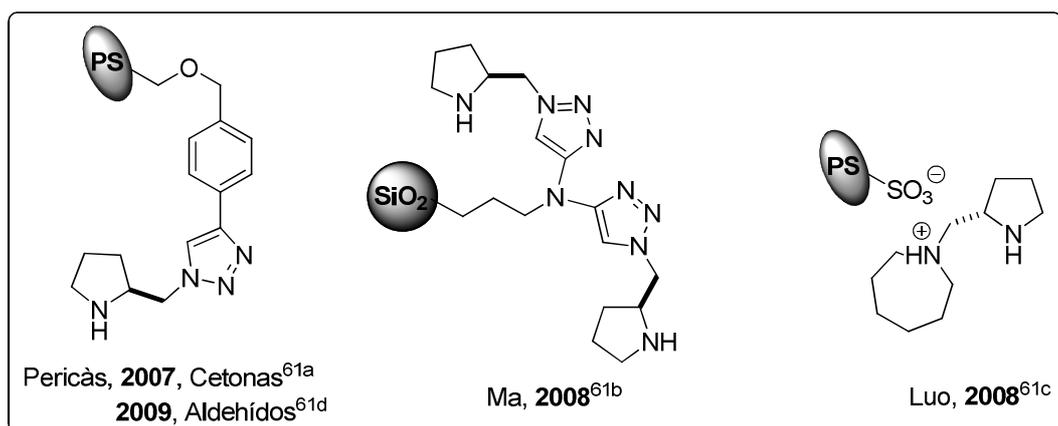


Figura 8. Algunos catalizadores anclados a soporte sólido y empleados en adiciones de Michael de aldehídos o cetonas a nitroolefinas.

2.5 Adición de Michael de aldehídos a nitroalquenos en medios acuosos

Paralelamente a los precedentes anteriormente comentados empezaron a publicarse algunos trabajos de reacciones organocatalíticas en agua. Hasta hace unos años nadie habría podido imaginar que el agua iba a tener tanta importancia en las reacciones orgánicas⁶² pero en poco tiempo se han desarrollado todo tipo de técnicas aplicables a diferentes reacciones que transcurren en este medio. Las reacciones catalíticas asimétricas que pueden funcionar en agua son de interés actual debido a que el agua es un disolvente que se puede adquirir en grandes volúmenes, es respetuosa con el medio ambiente, es segura a la hora de manipularla en el laboratorio, es barata y en ella ocurren la mayoría de reacciones biosintéticas. Aún y así, al principio no se consideraba un disolvente apropiado en reacciones orgánicas, debido a que los grupos funcionales de los reactivos pueden reaccionar con las moléculas de agua y en segundo lugar, la mayoría de los reactivos orgánicos son apolares y por lo tanto hidrofóbicos, lo que supone que generalmente sean muy insolubles en agua.

⁶² Para revisiones sobre reacciones orgánicas en agua, ver: (a) J. B. F. N. Engberts, M. J. Blandamer, *Chem. Commun.* **2001**, 1701-1708; (b) S. Ribe, P. Wipf, *Chem. Commun.* **2001**, 299-307; (c) U. M. Lindström, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751-2772; (d) C.-J. Li, T.-H. Chan, *Organic Reaction in Aqueous Media*, **2004**, Wiley, John & Sons; (e) C.-J. Li, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095-3165; (f) C.-J. Li, L. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 68-82; (g) U. M. Lindarón, *Organic Reaction in Water: Principles, Strategies and Applications*, **2007**, Ed. Hardcover, Wiley-Blackwell; (h) A. Chanda, V. V. Fokin, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 725-748; (i) S. Bhowmick, K. C. Bhowmick, *Tetrahedron:Asymmetry*, **2011**, 1945-1979; (j) M.-O. Simon, C.-J. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1415-1427.

En lo referente a la organocatálisis,⁶³ el uso del agua como disolvente tiene sus inconvenientes; puede interferir en los estados de transición formados entre los catalizadores y los sustratos interrumpiendo los enlaces de hidrógeno y otras interacciones polares, lo que puede deteriorar la actividad catalítica y el estereocontrol.⁶⁴ Además, en catálisis vía enamina e ión iminio se forman intermedios imínicos, cuya hidrólisis puede estar favorecida en presencia de agua (Figura 9).

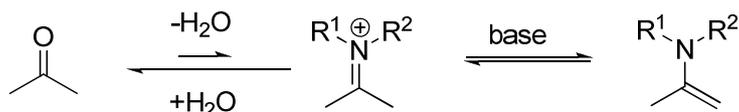


Figura 9. Transformaciones de intermedios imínicos.

Cabe mencionar, que en los últimos años se ha abierto un debate en torno al tema de “dónde” ocurre realmente la reacción al utilizar agua como medio de reacción, si en la fase acuosa (*in water*), en la fase orgánica (*on water*) o en la interfase.⁶⁵ Por ello han aparecido expresiones como “en agua”, “en medios acuosos”, “en presencia de agua”, etc. El debate se debe a que la mayoría de los aminocatalizadores descritos para estas reacciones contienen en su estructura una parte hidrofóbica, por lo que ciertos autores consideran que este hecho debería inducir un agrupamiento de los reactivos hidrofóbicos aislándolos del agua. Como consecuencia, el resultado de la reacción debería ser similar a la efectuada en disolventes orgánicos.⁶⁶ Nosotros, teniendo en cuenta todas estas matices, utilizaremos en la presente Memoria el término “*en agua*” para referirnos a estas reacciones.

En este contexto, se han descrito varias reacciones de formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo en medios acuosos, como la reacción

⁶³ Para revisiones sobre organocatálisis en agua ver: (a) M. Raj, V. K. Singh, *Chem. Commun.* **2009**, 6687-6703; (b) M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 33-57; (c) N. Mase, C. F. Barbas III, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4043-4050; (d) Ref. 62i.

⁶⁴ (a) S. Kobayashi, K. Manabe, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 209-217 y referencias; (b) J. E. Klijn, J. B. F. N. Engberts, *Nature*, **2005**, 435, 746-747.

⁶⁵ Para más información sobre estas cuestiones, ver: (a) A. Brogan, T. Dickerson, K. Janda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8100-8102; (b) Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8103-8104; (c) D. Blackmond, A. Armstrong, V. Coobe, A. Wells, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3798-3800.

⁶⁶ R. Breslow, *Acc. Chem. Res.* **1991**, 24, 159-164.

aldólica,⁶⁷ reacciones de tipo Mannich,⁶⁸ multicomponente, cascada o similares⁶⁹ y cicloadiciones⁷⁰ entre otras.

Los primeros estudios significativos en el campo de la organocatálisis asimétrica en presencia de agua fueron los realizados por separado en los años 70 por los grupos de Hajos y Wiechert para la reacción aldólica de la tricetona mostrada en el Esquema 23 catalizada por la *L*-prolina. Los primeros lo hicieron en condiciones anhidras mientras que los segundos lo hacían en presencia de agua (Esquema 23).

Con posterioridad a este trabajo en algunas publicaciones se ha descrito que la adición de una pequeña cantidad de agua apenas mejora o cambia los resultados, mientras que la adición de grandes cantidades de agua o tampones acuosos, suele

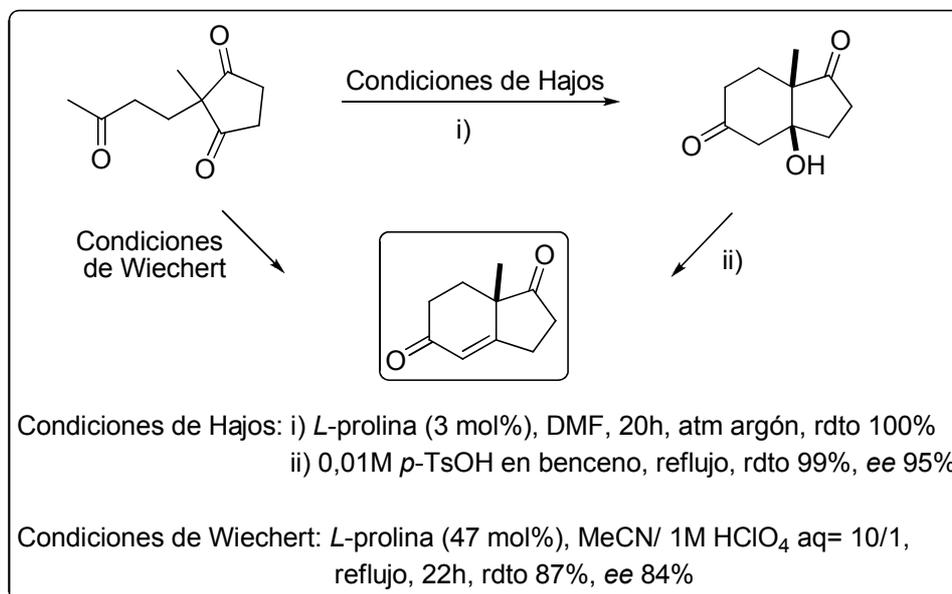
⁶⁷ Para ejemplos de reacciones aldólicas en medios acuosos ver: (a) T. J. Dickerson, K. D. Janda, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3220-3221; (b) H. Torii, M. Nakadai, K. Ishihara, S. Saito, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1983-1986; (c) P. Dziejczak, W. Zou, J. Hafren, A. Cordova, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 38-40; (d) P. M. Pihko, K. M. Laurikainen, A. Usano, A. I. Nyberg, J. A. Kaavi, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 317-328; (e) Y. Hayashi, S. Aratake, T. Okano, J. Takahashi, T. Sumiya, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5527-5529; (f) D. Font, C. Jimeno, M. A. Pericàs, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4653-4655; (g) Y. Wu, Y. Zhang, M. Yu, G. Zhao, S. Wang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4417-4420; (h) N. Mase, Y. Nakai, N. Ohara, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734-735; (i) J.-F. Zhao, L. He, J. Jiang, Z. Tang, L.-F. Cun, L.-Z. Gong, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3372-3375; (j) G. Tang, X. Hu, H. J. Altenbach, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 7034-7037; (k) Q. Zhao, Y.-H. Lam, M. Kheirabadi, C. Xu, K. N. Houk, C. E. Schafmeister, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4784-4792.

⁶⁸ Para ejemplos de reacciones de tipo Mannich en medios acuosos ver: (a) A. Córdoba, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1923-1926; (b) T. Itoh, M. Yokoya, K. Miyauchi, K. Nagata, A. Ohsawa, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4301-4304; (c) I. Ibrahim, J. Casas, A. Córdoba, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6528-6531; (d) I. Ibrahim, A. Córdoba, *Chem. Commun.* **2006**, 1760-1762; (e) L. Cheng, X. Wu, Y. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1018-1020; (f) P. Dziejczak, A. Córdoba, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 1033-1037; (g) R.-G. Han, Y. Wang, Y.-Y. Li, P.-Fei Xu, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1474-1478; (h) Y. Hayashi, T. Urushima, S. Aratake, T. Okano, K. Obi, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 21-24; (i) M. Amedjkouh, M. Brandberg, *Chem. Commun.* **2008**, 3043-3045; (j) Y.-C. Teo, J.-J. Lau, M.-C. Wu, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 186-190.

⁶⁹ Para ejemplos de reacciones multicomponente, cascada o similares en medios acuosos, ver: (a) D. B. Ramachary, C. F. Barbas III, *Chem.-Eur. J.* **2004**, *10*, 5323-5331; (b) D. B. Ramachary, M. Kishor, Y. V. Reddy, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 975-993; (c) Y. Jia, Z. Mao, R. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, *22*, 2018-2023.

⁷⁰ Para ejemplos de reacciones de cicloadiciones en medios acuosos ver: (a) D. C. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816-7817; (b) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243-4244; (c) W. S. Jen, J. J. M. Wiener, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9874-9875; (d) A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2458-2460; (e) R. Thayumanavan, B. Dhevalapally, K. Sakthivel, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3817-3824; (f) M. Lemay, L. Aumand, W. W. Ogilvie, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 441-447; (g) H. He, B.-J. Pei, H.-H. Chou, T. Tian, W.-H. Chan, A. W. M. Lee, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2421-2424; (h) Y. Hayashi, S. Samanta, H. Gotoh, H. Ishikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6634-6637; (i) D.-Q. Xu, A.-B. Xia, S.-P. Luo, J. Tang, S. Zhang, J.-R. Jiang, Z.-Y. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3821-3824; (j) S. Moulay, A. Touati, *R. Chimie*, **2010**, *13*, 1474-1511.

producir bajos rendimientos y/o enantioselectividad.⁷¹ En otros casos, sin embargo, la adición de pequeñas cantidades de agua puede producir mejoras significativas en la enantioselectividad.⁷²



Esquema 23. Primera reacción aminocatalítica asimétrica descrita en presencia de agua.

2.5.1 Antecedentes e hipótesis de trabajo

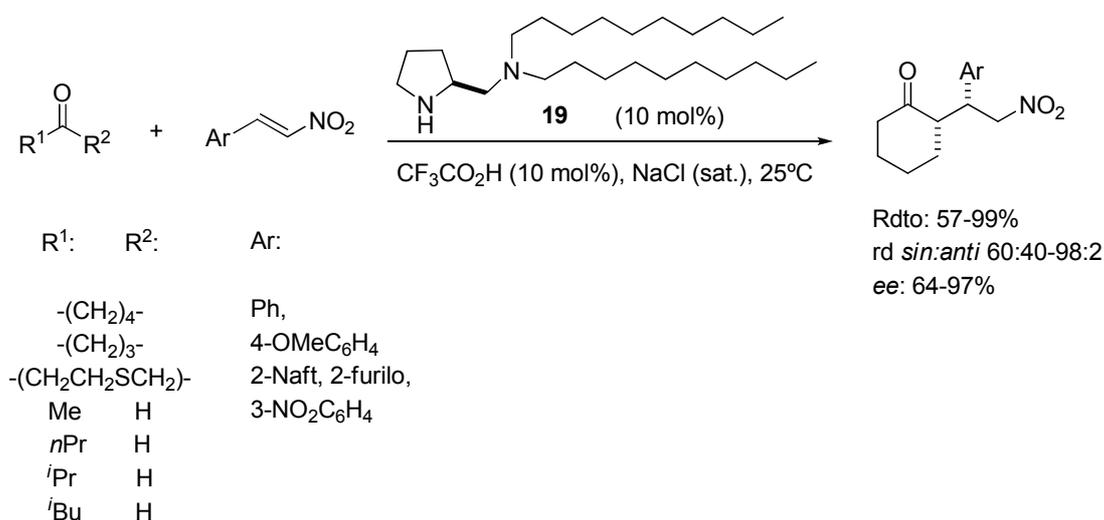
Al inicio de este proyecto, (principios de 2007) se realizó un análisis bibliográfico acerca de las reacciones vía enamina descritas en medios acuosos y se observó que en cuanto a la reacción de Michael de compuestos carbonílicos enolizables a nitroolefinas existían algunos ejemplos en la bibliografía de reacciones en agua, la mayoría de ellos para cetonas. Uno de los grupos pioneros en utilizar agua como medio de reacción fue el de Barbas III, quien introdujo para transformaciones vía enamina un nuevo catalizador (**19**) que funcionaba de manera exitosa en la reacción aldólica de ciclohexanonas con aldehídos aromáticos.⁷³ El mismo grupo describió el empleo de este mismo catalizador en la adición de Michael asimétrica de cetonas y aldehídos a

⁷¹ (a) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260-5267; (b) A. I. Nyberg, A. Usanp, P. M. Pihko, *Synlett*, **2004**, 1891-1896; (c) Ref. 39.

⁷² Para un ejemplo concreto, ver: D. E. Ward, V. Jheengut, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8347-8350.

⁷³ N. Mase, Y. Nakai, N. Ohora, H. Toda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734-735.

nitroalquenos.⁷⁴ Utilizando una disolución saturada de cloruro sódico en agua como medio de reacción, la ciclohexanona reacciona con diferentes nitroestirenos con buenos rendimientos, mientras que los excesos enantioméricos y las diastereoselectividades van de moderadas a muy buenas. Para aldehídos en cambio, la reacción no presenta buen stereocontrol (relación diastereomérica de 65:35 y excesos enantioméricos de 76%) (Esquema 24). La reacción funciona mejor en esta disolución salina que en agua, hecho que se atribuye a la acción de los cationes de Na⁺ que inhibirían las reacciones paralelas de polimerización de las enaminas formadas. La característica fundamental de este catalizador es que es portador de dos cadenas hidrofóbicas, que en principio aislarían los intermedios enamínicos del medio acuoso dificultando su hidrólisis.



Esquema 24. Adición de aldehídos y cetonas a nitroalquenos en medios acuosos. Barbas III, 2006.

También se han publicado trabajos en los que el agua se utiliza como aditivo para aumentar la eficacia de la transformación ya que facilita la formación de los enlaces de hidrógeno y la transferencia de protones lo que puede aumentar la enantioselectividad. En 2006, Córdova⁷⁵ describió una reacción utilizando dipéptidos como catalizadores en *N*-metilpirrolidina:DMSO como disolvente y agua como aditivo, para la adición de cetonas a nitroestirenos. Se observó que la adición de una pequeña

⁷⁴ N. Mase, K. Watanabe, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4966-4967.

⁷⁵ (a) Y. Xu, W. Zou, H. Sundén, I. Ibrahim, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 418-424; (b) Ref. 44a.

cantidad de agua (10 equivalentes) aceleraba la reacción y mejoraba la estereoselectividad del proceso (Esquema 25).

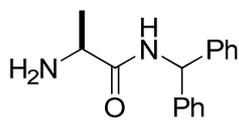


$R^1, R^2 =$ $-(CH_2)_3-$, $-OC(CH_3)_2O-$,
 $-CH_2SCH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2-$

catalizadores y condiciones

L-Ala-L-Ala (30 mol%)
 L-Ala-D-Ala (45 mol%)
 NMP:DMSO (1:1)
 H_2O (10 eq)

Rdto: 30-95%
 rd *sin:anti*: 33:66-97:3
 ee 29-98% (S,S)

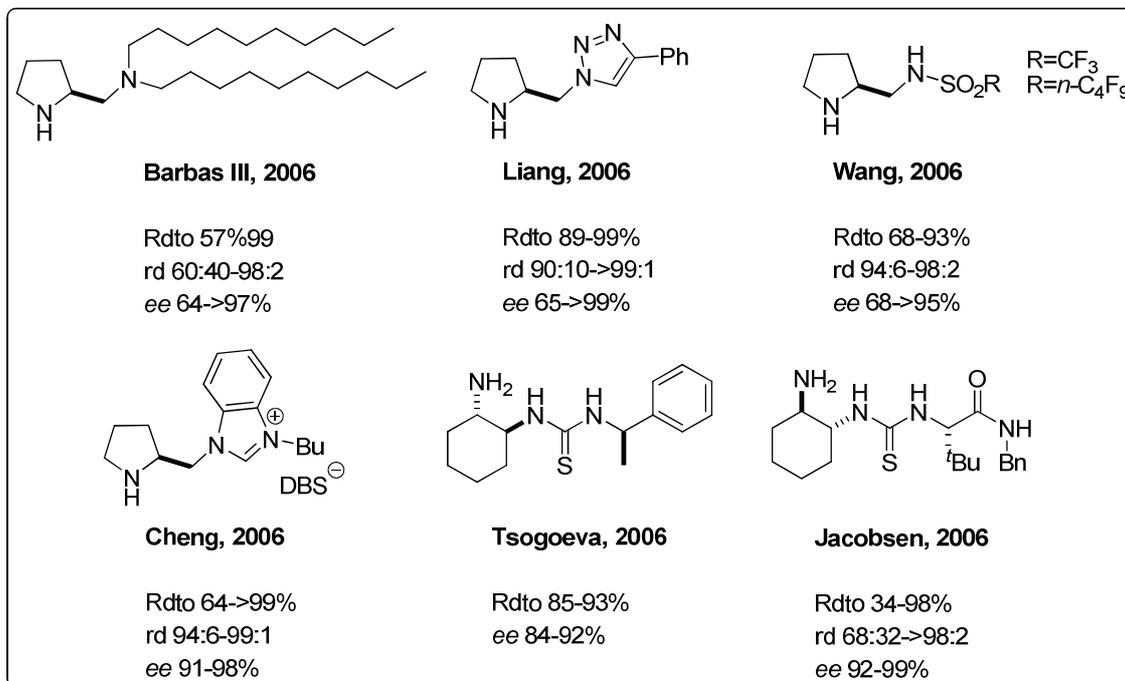
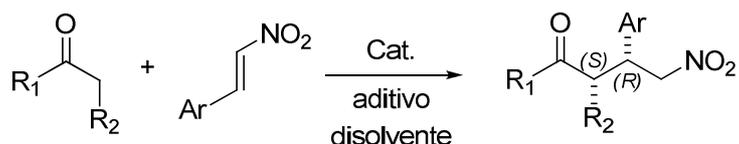


NMP:DMSO (9:1)
 H_2O (10eq)

Rdto: 45-75%
 rd *sin:anti*: 96:4-97:3
 ee 90-99% (S,S)

Esquema 25. Adición de cetonas a nitroalquenos en *N*-metilpirrolidina:DMSO. Córdoba, 2006.

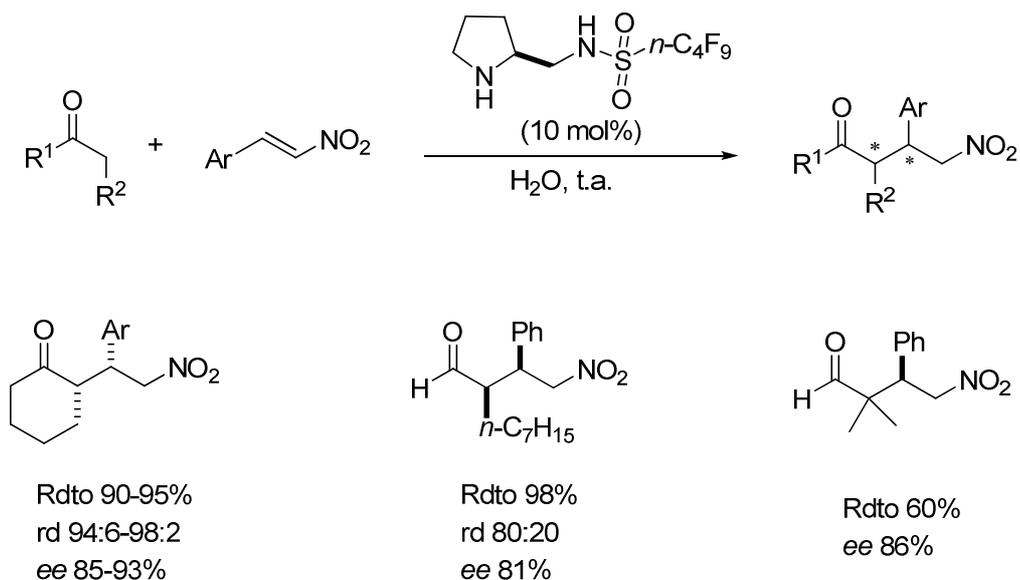
En el Esquema 26 se recogen los catalizadores más significativos utilizados con anterioridad a nuestro trabajo en reacciones de Michael de cetonas a nitroalquenos en medios acuosos. Todos los casos mostrados conducen mayoritariamente al isómero *sin* representado.



Esquema 26. Catalizadores representativos utilizados en adiciones de cetonas a nitroalquenos en agua.

Sin embargo, en el momento de iniciarse el presente trabajo apenas había sido investigada la adición de aldehídos a nitroalquenos en agua vía enamina. Un ejemplo significativo lo constituye el descrito por el grupo de Wang,⁷⁶ quien diseñó una pirrolidina portadora de un grupo sulfonamida fluorado para la adición tanto de cetonas como de aldehídos a nitroalquenos (Esquema 27). Los correspondientes aductos se obtienen con buenos rendimientos y enantioselectividades moderadas. La configuración del isómero mayoritario en el caso de los aldehídos es la opuesta a la obtenida en el caso de las cetonas (ver Esquema 25). En general los resultados son mejores para la reacción con ciclohexanona, pero también se obtienen buenos rendimientos para aldehídos aunque los excesos enantioméricos son moderados.

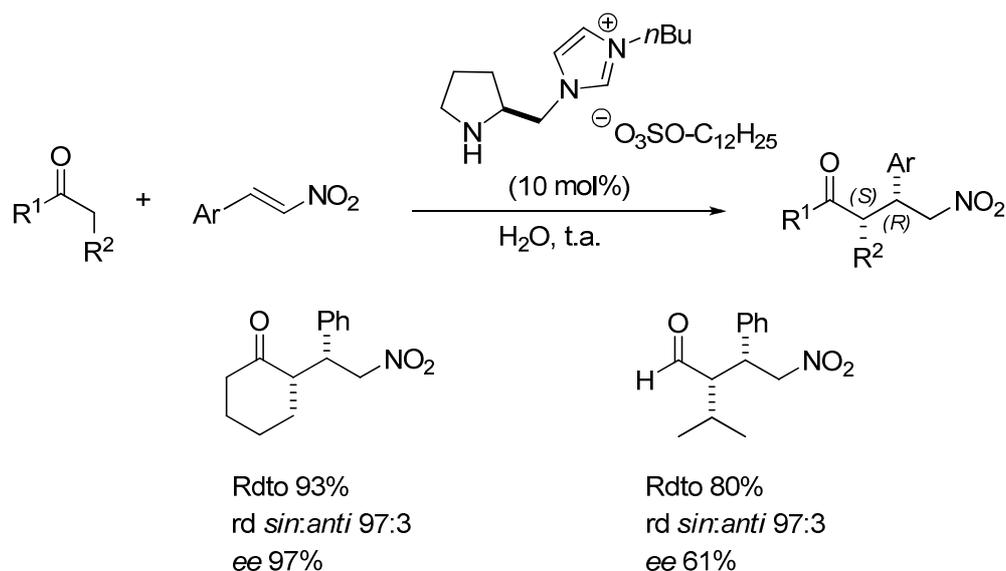
⁷⁶ L. Zu, J. Wang, H. Li, W. Wang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3077-3079.



Esquema 27. Adición de cetonas y aldehídos a nitroalquenos en agua. Wang, 2006.

También en el año 2006, el grupo de Cheng⁷⁷ diseñó un catalizador iónico que resultó eficaz para reacciones tanto de aldehídos como de cetonas a nitroolefinas en lo referente a rendimiento y diastereoselectividad, utilizando agua como disolvente (Esquema 28), aunque las enantioselectividades obtenidas para los aldehídos son bajas. La característica del catalizador es que además de poseer una cadena hidrocarbonada larga, ayuda a disolver los sustratos orgánicos en el agua y conduce mayoritariamente al isómero *sin* de la configuración mostrada.

⁷⁷ S. Luo, X. Mi, S. Liu, H. Xu, J.-P. Cheng, *Chem. Commun.* **2006**, 3687-3689.



Esquema 28. Adición de cetonas y aldehídos a nitroalquenos en agua. Cheng, 2006.

Tomando como referencia el trabajo realizado en nuestro laboratorio de adición de aldehídos a nitroalquenos en medios orgánicos comentado anteriormente y en vista de que sólo se habían descrito estas dos metodologías mencionadas que utilizan agua como medio de reacción para la misma transformación pero que tienen carencias en cuanto a estereoselectividades, nos planteamos la posibilidad de investigar este proceso en medios acuosos. En estas reacciones, además de la compatibilidad con el agua había que solventar los problemas comunes a esta reacción mencionados anteriormente, tales como la reactividad y el control de la estereoselectividad.

Para comenzar con el estudio se tuvieron en cuenta algunos resultados previos obtenidos en nuestro laboratorio para la reacción entre el butanal y el *trans*- β -nitroestireno en presencia de diferentes catalizadores. Así, los ensayos realizados por la Doctora Silvia Vera con el catalizador **18** diseñado anteriormente en nuestro grupo,⁵² (Tabla 1) revelan que dicho catalizador proporciona muy buenos resultados cuando la reacción se lleva a cabo en disolventes orgánicos, pero no así en sistemas acuosos pues conduce a enantioselectividades inferiores (entradas 1 y 2, Tabla 1). Asimismo el catalizador **19**, utilizado por Barbas III⁷⁴ en adiciones de cetonas, conduce a relaciones enantio- y diastereoméricas moderadas en una disolución acuosa de cloruro sódico saturada.

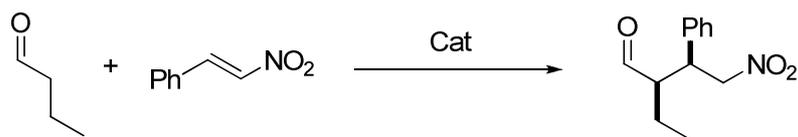


Tabla 1. Estudio de diferentes catalizadores en medios acuosos.

Ent.	Cat	Disolvente	T(°C)	Conversión(%)	sin/anti	ee (%)
1		CH ₂ Cl ₂	0	>99	99:1	>99
2		H ₂ O	t.a.	80	96:4	75
3		Dis. NaCl sat.	t.a.	>99	65:35	38

La novedad del catalizador **19** de Barbas III es la incorporación de cadenas hidrofóbicas unidas al nitrógeno en la posición β del anillo pirrolidínico (Figura 10, diseño A). En base a estas consideraciones y a la estructura del catalizador **19** se planteó el diseño de un nuevo catalizador que incorporara un grupo voluminoso y cadenas alifáticas en la posición α del nitrógeno pirrolidínico en lugar de la posición β (Figura 10). Así, se controlaría la entrada del electrófilo, por la cara *Si* de la enamina, además de crear un entorno hidrofóbico y se podría pensar que el control sobre los conformeros de la enamina sería más efectivo. Teóricamente este diseño podría ser eficaz tanto para reacciones vía enamina como ión iminio en sistemas acuosos.

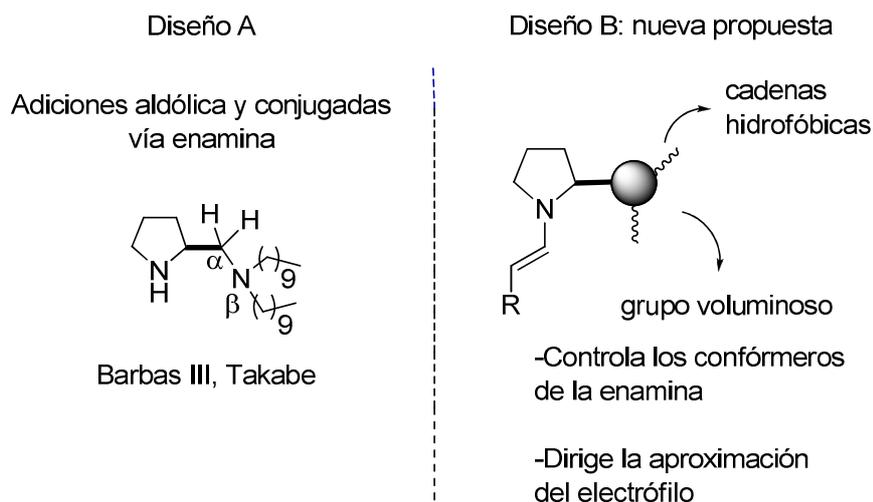
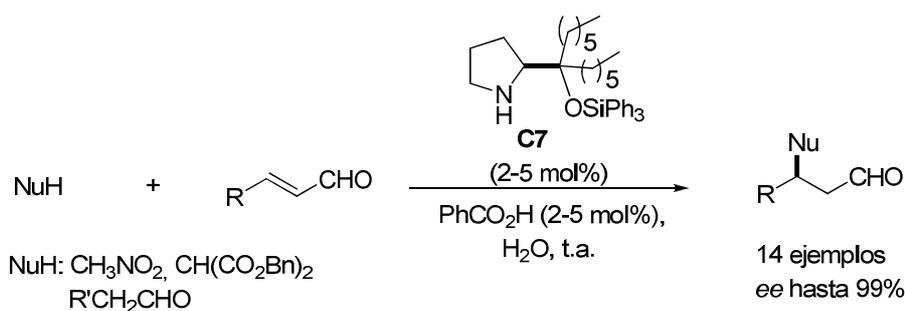


Figura 10. Diseño del nuevo catalizador.

Paralelamente a nuestro estudio sobre la adición de aldehídos a nitroalquenos en medios acuosos vía enamina, en nuestro grupo se estaba investigando la aplicación de este modelo en reacciones que funcionan vía ión iminio en agua con resultados satisfactorios.⁷⁸ Tras un proceso de optimización se demostró tal y como se muestra en el Esquema 29, que la adición de Michael de diferentes nucleófilos carbonados en agua a α,β -enales en presencia del catalizador **C7**, transcurre, en todos los casos estudiados con excelentes enantio- y diastereoselectividades.



Esquema 29. Aplicación de los catalizadores en reacciones que transcurren vía ión iminio.

En base a estas consideraciones y teniendo en cuenta el anterior diseño, se prepararon diferentes catalizadores a partir tanto de la *L*-prolina como de la *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina.⁷⁹ Lo que varía en cada uno de ellos es la longitud de las cadenas

⁷⁸ C. Palomo, A. Landa, A. Mielgo, M. Oiarbide, A. Puente, S. Vera, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8431-8435.

⁷⁹ Para más detalles sobre la preparación de estos catalizadores ver la parte experimental, página 205.

hidrofóbicas, el grupo trialquilsililo y la presencia o no del grupo hidroxilo en la posición 4 del anillo (Figura 11).

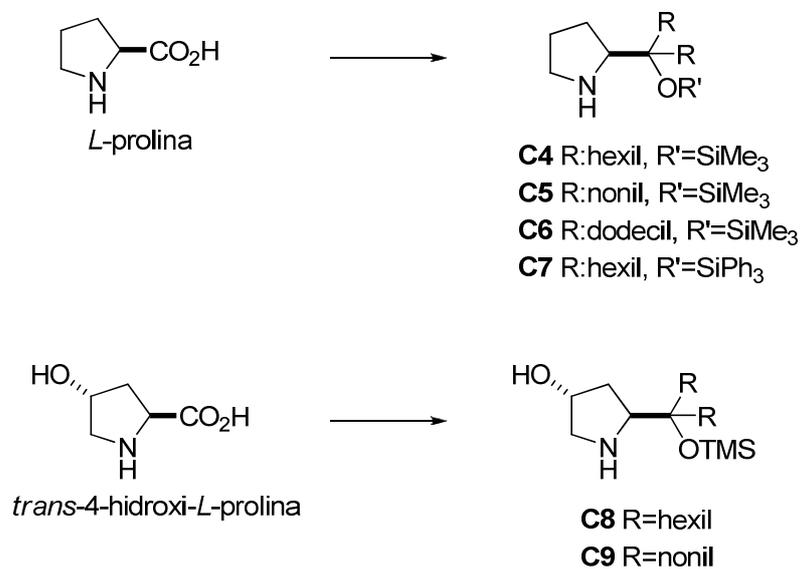


Figura 11. Relación de catalizadores diseñados para la reacción de Michael en agua.

2.5.2 Resultados y discusión

2.5.2.1 Evaluación del catalizador

Seguidamente se investigó la eficacia de los catalizadores **C4-C9** en la reacción del butanal con *trans*- β -nitroestireno en agua como medio de reacción. Los resultados correspondientes se recogen en la Tabla 2.

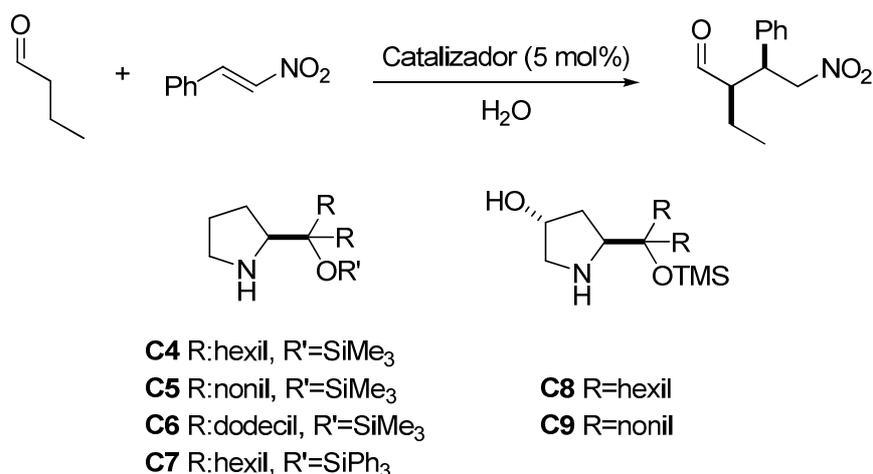


Tabla 2. Evaluación del catalizador.^a

Ent.	Cat	T (°C)	t (h)	Conv (%)	Rdto ^b (%)	rd ^c (<i>sin:anti</i>)	ee ^d (%)
1	C4	t.a.	2	>99	85	97:3	98
2	C4	0	1.5	>99	70	>99:1	97
3	C5	t.a.	2	>99	64	99:1	98
4	C6	t.a.	2	>99	65	99:1	95
5	C7	t.a.	15	>99	57	>99:1	97
6	C8	0	3	67	-	80:20	87
7	C9	t.a.	2	>99	84	88:12	94
8	C9	0	16-20	50	-	-	-

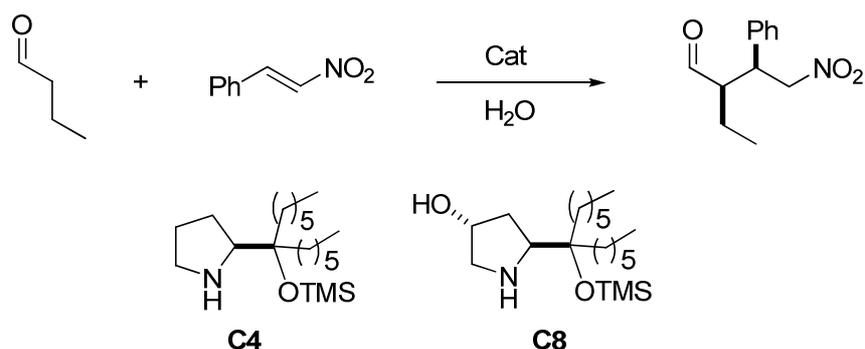
^aReacciones efectuadas a escala de 1 mmol en agua (0.5 mL) y utilizando los catalizadores **C4-C9** (5 mol%) y enal (1.2 eq). ^bRendimientos obtenidos después de columna cromatográfica. ^cDeterminado por espectroscopía de ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^dDeterminado por HPLC.

En primer lugar se ensayaron los catalizadores **C4-C7** (Tabla 2, entradas 1-5), portadores de cadenas hidrofóbicas de diferente longitud. Los tres primeros tenían un

grupo trimetil sililo, el **C7** en cambio, era portador del grupo trifenil sililo. En todos los casos, tras 1-2 horas de reacción se observó una conversión completa; exceptuando el catalizador **C7** (entrada 5) que reveló una menor reactividad al requerir 15 horas de reacción. Las enantio- y diastereoselectividades fueron excelentes en todos los casos. Sin embargo, si se analizan los rendimientos a temperatura ambiente **C5**, **C6** y **C7** son los que producen rendimientos menores, mientras que **C4** genera los aductos con mejores rendimientos (85%). Las reacciones transcurren también eficientemente a 0°C con ligeras variaciones en el rendimiento pero sin cambios en la estereoselectividad (ver entradas 1 y 2). Estos datos parecen indicar que la longitud de la cadena no tiene aparentemente influencia en la estereoselectividad de la transformación. Por último se ensayaron los catalizadores **C8** y **C9**, estructuralmente análogos a **C4** y **C5** pero portadores de un grupo hidroxilo en la posición 4 del anillo. En estos casos las diastereoselectividades y enantioselectividades fueron inferiores. A la vista de estos resultados, para la continuación del estudio se seleccionó el catalizador **C4**, portador de las cadenas de hexilo y del grupo trimetil sililo, ya que era el que proporcionaba los mejores rendimientos.

2.5.2.2 Estudio de la carga de catalizador y la conversión

También se realizó un estudio acerca de la carga del catalizador utilizando para ello los catalizadores **C4** y **C8** y se llevó a cabo un seguimiento de la conversión. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 3.


 Tabla 3. Estudio de carga de catalizador y conversión.^a

Ent.	Cat	T (°C)	t (h)	Conv (%)	rd ^b (<i>sin:anti</i>)	ee ^c (%)
1	C4 (2 mol%)	t.a.	2	58		
2			5	59		
3			24	62	97:3	98
4	C8 (2 mol%)	t.a.	2	70		
5			5	70		
6			24	77	80:20	87
7	C4 (5 mol%)	0°C	30'	60		
8			1	90		
9			1.5	100	>99:1	98

^aReacciones efectuadas a escala de 1 mmol en agua (0.5 mL) y utilizando los catalizadores **C4** y **C8** (2 ó 5 mol%) y enal (1.2 eq). ^bDeterminado por espectroscopía de ¹H-RMN en el crudo de reacción.

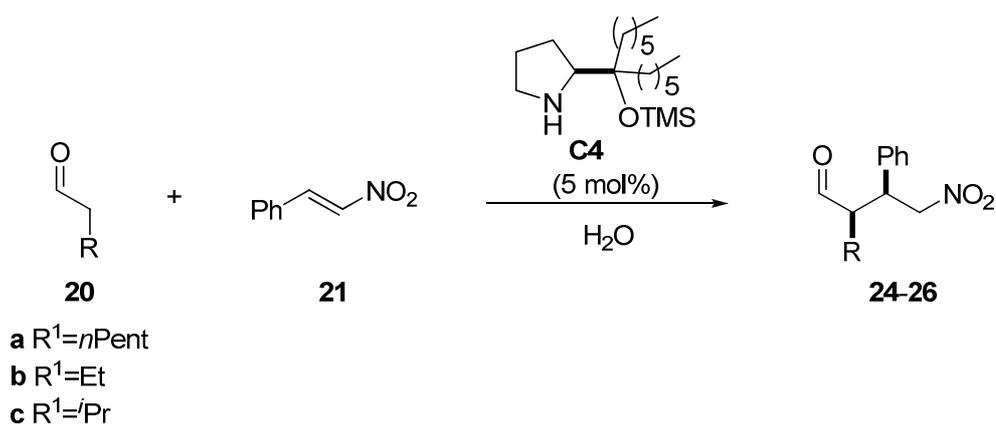
^cDeterminado por HPLC.

Con el fin de observar mejor las diferencias de reactividad, iniciamos los ensayos de la reacción del butanal con *trans*-β-nitroestireno utilizando 2 mol% de catalizador a temperatura ambiente con los catalizadores **C4** y **C8** que difieren en la ausencia o presencia respectivamente del grupo hidroxilo en la posición cuatro. Se observó que las transformaciones eran lentas y no acababan tras 24 horas, y que el catalizador **C8** generaba los aductos con menor diastereo- y enantioselectividad pero el grupo hidroxilo de la posición 4 de **C8** facilitaba de alguna manera la reacción (Tabla 3, entradas 1,4; 2,5; 3,6). En vista de que con un 2 mol% de catalizador las reacciones eran más lentas, se decidió llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente con una carga del 5 mol% y con el catalizador **C4**. En este caso se observó, que tras una hora y

media de reacción, se obtenía una conversión completa. Estos resultados reforzaban la elección del catalizador **C4** para seguir con los ensayos.

2.5.2.3 Alcance de la reacción

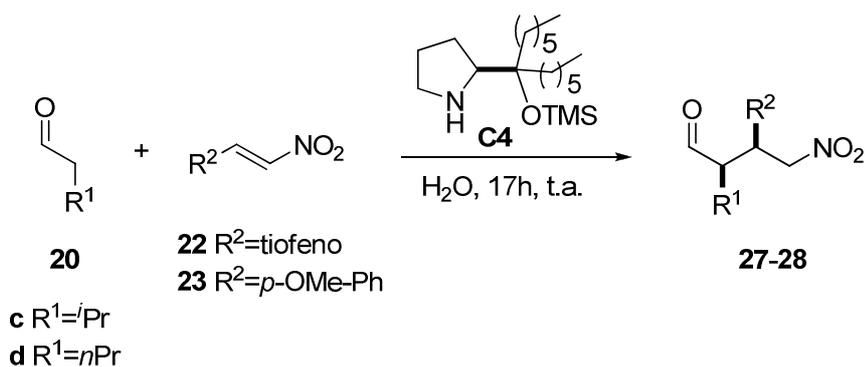
Se investigó posteriormente la transformación con diferentes aldehídos en presencia de **C4** (Tabla 4) y se observó que a medida que aumenta la cadena alquílica y cuanto más ramificada está, los tiempos de reacción aumentan, van de 2 horas a 15 horas. Los rendimientos disminuyen ligeramente en la misma dirección, siendo del orden de 64-85% en el caso de los aldehídos con cadenas lineales y un 43% en el caso de aldehídos con cadenas ramificadas. También se estudió la influencia de la temperatura, y se pudo comprobar que los tiempos de reacción no variaban prácticamente, pero el rendimiento disminuía ligeramente al bajar la temperatura a 0°C. Podemos decir que la enantioselectividad no variaba en el caso del butanal pero aumentaba bastante en el caso del heptanal, mientras que las diastereoselectividades no experimentaban grandes cambios.


 Tabla 4. Estudio de aldehídos.^a

Ent.	R	Producto	T (°C)	t (h)	Rdto ^b (%)	rd (<i>sin:anti</i>) ^c	ee ^d (%)
1	<i>n</i> Pent	24	t.a.	15	66	>99:1	88
			0°C	15	64	97:3	99
2	Et	25	t.a.	2	85	97:3	98
			0°C	1.5	70	>99:1	97
3	<i>i</i> Pr	26	t.a.	15	43	98:2	92

^aReacciones llevadas a cabo a escala de 1 mmol en agua (0.5 mL) y utilizando el catalizador **C4** (5 mol%) y enal (1.2 eq). ^bRendimientos obtenidos después de columna cromatográfica. ^cDeterminado por espectroscopía de ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^dDeterminado por HPLC.

La reacción es igualmente efectiva al variar el nitroestireno. Los tiempos de reacción son algo mayores que los del nitroestireno, 17 horas, mientras que los rendimientos son del orden del 60% tanto para aldehídos con cadenas alquílicas lineales como ramificadas. Todos ellos conducen a enantioselectividades mayores que 95% y diastereoselectividades superiores a 90:10 (Tabla 5).

Tabla 5. Estudio de nitroalquenos.^a

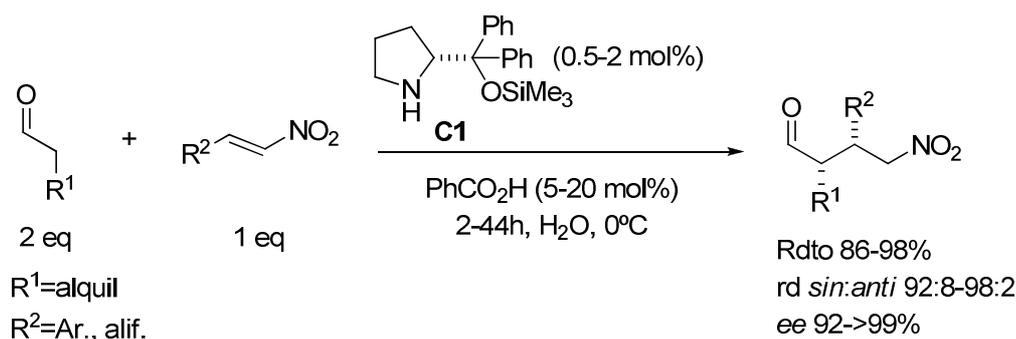
Ent.	R ¹	Nitroalqueno	Producto	Rdto ^b (%)	rd ^c (<i>sin:anti</i>)	ee ^d (%)
1	<i>i</i> Pr		27	62	90:10	95
2	<i>n</i> Pr		28	65	99:1	99

^aReacciones realizadas a escala de 1 mmol en agua (0.5 mL) y utilizando el catalizador C4 (5 mol%) y enal (1.2 eq). ^bRendimientos obtenidos después de columna cromatográfica. ^cDeterminado por espectroscopía de ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^dDeterminado por HPLC.

En todos los casos expuestos la configuración de los aductos se determinó por comparación con los datos bibliográficos de los aductos ya descritos.

Cuando nos encontrábamos ampliando este estudio, el grupo de Ma publicó un trabajo similar al nuestro, empleando como catalizador **C1** en combinación con ácido benzoico como aditivo (entre un 5-20 mol%). Tanto los rendimientos como los excesos enantioméricos y diastereoselectividades son esencialmente idénticos a los obtenidos por nosotros (Esquema 30).⁸⁰

⁸⁰ S. Zhu, S. Yu, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 545-548.



Esquema 30. Reacción de aldehídos a nitroalquenos en agua. Ma, 2008.

Aunque estos resultados demuestran que la familia de catalizadores portadores de cadenas alquílicas de hexilo es altamente eficiente en adiciones de aldehídos a nitroalquenos (reacciones que funcionan vía enamina) en medios acuosos, decidimos abandonar este estudio, ya que no aportaba diferencias notables frente al descrito por Ma. Hasta la fecha se han publicado otros sistemas compatibles en agua⁸¹ para llevar a cabo esta reacción, si bien solo en algunos casos se aprecian mejoras en los resultados.

Por otra parte podemos decir que estos resultados complementan los obtenidos en nuestro grupo empleando los mismos catalizadores para reacciones que trascurren vía iminio en medios acuosos.

⁸¹ Para ejemplos de reacciones organocatalíticas de adición de aldehídos a nitroalquenos en agua, ver: (a) M. Lombardo, M. Chiarucci, A. Quintavalla, C. Trombini, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2801-2806; (b) J. Wu, B. Ni, A. D. Headley, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3354-3356; (c) S. K. Ghosh, Z. Zheng, B. Ni, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *32*, 2378-2382; (d) Z. Zheng, B. L. Perkins, B. Ni, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 50-51; (e) F. Hu, C.-S. Guo, J. Xie, H.-L. Zhu, Z.-Z. Huang, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 412-414; (f) C. Luo, D.-M. Du, *Synthesis*, **2011**, 1968-1973. Para ejemplos de adiciones organocatalíticas de cetonas a nitroalquenos, ver: (f) S. Syu, T.-T. Kao, W. Lin, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 891-897; Para reacciones organocatalíticas de Michael con otros donadores y aceptores en agua, ver: (g) K. Ko, K. Nakano, S. Watanabe, Y. Ichikawa, H. Kotsuki, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4025-4029; (h) H. W. Moon, D. Y. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2906-2908; (i) Z.-F. Mao, Y.-M. Jia, W.-Y. Li, R. Wang, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7428-7430.

2.6 Reacciones tándem con nitroalquenos funcionalizados como aceptores de Michael: Síntesis de bicíclos fusionados portadores de cinco estereocentros

Tal y como se ha expuesto anteriormente, los diarilprolinol silil éteres han resultado ser catalizadores muy efectivos tanto en el desarrollo de procesos tándem conducentes a ciclos⁸² de tres,⁸³ cinco,⁸⁴ seis⁸⁵ y siete⁸⁶ miembros, como en reacciones de Michael organocatalíticas y asimétricas. Por su parte, los nitroalquenos, dada su reactividad y versatilidad funcional, son a su vez aceptores muy adecuados para reacciones de Michael organocatalíticas.⁸⁷ Así, y mientras los nitroalquenos no

⁸² Para revisiones sobre reacciones organocatalíticas de formación de ciclos de tres, cinco, seis y siete miembros, ver: (a) D. Enders, C. Grondal, M. R. M. Hüttl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570-1581; (b) Ref. 9b; (c) Ref. 6d.

⁸³ Para ejemplos de reacciones de formación de ciclopropanos utilizando α,α -diarilprolinol silil éteres como catalizadores, ver: (a) H. Xie, L. Zu, H. Li, J. Wang, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10886-10894; (b) I. Ibrahim, G.-L. Zhao, R. Rios, J. Vesely, H. Sundén, P. Dziedzic, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7867-7879. Para ejemplos de reacciones de epoxidación, ver: (c) M. Marigo, S. Bertelsen, A. Landa, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5475-5479. Para ejemplos de formación de aziridinas, ver: (d) J. Vesely, I. Ibrahim, G.-L. Zhao, R. Rios, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 778-781.

⁸⁴ Para ejemplos de reacciones de formación de ciclopentanos utilizando α,α -diarilprolinol silil éteres como catalizadores, ver: (a) R. Rios, J. Vesely, H. Sundén, I. Ibrahim, G.-L. Zhao, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5835-5839; (b) E. Enders, C. Wang, J. W. Bats, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7539-7542. Para ejemplos de formación de ciclos de cinco miembros que implican una reacción hetero-Michael en la primera etapa, ver: (c) M. Marigo, T. Schulte, J. Franzén, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *123*, 15710-15711; (d) S. Brandau, E. Maerten, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14986-14991; (e) G.-L. Zhao, R. Rios, J. Vesely, L. Eriksson, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8468-8472.

⁸⁵ Para ejemplos de reacciones de formación de ciclohexanos, utilizando α,α -diarilprolinol silil éteres como catalizadores, ver: (a) N. T. Vo, D. M. Pace, F. O'Har, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 404-405; (b) S. Cabrera, J. Alemán, P. Bolze, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 121-125; (c) M. Rueping, E. Sugiono, E. Merino, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3046-3049; (d) Y. Hayashi, H. Gotoh, R. Masui, H. Ishikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4012-4015.

⁸⁶ J. Vesely, R. Rios, I. Ibrahim, G.-L. Zhao, L. Eriksson, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2693-2698.

⁸⁷ Para ejemplos de reacciones tándem descritas recientemente en las que participa el *trans*- β -nitroestireno y que son promovidas por catalizadores derivados de diarilprolinol silil éteres, ver: (a) F.-L. Zhang, A.-W. Xu, Y.-F. Gong, M.-H. Wei, X.-L. Yang, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6815-6818; (b) Y. Wang, R.-G. Han, Y.-L. Zhao, S. Yang, P.-F. Xu, D. J. Dixon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9834-9838; (c) H. Ishikawa, S. Sawano, Y. Yasui, Y. Shibata, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3774-3779; (d) M. Rueping, K. Haack, W. leawsuwan, H. Sundén, M. Blanco, F. R. Schoepke, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3828-3830. Para reacciones de formación de tetrahidrotiofenos trisustituidos promovidas por una amina bufuncional portadora de un grupo tiourea, ver: (e) C. Yu, Y. Zhang, A. Song, Y. Ji, W. Wang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 770-774; (f) S. Varga, G. Jakab, L. Drahos, T. Holczbauer, M. Czugler, T. Soós, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5416-5419. Para ejemplos de reacciones que combinan derivados de sililprolinoles con catalizadores que funcionan mediante enlaces de hidrógeno, ver: (g) H. Rahaman, Á. Madarász, I. Pápai, P. M. Pihko, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6123-6127. Para ejemplos de reacciones que combinan organocatálisis y catálisis metálica, ver: (h) J. Alemán, V. del Solar, C. Martín-Santos, L. Cubo, C. N. Ranninger, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7287-7293.

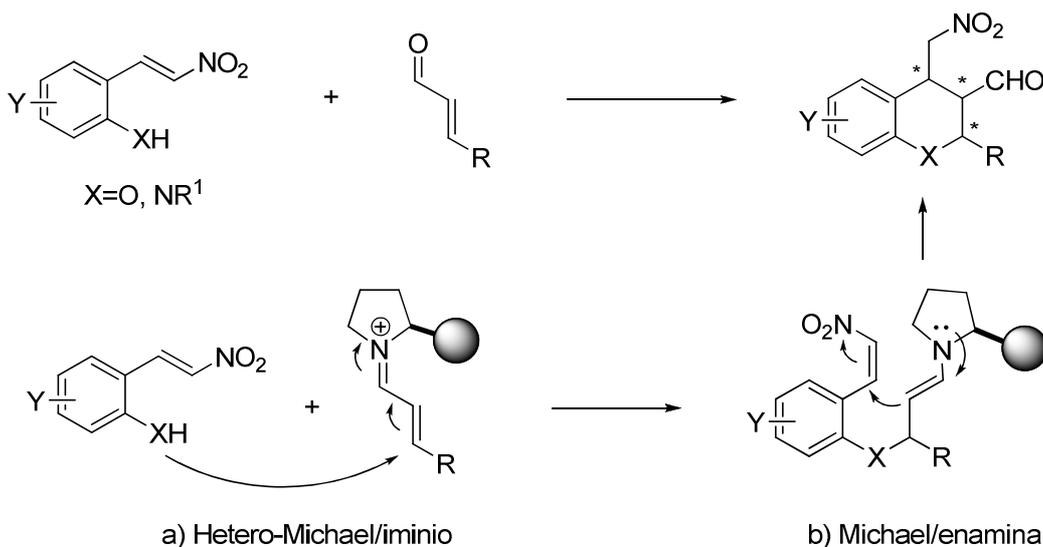
funcionalizados han sido empleados en reacciones de Michael como parte integrante de procesos tándem,⁸⁸ en el momento de iniciarse este proyecto la utilización de nitroalquenos funcionalizados no había sido descrita en procesos de este tipo.

En base a estas consideraciones y teniendo en cuenta la experiencia adquirida en el estudio de reacciones de Michael de aldehídos a nitroalquenos decidimos estudiar la posibilidad de obtener compuestos cíclicos polifuncionalizados con cierta complejidad estructural a partir de nitroalquenos adecuadamente funcionalizados como aceptores de Michael. El planteamiento así como los resultados correspondientes de dicho estudio se describen a continuación.

2.6.1 Planteamiento

Como objetivo inicial se planteó el estudio de dos reacciones tipo Michael consecutivas que permitirían la obtención de esqueletos cíclicos portadores de tres estereocentros como los representados en el Esquema 31. Los sustratos seleccionados para tal fin fueron enales aromáticos y nitroalquenos portadores de un grupo hidroxilo o amino. Se esperaba una reacción hetero-Michael del grupo X con el enal previamente activado en forma de iminio para formar la correspondiente enamina que en una segunda etapa daría una reacción de Michael con el nitroalqueno para generar así el biciclo mostrado con tres estereocentros.

⁸⁸ Para revisiones sobre reacciones tándem asimétricas en general, ver: (a) D. E. Fogg, E. N. Dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2365-2379; (b) H.-G. Guo, J. A. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 354-366; (c) S. Fustero, M. Sánchez-Roselló, C. Del Pozo, *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 669-677; (d) J. Zhou, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 422-434. Para una revisión reciente sobre reacciones dominó asimétricas y organocatalíticas, ver: (e) H. Pellisier, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *34*, 237-294.


Esquema 31. Planteamiento sintético inicial.

Con anterioridad se había descrito la formación de ciclos similares siguiendo una secuencia hetero-Michael-aldólica-deshidratación a partir de *orto*-hidroxi, *orto*-amino y *orto*-tiol benzaldehídos y enales (Esquema 32, Tabla 6). El proceso permite acceder a benzo(tio)(aza)piranos con buenos rendimientos y enantioselectividades de buenas a excelentes mediante el empleo de **C1**, **C2** y **2** como catalizadores.

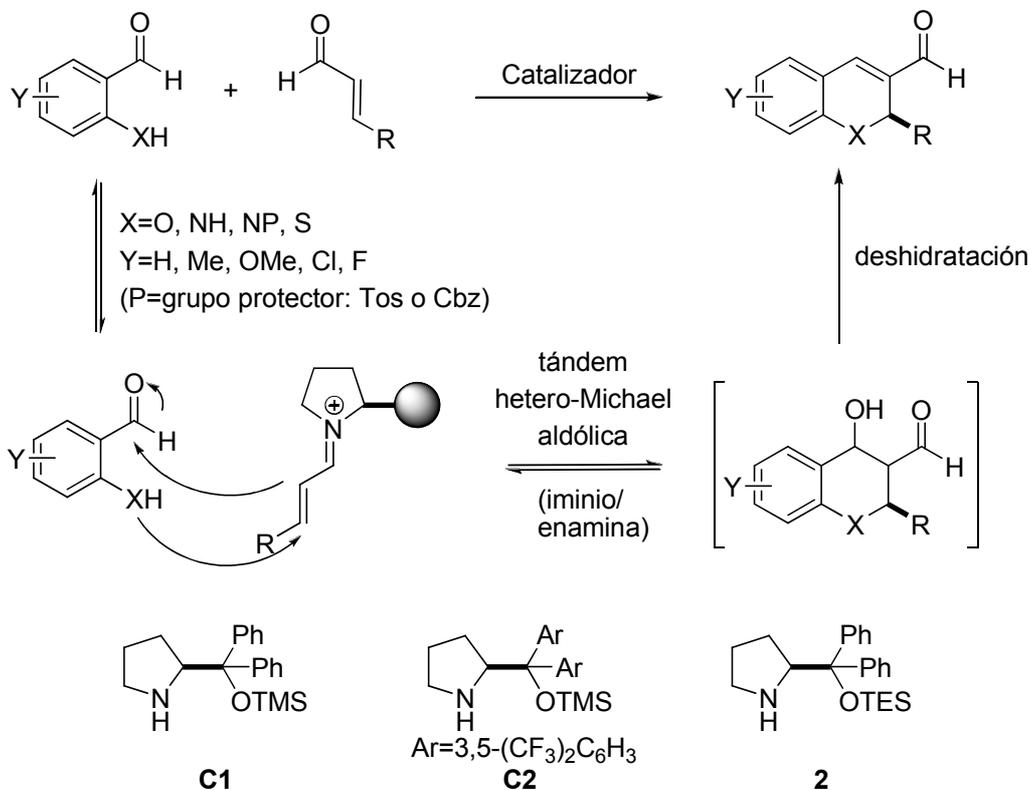

Esquema 32. Reacción dominó hetero-Michael-aldólica-deshidratación para la síntesis de benzo(tio)(aza)piranos.

Tabla 6. Reacciones tándem para la síntesis de benzo(tio)(aza)piranos.

X	Cat	Rdto (%)	ee (%)	Ref.
O	C1 (10 mol%)	14-70	27-90	Arvidsson ⁸⁹
O	C1 (20 mol%)	20-92	92-98	Córdova ⁹⁰
O	2 (30 mol%)	53-98	75->99	Wang ⁹¹
NH	C1 (20 mol%)	69-83	94-98	Córdova ⁹²
NP	2 (20 mol%)	88-95	91-94	Wang ⁹³
S	C2 (10 mol%)	72-97	85-95	Wang ⁹⁴
S	C2 (20 mol%)	55-93	91-98	Córdova ⁹⁵

P=Tos ó Cbz

Así, y de acuerdo con las consideraciones planteadas anteriormente, en una primera instancia se efectuó la reacción entre el *p*-clorocinamaldehído y el *trans*-2-hidroxi- β -nitroestireno en presencia de 10 mol% de catalizador **C1** en tolueno a temperatura ambiente (Esquema 33). Se observó que no se obtenían los resultados esperados, ya que los estudios de resonancia magnética nuclear y espectrometría de masas no concordaban con la molécula bicíclica esperada (Esquema 31). De estos mismos estudios se pudo deducir y finalmente confirmar que el producto obtenido se correspondía con una estructura tricíclica y no bicíclica gracias al análisis por difracción de Rayos X de un monocristal del compuesto **40**⁹⁶ (Figura 12). Este compuesto se

⁸⁹ T. Govender, L. Hojabri, F. M. Moghaddam, P. I. Arvidsson, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 1763-1767.

⁹⁰ S. Sundén, I. Ibrahim, G.-L. Zhao, L. Eriksson, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 574-581.

⁹¹ H. Li, J. Wang, T. E-Nunu, L. Zu, W. Jiang, S. Wei, W. Wang, *Chem. Commun.* **2007**, 507-509.

⁹² H. Sundén, R. Rios, I. Ibrahim, G.-L. Zhao, L. Eriksson, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 827-832.

⁹³ H. Li, J. Wang, H.-X. Xie, L.-S. Zu, W. Jiang, E. N. Duesler, W. Wang, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 965-968.

⁹⁴ W. Wang, H. Li, J. Wang, L.-S. Zu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10354-10355.

⁹⁵ (a) R. Rios, H. Sundén, I. Ibrahim, G.-L. Zhao, L. Eriksson, A. Córdova, *Tetrahedron Letters*, **2006**, *47*, 8547-8551. Para un ejemplo similar en el que se emplean cetonas α,β -insaturadas y 2-mercaptobenzaldehídos catalizadas por pirrolidinas quirales, ver: (b) R. Rios, H. Sundén, I. Ibrahim, G.-L. Zhao, A. Córdova, *Tetrahedron Letters*, **2006**, *47*, 8679-8682.

⁹⁶ Los datos cristalográficos correspondientes al análisis estructural de **40** se pueden consultar en el Cambridge Crystallographic Data Centre, CCDC Nº 718580. Estos datos se pueden obtener *online* en (<http://www.ccdc.cam.ac.uk>) libre de carga (o en el Cambridge Crystallographic Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, U.K.; fax: (+44) 1223-336-033; e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk).

obtuvo con un rendimiento del 11% pero en forma de un único isómero (rd>98:2, ee>99%).

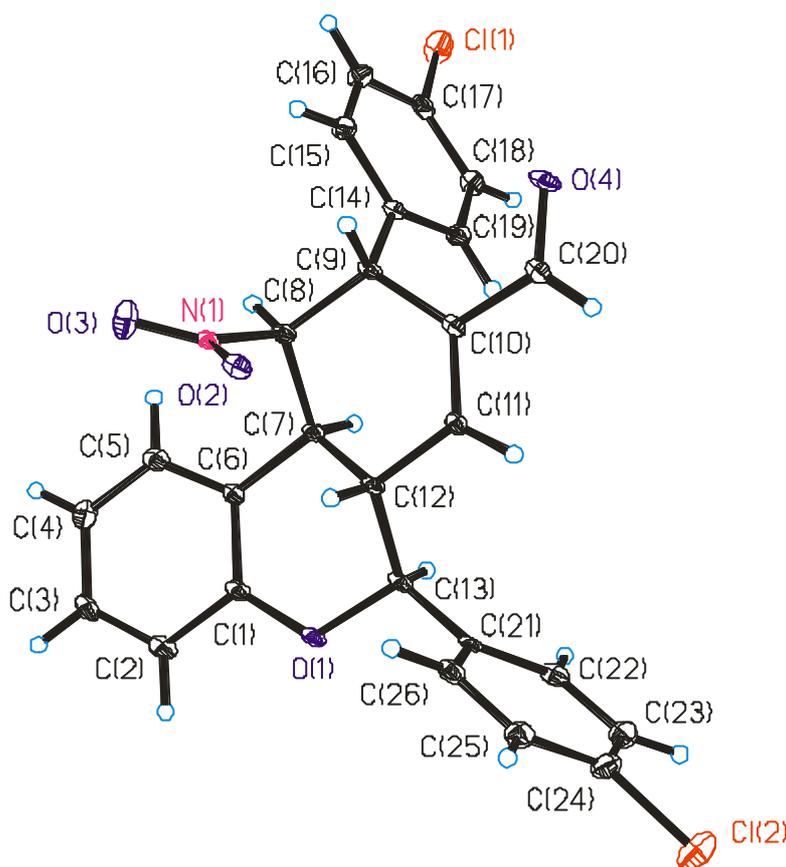
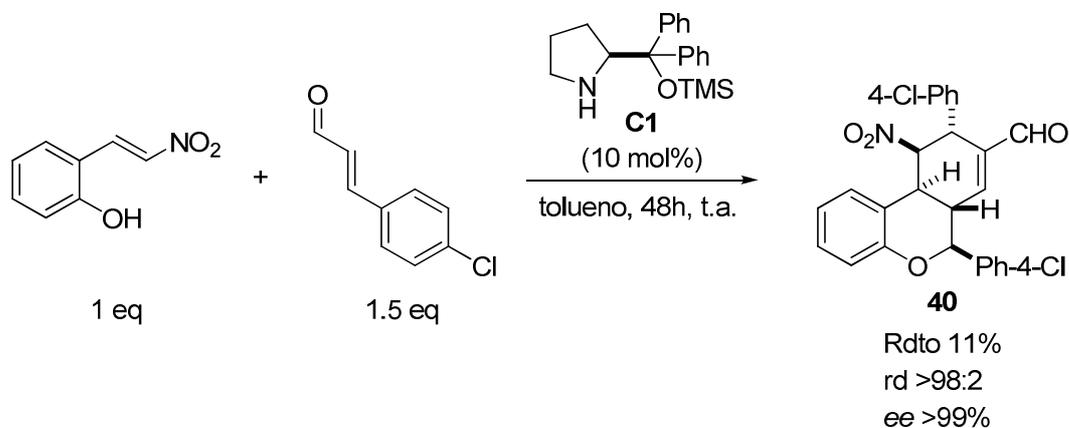
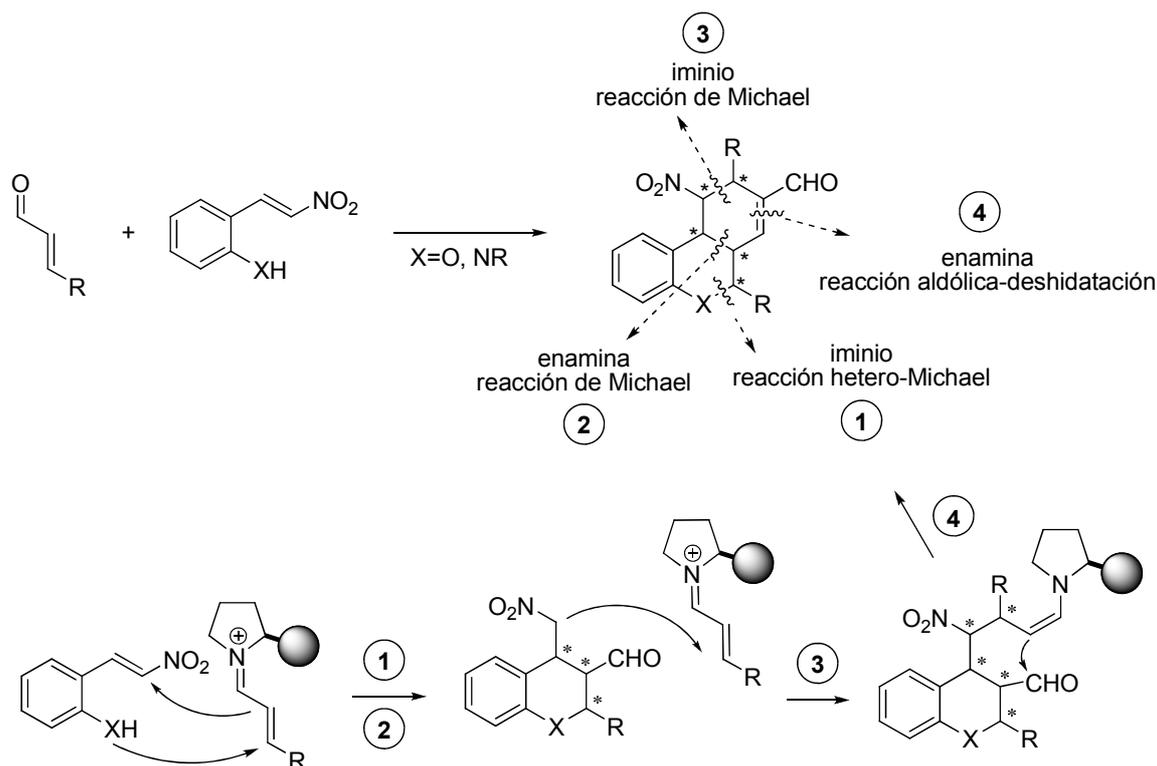


Figura 12. Diagrama ORTEP del compuesto 40.

La reacción que tenía lugar era altamente interesante al tratarse de un proceso de cuatro etapas, en el que se forman simultáneamente cinco centros estereogénicos como se puede ver en el Esquema 34, obteniéndose únicamente un isómero. En el

mencionado esquema se muestran las desconexiones correspondientes del producto final para poder identificar claramente las reacciones que tienen lugar. Primeramente se produce una reacción hetero-Michael que transcurre vía ión iminio, entre el grupo hidroxilo del nitroalqueno y el enal activado en forma de iminio seguida de dos reacciones Michael; la primera de ellas ocurre vía enamina mientras que la segunda es una etapa a través de ión iminio. Finalmente, la secuencia finaliza con una reacción aldólica intramolecular seguida de deshidratación, lo que permite la ciclación de la molécula, obteniéndose compuestos tricíclicos mediante la generación de dos ciclos fusionados. Este es un resultado relevante, ya que apenas existían ejemplos hasta la fecha de formación de ciclos de este tipo que no implicaran reacciones de cicloadición.⁹⁷

⁹⁷ Para un ejemplo de reacción cascada de formación de un ciclopentano fusionado con otro ciclo de siete miembros mediante reacciones de cicloadición, ver: (a) Ref. 86. Para reacciones en las que se forman bicíclicos fusionados mediante cicloadiciones, ver: para cicloadiciones [4+3]: (b) M. Harmata, S. K. Ghosh, X. Hong, S. Wacharasindhu, P. Kirchhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2058-2059. Para cicloadiciones [4+2]: (c) S. A. Selkälä, A. M. P. Koskinen, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1620-1624; (d) R. M. Wilson, W. S. Jen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1616-1617. Para cicloadiciones [3+3]: (e) A. I. Gersyuto, R. P. Hsung, N. Sydorenko, B. Slafer, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4248-4256. Para cicloadiciones [2+2]: (f) Ch. Chen, V. Chang, X. Cai, E. Duesler, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6433-6434. Para un ejemplo en el que se forman dos ciclos no fusionados simultáneamente, ver: (g) S. Bertelsen, R. L. Johansen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2008**, 3016-3018.



Esquema 34. Representación de la reacción de cuatro etapas que transcurre a través de una secuencia hetero-Michael-Michael-Michael-aldólica-deshidratación/iminio-enamina-iminio-enamina.

Los aductos obtenidos presentan un esqueleto estructural común a compuestos que poseen propiedades biológicas de interés, como son los canabinoides⁹⁸ y las tetrahydroquinolinas⁹⁹ (Figura 13).

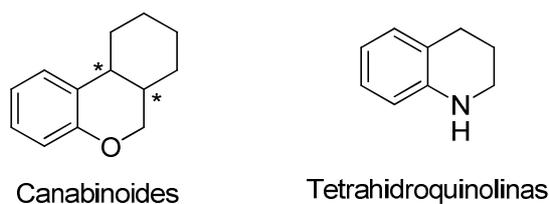


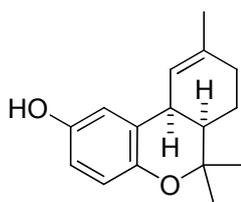
Figura 13. Estructura general del esqueleto de canabinoides y tetrahydroquinolinas.

A lo largo de estos años se han sintetizado varias moléculas de las familias mencionadas, con diversas aplicaciones como antibacterianos o anticonvulsivos entre otros. Algunos de los ejemplos más representativos se recogen en la Figura 14.

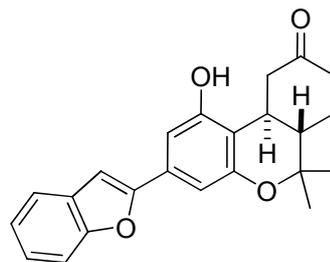
⁹⁸ B. Lesch, J. Toräng, M. Nieger, S. Bräse, *Synthesis*, **2005**, 1888-1900.

⁹⁹ V. Sridharan, P. A. Suryavanshi, J. C. Menéndez, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7157-7259.

Canabionides:

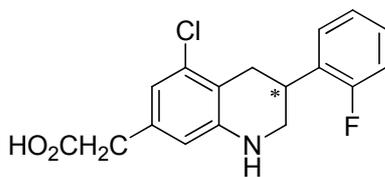


Epiconicol
(antiproliferativo, antibacteriano)

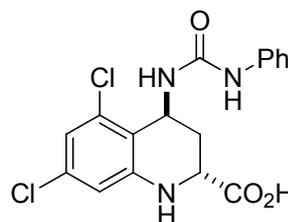


(+)-Machaeriol B
(antimalárico, antibacteriano)

Tetrahydroquinolinas:



Inmunosupresor



L-689,560 NMDA antagonista
(anticonvulsivo)

Figura 14. Moléculas portadoras del esqueleto de cannabinoides y tetrahydroquinolinas con diferentes aplicaciones.

2.6.2 Resultados y discusión.

2.6.2.1 Optimización de la reacción: evaluación de catalizadores, disolventes y aditivos

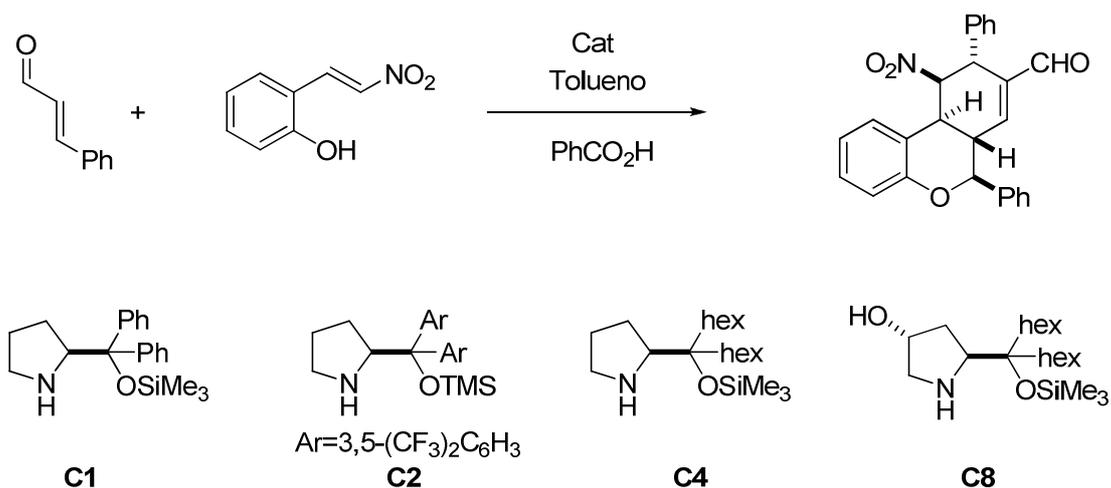
Una vez determinada la estructura de la molécula obtenida y dado que el resultado era de gran interés, decidimos proseguir con el estudio buscando las condiciones óptimas del método de reacción.

Primeramente se efectuó la evaluación de diferentes catalizadores en unas condiciones de reacción generales, empleando para ello cinamaldehído como enal y el *trans*-2-hidroxi- β -nitroestireno comercial en tolueno tanto a temperatura ambiente como a 40°C, añadiendo ácido benzoico como aditivo (Tabla 7). La optimización de las condiciones de reacción condujo a una proporción de aldehído/nitroestireno de 3/1, con un 20 mol % de catalizador y 20 mol % de ácido y a una temperatura de 40°C, ya que los tiempos de reacción disminuían con respecto a los ensayos a temperatura ambiente y la selectividad y rendimiento eran similares. Como catalizadores se ensayaron las aminas quirales **C1** y **C2** comerciales y las análogas **C4** y **C8** desarrolladas

por nosotros.⁷⁸ Además de la dificultad inherente en el control de la configuración de cada uno de los estereocentros generados, es sabido que los diaril prolinol éteres muestran una cierta especificidad respecto al sustrato, especialmente en las adiciones conjugadas.¹⁰⁰ Los resultados de la Tabla 7 muestran que los catalizadores **C1** y **C4** son efectivos, generando el producto final con buen rendimiento después de cuatro etapas y casi con diastereo- y enantioselectividades totales. El catalizador **C8** resultó ser menos válido, ya que los rendimientos eran más bajos, aunque igual de selectivo, y la amina quiral **C2** que produce muy buenos resultados en otras adiciones 1,4 incluyendo adiciones de oxa-Michael,¹⁰¹ resultó ser totalmente ineficaz. Ante estos resultados se eligió el catalizador **C1** como el más óptimo para esta transformación.

¹⁰⁰ Para un ejemplo sobre reacción de Michael intramolecular de aldehídos, ver: (a) M. T. Echevarria Fonseca, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3958-3960. Para un ejemplo sobre adiciones conjugadas de tioésteres a enales, ver: (b) D. A. Alonso, S. Kitagaki, N. Utsumi, F. C. Barbas III, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4588-4591. Para adiciones conjugadas del acetaldehído a nitroalquenos, ver: (c) Y. Hayashi, T. Itoh, M. Ohkubo, H. Ishikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4722-4724; (d) P. García-García, R. Ladépeche, R. Halder, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4719-4721.

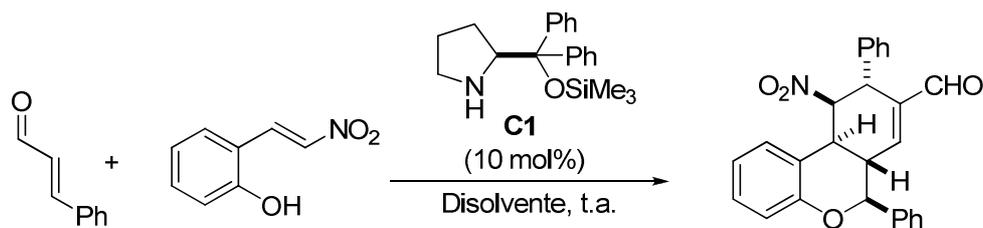
¹⁰¹ (a) S. Bertelsen, P. Dinér, R. L. Johansen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1536-1537. Para revisiones sobre reacciones oxa-Michael, ver: (b) Ref. 8f.


 Tabla 7. Evaluación del catalizador.^a

Ent.	Cat	t (h)	T(°C)	Rdto (%) ^b	rd ^c	ee (%) ^d
1	C1	72	25	42	> 98:2	99
2		48	40	45	> 98:2	99
3	C2	48	25	0 [e,f]	nd	nd
4	C4	72	25	40	> 98:2	99
5		48	40	45	> 98:2	99
6	C8	72	40	20	> 98:2	99

^aReacciones efectuadas a escala de 1 mmol en tolueno (1 mL en reacciones a temperatura ambiente y 3 mL a 40°C) y utilizando los catalizadores **C1**, **C2**, **C4** y **C8** (20 mol%), ácido benzoico (20 mol%) y enal (3 eq). ^bRendimientos obtenidos después de columna cromatográfica. ^cDeterminado por espectroscopía de ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^dDeterminado por HPLC. ^eNo reacción. ^fIncluso a 40°C no se detectó producto final. nd=no determinado.

El estudio de diferentes disolventes se efectuó a temperatura ambiente y sin aditivo y reveló que los mejores resultados se obtenían con disolventes apolares tipo tolueno y diclorometano, mientras que otros disolventes como THF, EtOH, DMF y DMSO resultaron ser poco efectivos como se muestra en la Tabla 8. Con THF se obtuvo únicamente un 26% de conversión y en vista de que con disolventes más polares no había reacción, se adicionó un 10 % de ácido benzoico a la reacción ensayada en DMSO para ver si mejoraba, pero tampoco resultó efectivo.

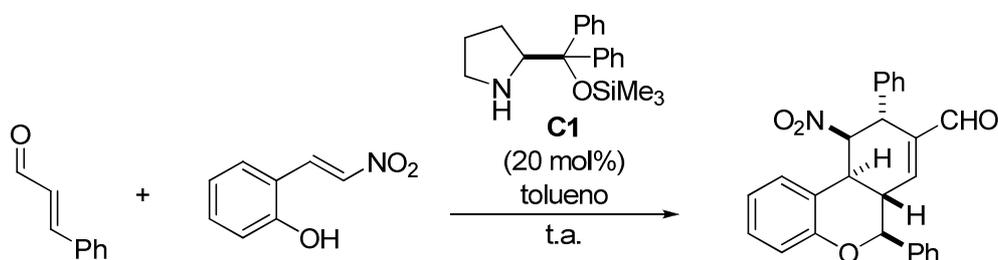
Tabla 8. Estudio de disolventes.^a

Ent.	Disolv	t (h)	Aditivo	Conv (%)	Rdto (%) ^b	rd ^c	ee (%) ^d
1	Tolueno	24	-	70	35	>98:2	>99
2	CH ₂ Cl ₂	24	-	60	32	>98:2	>99
3	THF	24	-	26	nd	nd	nd
4	EtOH	24	-	0	nd	nd	nd
5	DMF	24	-	0	nd	nd	nd
6	DMSO	24	Ác. benzoico (10%)	0	nd	nd	nd

^aReacciones efectuadas a escala de 1 mmol en 1 mL de disolvente y con un 10 mol% de catalizador y enal (3 eq). ^bRendimientos obtenidos después de columna cromatográfica. ^cDeterminado por espectroscopía de ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^dDeterminado por HPLC. nd=no determinado.

Finalmente se decidió evaluar la influencia de diferentes aditivos en la transformación. Nuevamente se investigó la reacción entre el cinamaldehído y el *trans*-2-hidroxi- β -nitroestireno a temperatura ambiente y los resultados correspondientes se recogen en la Tabla 9. Estos datos ponen de manifiesto que la presencia de ácido como aditivo en general acelera la reacción (entradas 2, 5, 11 y 12) ya que proporciona conversiones superiores en relación al experimento en ausencia de ácido. Sin embargo, la excepción parece ser la del ácido 2,4-dinitrobenzoico (entrada 13) que es entre todos los utilizados el ácido de menor pKa. En este caso no se detecta ni producto final ni ninguno de los intermedios de reacción. Estos datos parecen indicar que la reacción requiere aditivos de acidez intermedia para transcurrir eficientemente. Los ácidos más efectivos en términos tanto de conversión como de rendimiento resultaron ser los ácidos benzoico y *p*-nitrobenzoico. También se ensayó la utilización de tamiz molecular de 4Å que generó conversiones inferiores a las del ácido benzoico (entrada 3 y 4). Una combinación de ambos aditivos (tamiz + ácido benzoico) tampoco aportó ninguna mejora (entradas 4, 6 y 8). Finalmente también se

investigó la utilización de un aditivo básico (DABCO) que proporcionó conversiones similares pero rendimientos inferiores. En vista de que los mejores resultados se obtuvieron con ácido *p*-nitrobenzoico (entrada 10) y ácido benzoico (entrada 5), se eligió este último para los siguientes ensayos.

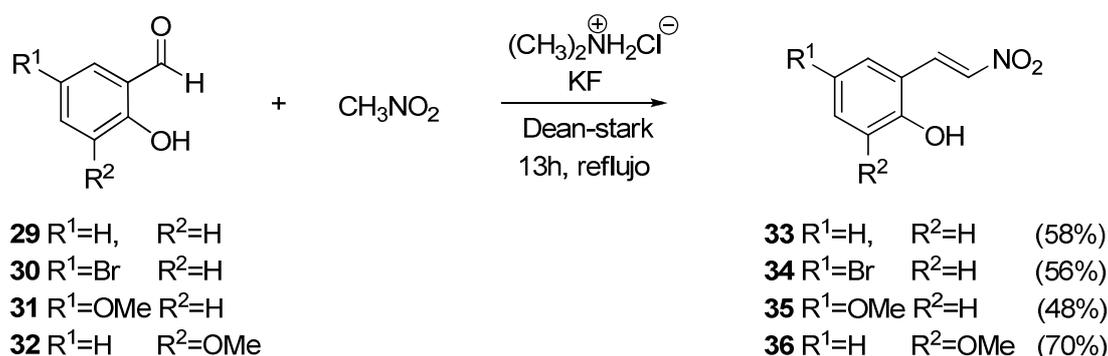

 Tabla 9. Estudio de aditivos.^a

Ent.	Aditivo/pKa ^b	t (h)	Conv (%)	Rdto (%) ^c	rd ^d	ee (%) ^e
1	-	48	50	nd	nd	nd
2	-	72	80	30	>98:2	>99
3	4Å MS(200mg/mmol)	48	60 ^f	nd	nd	nd
4	Ac. benzoico (20%)/4.19	48	85	nd	nd	nd
5		72	>99	42	>98:2	>99
6	Ac. benzoico (20%) + 4Å MS(100mg/mmol)/4.19	48	84	nd	nd	nd
7		72	>99	35	>98:2	>99
8	Ac. benzoico (20%) + 4Å MS(200mg/mmol)/4.19	48	86	nd	nd	nd
9		72	>99	40	>98:2	>99
10	Ac. <i>para</i> nitrobenzoico (20%)/3.44	48	82	nd	nd	nd
11		72	>99	41	>98:2	>99
12	Ac. <i>orto</i> cloro benzoico (20%)/2.89	72	>99	25	>98:2	>99
13	Ac. 2,4-dinitrobenzoico (20%)/1.42	48	0 ^e	nd	nd	nd
14	DABCO (20%)	72	>99 ^f	30	>98:2	>99

^aReacciones efectuadas a escala de 1 mmol en 1 mL de disolvente y con un 20 mol% de catalizador y enal (3 eq) a temperatura ambiente. ^bValores de pKa tomados de: B. G. Tehan, E. J. Lloyd, M. G. Wong, W. R. Pitt, J. G. Montana, D. T. Manallack, E. Gancia, *Quant. Struct.-Act. Relat.* **2002**, *21*, 457-472. ^cRendimientos obtenidos después de columna cromatográfica. ^dDeterminado por espectroscopía de ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^eDeterminado mediante análisis de HPLC. ^fSe detectan otros subproductos cuya naturaleza no se investigó. nd=no determinado.

2.6.2.2 Alcance de la reacción

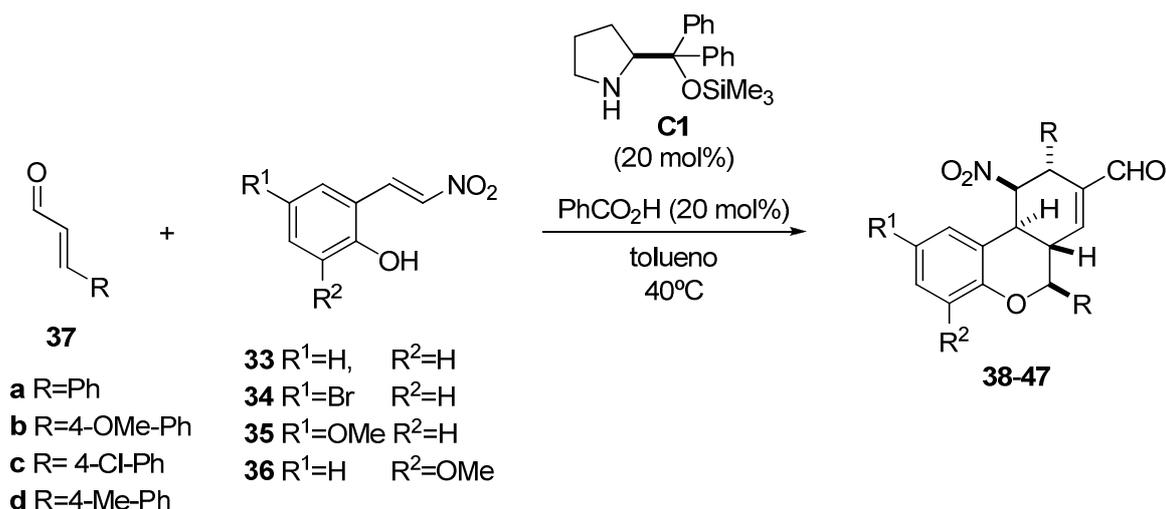
La generalidad de este proceso también fue investigada, para cuyo fin se seleccionaron enales aromáticos y nitroalquenos portadores de diferentes sustituyentes. Se utilizó el catalizador **C1**, comercial, aunque el **C4** es igualmente efectivo. Los hidroxinitroalquenos se sintetizaron siguiendo el procedimiento general mostrado en el Esquema 35 utilizando clorhidrato de dimetilamina y fluoruro potásico a reflujo.¹⁰²



Esquema 35. Esquema general de preparación de nitroalquenos.

Como se muestra en la Tabla 10, los rendimientos de los triciclos finales después de cuatro etapas son aceptables (35-60%) para todos los casos explorados. La excepción parece ser la entrada 10 con un 20% de rendimiento, probablemente debido al impedimento estérico en el nitroalqueno. Tanto la diastereo- como la enantioselectividad son elevadas en todos los casos y se mantienen independientemente de la naturaleza electrónica del sistema arílico.

¹⁰² (a) D. Dauzonne, R. Royer, *Synthesis*, **1984**, 12, 1054-1057; (b) G. B. Jones. C. J. Moody. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1989**, 2455-2462; (c) E. J. Corey. G. Smith. *Tetrahedron Letters*, **1979**, 5, 399-402.


 Tabla 10. Estudio de diferentes aldehídos y nitroalquenos.^a

Ent.	R	R ¹	R ²	Producto	Rdto (%) ^b	rd ^c	ee (%) ^d
1	Ph	H	H	38	42	> 98:2	>99
2	4-OMe-Ph	H	H	39	40	> 98:2	>99
3	4-Cl-Ph	H	H	40	41	> 98:2	>99
4	4-Me-Ph	H	H	41	50	> 98:2	>99
5	Ph	Br	H	42	40 ^e	> 98:2	>99
6	4-OMe-Ph	Br	H	43	60	> 98:2	>99
7	4-Cl-Ph	Br	H	44	35	> 98:2	>99
8	4-Me-Ph	Br	H	45	47	> 98:2	>99
9	Ph	OMe	H	46	40	> 98:2	>99
10	Ph	H	OMe	47	20	> 98:2	>99

^aReacción llevada a cabo a 40°C a escala de 1 mmol en 3 mL de tolueno con el catalizador **C1** (20 mol%), ácido benzoico (20 mol%) y enales **33-36** (3 eq). ^bRendimientos tras purificación mediante columna cromatográfica. ^cDeterminado por espectroscopía de ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^dDeterminado por HPLC. ^eDespués de calentar la mezcla de reacción a 60°C se obtiene el aducto (entrada 5) con un rendimiento del 42%.

Seguidamente se decidió explorar la eficacia de esta metodología con los 2-amino β-nitroestirenos **51** y **54**. La reacción resultó ser igual de selectiva que las anteriores, como se puede observar en la Tabla 11. Así, la reacción entre el *N*-Cbz

nitroestireno **51** con el cinamaldehído, funciona en tolueno tanto con el catalizador **C1** como con el **C4** generando el sistema tricíclico deseado con un rendimiento del 42%. Resultados algo más moderados se obtuvieron a partir del *N*-Boc nitroestireno **54**, que al reaccionar con el cinamaldehído proporcionó el producto final con rendimientos de 20-25%. Una vez más, en ambos casos se detectó nuevamente un sólo isómero.

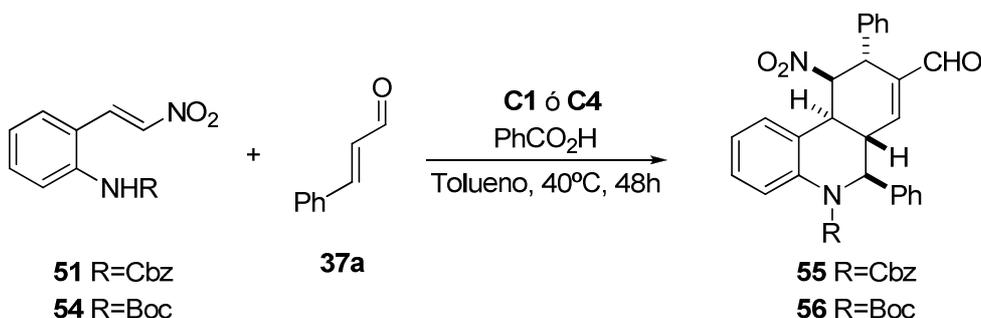


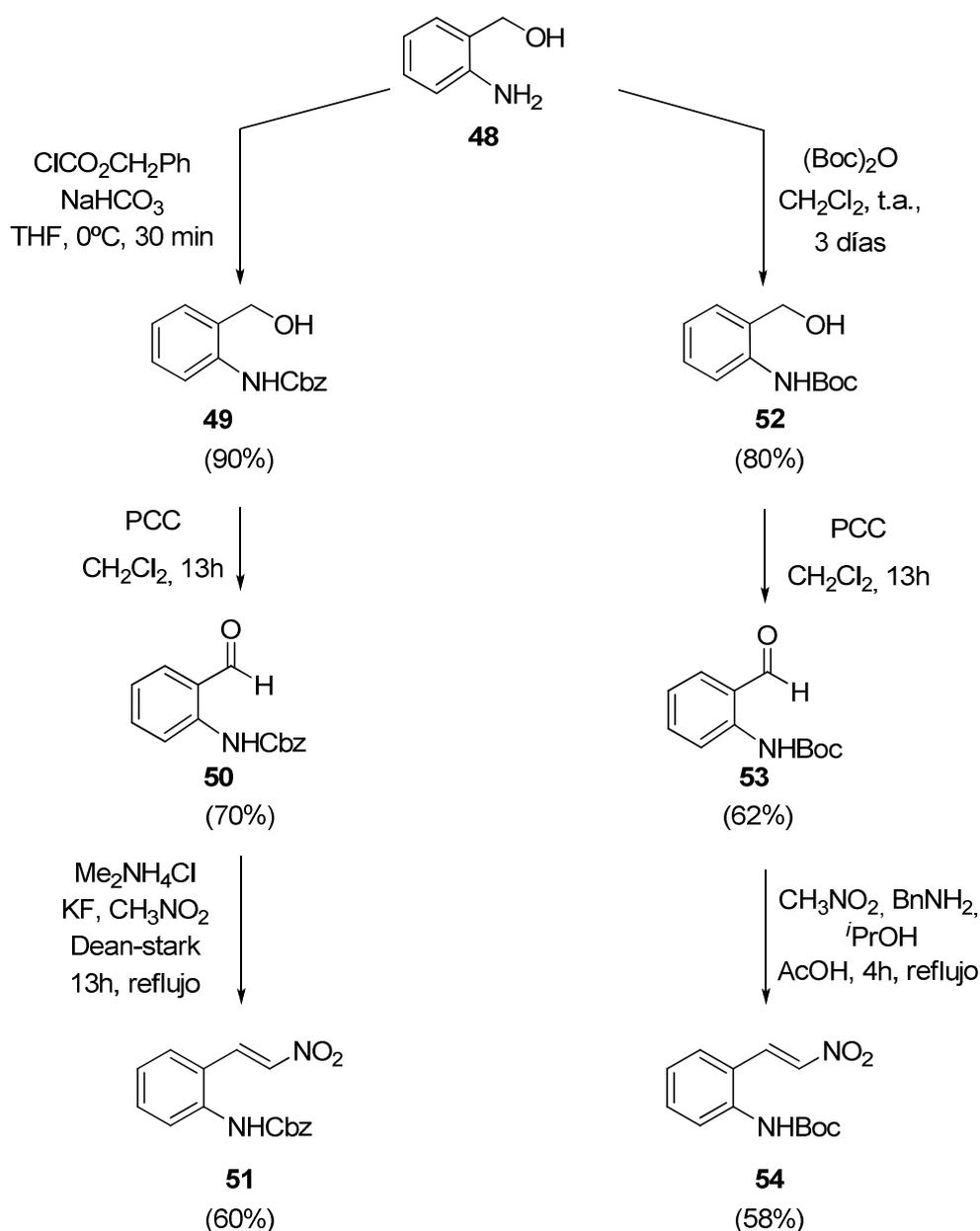
Tabla 11. Estudio de la reacción con diferentes grupos nitrogenados.^a

Ent.	Producto	Rdto (%) ^b	rd ^c	ee (%) ^d
1	55	42	> 98:2	>99
2	56	25	> 98:2	>99

^aReacciones efectuadas a escala de 1 mmol en 3 mL de tolueno, con un 20 mol% de catalizador y ácido benzoico y enal (3 eq). ^bRendimientos obtenidos después de columna cromatográfica. ^cDeterminado por espectroscopía de ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^dDeterminado por HPLC.

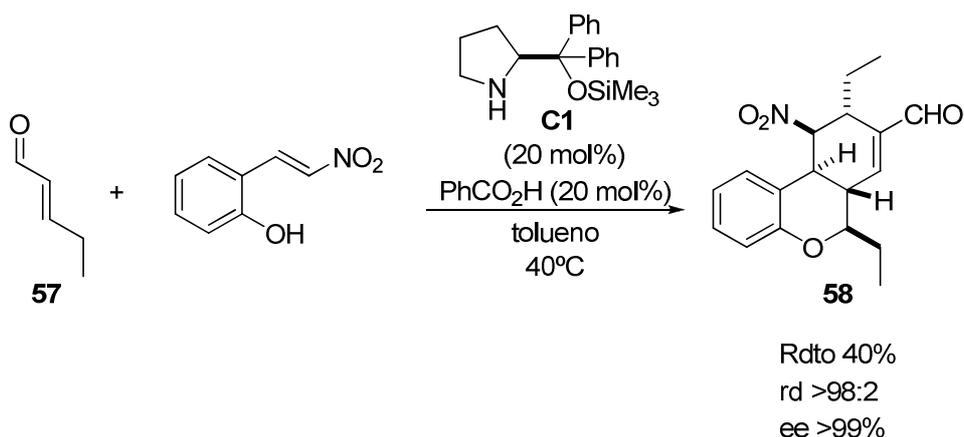
Para la síntesis tanto de *trans*-2-benciloxycarbonilamino β-nitroestireno **51** como de (*E*)-*terc*-butil 2-(2-nitrovinil)-fenilcarbamato **54**, se siguieron procedimientos descritos en la bibliografía¹⁰³ (Esquema 36).

¹⁰³ (a) G. B. Jones, C. J. Moody, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1989**, 2455-2460. Adaptado a partir de: (b) E. J. Corey, G. Smith, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 5, 399-402; (c) B. M. Nugent, A. L. Williams, E. B. Prabhakaran, J. N. Johnston, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 8877-8888.



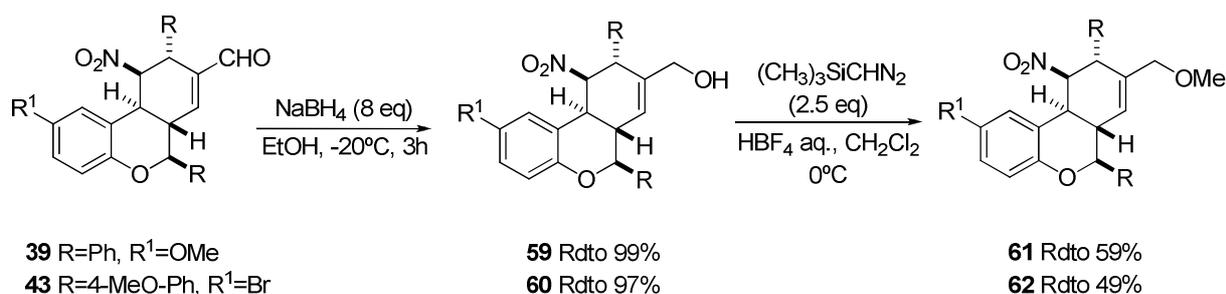
Esquema 36. Secuencia sintética seguida para la obtención de los nitroaldehídos **51** y **54**.

Una vez realizado el estudio con aldehídos aromáticos, se decidió explorar la transformación con aldehídos alifáticos. Así, se llevó a cabo la reacción entre el *trans*-2-pentenal y el *trans*-2-hidroxi- β -nitroestireno a 40°C utilizando el catalizador **C1** en tolueno y añadiendo ácido benzoico como aditivo (Esquema 37). La reacción condujo nuevamente al producto esperado con rendimientos del 40% en forma de un único isómero ($\text{rd}>98:2$; $\text{ee}>99\%$).



Esquema 37. Reacción entre el *trans*-2-pentenal y el *trans*-2-hidroxi- β -nitroestireno.

Finalmente, los aductos **39** y **43** se transformaron en **61** y **62** mediante la secuencia de reacciones mostrada en el Esquema 38.



Esquema 38. Síntesis de los triciclos **61** y **62**.

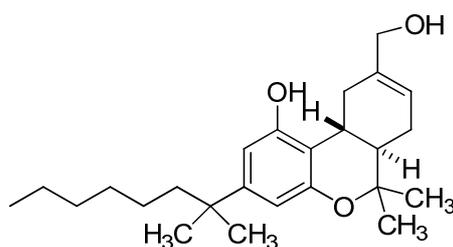
El potencial de estos triciclos **61** y **62** se está investigando como radiotrazadores PET¹⁰⁴ y SPECT¹⁰⁵ para el receptor CB1¹⁰⁶ del sistema endocanabinoide

¹⁰⁴ Se trata de una técnica no invasiva de imagen molecular, definida como Tomografía de Emisión de Positrones y que permite el estudio de imágenes moleculares mediante el uso de radiofármacos. Para más información, ver: (a) P. Liu, L. S. Lin, T. G. Hamill, J. P. Jewell, T. J. Tanza Jr, R. E. Gibson, S. M. Krause, C. Ryan, W. Eng, S. Sanabria, X. Tong, J. Wang, D. A. Levorse, K. A. Owens, T. M. Fong, C. P. Shen, J. Lao, S. Kumar, W. Yin, J. F. Payack, S. A. Springfield, R. Hargreaves, H. D. Burns, M. T. Goulet, W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.* **2007**, *26*;50(15), 3427-3430; (b) F. Yasuno, A. K. Brown, S. S. Zoghbi, J. H. Krushinski, E. Chernet, J. Tauscher, J. M. Schaus, L. A. Phebus, A. K. Chesterfield, C. C. Felder, R. L. Gladding, J. Hong, C. Halldin, V. W. Pike, R. B. Innis, *Neuropsychopharmacology*, **2008**, *33*(2), 259-269.

¹⁰⁵ Se trata de una técnica no invasiva de imagen molecular, definida como Tomografía de Emisión de Fotón Único y que permite el estudio de imágenes moleculares mediante la administración de radiofármacos. Para más información, ver: (a) S. J. Gatley, A. N. Gifford, N. D. Volkow, R. Lan, A. Makriyannis, *Eur. J. Pharmacol.* **1996**, *307*(3), 331-338; (b) R. Lan, J. Gatley, Q. Lu, P. Fan, S. R. Fernando, N. D. Volkow, R. Pertwee, A. Makriyannis, *AAPS PharmSci.* **1999**, *1*(2):E4; (c) P. Gielow, P. Klinge, W. H. Knapp, G. Berding, *Appl. Radiat. Isot.* **2006**, *64*(7), 763-768.

¹⁰⁶ El CB1 es un receptor de cannabinoides que se encuentra principalmente en el cerebro. Nuevos ligandos para estos receptores podrían presentar aplicaciones en el tratamiento del dolor, las náuseas,

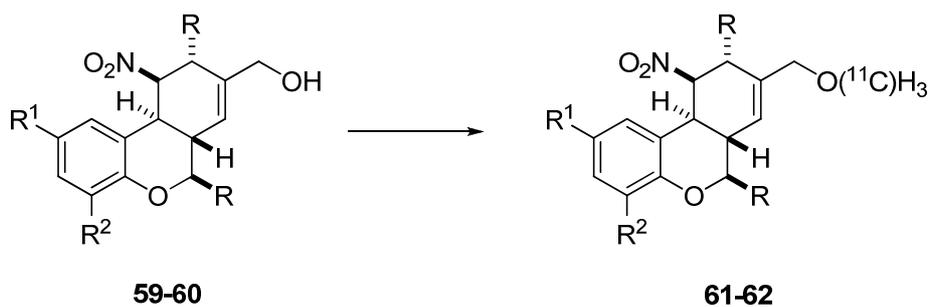
en el marco de un proyecto de investigación estratégica y desarrollo tecnológico en imagen molecular y análisis multimodal en colaboración con el grupo del Dr. J. Llop del centro tecnológico CIC biomaGUNE. El sistema endocanabinoide, integrado por ligandos lipídicos y sus receptores, desarrolla un papel importante en diversos procesos (regulación metabólica, el dolor...). Por ello se han sintetizado diferentes ligandos que interactúan con estos receptores; entre ellos destaca el agonista HU-210 (Figura 15).



(HU-210)

Figura 15

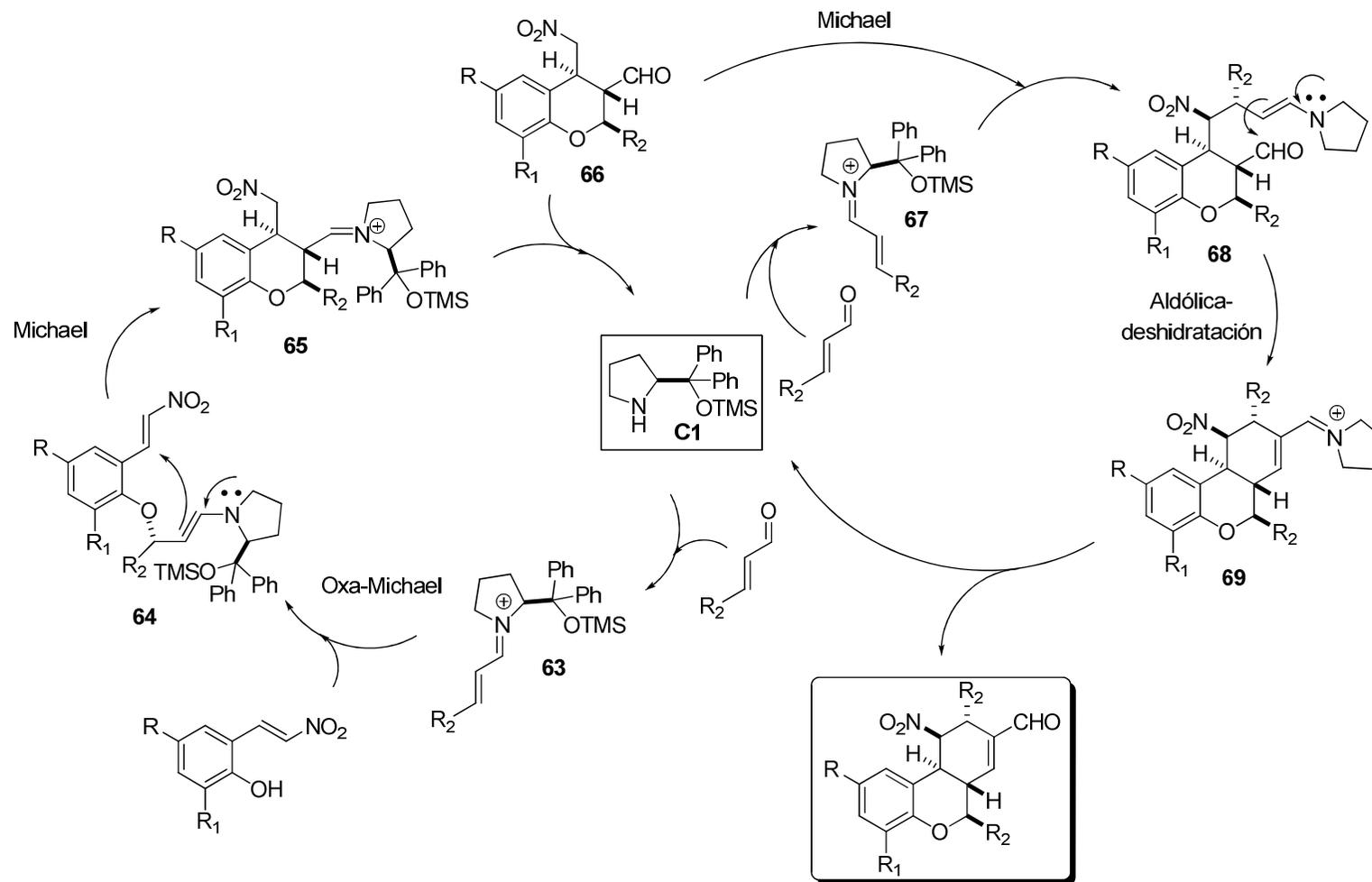
Los triciclos sintetizados en nuestro laboratorio poseen una similitud estructural con el ligando HU-210 por lo que se pensó que éstos podrían ser candidatos adecuados como radiotrazadores PET y SPECT para el sistema endocanabinoide. Para abordar estas investigaciones se requería el marcaje radioquímico de estos triciclos, de manera que una vez sintetizados los derivados **59** y **60** se enviaron al centro tecnológico CIC biomaGUNE para estudiar su marcaje radioquímico con $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ (Esquema 39). Las investigaciones están actualmente en curso.



Esquema 39. Marcaje radioquímico de los compuestos 59 y 60.

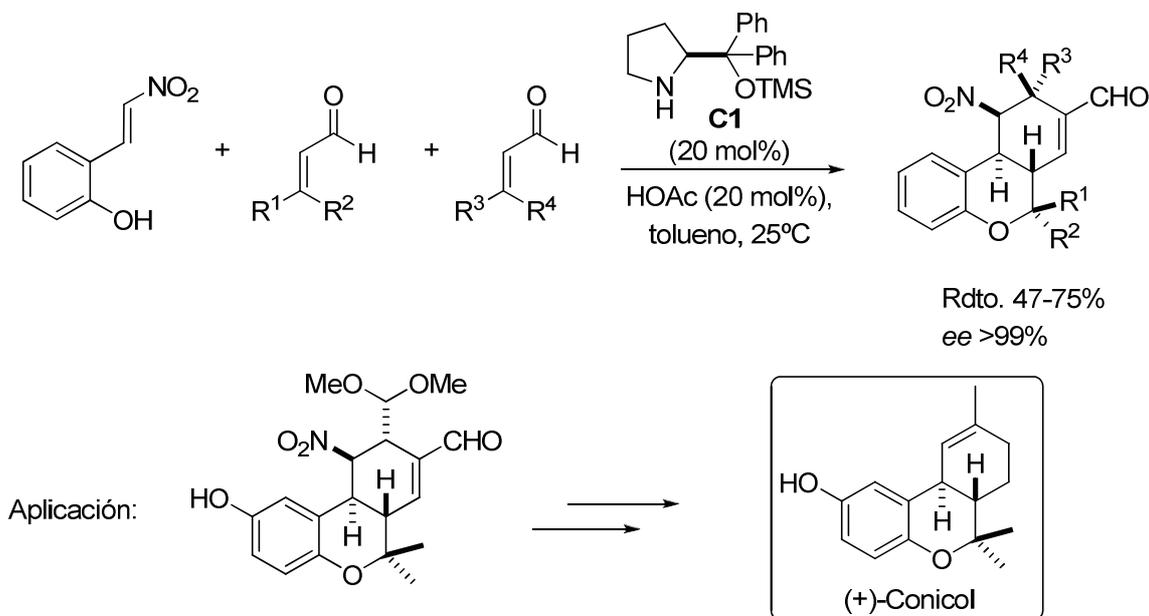
La configuración de los compuestos finales obtenidos en todas estas transformaciones se estableció mediante análisis por difracción de rayos X de un monocristal del compuesto **40**, como se ha mostrado en la página 111 y asumiendo un mecanismo de reacción uniforme para el resto de compuestos obtenidos.

La obtención del producto final, se puede justificar considerando el mecanismo de reacción mostrado en el Esquema 40: en una primera fase el grupo hidroxilo del nitroalqueno reacciona con el ión iminio **63**, formado por el catalizador **C1** y el enal, dando una reacción oxa-Michael y generando simultáneamente la enamina **64**. A continuación dicha enamina actúa como nucleófilo mediante una reacción de Michael intramolecular con el nitroalqueno formándose así el primer ciclo (**65**), que tras una hidrólisis libera el catalizador **C1** y el aducto **66**. En este punto del ciclo, entra otra molécula de aldehído que vuelve a formar otro ión iminio (**67**) con el catalizador **C1**, el cual experimenta una adición de Michael mediante el ataque del nitroalcano del aducto **66** para formar el compuesto **68**. Finalmente, una reacción aldólica seguida de deshidratación da lugar al compuesto **69**, liberándose mediante hidrólisis el catalizador y consiguiendo el producto final.



Esquema 40. Mecanismo de reacción propuesto.

Desafortunadamente, al finalizar prácticamente nuestros estudios Hong y colaboradores¹⁰⁷ publicaron un artículo sobre la misma reacción y en condiciones similares a las nuestras empleando **C1** como catalizador en combinación con ácido acético (Esquema 41).



Esquema 41. Reacción tándem mediante una secuencia oxa-Michael-Michael-Michael-aldólica. Hong, 2009.

Un año después completaron este trabajo describiendo una nueva metodología para la síntesis del producto natural (+)-Conicol partiendo de las moléculas obtenidas en la publicación anterior.¹⁰⁸ Con posterioridad, estos y otros autores han publicado ejemplos que describen la síntesis de moléculas similares a las nuestras empleando 2-hidroxinitroalquenos¹⁰⁹ u *o*-hidroxicinamaldehídos.¹¹⁰ También se ha descrito un ejemplo en el que se sintetizan tetrahydroquinolinas mediante un proceso tándem.¹¹¹

¹⁰⁷ P. Kotame, B.-Ch. Hong, J.-H. Liao, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 704-707.

¹⁰⁸ B.-C. Hong, P. Kotame, C.-W. Tsai, J.-H. Liao, *Org. Lett.* **2010**, 12, 776-779.

¹⁰⁹ (a) X. Zhang, S. Zhang, W. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1481-1484; (b) C. Liu, X. Zhang, R. Wang, W. Wang, *Org. Lett.* **2010**, 12, 4948-4951; (c) D. Lu, Y. Li, Y. Gong, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6900-6907; (d) D. Enders, C. Wang, X. Yang, G. Raabe, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2869-2874; (e) D. B. Ramachary, M. Shiva Prasad, R. Madhavachary, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 2715-2721; (f) B.-C. Hong, P. Kotame, J.-H. Liao, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 382-386. Para un ejemplo que parte de *trans*-2-hidroxib- β -nitroestireno para formar moléculas similares a las mostradas promovidas por aminas terciarias que contienen un grupo tiourea en su estructura como catalizadores, ver: (g) D. Enders, G. Urbanietz, G. Raabe, *Synthesis*, **2011**, 12, 1905-1911; (h) Z. Du, W.-Y. Siau, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6137-6141; (i) B.-C. Hong, P. Kotame, G.-H. Lee, *Org. Lett.* **2011**, 13, 5758-5761. Para un ejemplo que ocurre

vía dienamina, ver: (j) D. Enders, X. Yang, C. Wang, G. Raabe, J. Runsik, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2255-2259.

¹¹⁰ (a) L. Zu, S. Zhang, H. Xie, W. Wang, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1627-1630. Para ejemplos recientes en los que se emplean benzaldehídos 2-sustituidos, ver: (b) D.-Q. Xu, Y.-F. Wang, S.-P. Luo, S. Zhang, A. G. Zhong, H. Chen, Z.-Y. Xu, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2610-2616; (c) D. Enders, C. Wang, J. W. Bats, *Synlett*, **2009**, 1777-1780; (d) S.-P. Luo, Z.-B. Li, L.-P. Wang, Y. Guo, A.-B. Xia, D.-Q. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4539-4546; (e) Y. Lee, S. W. Seo, S.-G. Kim, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2671-2675; (f) J. Alemán, C. Alvarado, V. Marcos, A. Núñez, J. L. García Ruano, *Synthesis* **2011**, 1840-1846.

¹¹¹ (a) Y. K. Kang, S. M. Kim, D. Y. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11847-11849. Para un ejemplo de reacción tándem que conduce a la síntesis de tetrahydroquinolinas promovida por aminas terciarias que contienen un grupo tiourea en su estructura, ver: (b) Z.-X. Jia, Y.-C. Luo, P.-F. Xu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 832-835.

Capítulo 3

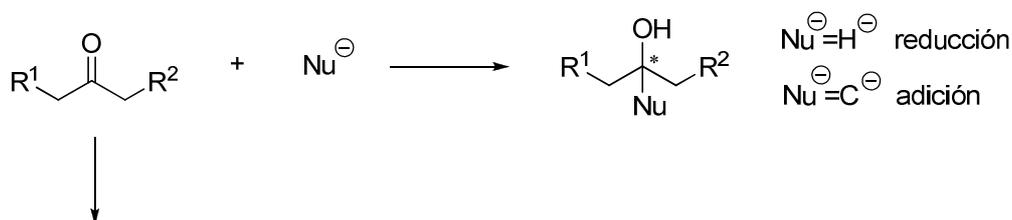
α -Alquilación de aldehídos con
2-(bromometil) acrilatos

Capítulo 3: α -Alquilación de aldehídos con 2-(bromometil) acrilatos

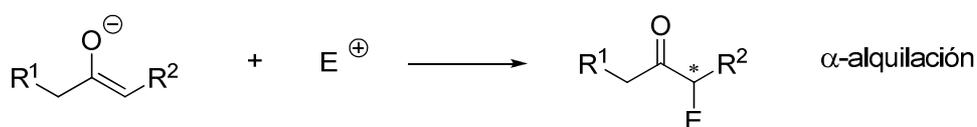
3.1 Introducción

Los compuestos carbonílicos juegan un papel importante en síntesis orgánica debido a sus múltiples aplicaciones. Entre éstas las reacciones de alquilación constituyen una de las herramientas más versátiles para la construcción de nuevas moléculas. La alquilación de compuestos carbonílicos se puede efectuar bien por medio de la adición de un nucleófilo al carbonilo, denominándose en este caso alquilación nucleofílica (Esquema 1, a) o mediante la formación de un enolato o equivalente que posteriormente reacciona con un electrófilo, recibiendo en este caso el nombre de alquilación electrofílica (Esquema 1, b).

a) Alquilación nucleofílica



b) Alquilación electrofílica



Esquema 1. Alquilaciones nucleofílica (a) y electrofílica (b) de compuestos carbonílicos.

En las últimas tres décadas, la alquilación electrofílica en posición alfa de estos compuestos con haluros de alquilo (o reactivos alquilantes equivalentes) ha sido una de las vías más populares para la formación de nuevos enlaces de manera regio- y estereoselectiva.

La manera convencional de llevar a cabo la alquilación electrofílica implica la formación de enolatos o equivalentes de los compuestos carbonílicos de partida,

utilizando bases fuertes poco nucleófilas como amidas de dialquil litio¹ (LDA, LICA, etc.) e hidruro potásico² entre otros³. Los enolatos así generados se hacen reaccionar en cantidades normalmente estequiométricas con el electrófilo adecuado⁴ (generalmente un haluro de alquilo) mediante una sustitución de tipo S_N2.^{3,5} Tal y como se puede apreciar en el Esquema 1, en estas reacciones de α-alkilación se genera un centro estereogénico, de modo que el control de la configuración del mismo es un aspecto clave a la hora de abordar estas transformaciones. Tradicionalmente las estrategias más utilizadas para este fin han consistido tanto en la utilización de sustratos de partida quirales que transfieren la información estereoquímica al producto α-alkilado como en la utilización de auxiliares quirales. En los últimos años también se han descrito algunas estrategias catalíticas que implican fundamentalmente la utilización de organocatálisis por transferencia de fase (PTC) así como la catálisis promovida por aminas secundarias. Seguidamente se exponen brevemente los procedimientos asimétricos más significativos desarrollados para este fin.

3.2 α-Alquilación asimétrica de compuestos carbonílicos inducida por el sustrato

Una de las primeras estrategias utilizadas para la α-alkilación asimétrica de compuestos carbonílicos implica la utilización de un sustrato carbonílico quiral que mediante la formación de un enolato, reacciona con un agente alkilante aquiral produciéndose así una transferencia de información estereoquímica del sustrato al producto final.⁶ En este sentido, se pueden diferenciar tres grupos dependiendo de la posición del elemento quiral en el sustrato carbonílico de partida, como son la transferencia de quiralidad intra-anular,⁷ la extra-anular⁸ y la intra-anular reforzada

¹ H. O. House, L. J. Czuba, M. Gall, G. D. Olmstead, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 2324-2336.

² C. A. Brown, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3913-3918.

³ H. O. House, *Modern Synthetic Reactions*, **1972**, 492-570, Ed. W. A. Benjamin, Inc, Menlo Park, California.

⁴ G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, *Methods of Organic Chemistry* (Houben-Weyl), *Stereoselective Synthesis*, **1996**, Vol. 2, pp 97-1015, (E 21), Thieme, Stuttgart-New York.

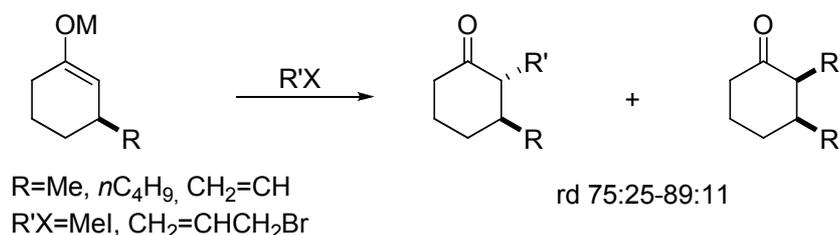
⁵ J. d'Angelo, *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 2979-2990.

⁶ G.-Q. Lin, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, **2001**, John Wiley & Sons.

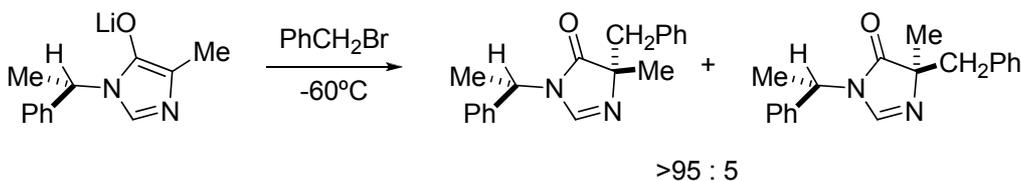
⁷ Para un ejemplo de transferencia de quiralidad intra-anular, ver: G. H. Posner, M. J. Chapdelaine, J. J. Sterling, C. E. Whitten, C. M. Lenz, *J. Org. Chem.* **1979**, *44* 3661-3665.

por quelación.⁹ En el primer caso, la unidad de quiralidad está localizada en un anillo del compuesto de partida, mientras que en el segundo está situada fuera del anillo. El último caso combina la transferencia de quiralidad intra-anular con la formación de un enolato quelatado y constituye una de las aproximaciones más efectivas para la alquilación asimétrica de compuestos carbonílicos. En el Esquema 2 se recogen algunos ejemplos representativos de estas estrategias.

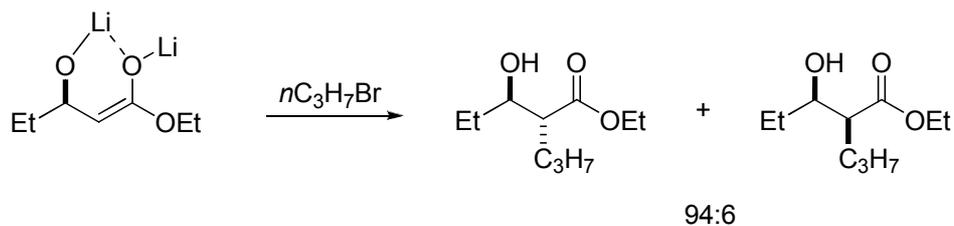
Transferencia de quiralidad intra-anular⁷



Transferencia de quiralidad extra-anular⁸



Transferencia de quiralidad intra-anular reforzada por quelación⁹



Esquema 2. α-Alquilación de compuestos carbonílicos a partir de sustratos quirales.

⁸ Para un ejemplo de transferencia de quiralidad extra-anular, ver: U. Schöllkopf, H. H. Hausberg, M. Segal, U. Reiter, I. Hoppe, W. Saenger, K. Lindner, *Liebigs Ann. Chem.* **1981**, 439-441.

⁹ Para un ejemplo de transferencia de quiralidad intra-anular reforzada por quelación, ver: G. A. Kraus, M. J. Taschner, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4575-4578.

3.3 α -Alquilación asimétrica de compuestos carbonílicos mediante el empleo de auxiliares quirales

Otra de las estrategias utilizadas en la α -alquilación asimétrica de compuestos carbonílicos es aquella que hace uso de auxiliares quirales. Los auxiliares quirales¹⁰ han sido ampliamente utilizados y estudiados en diferentes reacciones asimétricas incluyendo la α -alquilación de compuestos carbonílicos.¹¹ A lo largo de estos años se han desarrollado numerosos auxiliares para esta transformación, siendo algunos de los más representativos los de tipo prolinol¹² utilizados en sistemas tipo amida, oxazolidinonas en sistemas tipo imidas,¹³ derivados de α -aminoácidos en sistemas tipo imina quiral,¹⁴ hidracinas en sistemas tipo hidrazonas,¹⁵ aminoalcoholes en sistemas tipo oxazolininas,¹⁶ sultamas¹⁷ en sistemas acilsultama, pseudoefedrininas¹⁸ en sistemas

¹⁰ Para más información sobre auxiliares quirales ver: (a) J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, **1995**, Willey, New York; (b) G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, *Houben-Weyl Methods in Organic Chemistry, Stereoselective Synthesis*, **1995**, Thieme-Verlag, Stuttgart, Alemania; (c) G. Roos, *Compendium of Chiral Auxiliary Applications*, **2002**, Academic Press, New York; (d) L. A. Paquette, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis*, **2003**, Willey, New York; (e) Y. Gnass, F. Glorius, *Synthesis* **2006**, *12*, 1899–1930; (f) D. A. Evans, G. Helmchen, M. Rueping, *Asymmetric Synthesis—The Essentials. Part I. Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis*, **2007**, Wiley-VCH, Weinheim–Alemania. Para una revisión específica sobre reacciones en las que intervienen enolatos con auxiliares quirales, ver: (g) P. Arya, H. Qin, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 917–947.

¹¹ Para una revisión sobre alquilaciones de compuestos carbonílicos con auxiliares quirales y métodos catalíticos y enantioselectivos, ver: J. Prakash Das, I. Marek, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4593–4623.

¹² Para una revisión, ver: (a) D. A. Evans, *Aldrichimica Acta*, **1982**, *15*, 23–32. Para ejemplos concretos, ver: (b) D. A. Evans, J. M. Takacs, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4233–4236; (c) Y. Kawanami, Y. Ito, T. Kitagawa, Y. Taniguchi, T. Katsuki, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 857–860; (d) D. A. Evans, R. L. Dow, T. L. Shih, J. M. Takacs, R. Zahler, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5290–5313.

¹³ (a) D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739; (b) D. J. Ager, I. Prakash, D. R. Schaad, *Aldrichimica Acta*, **1997**, *30*, 3–12; (c) J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325–335. Para una revisión sobre métodos de síntesis de oxazolidinonas, ver: (d) G. Zappia, E. Gacs-Baitz, G. Delle Monache, D. Misiti, L. Bevola, B. Botta, *Current Organic Synthesis*, **2007**, *4*, 81–135.

¹⁴ A. I. Meyers, D. R. Williams, M. Druelinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3032–3033.

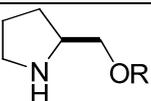
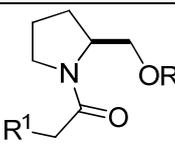
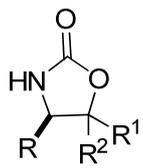
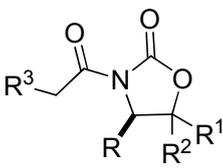
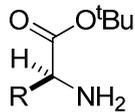
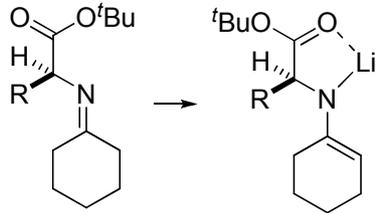
¹⁵ Para una revisión sobre auxiliares tipo hidracina, ver: (a) A. Job, C. F. Janeck, W. Bettray, R. Peters, D. Enders, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2253–2329. Para aplicaciones de esta metodología, ver: (b) D. Enders, C. F. Janeck, G. Raabe, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3337–3345. Para un trabajo de cálculos computacionales sobre α -alquilación de hidrazonas quirales, ver: (c) E. H. Krenske, K. N. Houk, D. Lim, S. E. Wengryniuk, D. M. Coltart, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8578–8584.

¹⁶ Para revisiones sobre oxazolininas, ver: (a) J. A. Frump, *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 483–505; (b) T. G. Gant, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2297–2360; (c) A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6137–6151. Para un ejemplo, ver: (d) A. I. Meyers, E. D. Mihelich, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1186–1187.

¹⁷ Para revisiones sobre sultamas, ver: (a) W. Oppolzer, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 1969–2004; (b) W. Oppolzer, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 1241–1250. Para ejemplos concretos, ver: (c) W. Oppolzer, C. Chapuis, G. Bernardinelli, *Helv. Chim. Acta*, **1984**, *67*, 1397–1401; (d) W. Oppolzer, R. Moretti, S. Thomi, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5603–5606.

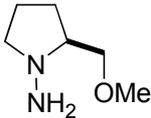
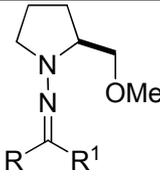
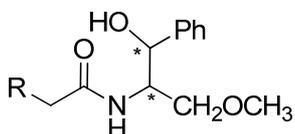
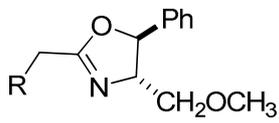
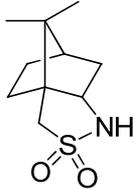
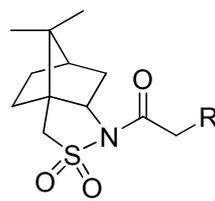
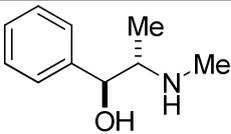
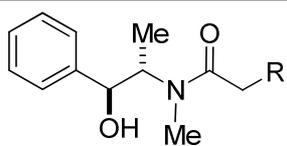
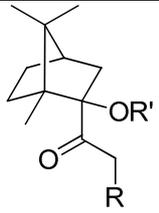
tipo amida y el alcanfor en sistemas tipo α -sililoxi y α -oxicetonas¹⁹ (Tabla 1). En todos estos casos el auxiliar se une al sustrato (generalmente un ácido carboxílico o derivado) generando sistemas con unas funcionalidades adecuadas que permiten la transferencia de información estereoquímica del auxiliar, reforzada mediante la formación de enolatos quelatados. Los aductos de alquilación resultantes pueden ser tratados bajo diferentes condiciones de reacción para generar compuestos carbonílicos α -alquilados con distintas funcionalidades dependiendo del tratamiento químico y con liberación simultánea del auxiliar quiral, que puede ser reutilizado. Sin embargo, una limitación común a todos estos procedimientos radica en el requerimiento de dos etapas adicionales, que incluyen el anclaje y posterior escisión del auxiliar además de la necesidad de utilizar cantidades estequiométricas del mismo.

Tabla 1. Auxiliares quirales representativos utilizados en la α -alquilación de compuestos carbonílicos.

Tipo de auxiliar	Sistemas formados	Productos α -alquilados obtenidos
 <p>R=H, Me, Et, CH₂OCH₃</p> <p>Prolinolos Evans¹²</p>	 <p>Amidas</p>	- Ácidos carboxílicos
 <p>R=<i>i</i>Pr, Ph R¹=R²=H, Ph</p> <p>Oxazolidinonas Evans¹³</p>	 <p>Imidas</p>	- Ácidos carboxílicos - Alcoholes - Aldehídos - Ésteres
 <p>R=<i>i</i>C₃H₇, <i>t</i>C₄H₉</p> <p>Derivados de α-aminoácidos Meyers¹⁴</p>	 <p>Imina Metaloenamina</p>	- Aldehídos - Cetonas

¹⁸ (a) A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopcky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496-6511. Para aplicaciones de este método, ver: (b) D. A. Kummer, W. J. Chain, M. R. Morales, O. Quiroga, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13231-13233.

¹⁹ C. Palomo, M. Oiarbide, A. Mielgo, A. González, J. M. García, C. Landa, A. Lecumberri, A. Linden, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3249-3252.

 <p>Hidracinas (SAMP) Enders¹⁵</p>	 <p>Hidrazonas</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Cetonas - Aldehídos - β-cetoésteres -Alcoholes
 <p>Meyers¹⁶</p>	 <p>Oxazolidinas</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ácidos carboxílicos - Alcoholes - Lactonas
 <p>Sultamas Oppolzer¹⁷</p>	 <p>Acilsultamas</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ácidos carboxílicos - Alcoholes
 <p>Pseudoefedrinas Myers¹⁸</p>	 <p>Amidas</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ácidos carboxílicos - Aldehídos - Alcoholes
 <p>Alcanfor Palomo¹⁹</p>	 <p>α-sililoxi y α-oxicetonas</p> <p>R=Me, Et, Pr, CH₂=CHCH₂, PhCH₂, n-hexil R'=H, SiMe₃</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ácidos carboxílicos - Cetonas

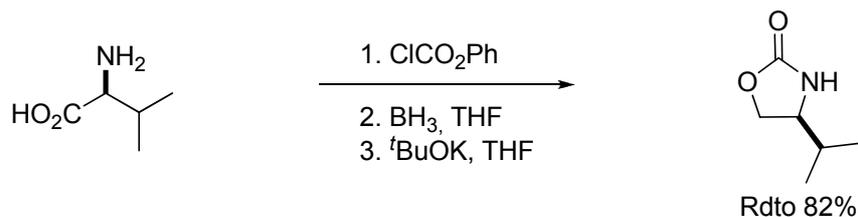
Las denominadas oxazolidinonas de Evans han resultado ser auxiliares quirales muy efectivos en reacciones de alquilación asimétricas¹³ y condensaciones aldólicas²⁰ y han sido ampliamente utilizadas en las síntesis de una gran variedad de sustancias. La síntesis de estas oxazolidinonas es muy sencilla y parte de los correspondientes aminoalcoholes que son a su vez accesibles a partir de los aminoácidos naturales. El Esquema 3 recoge un ejemplo de alquilación que emplea la oxazolidinona derivada de la *L*-valina. El procedimiento más directo de preparación de estas oxazolidinonas

²⁰ D. A. Evans, J. Bartroli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129.

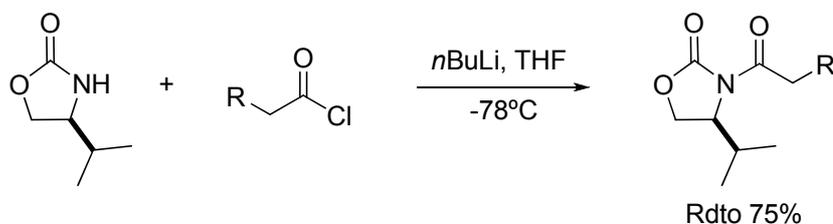
implica la reducción del aminoácido al aminoalcohol y posterior tratamiento con carbonato de di-*terc*-butilo y DMAP. Los primeros ensayos utilizando este protocolo con la valina demostraron que los rendimientos eran moderados debido a la solubilidad del valinol en agua. Por ello, con posterioridad se desarrolló una síntesis más eficiente que implica la benzoilación del aminoácido previa a la reducción y que permite la obtención de la oxazolidinona con buenos rendimientos (Esquema 3, apartado a). El posterior acoplamiento de las oxazolidinonas con el compuesto carbonílico activado en forma de cloruro de ácido, forma el sistema imídico correspondiente en presencia de butil litio (Esquema 3, apartado b). La formación del enolato de la imida con LDA permite una coordinación del átomo de Li con los dos átomos de oxígeno presentes en la molécula, de manera que la reacción con el haluro de alquilo estará condicionada por la orientación del grupo en α al nitrógeno presente en el auxiliar quiral, que es el que genera la discriminación diastereofacial permitiendo obtener el compuesto final con excelentes relaciones diastereoméricas. Finalmente, se produce la escisión del auxiliar quiral, que dependiendo del método utilizado, conduce a diferentes productos alquilados, como ésteres o alcoholes con la recuperación simultánea de la oxazolidinona de partida (Esquema 3, apartado c).

A pesar del gran atractivo y éxito de esta estrategia, una de sus limitaciones radica en que sólo es eficiente con haluros de alquilo reactivos ya que los enolatos generados a partir de las imidas son relativamente poco nucleofílicos y en la reacción con haluros de alquilo poco reactivos conducen a los aductos de alquilación con rendimientos bajos o moderados (30-50%).^{13a}

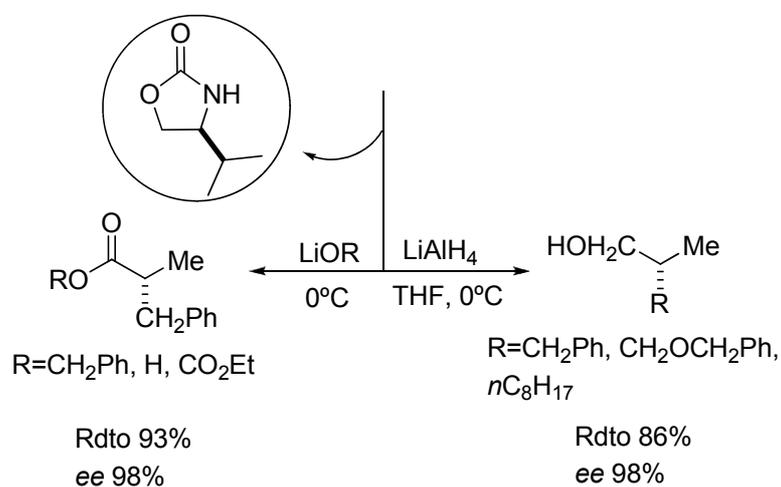
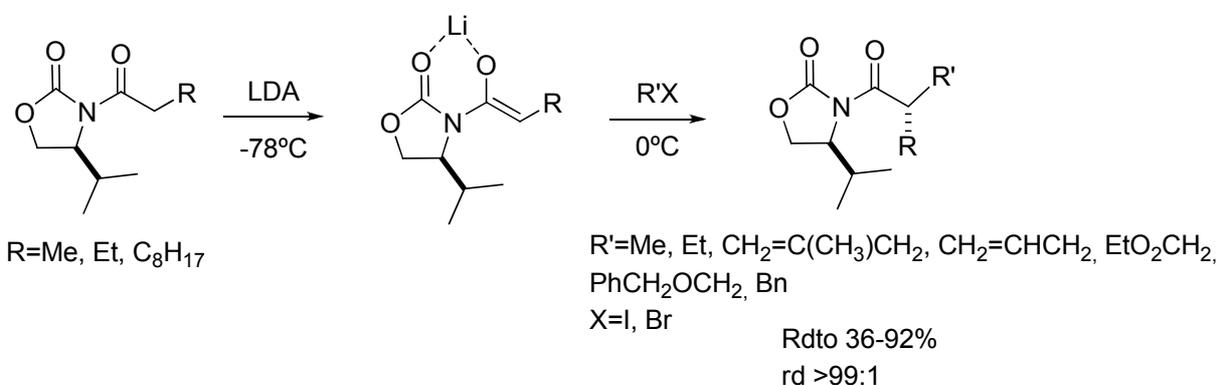
a) Preparación del auxiliar:



b) Preparación de la imida:



c) Reacción de alquilación y escisión del auxiliar:

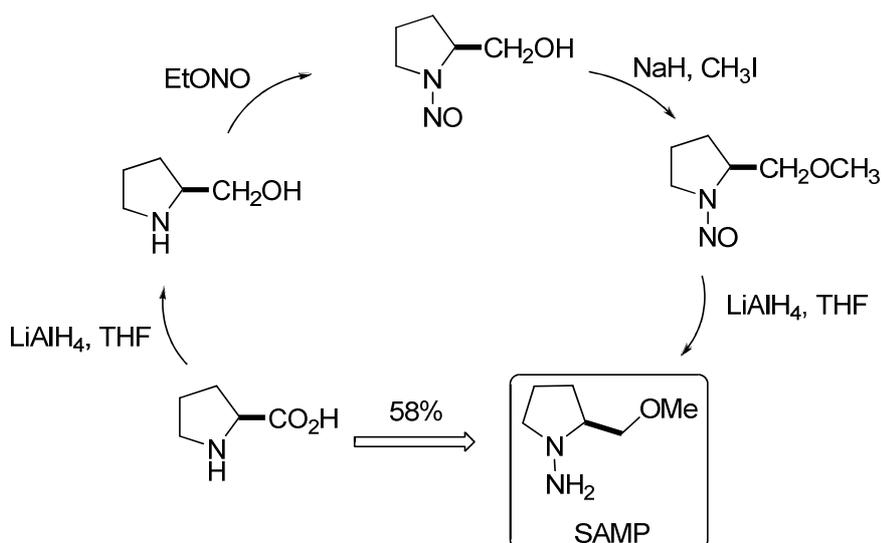


Esquema 3. Reacciones de alquilación con oxazolidinonas de Evans como auxiliares. Evans, 1982.

El grupo de Enders ha descrito otra familia de auxiliares quirales para la α -alquilación de cetonas y aldehídos formada por las hidracinas quirales SAMP ((*S*)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina) y RAMP (el enantiómero (*R*)).¹⁵ Las hidracinas SAMP y

RAMP se pueden preparar en gran escala a partir de la *L*-prolina²¹ y el ácido (*R*)-glutámico²² respectivamente. El Esquema 4 muestra la preparación de la hidracina SAMP y su aplicación en la α -alquilación de cetonas. Las SAMP-hidrazonas de los aldehídos se obtienen con buenos rendimientos haciendo reaccionar el aldehído con el auxiliar en disolventes a 0°C (Esquema 4, apartado b). En el caso de las cetonas, sin embargo, se requieren temperaturas de reacción superiores (80°C). Las hidrazonas resultantes son metaladas para generar equivalentes de enolatos que reaccionan posteriormente con el haluro de alquilo. El modelo propuesto para la explicación de la estereoquímica de la reacción de alquilación de estos derivados muestra que la posición del anillo del auxiliar impide que el haluro de alquilo se acerque por la cara *Si* de la hidrazona metalada induciendo así su entrada por la cara *Re* (Esquema 4, apartado d). Esto conduce a la formación del aducto final diastereoméricamente enriquecido. La escisión final del auxiliar puede efectuarse por tratamiento con ozono o mediante hidrólisis ácida. Aunque esta última es más suave conduce a rendimientos menores; mientras que el método del ozono, aunque transcurre con mejores rendimientos, no es aplicable a moléculas portadoras de grupos susceptibles de ser oxidados.

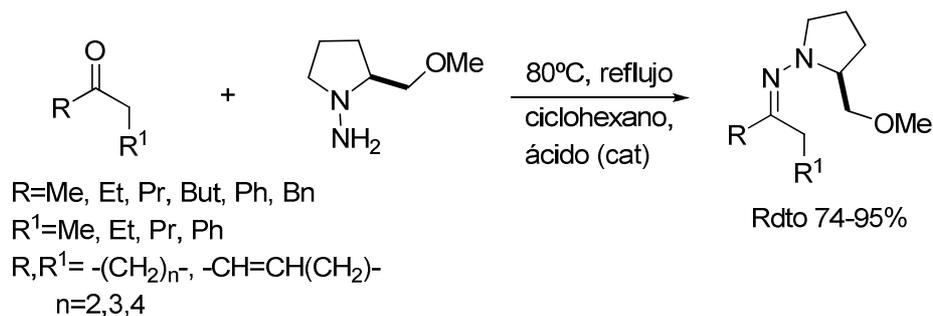
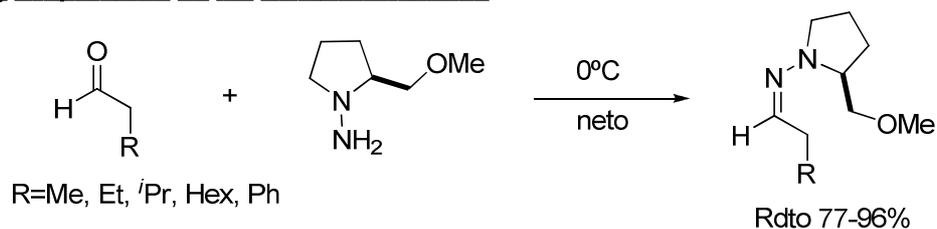
a) Preparación del auxiliar:



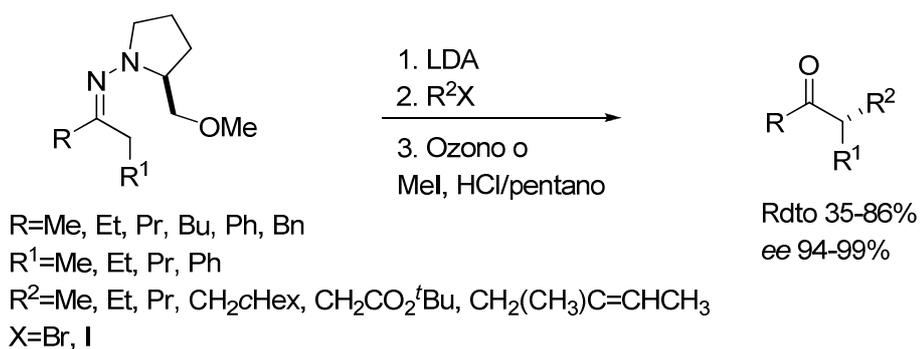
²¹ D. Enders, H. Eichenauer, *Chem. Ber.* **1979**, *112*, 2933-2960.

²² D. Enders, H. Eichenauer, R. Pieter, *Ibid.* **1979**, *112*, 3703-3705.

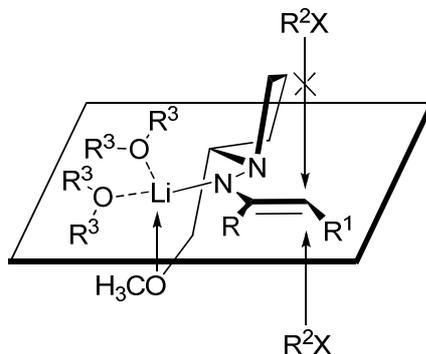
b) Preparación de las SAMP-hidrazonas



c) Alquilación de las hidrazonas y escisión del auxiliar

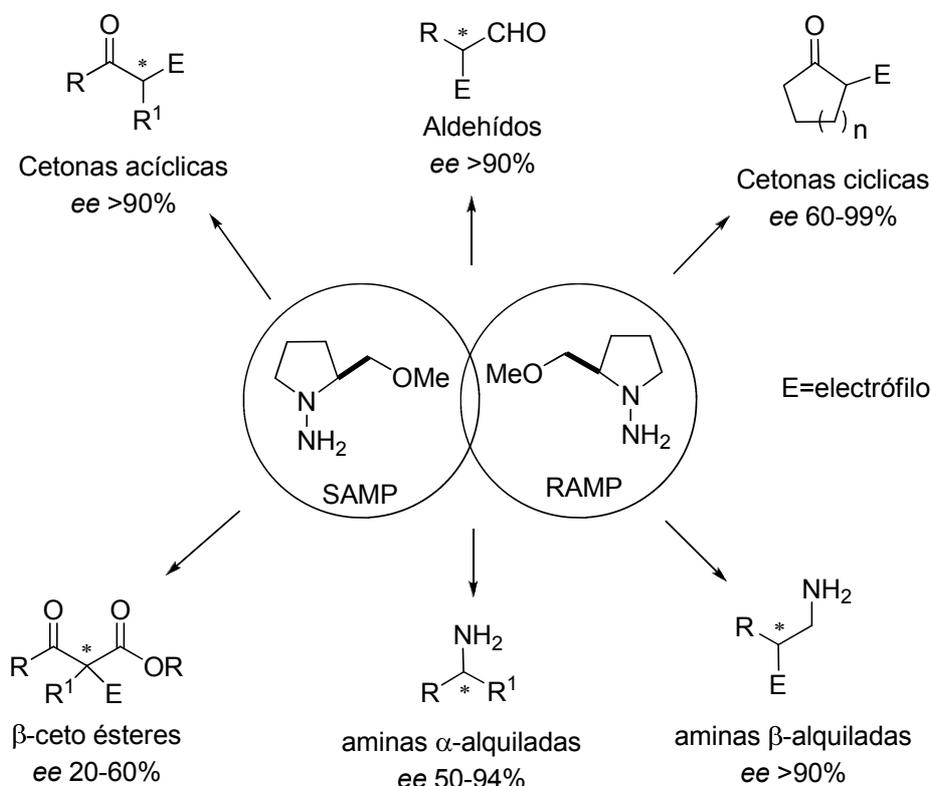


d) Modelo para el control de la estereoquímica



Esquema 4. α-Alquilación de cetonas utilizando SAMP-hidrazonas. Enders, 2000.

En el Esquema 5 se muestra la variedad de productos que pueden ser preparados a partir de este procedimiento.

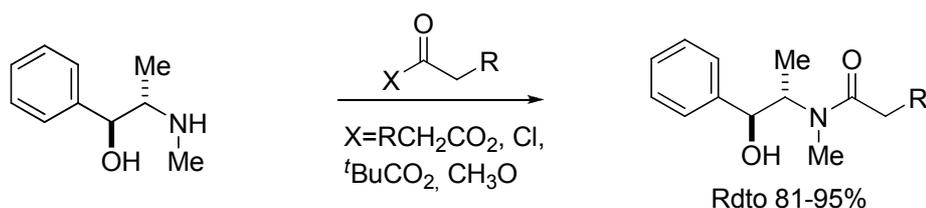


Esquema 5. Diferentes reacciones asimétricas que se pueden llevar a cabo mediante el empleo de los auxiliares SAMP y RAMP.

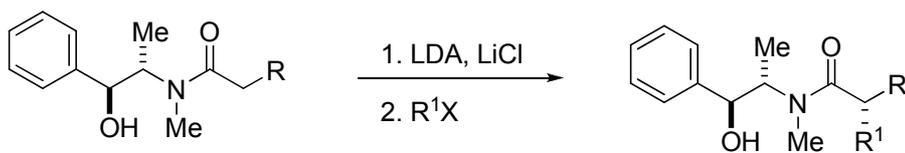
De manera análoga, Myers¹⁸ y colaboradores han descrito el empleo de pseudoefedrinas para inducir quiralidad en sistemas tipo amida mediante una reacción de alquilación altamente diastereoselectiva en la que se obtienen aldehídos, cetonas, alcoholes y ácidos carboxílicos α -alquilados (Esquema 6).²³ Para explicar el resultado estereoquímico de la reacción de alquilación los autores proponen que el disolvente se coordina con el alcóxido de litio, bloqueando la cara *Re* del enolato e induciendo el ataque del haluro de alquilo por la cara *Sí*. Finalmente, se produce la escisión del auxiliar quiral para generar aldehídos, alcoholes, cetonas o ácidos carboxílicos en función de las condiciones de reacción. Al igual que ocurría con las oxazolidinonas de Evans, estos sistemas son únicamente efectivos con haluros de alquilo reactivos y primarios.

²³ A. G. Myers, B. H. Yang, H. Chen, L. McKinstry, D. J. Kopecky, J. L. Gleason, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6496-6511.

a) Preparación de las amidas:

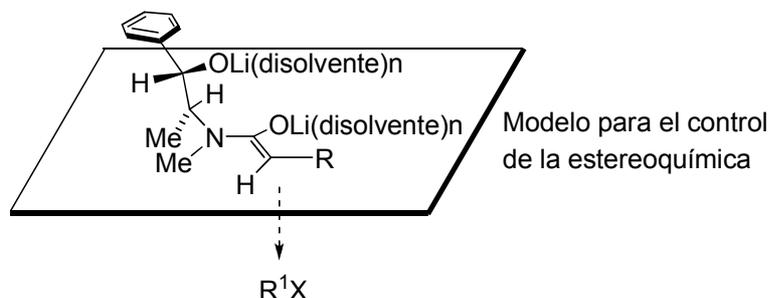


b) α -alquilación de las amidas:

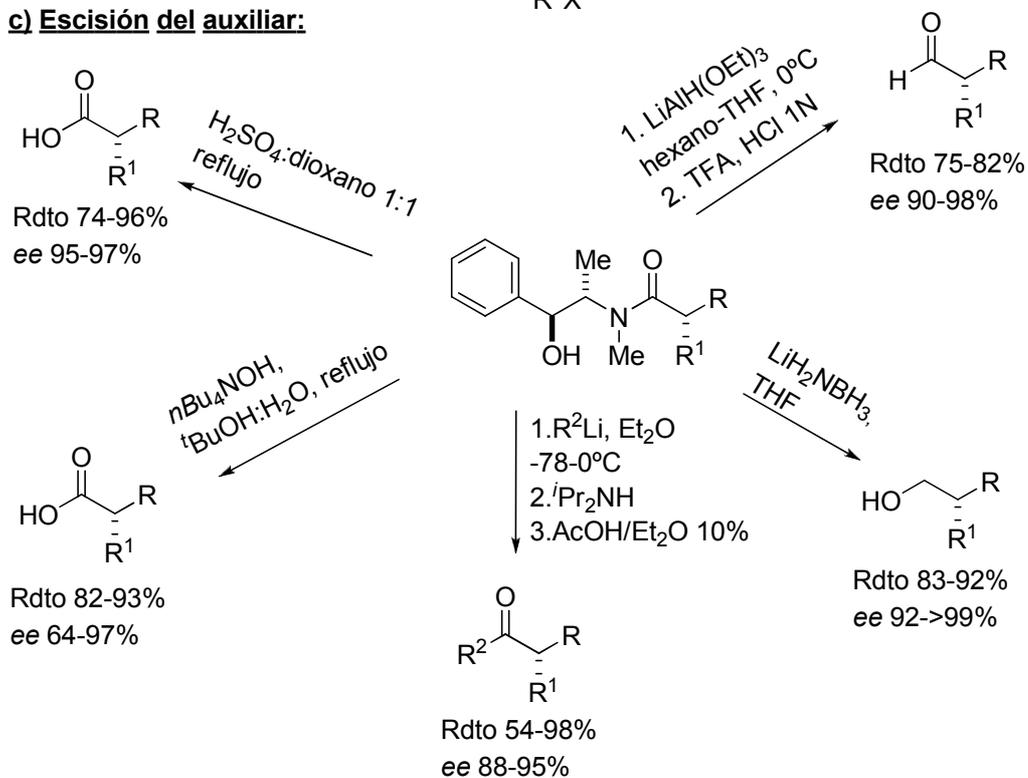


R=alif., Ar
 R¹= Me, Et, nBu, CH₂CHCH₂,
 C₆H₅(CH₂)₂, Bn
 X=Br, I

Rdto 85%
 rd 95:5-99:1



c) Escisión del auxiliar:



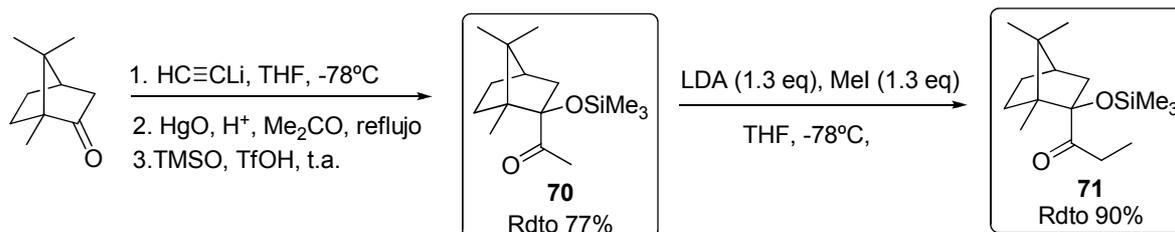
Esquema 6. Reacciones de α -alquilación de compuestos carbonílicos mediante pseudoefedrina. Myers, 1997.

Otro ejemplo de α -alquilación asimétrica de compuestos carbonílicos utilizando auxiliares quirales ha sido descrito por nuestro grupo y permite la obtención de ácidos carboxílicos, aldehídos y cetonas α -alquiladas, mediante la utilización de α -sililoxicetonas obtenidas a partir del alcanfor. En nuestro grupo ya se había demostrado previamente la eficiencia de estas oxiconas, más concretamente de **70** y **71** en transformaciones como la reacción aldólica del acetato²⁴ y la reacción de Mannich²⁵ (Esquema 7). La α -sililoxicetona **70** se prepara fácilmente a partir del alcanfor, utilizando acetiluro de litio. La hidratación del alquilil derivado resultante conduce a la α -sililoximetilcetona con rendimientos del 77 % (Esquema 7, a). El tratamiento de esta con LDA y yoduro de metilo a -78°C genera **71** con un 90% de rendimiento. El control de la estereoquímica de las reacciones aldólica y de Mannich de estas cetonas podría explicarse a través del modelo de quelato lítico **72** en el que el esqueleto del alcanfor protege la cara delantera del enolato mientras que el sustituyente R^1 del aldehído (o imina) ocupa una posición pseudoecuatorial (Esquema 7, apartado b). Los aductos correspondientes a estas reacciones se obtienen con buen rendimiento y excelente relación diastereomérica. A partir de un aducto de reacción común (**73**) y dependiendo de las condiciones de reacción utilizadas los aductos pueden obtenerse en forma de ácidos carboxílicos, aldehídos o cetonas, con recuperación simultánea del auxiliar quiral (alcanfor).

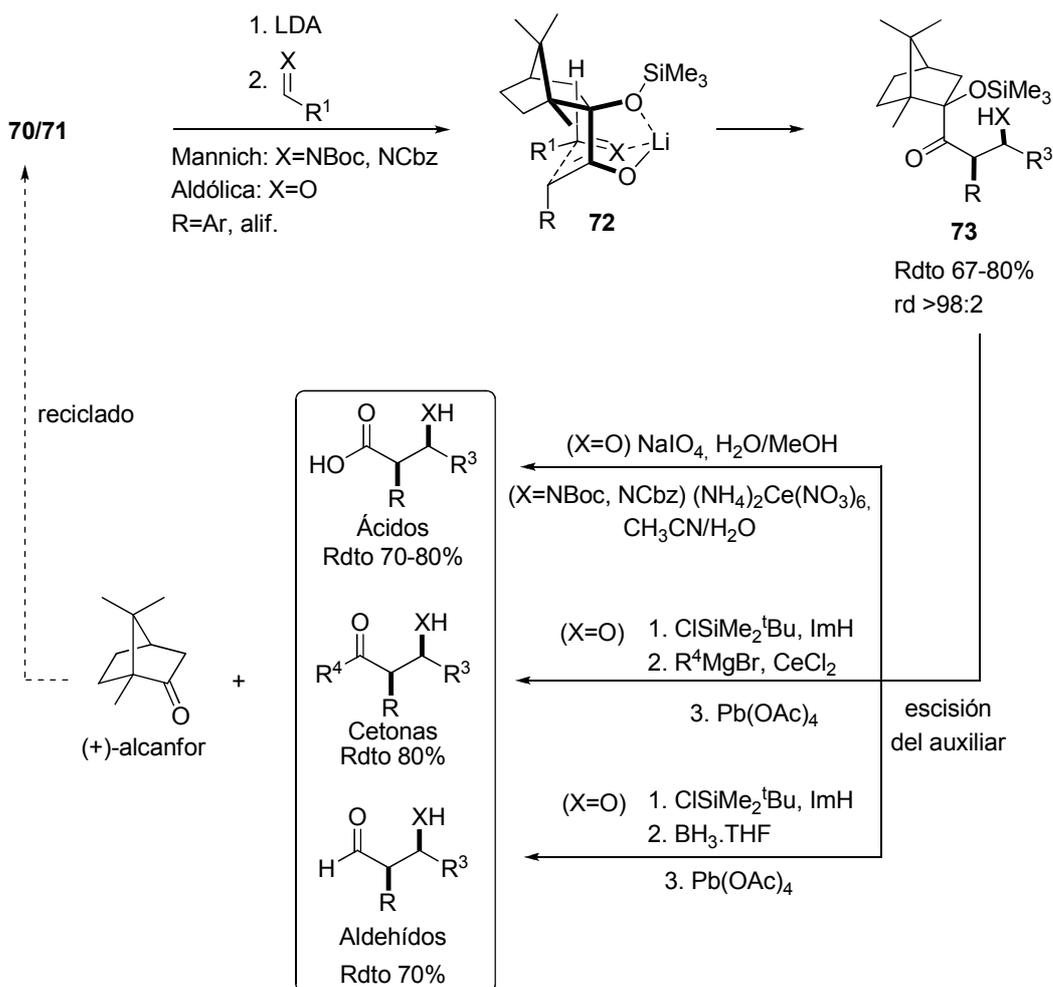
²⁴ (a) C. Palomo, A. González, J. M. García, C. Landa, M. Oiarbide, S. Rodríguez, A. Linden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 180-182; (b) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. Aizpurua, A. González, J. M. García, C. Landa, I. Odriozola, A. Linden, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8193-8200; (c) C. Palomo, M. Oiarbide, E. Gómez-Bengoa, A. Mielgo, M. C. González-Rego, J. M. García, A. González, J. M. Odriozola, P. Bañuelos, A. Linden, *Arkivoc*, **2005**, *vi*, 377-392.

²⁵ C. Palomo, M. Oiarbide, M. C. González-Rego, A. K. Sharma, J. M. García, A. González, C. Landa, A. Linden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1063-1065.

a) Síntesis de las α -sililoxicetonas 70 y 71



b) Reacciones aldólica y de Mannich y posterior escisión del auxiliar

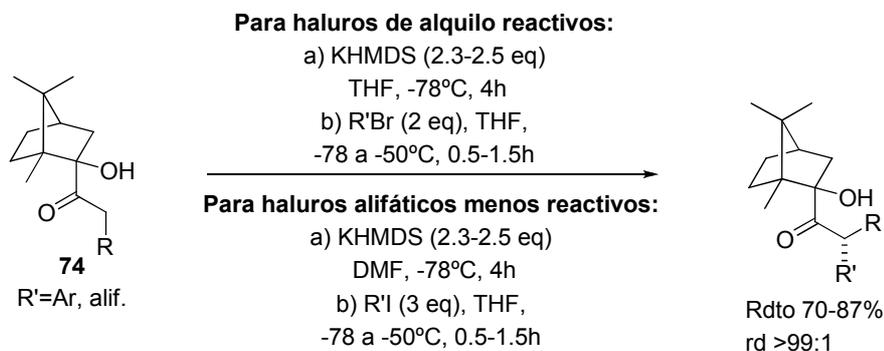


Esquema 7. Reacciones aldólica y de Mannich empleando α -sililoxicetonas derivadas del alcanfor. Palomo, 1998-2000.

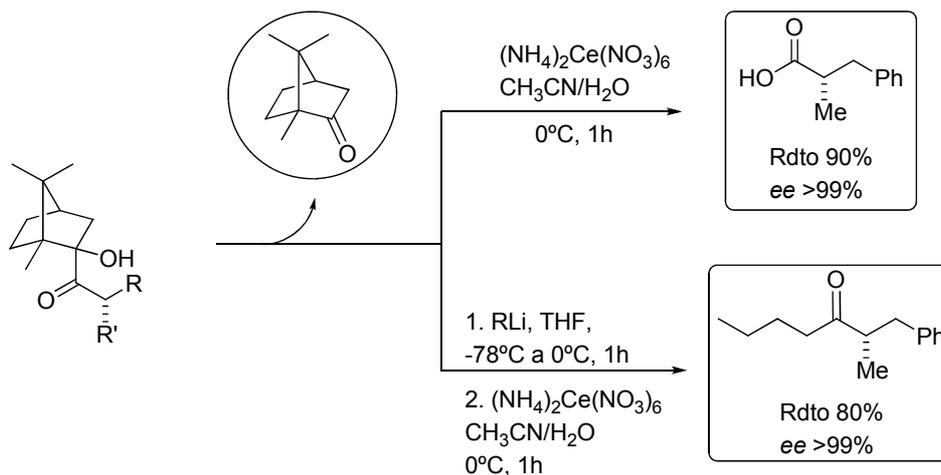
Posteriormente el grupo extendió esta metodología a reacciones de α -alquilación¹⁹ (Esquema 8). Esta estrategia es eficaz tanto para haluros de alquilo activos como para otros menos reactivos, de manera que permite el acceso a un amplio rango de productos alquilados. Al igual que ocurría en las reacciones aldólica y de Mannich una vez realizada la alquilación, la posterior escisión del auxiliar

empleando diferentes condiciones de reacción permite la recuperación del alcanfor y la obtención de cetonas y ácidos carboxílicos α-alquilados con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (Esquema 8, apartado b).²⁶

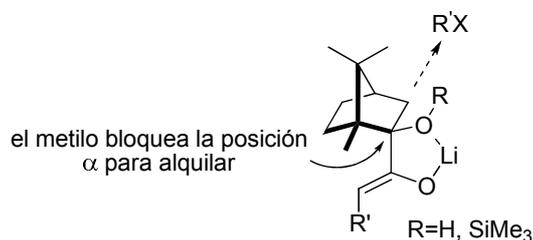
a) α-alquilación a partir de las α-hidroxicetonas 74



b) Escisión del auxiliar



c) Modelo de control de la estereoselectividad



Esquema 8. α-Alquilación de α-hidroxicetonas derivadas del alcanfor. Palomo, 2001.

²⁶ Este tipo de sistemas también se han aplicado con éxito en otro tipo de reacciones de formación de enlaces carbono-carbono tales como adiciones conjugadas, Darzens, cicloadiciones 1,3 dipolares, Diels-Alder o alquilaciones Friedel-Crafts. Para una revisión reciente, ver: C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4150-5164.

El elevado conocimiento que hoy en día se tiene de los auxiliares quirales, les confiere una buena fiabilidad y capacidad de predicción a la hora de obtener compuestos enantioméricamente puros de forma rápida y eficaz. Los ejemplos anteriores demuestran que el empleo de auxiliares quirales en reacciones de α -alquilación de compuestos carbonílicos permite el acceso a una gran variedad de compuestos α -alquilados que comprenden tanto ácidos carboxílicos, como aldehídos y cetonas con una elevada eficiencia química y estereoquímica. Sin embargo en líneas generales se puede afirmar que las principales limitaciones de estos procedimientos radican en la falta de generalidad en cuanto a la naturaleza del haluro, así como en las condiciones requeridas para la escisión del auxiliar una vez efectuada la alquilación, que no siempre son compatibles con otros grupos funcionales presentes en las moléculas.

Por otro lado, una limitación común tanto a las reacciones asimétricas inducidas por el sustrato como a los procedimientos que utilizan auxiliares quirales es la necesidad de emplear cantidades estequiométricas de un producto quiral. En el caso de los auxiliares, tal y como se ha indicado con anterioridad, se requieren además dos etapas adicionales: una de anclaje del auxiliar y otra de escisión del mismo.

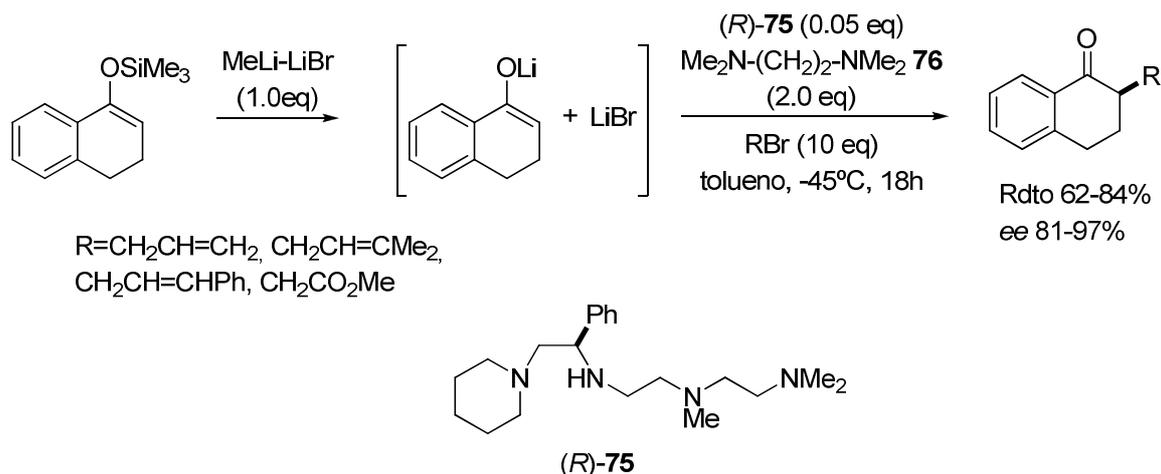
3.4 α -Alquilación asimétrica de compuestos carbonílicos mediante catálisis metálica

Otra estrategia para la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo de manera enantioselectiva es la catálisis mediante complejos metal-ligando quiral en presencia de metales. A pesar del gran desarrollo de esta estrategia en numerosos procesos enantioselectivos, los ejemplos de α -alquilación de compuestos carbonílicos basados en esta aproximación son muy escasos.

Así, en el año 2000 Koga y colaboradores²⁷ desarrollaron un método para alquilar en alfa cetonas cíclicas de seis miembros partiendo de enoléteres de silicio

²⁷ (a) M. Imai, A. Hagihara, H. Kawasaki, K. Manabe, K. Koga, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 179-185. Para un ejemplo no asimétrico de α -alquilación de compuestos carbonílicos mediante acetatos enólicos, ver: (b) Y. Nishimoto, Y. Onishi, M. Yasuda, A. Baba, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9131-9134.

aquirales preformados, e introduciendo quiralidad mediante el empleo de una oligoamina quiral (*R*)-**75** en cantidad subestequiométrica en presencia de bromuro de litio en tolueno (Esquema 9). Los autores demuestran experimentalmente que es necesaria además la participación de una segunda amina quiral (tetrametil etilendiamina) **76** en cantidad estequiométrica para que la reacción tenga lugar eficientemente (rendimientos del 62-84% y valores de *ee* de 81-97%).²⁸



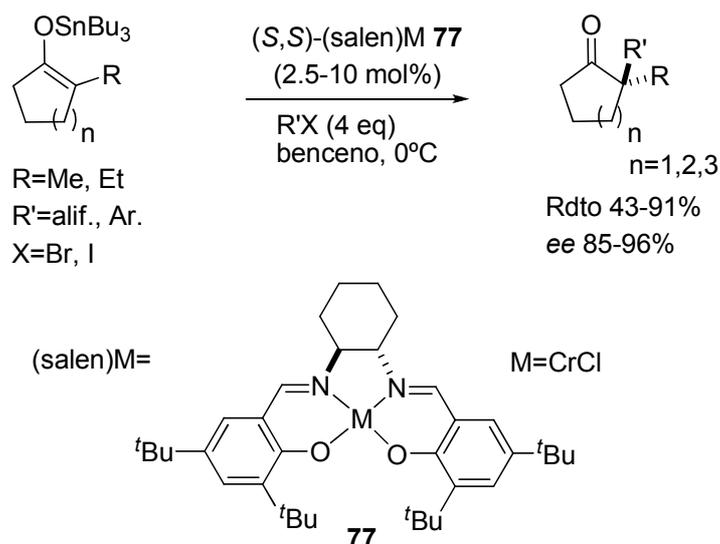
Esquema 9. α-Alquilación asimétrica de cetonas mediante enolatos de litio y oligoaminas quirales. Koga, 2000.

Otro ejemplo de α-alquilación de cetonas mediante catálisis metálica hace uso de enolatos de tributil estaño preformados para alquilaciones de cetonas cíclicas con haluros de alquilo mediante ligandos de tipo salen,²⁹ en combinación con cloruros metálicos. Los mejores resultados se obtienen con complejos de cromo y el método es efectivo para cetonas cíclicas tanto de cinco, seis como de siete miembros, generando en general los aductos α-alquilados con buenos rendimientos y excesos enantioméricos³⁰ (Esquema 10).

²⁸ Los autores sugieren que la formación de un complejo ternario entre el enolato lítico, la amina quiral y el bromuro de litio sería el responsable de la elevada inducción asimétrica observada experimentalmente.

²⁹ Para revisiones sobre reacciones en las que participan complejos de tipo salen, ver: E. N. Jacobsen, M. H. Wu, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, **1999**, vol. 3, capítulo 35, E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds.: Springer: Berlin.

³⁰ A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 62-63.



Esquema 10. Alquilación de cetonas cíclicas mediante enolatos de tributil estaño, empleando complejos salen. Jacobsen, 2005.

La escasez de reacciones de este tipo basadas en esta estrategia puede atribuirse a los problemas inherentes a esta transformación. Así, y en particular, las reacciones de α -alquilación de aldehídos y cetonas, incluso con cantidades estequiométricas de enolatos preformados y/o enaminas, han resultado ser complicadas debido a la existencia de varias reacciones en competencia, que incluyen las condensaciones aldólicas, las reacciones de *O*- y *N*-alquilación, así como las reacciones de Cannizzaro y Tishchenko³¹ (Esquema 11). No es de extrañar por tanto que el desarrollo de alquilaciones directas, catalíticas y asimétricas con estos sustratos se haya visto también dificultado por dichos problemas, ya que en todas estas versiones se requiere la presencia, aunque sea en cantidad subestequiométrica, de enolatos metálicos o equivalentes. La cuestión más importante a la hora de abordar estas dificultades radica en identificar la adecuada reactividad o relación electrofilia/nucleofilia entre el agente alquilante y el enolato o equivalente para limitar así las reacciones laterales. En este contexto la demostración de la utilidad sintética de los metales de transición como catalizadores en reacciones de alilación de compuestos carbonílicos supuso un gran avance en el desarrollo de las correspondientes vertientes

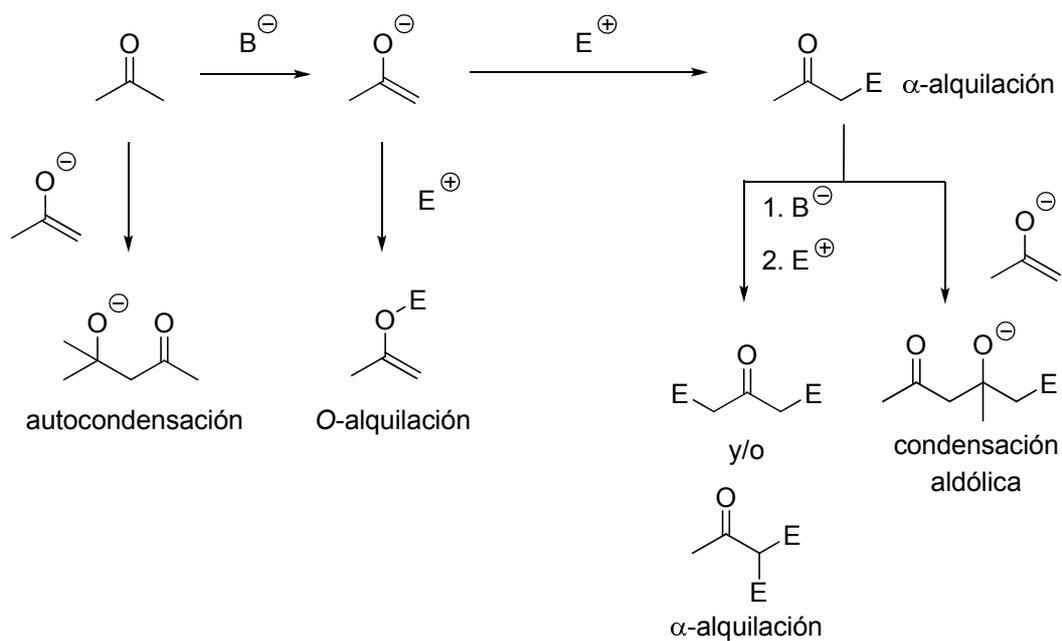
³¹ Para ejemplos en los que se producen estas reacciones paralelas, ver: (a) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuskovicz, R. Terell, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207-222; (b) H. O. House, W. C. Liang, P. D. Weeks, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3102-3107; (c) J. March, *Advanced Organic Chemistry*, **1977**, 422-423, McGraw-Hill, New York; (d) P. Groenewegen, H. Kallenberg, A. Van der Gen, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *5*, 471-494.

asimétricas mediante la combinación de dichos metales con ligandos orgánicos quirales.³² En estas transformaciones el sustrato alílico forma un complejo π -alílico con el metal convirtiendo así al complejo alílico en un potente electrófilo con la adecuada reactividad para reaccionar con el enolato. Así, si bien se han descrito varios ejemplos de alilaciones enantioselectivas de compuestos carbonílicos,³³ la reacción análoga con electrófilos sp^3 ha presentado más dificultades. Dichas dificultades se plantean también en las estrategias organocatalíticas, si bien en los últimos años se han descrito algunos procedimientos organocatalíticos para esta transformación. Los avances y limitaciones más significativos en este campo se recogen a continuación.

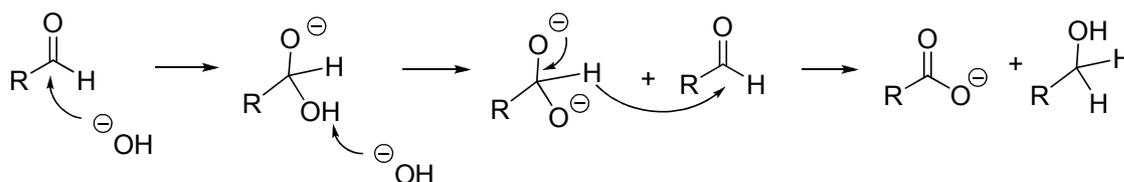
³² Para una revisión general sobre α -alilaciones, ver: (a) T. Hayashi, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, **1993**, Ed. I. Ojima, VCH, New York. Para revisiones sobre alquilaciones alílicas asimétricas, ver: (b) B. M. Trost, D. L. Vranke, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422; (c) I. Denissova, L. Barriault, *Tetrahedron*, **2003**, 10105-10146; (d) S.-L. You, L.-X. Dai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5246-5248; (e) M. Braun, T. Meier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6952-6955.

³³ Para ejemplos representativos de α -alilación asimétrica, ver: (a) M. Braun, F. Laicher, T. Meier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3493-3497; (b) D. C. Behenna, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15044-15045; (c) B. M. Trost, J. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17180-17181; (d) B. M. Trost, R. N. Bream, J. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3109-3111.

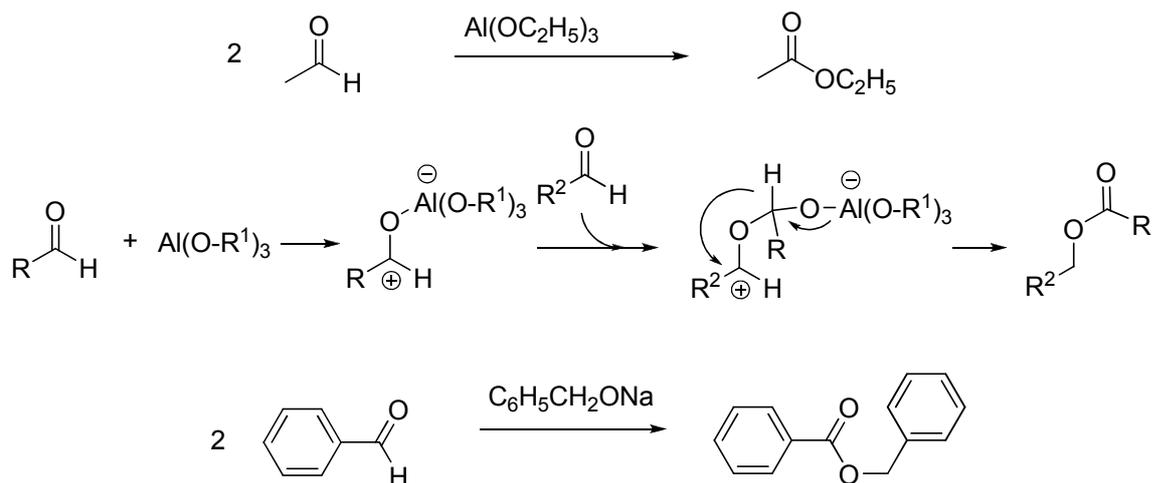
Posibles transformaciones en una reacción catalítica entre un enolato y un agente alquilante



Reacción de Cannizzaro



Reacción de Tishchenko



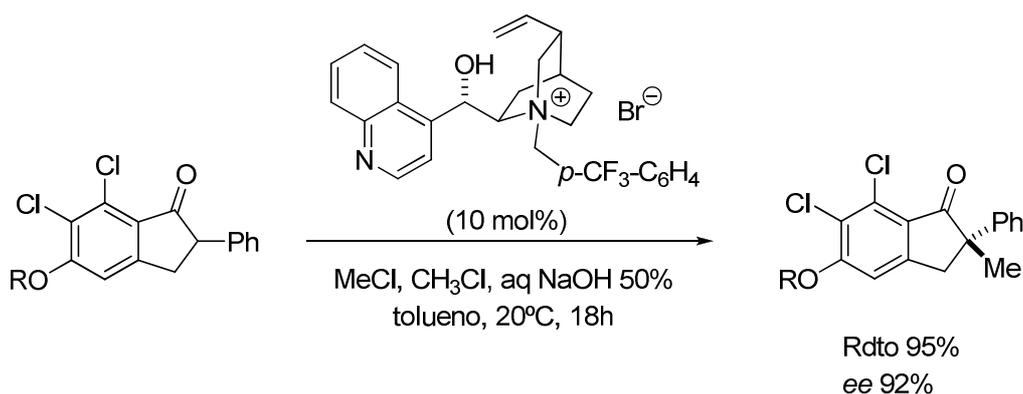
Esquema 11. Reacciones paralelas que se producen en reacciones de alquilación de compuestos carbonílicos.

3.5 α-Alquilación asimétrica de compuestos carbonílicos mediante organocatálisis

En este contexto la catálisis por transferencia de fase (PTC) y la aminocatálisis han sido las únicas estrategias organocatalíticas investigadas a la hora de abordar esta transformación. Las contribuciones más significativas en este campo se exponen a continuación.

3.5.1 Catálisis por transferencia de fase

Un ejemplo pionero de α-alquilación en condiciones de transferencia de fase³⁴ que tuvo éxito es el que se muestra en el Esquema 12 desarrollado por Dolling y su grupo,³⁵ en el que se describe la aplicación de una sal de amonio cuaternaria derivada de la cinconina, para la metilación de un derivado de fenilindanona, obteniéndose el correspondiente aducto alquilado con excelente rendimiento y alta enantioselectividad. Para la explicación de la estereoquímica de la reacción los autores proponen la formación de un par iónico intermedio entre el catalizador y el enolato del sustrato estabilizado mediante un enlace de hidrógeno y fuertes interacciones electrostáticas y de π-π stacking.



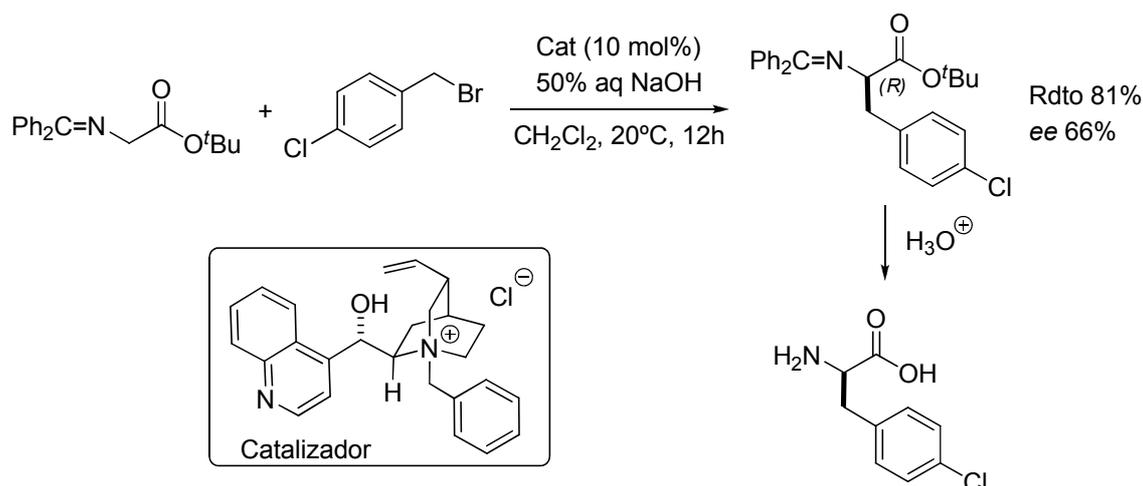
Esquema 12. Reacción de alquilación mediante transferencia de fase. Dolling, 1984.

Esta técnica también se ha aplicado con éxito en compuestos carbonílicos tales como iminoésteres, que se han utilizado para la síntesis de aminoácidos, tal y como se

³⁴ Para una revisión sobre alquilaciones de compuestos carbonílicos mediante transferencia de fase, ver: T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222-4266.

³⁵ U.-H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446-447.

muestra en el Esquema 13. O'Donnell y su grupo³⁶ utilizan una base de Schiff derivada de la glicina como sustrato de partida en presencia de una sal cuaternaria a modo de catalizador quiral, obteniendo el producto de alquilación con una moderada enantioselectividad. La subsiguiente hidrólisis de este compuesto permite la obtención del aminoácido correspondiente.



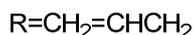
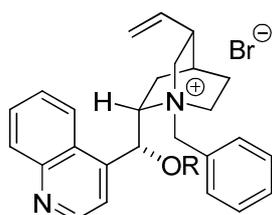
Esquema 13. Reacción de alquilación con derivados de la glicina para la síntesis de aminoácidos. O'Donnell, 1989.

A partir de estos resultados y con el fin de mejorar la enantioselectividad de la transformación se sintetizaron nuevos catalizadores derivados de la cincona, los denominados catalizadores de segunda (**78**) y tercera generación (**79**, **80**) descritos por diferentes autores^{37a-d} (Esquema 14). También se han empleado sales cuaternarias derivadas del binaftol como las de Maruoka^{37e} (**82**). En todos los casos se ha conseguido mejorar los valores de enantioselectividad descritos por O'Donnell siendo el catalizador **82** de Maruoka el que mejores resultados ha proporcionado (99%).

³⁶ (a) M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353-2355; (b) K. B. Lipkowitz, M. W. Cavanaugh, B. Baker, M. J. O'Donnell, *J. Org. Chem.* **1991**, *51*, 5181-5192. Para una revisión sobre síntesis de aminoácidos que utilizan derivados de la glicina y que proceden mediante transferencia de fase, ver: (c) K. Maruoka, T. Ooi, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013-3028. Para otro ejemplo de compuestos derivados de la glicina, ver: (d) B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8595-8598. Para un ejemplo de alquilaciones asimétricas de diésteres malónicos mediante transferencia de fase, ver: (e) T. Kanemitsu, S. Koga, D. Nagano, M. Miyazaki, K. Nagata, T. Itoh, *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1331-1335.

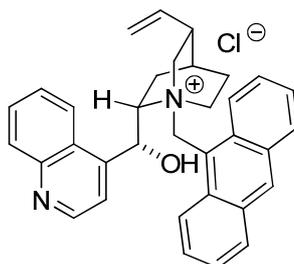
³⁷ (a) M. J. O'Donnell, S. Wu, J. C. Huffman, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4507-4518; (b) B. Lygo, P. G. Wainwright, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 8595-8598; (c) E. C. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12414-12415; (d) H.-G. Park, B.-S. Jeong, M.-S. Yoo, J.-H. Lee, B.-S. Park, M. G. Kim, S.-S. Jew, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3497-3500; (e) M. Kitamura, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1549-1551.

Otros catalizadores

**78**

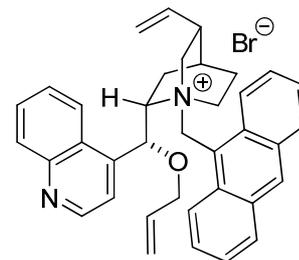
(S) Rdto 67%

ee 81%

O'Donnell (2^a generación)^{36a}**79** (10 mol%)

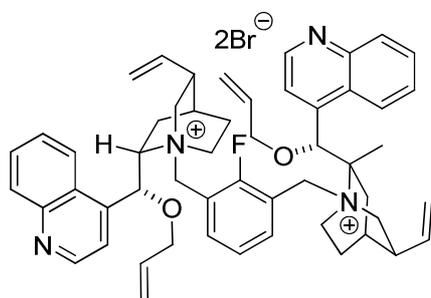
(S) Rdto 68%

ee 91%

Lygo (3^a generación)^{36b}**80** (10 mol%)

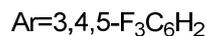
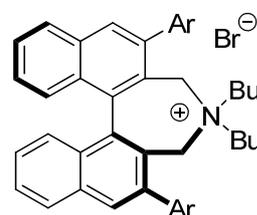
(S) Rdto 84%

ee 94%

Corey (3^a generación)^{36c}**81** (5 mol%)

(S) Rdto 94%

ee 98%

Jew, Park y col.^{36d}**82** (0.05 mol%)

(R) Rdto 98%

ee 99%

Maruoka^{36e}

Esquema 14. Catalizadores representativos utilizados en reacciones de transferencia de fase para la alquilación de iminoésteres derivados de la glicina.

Actualmente, los sustratos que se usan en reacciones de transferencia de fase quiral para las reacciones de α -alquilación se limitan a enolatos estabilizados, tales como los derivados de la glicina anteriormente comentados, aunque también se ha descrito algún ejemplo de alquilación de indanonas,³⁸ β -cetoésteres³⁹ o diésteres malónicos.^{36e} Sin embargo, esta metodología no se ha podido aplicar a aldehídos y cetonas, por lo que los investigadores han visto la necesidad de buscar otras herramientas útiles para solucionar estos problemas mediante el desarrollo de nuevos procedimientos. En este contexto en los últimos años se han producido algunos

³⁸ W. Nerinckx, M. Vandewalle, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**, *1*, 265-276.

³⁹ (a) K. Manabe, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5807-5810; (b) T. Ooi, T. Miki, M. Taniguchi, M. Shiraishi, M. Takeuchi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3796-3798.

avances en el campo de la aminocatálisis mediante la utilización de líquidos iónicos quirales,⁴⁰ la combinación de metales y metales de transición con aminocatálisis⁴¹ o la electro-aminocatálisis.⁴² El siguiente apartado recoge los avances más significativos de estas estrategias.

3.5.2. Catálisis promovida por aminas secundarias quirales

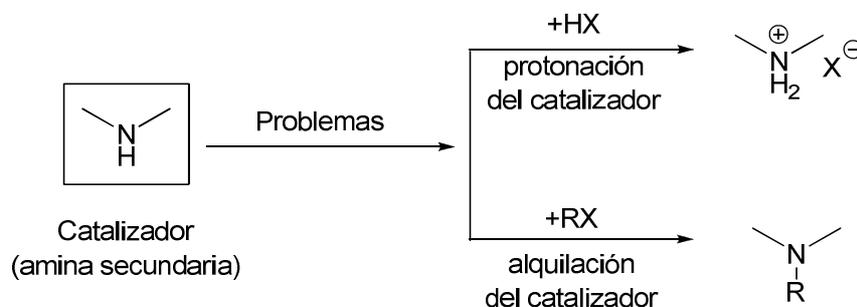
Como se ha comentado con anterioridad la α -alquilación de aldehídos y cetonas, incluso en cantidades estequiométricas, siempre ha presentado dificultades, sobre todo en el caso de los aldehídos por su mayor reactividad. Como alternativa para hacer frente a los problemas anteriormente mencionados relativos a las reacciones paralelas de autocondensación y otras, la química tradicional ha hecho uso de las enaminas correspondientes, que al ser menos reactivas que los enolatos reducen algunos de los anteriores problemas, aunque no los suprimen totalmente. En base a esto y teniendo en cuenta que el resurgimiento de la catálisis vía enamina en el año 2000 ha promovido el desarrollo de un gran número de reacciones cuyo punto en común se basa en la generación en el medio de reacción de intermedios enamínicos en cantidad subestoequiométrica, en los últimos años diversas investigaciones se han centrado en explotar y aplicar esta metodología a la α -alquilación organocatalítica de aldehídos y cetonas, aunque éstas en menor extensión. Esto, sin embargo, ha resultado ser más complicado de lo esperado. Además de los problemas de las reacciones laterales anteriormente mencionadas se requiere por un lado, la identificación del agente electrófilo con la adecuada reactividad. Por otro, al realizar

⁴⁰ (a) Para una revisión sobre líquidos iónicos quirales funcionalizados en general, ver: (a) S. Luo, L. Zhang, J.-P. Cheng, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 1184-1195. Para ejemplos de α -alquilación de cetonas promovida por líquidos iónicos quirales, ver: (b) L. Zhang, L. Cui, X. Li, J. Li, S. Luo, J.-P. Cheng, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4876-4885; (c) L. Zhang, L. Cui, X. Li, J. Li, S. Luo, J.-P. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2045-2049.

⁴¹ Para ejemplos que combinan metales con aminocatálisis en reacciones de α -alquilación, ver: (a) I. Ibrahem, A. Córdoba, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1952-1956; (b) F. Bihelovic, R. Matovic, B. Vulovic, R. N. Saicic, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5063-5066; (c) M. G. Capdevila, F. Benfatti, L. Zoli, M. Stenta, P. G. Cozzi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11237-11241; (d) M. Ikeda, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7289-7293; (e) R. Sinisi, M. V. Vita, A. Gualandi, E. Emer, P. G. Cozzi, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7404-7408; (f) K. Motoyama, M. Ikeda, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2239-2246; (g) A. Yoshida, M. Ikeda, G. Hattori, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 592-595; (h) J. Xiao, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1716-1719.

⁴² Para un ejemplo de α -alquilación de aldehídos mediante la utilización de electroaminocatálisis, ver: X.-H. Ho, S.-I. Mho, H. Kang, H.-Y. Jang, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4436-4441.

esta transformación con aminas secundarias como catalizadores, nos encontramos fundamentalmente con dos problemas adicionales que pueden inhabilitar el catalizador: por un lado la protonación de la amina con el ácido que se forma en el medio de reacción y por otro la *N*-alquilación del catalizador (Esquema 15).⁴³



Esquema 15. Problemas que se plantean en una α -alquilación utilizando aminas secundarias.

En los últimos años, se han publicado algunos procedimientos organocatalíticos para la α -alquilación de cetonas y aldehídos⁴⁴ utilizando aminas secundarias mediante la formación de intermedios enamínicos. Así, una gran novedad ha consistido en el desarrollo de procedimientos radicalarios o de tipo S_N1 que son capaces de crear intermedios radicalarios o carbocatiónicos con la suficiente reactividad para atrapar la enamina o equivalente y minimizar las reacciones laterales. Sin embargo, el desarrollo de procedimientos de tipo S_N2 se ha visto más dificultado y únicamente se han descrito procedimientos eficaces para reacciones intramoleculares. En lo que sigue se recogen las estrategias más representativas de estas aproximaciones.

3.5.2.1 α -Alquilación de cetonas

Tal y como se ha comentado con anterioridad una manera de hacer frente a los problemas inherentes a la α -alquilación de aldehídos y cetonas consiste en identificar el par nucleófilo-electrófilo adecuado. Así, en los últimos años, y de acuerdo a las escalas de electrofília/nucleofília de Mayr,⁴⁵ numerosos autores han descrito la

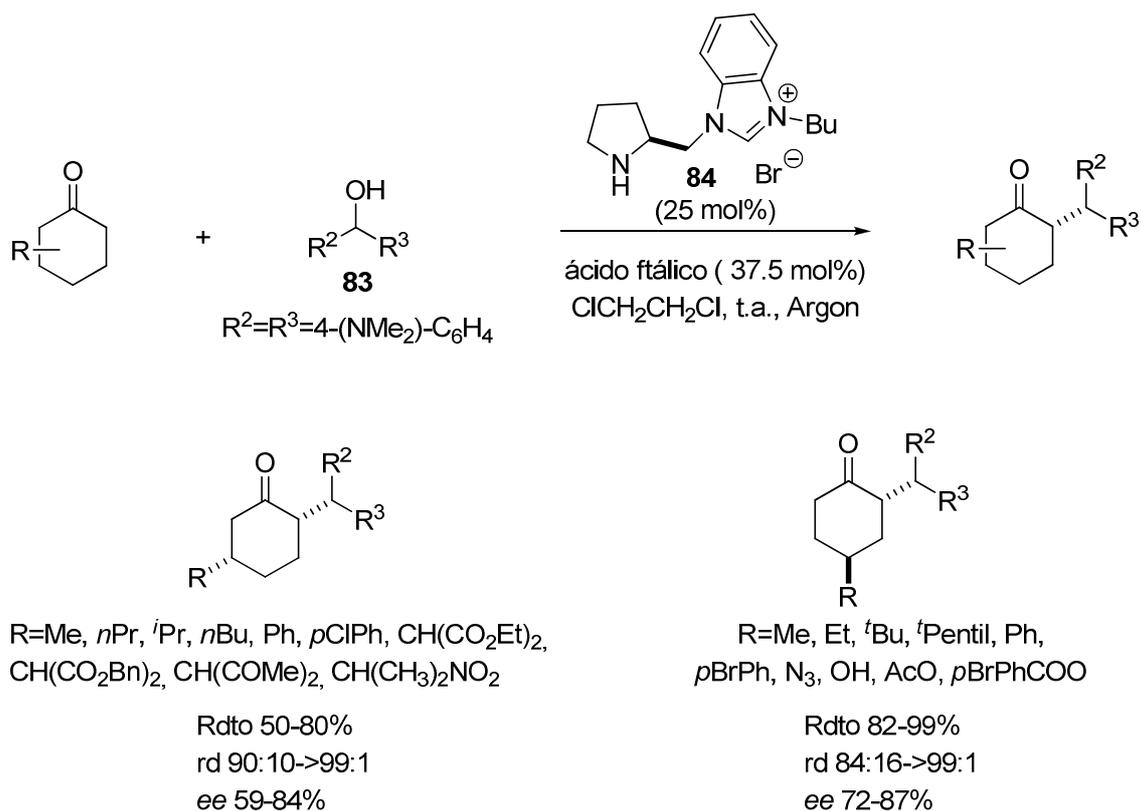
⁴³ Para ejemplos en los que se produce la alquilación del aminocatalizador, ver: (a) Ref. 31a; (b) N. Vignola, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 450-451; (c) Ref. 41a.

⁴⁴ Para revisiones sobre este tema, ver: (a) P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1360-1363; (b) A.-N. Alba, M. Viciano, R. Rios, *Chem. Cat. Chem.* **2009**, *1*, 437-439.

⁴⁵ (a) H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 66-77; (b) B. Kempf, N. Hampel, A. R. Ofial, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2209-2218.

eficiencia de diversos carbocationes generados *in situ* en reacciones de α -alquilación de aldehídos y cetonas vía enamina, solventando así las limitaciones asociadas a los mecanismos S_N2 . En lo que se refiere a las cetonas los métodos descritos transcurren mediante mecanismos S_N1 promovidos por aminas secundarias y emplean cetonas cíclicas que generan los aductos de α -alquilación con rendimientos buenos pero enantioselectividades de moderadas a buenas.

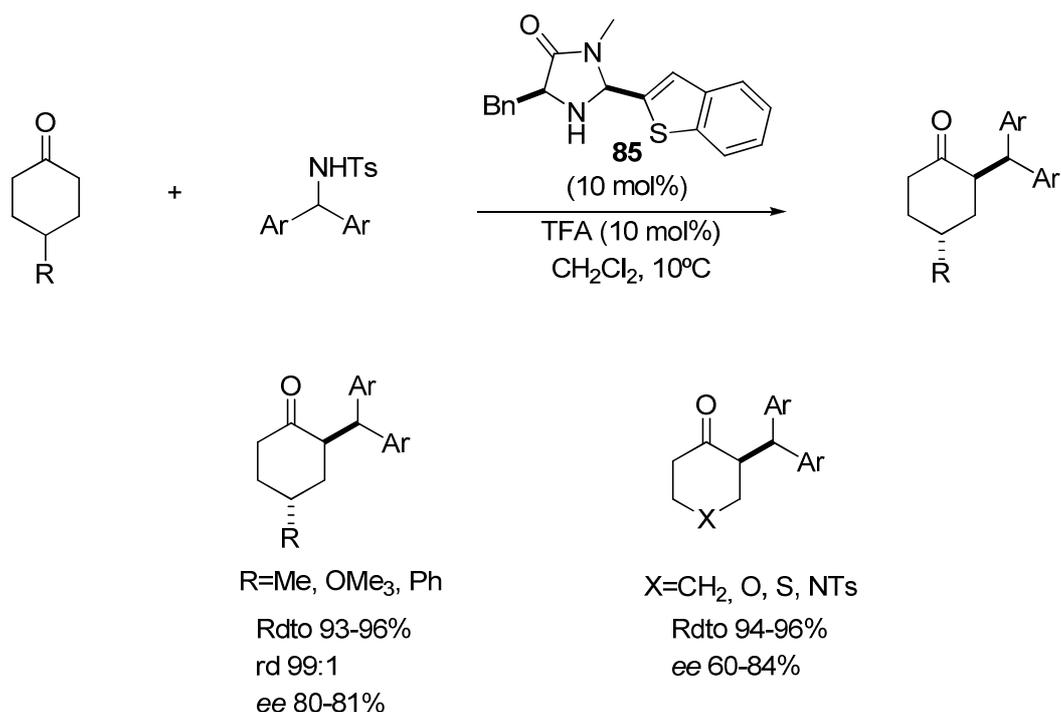
El primer ejemplo de α -alquilación catalítica, asimétrica y directa de cetonas fue descrito por el grupo de Luo en 2010. El procedimiento emplea líquidos iónicos quirales funcionalizados como catalizadores (catalizador **84**) y los alcoholes **83** como agentes alquilantes mediante un mecanismo S_N1 . La metodología está limitada a cetonas cíclicas, obteniendo los mejores resultados para ciclohexanonas 4-sustituidas^{40c} (Esquema 16). En un trabajo posterior publicado el mismo año, los autores amplían el rango de dadores empleados a cetonas cíclicas 3-sustituidas, investigando incluso la reacción con cetonas acíclicas y aldehídos en cuyos casos los aductos se obtienen con buenos rendimientos pero enantioselectividades moderadas.^{40b} La utilización del ácido ftálico es necesaria para evitar la formación de subproductos y aumentar la actividad catalítica, ya que la reacción no tiene lugar en ausencia de ácido. Parece que en estos casos las interacciones electrostáticas entre el carbocación y el sustituyente del catalizador tienen una gran importancia en el estereocontrol de la reacción. Aunque los aductos se obtienen con buenas enantioselectividades se requieren cargas del catalizador hasta el 25 % para que la reacción sea viable. Los mismos autores demuestran que los catalizadores típicos en aminocatálisis, tales como la prolina, los diarilprolinoles y aminas primarias basadas en alcaloides de cincona en la reacción de alquilación de la ciclohexanona con el mismo alcohol **83** exhiben baja reactividad y/o generan los aductos de alquilación con baja enantioselectividad.



Esquema 16. α-Alquilación asimétrica de cetonas promovida por líquidos iónicos quirales. Luo, 2010.

Tian y colaboradores describieron en el año 2011 un nuevo método para la alquilación de cetonas y aldehídos empleando sulfonamidas *N*-bencílicas como electrófilos mediante un mecanismo S_N1 .⁴⁶ El método es efectivo para la α-alquilación de ciclohexanonas con diferentes sustituyentes promovida por la imidazolidinona **85**, y los productos finales se obtienen con rendimientos de buenos a muy buenos, excesos enantioméricos de moderados a buenos y relaciones diastereoméricas excelentes (Esquema 17).

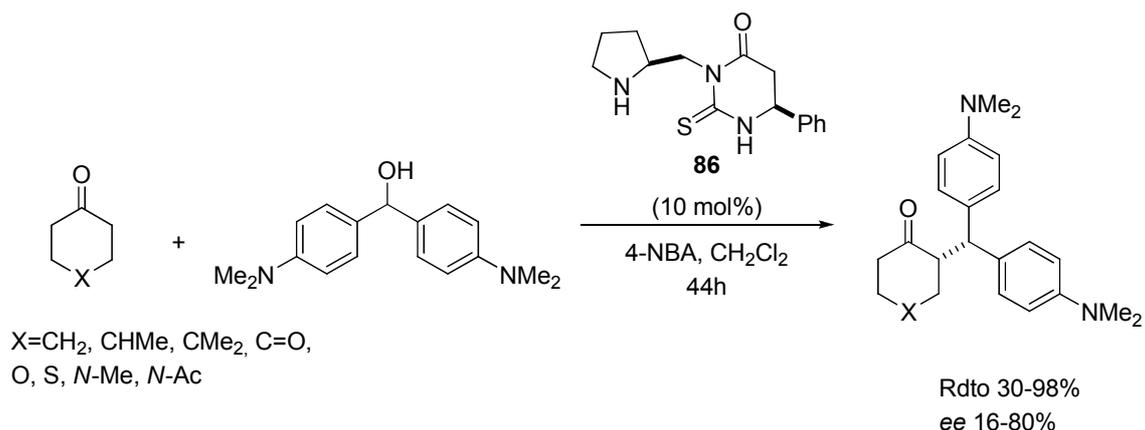
⁴⁶ Z.-T. Weng, Y. Li, S.-K. Tian, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8095-8099.



Esquema 17. α -Alquilación de ciclohexanonas con sulfonamidas *N*-bencílicas. Tian, 2011.

Más recientemente Kokotos y colaboradores,⁴⁷ empleando también alcoholes como agentes alquilantes, han descrito un procedimiento de alquilación de cetonas cíclicas a través de un mecanismo de tipo S_N1 (Esquema 18). En este caso la mayoría de cetonas ensayadas son ciclohexanonas que conducen a los aductos finales con rendimientos y excesos enantioméricos de moderados a buenos. También se recoge un ejemplo de ciclopentanona y otro empleando hidrocinamaldehído, obteniéndose resultados muy pobres en ambos casos en lo referente a excesos enantioméricos (28 y 16% respectivamente). De manera similar al trabajo descrito por Luo, en este caso también se emplean carbocationes generados a partir de alcoholes en combinación con un 10 mol% del catalizador **86**, una carga notablemente menor que la empleada en el trabajo de los líquidos iónicos quirales.

⁴⁷ M. Trifonidou, C. G. Kokotos, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1563-1568.



Esquema 18. α -Alquilación de ciclohexanonas a través de un mecanismo S_N1. Kokotos, 2012.

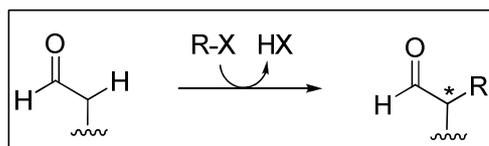
3.5.2.2 α -Alquilación de aldehídos

La α -alquilación de aldehídos promovida por aminocatalizadores ha sido algo más investigada que la reacción análoga para cetonas. Así se han descrito procedimientos que trascurren por mecanismos S_N2, radicalarios y mecanismos S_N1.

a) Mecanismos S_N2

Los primeros ejemplos descritos con aminocatalizadores para la reacción de α -alquilación de aldehídos, son los que siguen un mecanismo S_N2 intramolecular. En la Tabla 2 se recogen algunos de los trabajos de este tipo.⁴⁸ En dicha tabla se muestran los agentes alquilantes empleados y los aductos finales conseguidos, además del exceso enantiomérico en cada caso. Cabe destacar que en todos los casos se trata de reacciones de α -alquilación intramoleculares y que, excepto el trabajo de List, todos los demás describen reacciones tándem en las que la alquilación intramolecular es una de las etapas clave.

⁴⁸ Para un ejemplo de α -alquilación no asimétrica de aldehídos y cetonas combinando pirrolidina como aminocatalizador con metales de transición de manera no asimétrica, ver: Ref. 41a.


Tabla 2. Reacciones de α -alquilación intramolecular promovidas por aminocatalizadores mediante un mecanismo S_N2 .

Cat	Agente alquilante	productos	ee (%)	referencia
 87	 R=Et, Bn; X=Br, I, OTs		91-95	List ^{43b}
 C1			90-98	Wang, Rios ⁴⁹ (reacción tándem)
 C1			93->99	Córdova ⁵⁰ (reacción tándem)
 C1			93-97	Enders ⁵¹ (reacción tándem)

El primer procedimiento de este tipo fue descrito en 2004 por el grupo de Vignola y List para efectuar α -alquilaciones intramoleculares de halo-aldehídos (Esquema 19), mediante un mecanismo S_N2 catalizado por la α -metil-prolina **87**.⁵² Obtuvieron excelentes resultados en lo que se refiere a rendimientos y enantioselectividades, y el procedimiento permite además la síntesis de carbociclos

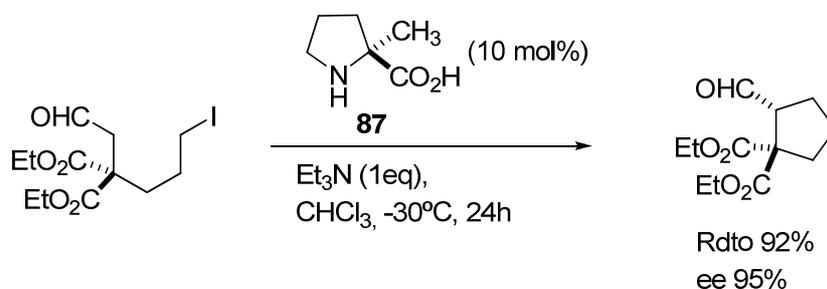
⁴⁹ (a) H. Xie, L. Zu, H. Li, J. Wang, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10886-10894. Para otros ejemplos similares, ver: (b) X. Companyó, A.-N. Alba, F. Cárdenas, A. Moyano, R. Rios, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3075-3080; (c) R. Rios, H. Sundén, J. Vesely, G.-L. Zhao, P. Dziedzic, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1028-1032; (d) V. Terrasson, A. Van der Lee, R. M. de Figueiredo, J. M. Campagne, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7875-7880.

⁵⁰ (a) R. Rios, J. Vesely, H. Sundén, I. Ibrahim, G.-L. Zhao, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5835-5839; (b) I. Ibrahim, G.-L. Zhao, R. Rios, J. Vesely, H. Sundén, P. Dziedzic, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7867-7879.

⁵¹ D. Enders, C. Wang, J. W. Bats, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7539-7542.

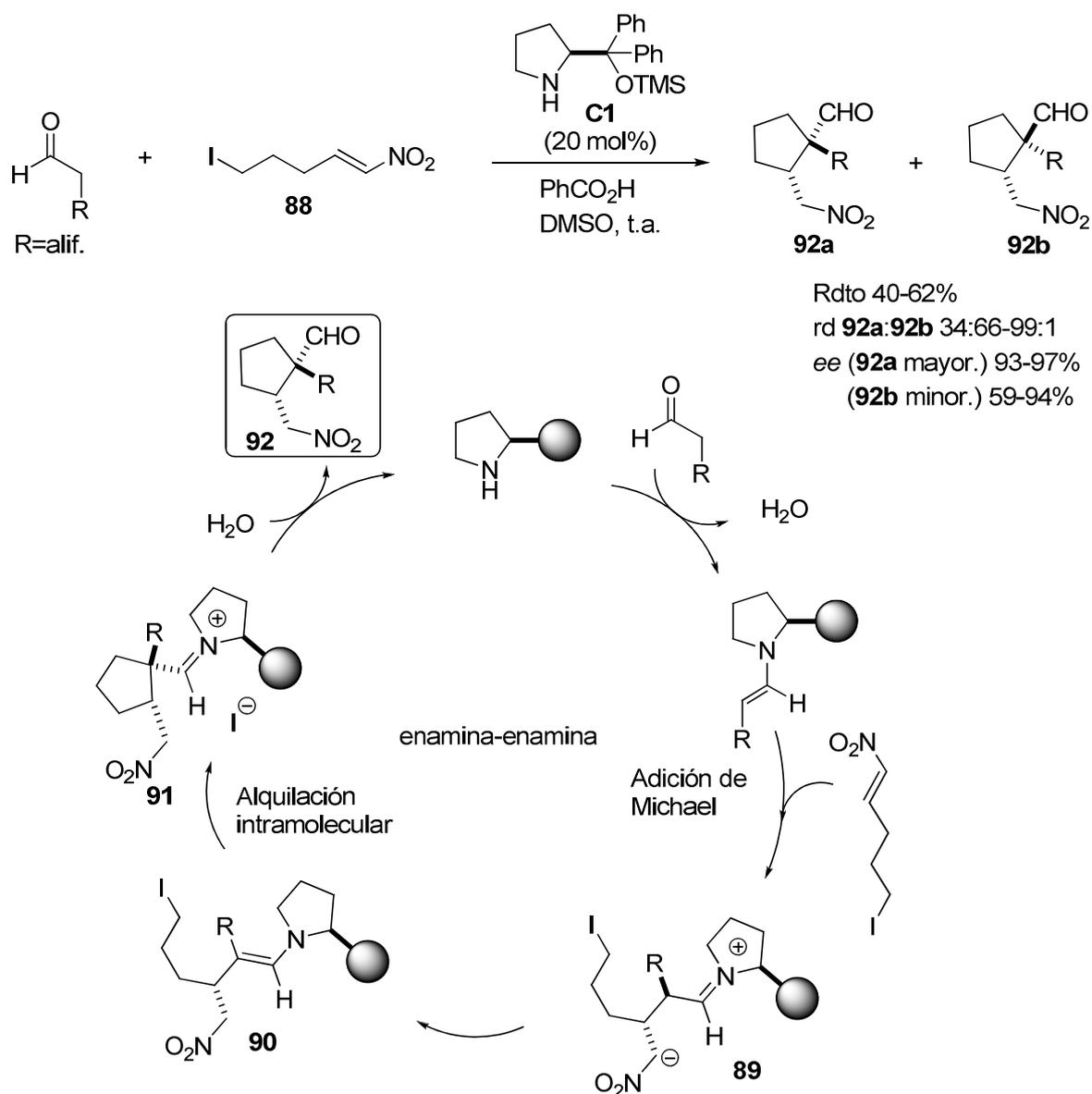
⁵² (a) Ref. 43b; Para el estudio mecanístico de la reacción, ver: (b) A. Fu, B. List, W. Thiel, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 320-326.

como ciclopropanos o ciclopentanos. No obstante, al intentar efectuar la reacción intermolecular tanto de ciclohexanona como de propionaldehído con bromuro de bencilo catalizada por la prolina en presencia de trietilamina, se observó que únicamente se producía la bencilación de la prolina.



Esquema 19. α -Alquilación intramolecular de haloaldehídos. List, 2004.

Algunos grupos, inspirados en este trabajo, desarrollaron posteriormente numerosos procesos cascada o tándem en cuyas secuencias la reacción de α -alquilación intramolecular de aldehídos es la reacción principal⁴⁹⁻⁵¹ tal y como se muestra en la Tabla 2. Uno de los ejemplos más representativos es el descrito por el grupo de Enders, en el que a partir de aldehídos saturados y ω -yodonitroalquenos en presencia de **C1** como catalizador se sintetizan ciclopentanos con buena diastereoselectividad y excelente enantioselectividad (Esquema 20).⁵¹ La reacción se inicia a través de una adición de Michael de un aldehído saturado activado vía enamina a un ω -yodonitroalqueno **88**, generando así el intermedio iminio **89**, que evoluciona al intermedio enamínico **90** para experimentar una alquilación intramolecular generando el producto imino **91** que se hidroliza para producir el ciclopentano **92**.

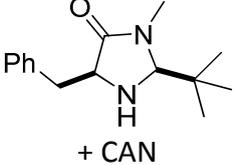
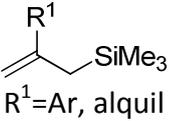
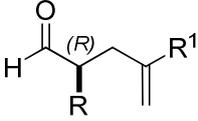
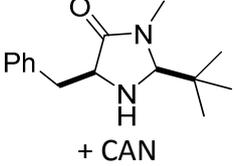
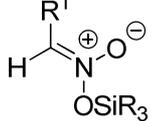
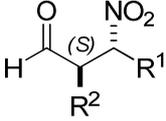
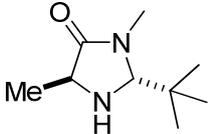
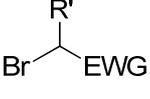
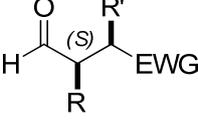
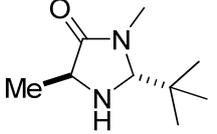
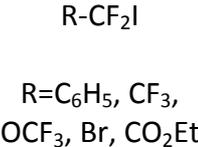
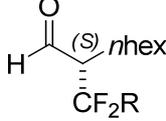
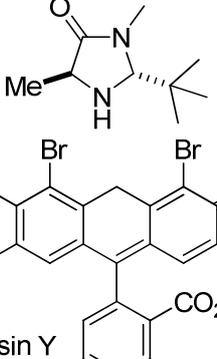
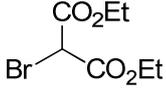
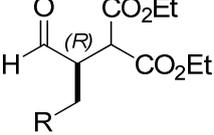


Esquema 20. Reacción tándem que sigue una secuencia Michael-alkilación. Enders, 2008.

b) Mecanismos radicalarios

Otra de las estrategias empleadas en aminocatálisis es la activación SOMO (orbital molecular ocupado por un único electrón o *singly occupied molecular orbital*) que como se ha comentado en la introducción de esta Memoria, se basa en la utilización de radicales a través de la formación de un catión radical intermedio generado a partir de enaminas. En la Tabla 3 se muestran algunos ejemplos de α -alkilación de aldehídos que emplean esta metodología.

Tabla 3. Reacciones de α-alquilación de aldehídos mediante mecanismos radicalarios.

Cat	Agente alquilante	productos	ee (%)	referencia
 + CAN	 R ¹ =Ar, alquil		87-95	MacMillan ⁵³ (activación SOMO)
 + CAN			84-94	MacMillan ⁵⁴ (activación SOMO)
 + Ru(bpy) ₃ Cl ₂ + luz	 EWG=CO ₂ Et, p-XC ₆ H ₃ C=O X=H, NO ₂ , OMe		88-96	MacMillan ⁵⁵ (Aminocatálisis + fotoredox)
 + Ir(ppy) ₂ (dtb-bpy) ⁺ + luz	 R=C ₆ H ₅ , CF ₃ , OCF ₃ , Br, CO ₂ Et		98-99	MacMillan ⁵⁶ (Aminocatálisis + fotoredox)
 + luz			85-96	Zeitler ⁵⁷ (Aminocatálisis + fotoredox)

En 2007 MacMillan y colaboradores consiguieron solucionar el problema de las reacciones paralelas a la α-alquilación de aldehídos mediante la utilización de la activación SOMO (Esquema 21).⁵³ Un aspecto crucial a la hora de desarrollar esta

⁵³ T. D. Beeson, A. Mastracchio, J.-B. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science* **2007**, 316, 582-585.

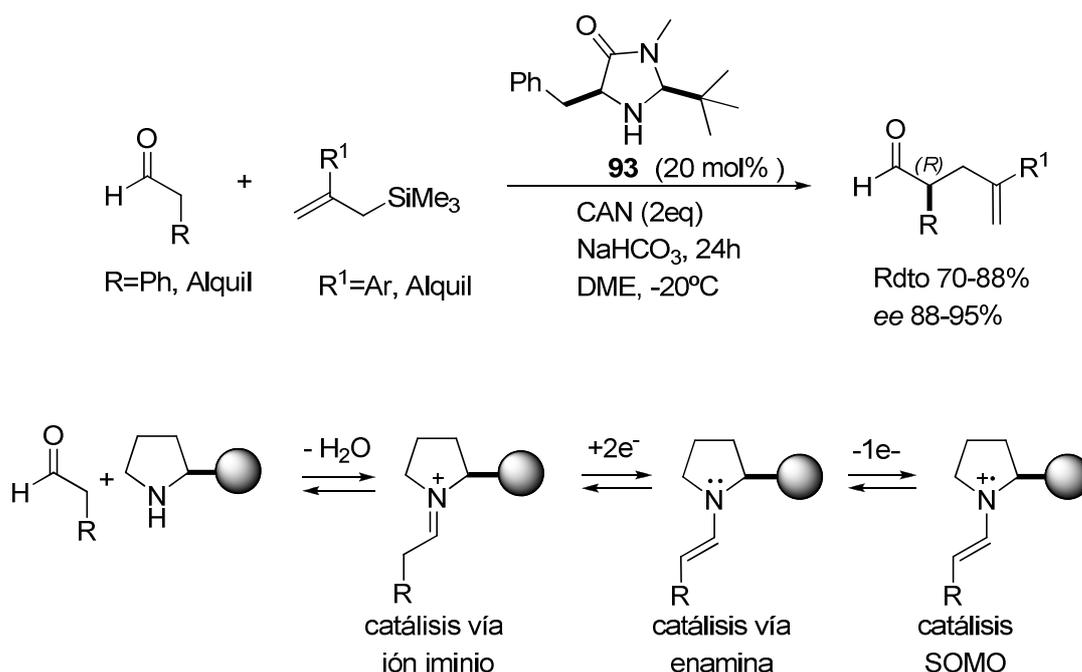
⁵⁴ J. E. Wilson, A. D. Casarez, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11332-11334.

⁵⁵ D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, 322, 77-79.

⁵⁶ D. A. Nagib, M. E. Scott, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10875-10877.

⁵⁷ M. Neumann, S. Földner, B. König, K. Zeitler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 951-954.

metodología era conseguir unas condiciones de reacción en las que la enamina se oxidara selectivamente ante el catalizador, el aldehído y el ión iminio precursor, para lo que estudiaron los correspondientes potenciales de ionización, comprobando que el más susceptible a la hora de formar el radical era la enamina formada entre el aldehído y la imidazolidinona **93**, ya que posee el potencial de ionización más bajo. La reacción se efectúa bajo la presencia del oxidante nitrato de cerio y amonio (CAN) y añadiendo un alilsilano como nucleófilo SOMO. Los correspondientes aductos se obtienen con buenos rendimientos y enantioselectividades. Posteriormente los mismos autores ampliaron la metodología a la síntesis de β -nitro aldehídos, empleando para ello nitronatos como agentes alquilantes y obteniendo los aductos finales con buenos *ee*'s.⁵⁴ Este tipo de activación se ha aplicado también en reacciones de alquilación con silil enol éteres⁵⁸ y reacciones de α -vinilación,⁵⁹ α -carboxidación,⁶⁰ α -nitroalquilación⁵⁴ y α -arilación intramolecular⁶¹ de aldehídos.



Esquema 21. Reacción de alquilación de aldehídos mediante activación SOMO. MacMillan, 2008.

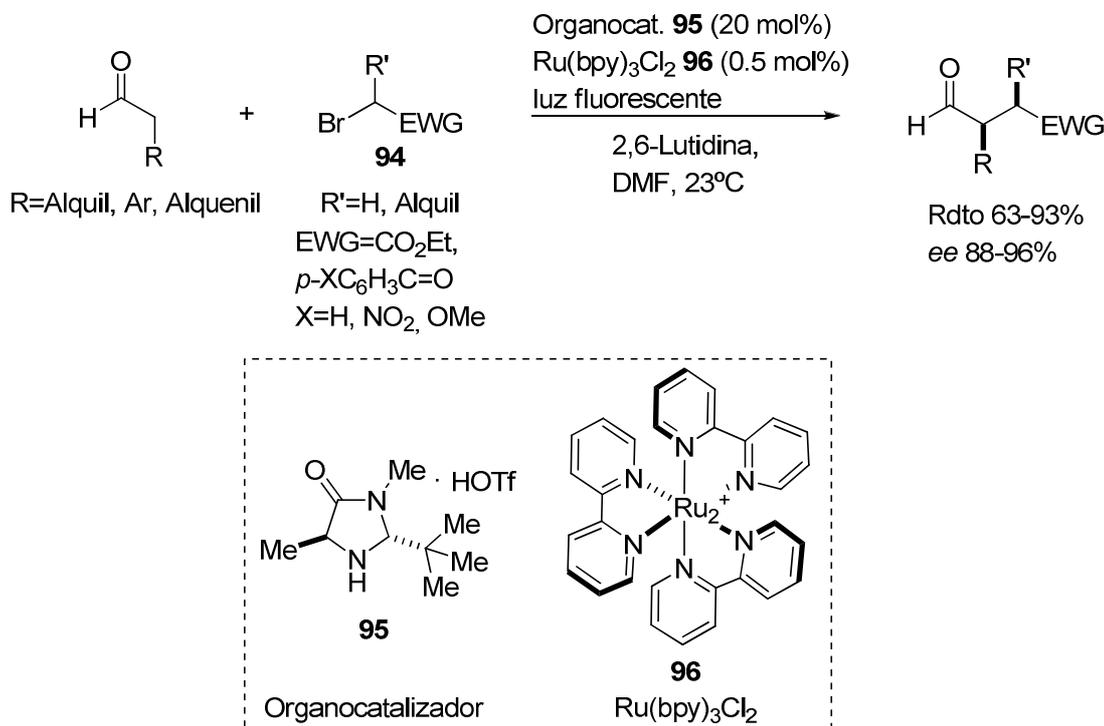
⁵⁸ H.-Y. Jang, J.-B. Hong, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004-7005.

⁵⁹ H. Kim, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 398-399.

⁶⁰ T. H. Graham, C. M. Jones, N. T. Jui, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16494-16495.

⁶¹ (a) D. C. Nicolaou, R. Ringruber, D. Sarlah, S. J. Bräse, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6640; (b) J. C. Conrad, J. Kong, B. N. Laforteza, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11640-11641.

En otro trabajo descrito por los mismos autores, se plantea una fusión de la aminocatálisis con la catálisis fotoredox⁵⁵ combinando para ello una imidazolidinona análoga a la anterior (**95**) y un catalizador de rutenio (**96**) y utilizando los bromuros activos **94** como agentes alquilantes (Esquema 22). El catalizador fotoredox de rutenio, activado mediante una fuente de fotones, reacciona con el bromuro de alquilo para formar el compuesto radical electroneficiente, que reaccionando con la enamina y posteriormente con **96**, genera los productos finales esperados. Dos ejemplos posteriores descritos por MacMillan⁵⁶ y Zeitler⁵⁷ emplean la misma metodología para conseguir aductos finales con una alta enantioselectividad. En el caso de MacMillan emplean un complejo de iridio a modo de catalizador fotoredox para efectuar una α -trifluorometilación de diferentes aldehídos.⁶² Aunque solucionan los problemas asociados a la α -alquilación de aldehídos, este método no es puramente organocatalítico. En el caso de Zeitler, en cambio, la estrategia empleada es la misma, pero el catalizador fotoredox utilizado no contiene metales en su estructura.



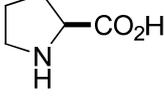
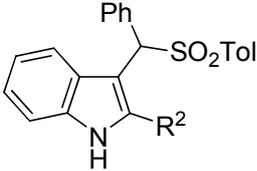
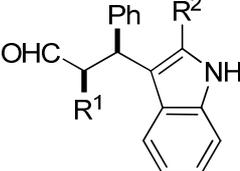
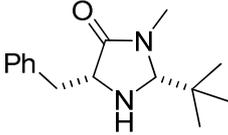
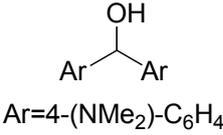
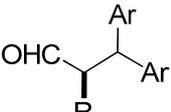
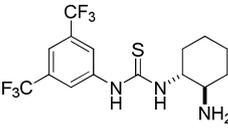
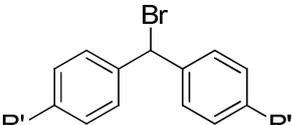
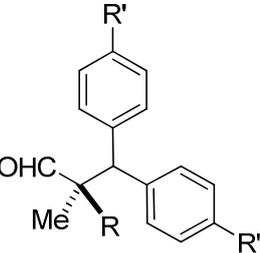
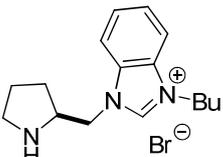
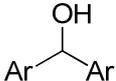
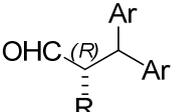
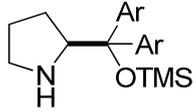
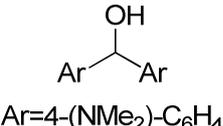
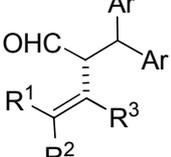
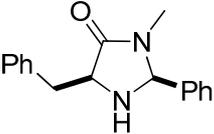
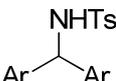
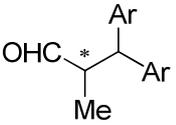
Esquema 22. α -Alquilación de aldehídos combinando organocatálisis y catálisis fotoredox. MacMillan, 2008.

⁶² Para un ejemplo posterior de α -trifluorometilación de aldehídos no fotolítico empleando sales de yodonio (reactivo de Togni) descrito por los mismos autores, ver: A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4986-4987.

c) Mecanismos S_N1

La aminocatálisis también se ha investigado en reacciones enantioselectivas de α -alquilación de aldehídos mediante el desarrollo de metodologías que siguen un mecanismo de tipo S_N1. Todos estos procedimientos se basan en la generación *in situ* de carbocationes con la adecuada electrofilia para interceptar la enamina y reaccionar eficientemente evitando las reacciones laterales. La Tabla 4 recoge algunos de los procedimientos de este tipo más relevantes.

Tabla 4. Reacciones de α-alquilación de aldehídos mediante mecanismos S_N1.

Cat	Agente alquilante	productos	ee (%)	referencia
			75-92	Petrini, Melchiorre ⁶³
			60-78	Cozzi ⁶⁴
			85-94	Jacobsen ⁶⁵
			33-66	Luo y Cheng ^{40b}
			92-93	Christmann y Herrera ⁶⁶
			65	Tian ⁴⁶

⁶³ R. R. Shaikh, A. Mazzanti, M. Petrini, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8707-8710.

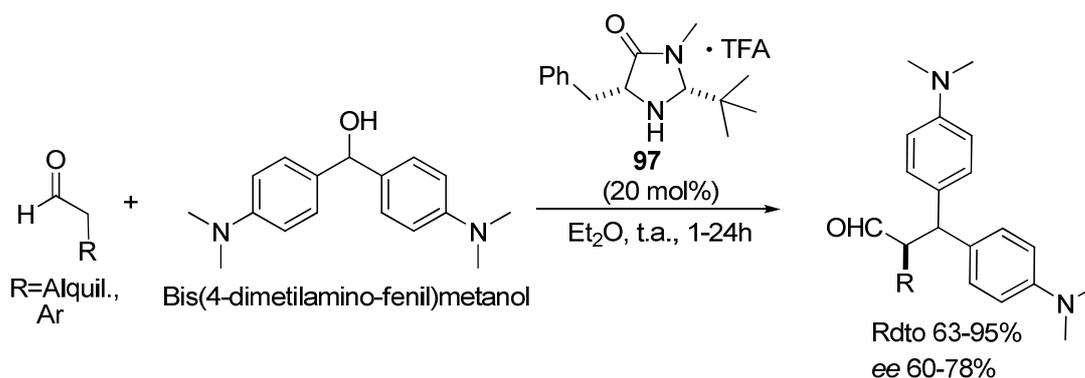
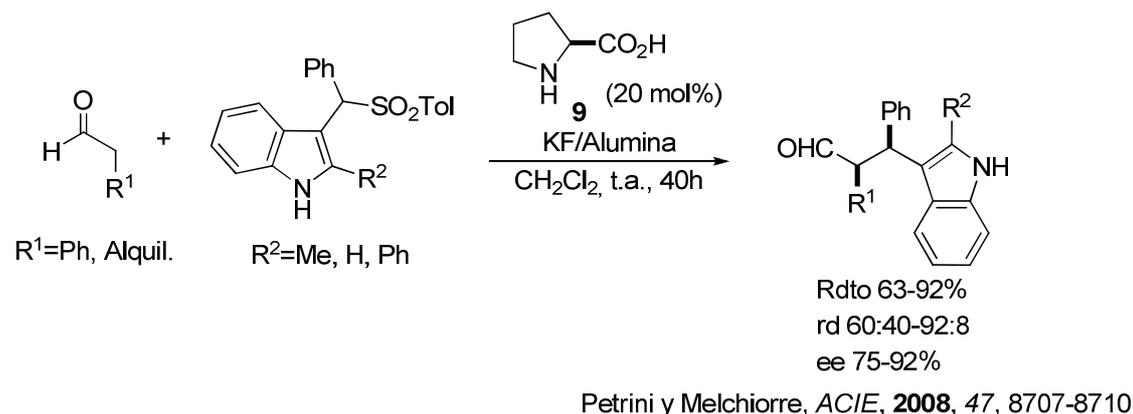
⁶⁴ (a) P. G. Cozzi, F. Benffati, L. Zoli, *Angew. Chem. Inter. Ed.* **2009**, *48*, 1313-1316. Para ejemplos similares, ver: (b) M. G. Capdevilla, F. Benffati, L. Zoli, M. Stenta, P. G. Cozzi, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11237-11241; (c) S.-K. Xiang, B. Zhang, L. H. Zhang, Y. Cui, N. Jiao, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5007-5009. Para un ejemplo donde se obtienen aldehídos γ-alquilados, ver: (d) G. Bergonzini, S. Vera, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9685-9688.

⁶⁵ A. R. Brown, W.-H. Kuo and E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9286-9288.

⁶⁶ J. Stiller, E. Marqués-López, R. P. Herrera, R. Fröhlich, C. Strohmaier, M. Christman, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 70-73.

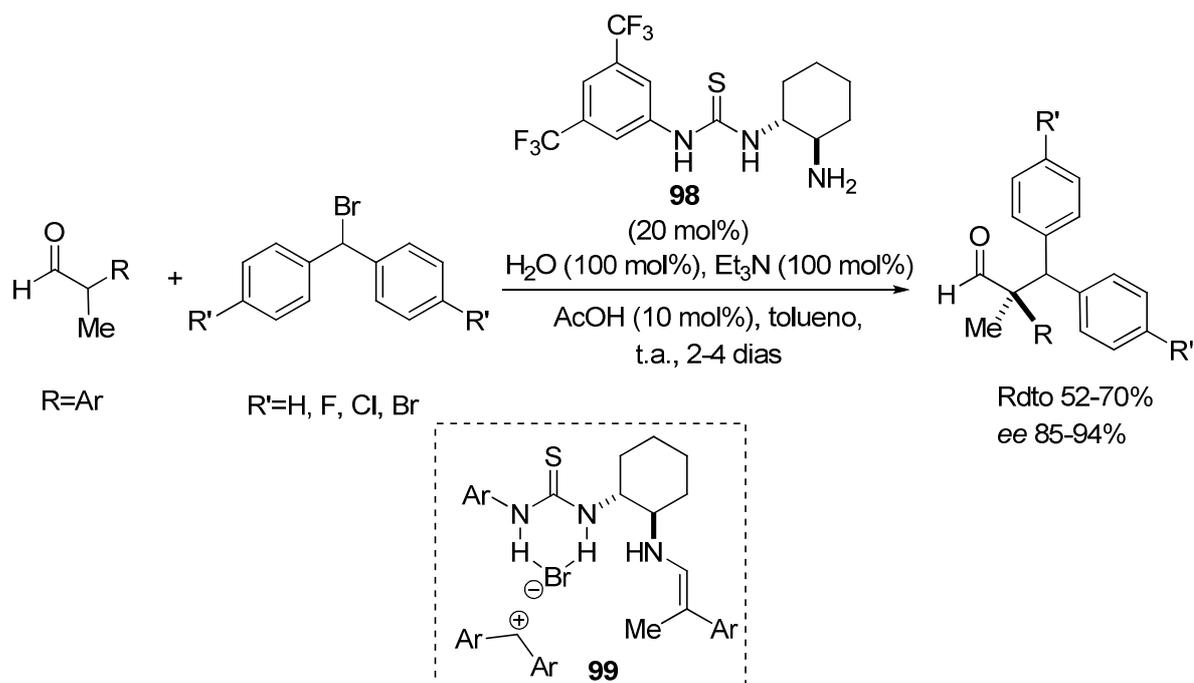
Así, los grupos de Melchiorre y Petrini⁶³ por un lado; y Cozzi⁶⁷ por otro, han desarrollado sendas metodologías basadas en la generación de un carbocatión estable y que siguen un mecanismo S_N1 (Esquema 23). Los primeros lo hicieron utilizando arilsulfonil indoles como agentes alquilantes y la L-prolina (**9**) como catalizador mientras que los segundos emplearon alcoholes como agentes alquilantes y la imidazolidinona **97** como catalizador. Con el grupo saliente adecuado se forma un carbocatión estable que reacciona adecuadamente con la enamina generando los productos de alquilación deseados. De esta manera solucionaron la mayoría de los problemas surgidos hasta entonces en mecanismos S_N2. Se obtienen buenos rendimientos con ambas metodologías, pero no así excesos enantioméricos y diastereoselectividades, que resultaron ser moderadas, sobre todo para el segundo caso.

⁶⁷ (a) Ref. 64a. Para un trabajo posterior, ver: (b) F. Benfatti, E. Benedetto, P. G. Cozzi, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 2047-2052.



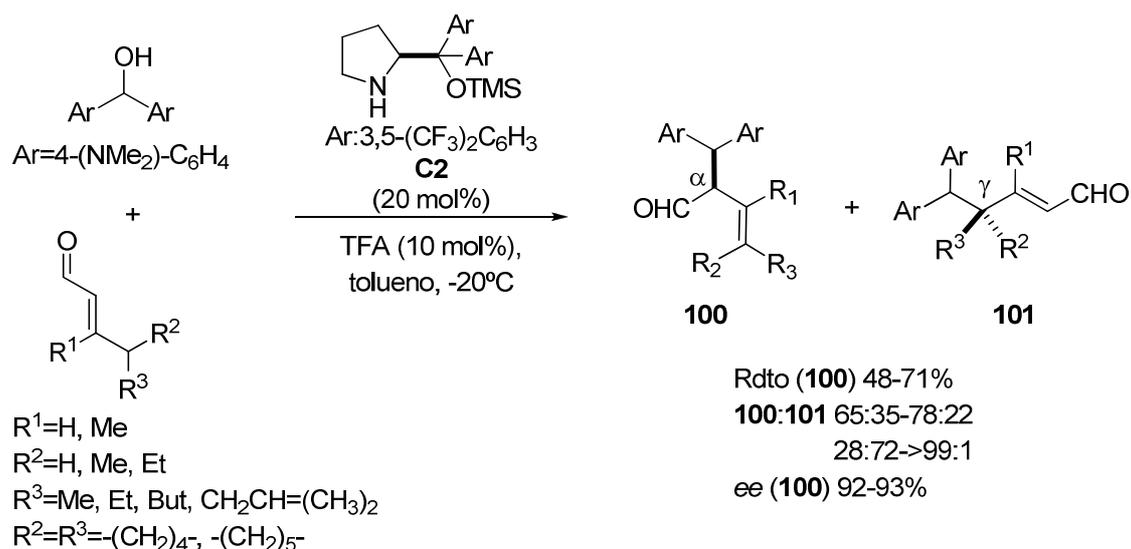
Esquema 23. Reacciones de alquilación vía S_N1. Petrini y Melchiorre, 2008. Cozzi, 2009.

Las aminotioureas bifuncionales también han resultado ser eficientes en la α-alquilación enantioselectiva de aldehídos α-sustituidos (Esquema 24).⁶⁵ Así, en presencia de **98** los correspondientes aldehídos reaccionan con bromuros de bencidrilo generando los aductos alquilados con buenos rendimientos y elevada enantioselectividad. La amina primaria activa el aldehído vía enamina, mientras que el grupo tiourea contribuye a la formación del carbocatión quelatando el anión bromuro, para formar el intermedio **99** representado en el Esquema 24.



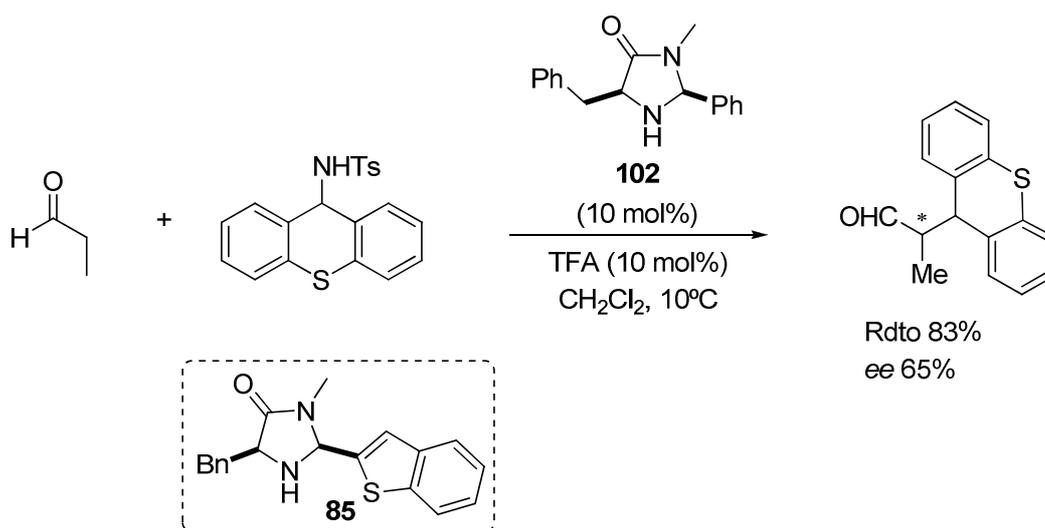
Esquema 24. Reacción llevada a cabo por Jacobsen y colaboradores.

Más recientemente se ha descrito una reacción de α y γ -alquilación de aldehídos α,β -insaturados mediante una activación de tipo dienamina⁶⁶ (Esquema 25). Los electrófilos empleados en este caso también son carbocationes estabilizados derivados de alcoholes y se hacen reaccionar con aldehídos α,β -insaturados en presencia del catalizador **C2** y ácido trifluoroacético. Cuando se emplean aldehídos lineales, se forma mayoritariamente el producto γ -alquilado, mientras que con aldehídos ramificados, el aducto que predomina es el α -alquilado. Los rendimientos de los aductos que provienen de reacciones en las que se obtiene mayoritariamente el producto α -alquilado son moderados, mientras que los *ee*'s son muy buenos.



Esquema 25. Reacción de α - y γ -alquilación de aldehídos. Christmann y Herrera, 2011.

El grupo de Tian extendió el estudio realizado para α -alquilaciones de ciclohexanonas citado anteriormente a aldehídos. Los intentos de efectuar la transformación del propanal con sulfonamidas *N*-bencílicas promovida por el catalizador **85** no tuvieron éxito, pero al cambiar el catalizador y utilizar el **102**, se obtuvo el aducto final con buen rendimiento pero con un exceso enantiomérico moderado. Los autores no determinan la configuración del aducto final.⁴⁶



Esquema 26. α -Alquilación asimétrica de aldehídos con sulfonamidas *N*-bencílicas. Tian, 2011.

Se han descrito además otros procedimientos de α -alquilación de aldehídos que transcurren mediante un mecanismo S_N1 , que combinan la aminocatálisis con catalizadores metálicos.⁶⁸

Todos estos procedimientos han supuesto un avance en relación a los problemas inherentes a esta transformación. Sin embargo, una limitación común a todos ellos es la especificidad de los sustratos. Todos ellos requieren una estructura capaz de estabilizar un carbocatión, generalmente de tipo bencidrilo, por lo que siguen existiendo problemas e inconvenientes aún por resolver en esta transformación.

3.6 α -Alquilación asimétrica de aldehídos con 2-(bromometil) acrilatos

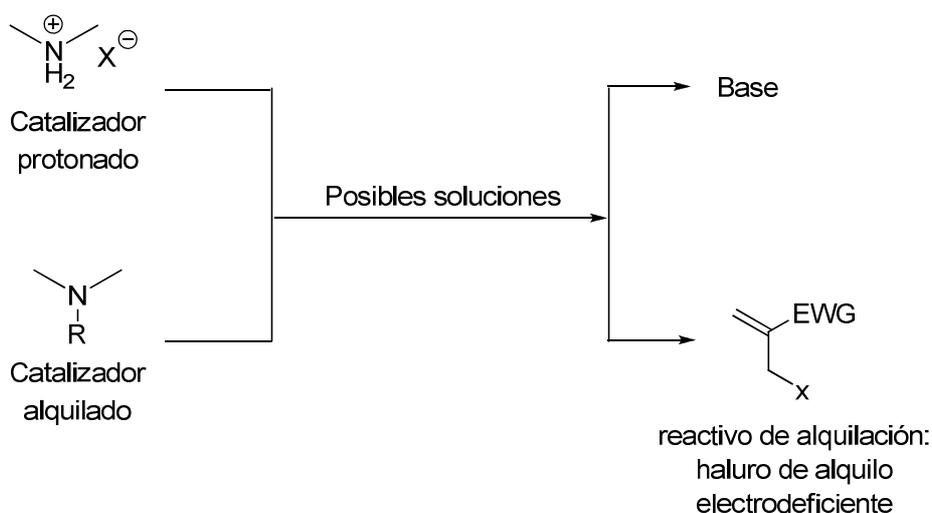
3.6.1 Planteamiento

Los precedentes anteriores muestran que se han realizado numerosos esfuerzos enfocados al desarrollo de un método general para efectuar esta transformación, que ha resultado ser más complicado de lo esperado. Los trabajos mencionados presentan métodos innovadores que representan un claro avance, pero muchos de ellos requieren reactivos alquilantes o sistemas catalíticos más sofisticados o tienen limitaciones como la utilización de cierta clase de electrófilos alquilantes.

En el momento de iniciarse el presente proyecto no existían métodos aminocatalíticos para la alquilación de aldehídos con haluros de alquilo que no fueran intramoleculares. Así, y como objetivo inicial nos propusimos el desarrollo de una nueva metodología para poder llevar a cabo la transformación intermolecular que transcurriría mediante un mecanismo S_N2' , basado en el uso de bromuros alílicos electrodeficientes como agentes alquilantes y empleando la catálisis con aminas secundarias quirales. Las razones de esta elección se exponen a continuación.

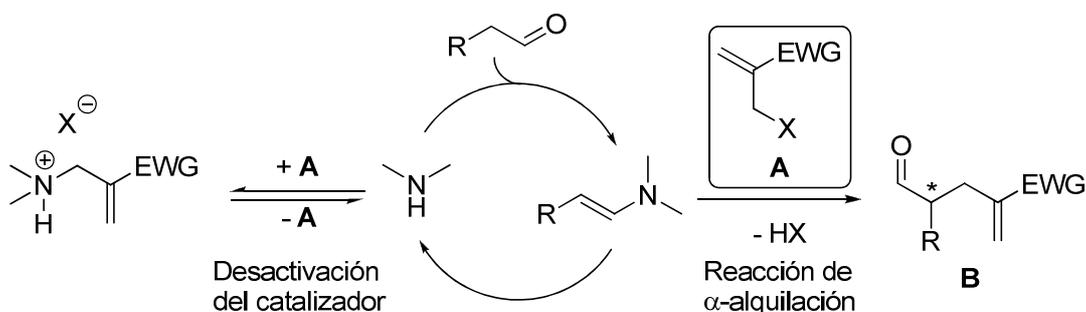
⁶⁸ Para un ejemplo que emplea alcoholes arílicos como agentes alquilantes, ver: (a) Ref. 41c. Para ejemplos que emplean un alcohol propargílico como agente alquilante, ver: (b) Ref. 41d; (c) Ref. 41e; (d) Ref. 41f. Para un ejemplo que utiliza ésteres propargílicos como agentes alquilantes, ver: (e) Ref. 41g; (f) Ref. 41h.

Como ya se ha comentado al comienzo del apartado 3.5.2, y aparte de los problemas inherentes a esta transformación como las reacciones de autocondensación y demás reacciones paralelas, existen dos problemas fundamentales que inhabilitan el catalizador al trabajar con aminas secundarias como catalizadores en reacciones de α -alquilación de aldehídos con haluros de alquilo: por un lado la protonación de la amina con el ácido que se forma en el medio de reacción y por otro la *N*-alquilación del catalizador. En el Esquema 27 se muestran estos problemas y las posibles soluciones.⁴³



Esquema 27. Problemas y posibles soluciones que se plantean en una α -alquilación de aldehídos utilizando aminas secundarias.

El primer problema se puede solucionar añadiendo una base adecuada (normalmente una amina terciaria) pero el problema de la *N*-alquilación del catalizador no tiene una solución tan obvia. El Esquema 28 pretende explicar nuestro planteamiento a la hora de abordar dicha reacción.



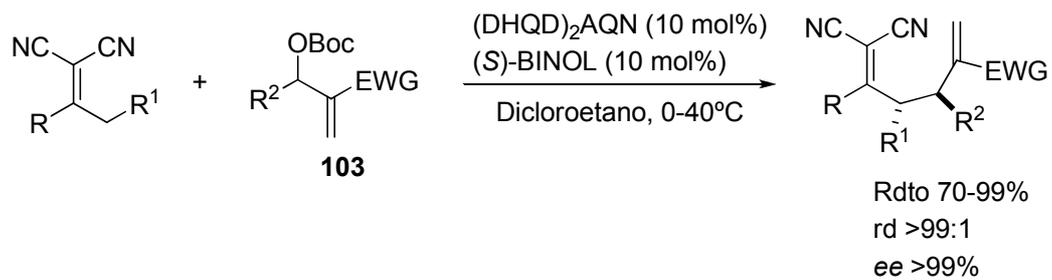
Esquema 28. Planteamiento de la reacción de alquilación.

En el centro del esquema se muestran la amina secundaria (el catalizador) y la enamina formada cuando ésta reacciona con el aldehído correspondiente. En la parte derecha se representa el producto formado, **B**, cuando el haluro de alquilo **A** participa en la reacción liberándose el ácido HX. En la parte izquierda de este esquema se representa la *N*-alquilación del catalizador, que de ocurrir, inhabilitaría a éste para participar en la reacción.

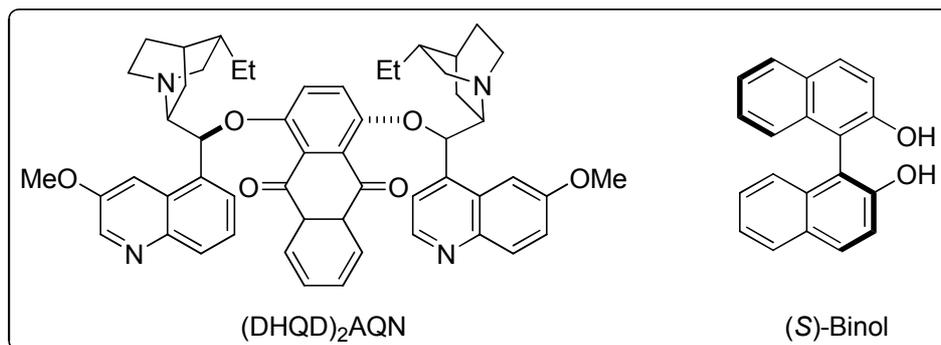
Nuestro planteamiento inicial consistió en considerar que utilizando un haluro de alquilo electrodeficiente (de carácter blando) como el haluro de alilo **A**, la desactivación del catalizador podría ser reversible o prácticamente nula. Así, el catalizador reaccionaría con el aldehído formando la enamina y alquilándose con el haluro de alilo para dar el producto final deseado. Además, la utilización del reactivo **A** es particularmente atractiva, ya que la presencia del doble enlace confiere a los aductos finales una mayor versatilidad sintética, tal y como han demostrado recientemente varios grupos que han llevado a cabo reacciones enantioselectivas de alquilación de metilenos activos⁶⁹ e indoles catalizadas por alcaloides de cinconas empleando como agentes alquilantes los sustratos **103**, análogos al reactivo **A** (Esquema 29).⁷⁰

⁶⁹ Para un ejemplo en el que se utilizan metilenos activos y reactivos de tipo **A**, ver: L. Wang, B. Prabhudas, D. L. J. Clive, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, **131**, 6003-6012.

⁷⁰ (a) H.-L. Cui, J. Peng, X. Feng, W. Du, K. Jiang, Y.-C. Chen, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1574-1577. Para otros ejemplos similares, ver: (b) Y. Du, X. Han, X. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4967-4971; (c) D. J. V. C. van Steenis, T. Marcelli, M. Lutz, A. L. Spek, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 281-286; (d) H.-L. Cui, J. Peng, J. Lei, K. Jiang, Y.-C. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5737-5740.



Aplicación: síntesis del ciclo **104**



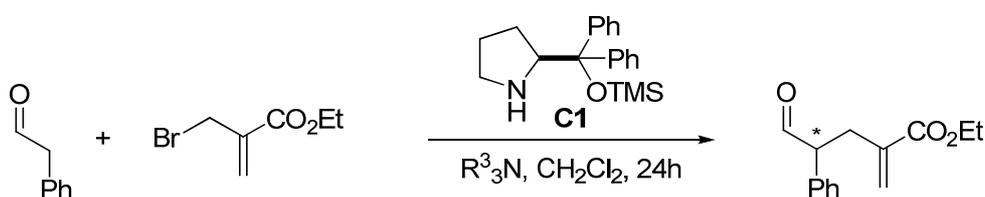
Esquema 29. Aplicaciones de los acrilatos de tipo A en otras reacciones. Chen, 2009.

3.6.2 Resultados y discusión

3.6.2.1 α -Alquilación con 2-(bromometil) acrilatos

3.6.2.1.1 Estudio de condiciones de reacción

Para iniciar el estudio, se seleccionó la reacción entre el hidrocinaamaldehído y el 2-(bromometil) acrilato catalizada por una pirrolidina quiral en presencia de una base en diclorometano (Esquema 30). La pirrolidina seleccionada para estos primeros ensayos fue el difenilprolinol trimetilsilil éter **C1**.



Esquema 30. Esquema general de nuestra reacción.

Los primeros intentos para llevar a cabo esta transformación evidenciaron dos dificultades añadidas: por un lado la ineficacia de los acrilatos para efectuar la reacción de alquilación vía enamina por sí solos; y por otro, la tendencia de los aldehídos α -ramificados a la racemización en presencia de base. Los experimentos que permitieron extraer estas conclusiones se exponen a continuación.

En primer lugar se efectuó un estudio de diferentes bases (Tabla 5). Cuando la reacción se llevó a cabo en ausencia de base no se obtuvo producto final, como cabía esperar (Tabla 5, entrada 1). Igualmente al añadir un equivalente de trietilamina (TEA) o diisopropiletilamina (DIPEA) tampoco se producía reacción, permaneciendo inalterados tanto el aldehído como el haluro de partida (entradas 2 y 3), mientras que con DBU se obtenía el producto alquilado pero de forma racémica (entrada 4). Relacionamos este hecho con la posibilidad de racemización de los aldehídos α -ramificados debido a la fuerte basicidad de la DBU. Teniendo en cuenta estos resultados, se estudió la reacción utilizando como base tanto el DABCO como la DMAP con resultados satisfactorios, puesto que se obtuvieron los aductos finales con excesos enantioméricos del 81% y 79% respectivamente (entradas 5 y 7) a temperatura

ambiente y tras 24 horas. Se consiguió mejorar el exceso enantiomérico disminuyendo la temperatura a 0°C para ambos casos (entrada 6 y 8). Ambas bases, el DABCO y la DMAP son menos básicas que la DBU y además actúan también como nucleófilos.⁷¹ Así, en estos experimentos se pudo observar mediante análisis por ¹H-RMN que al añadir tanto el DABCO como la DMAP, estas bases formaban una sal de amonio cuaternaria con el acrilato, que más tarde se comprobaría que era fundamental para que se produjera la reacción.

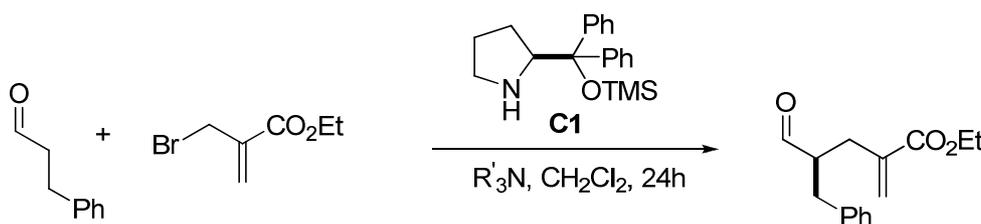


Tabla 5. Estudio de bases para la reacción de alquilación del hidrocinnamaldehído.^a

Ent.	R ₃ N	T(°C)	Conv. (%) ^b	ee (%) ^c
1	--	20	NR	--
2	TEA	20	NR	--
3	DIPEA	20	NR	--
4	DBU	20	>95	0
5	DABCO	20	>95	81
6	DABCO	0	>95	84
7	DMAP	20	>95	79
8	DMAP	0	>95	85

^aCondiciones generales: 1 eq de haluro de alilo (0.5 mmol), 3 eq de aldehído (1.5 mmol), R₃N (0.51 mmol), 20 mol % de catalizador en 2 mL CH₂Cl₂ a la temperatura indicada. ^bDeterminado por ¹H-RMN. ^cDeterminado por HPLC quiral en el crudo de reacción. NR: no reacción.

Una vez determinadas las bases más adecuadas para esta reacción, procedimos a estudiar diferentes disolventes y catalizadores para ver cuál se ajustaba mejor a las

⁷¹ Para un estudio sobre las diferencias entre la DMAP y el DABCO, ver: (a) M. Baidya, S. Kobayashi, F. Brotzel, U. Schmidhammer, E. Riedle, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6176-6179. Para un estudio sobre nucleofilia y basicidad de diferentes compuestos, ver: (b) M. Baidya, H. Mayr, *Chem. Commun.* **2008**, 1792-1794.

necesidades de los reactivos. Para ello se ensayaron los catalizadores **C1**, **C2** y **C3**. Los resultados correspondientes se muestran en la Tabla 6. En primer lugar se ensayó la reacción en diclorometano con cada uno de los tres catalizadores (entradas 1-4).

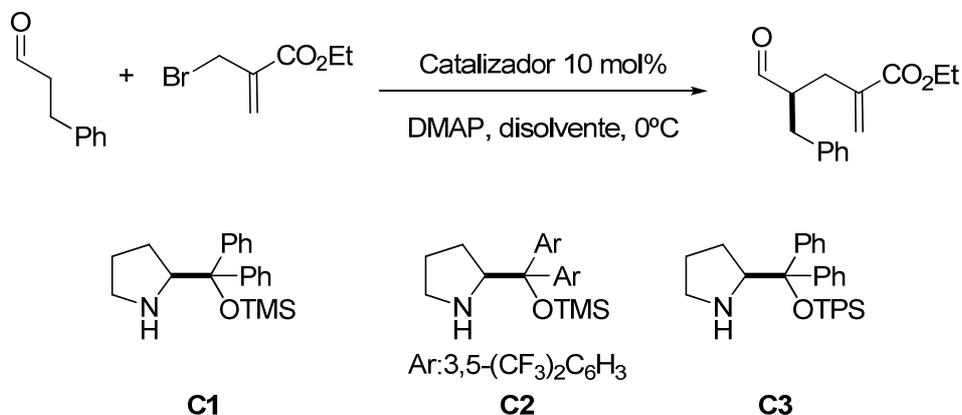


Tabla 6. Estudio del catalizador en la reacción de α -alquilación del hidrocinnamaldehído.^a

Ent.	Cat	Disolv	t (h)	T (°C)	Conv (%) ^b	ee (%) ^c
1	C1	CH ₂ Cl ₂	24	0	95	85
2	C1	CH ₂ Cl ₂	45	-10	85	90
3	C2	CH ₂ Cl ₂	24	0	0	--
4	C3	CH ₂ Cl ₂	30	0	85	89
5	C3	CH ₂ Cl ₂	48	-10	99	95
6	C3	CHCl ₃	20	0	67	90
7	C3	Tolueno	20	0	28	--
8 ^c	C3	EtOH	20	0	72	80

^aCondiciones generales: 0.5 mmol de haluro de alilo, 1.5 mmol de aldehído, R₃N (0.55 mmol), 10 mol % de catalizador en 0.75 mL de CH₂Cl₂ a la temperatura indicada.

^bDeterminado por ¹H-RMN. ^cDeterminado por HPLC quiral en el crudo de reacción.

Los catalizadores **C1** y **C3** proporcionan resultados similares: si se efectúa la reacción en diclorometano a 0°C (entradas 1 y 4) se obtiene mejor conversión con el catalizador **C1**, pero la enantioselectividad es ligeramente superior en el caso del catalizador **C3**. Al bajar la temperatura a -10°C (entradas 2 y 5), a tiempos de reacción

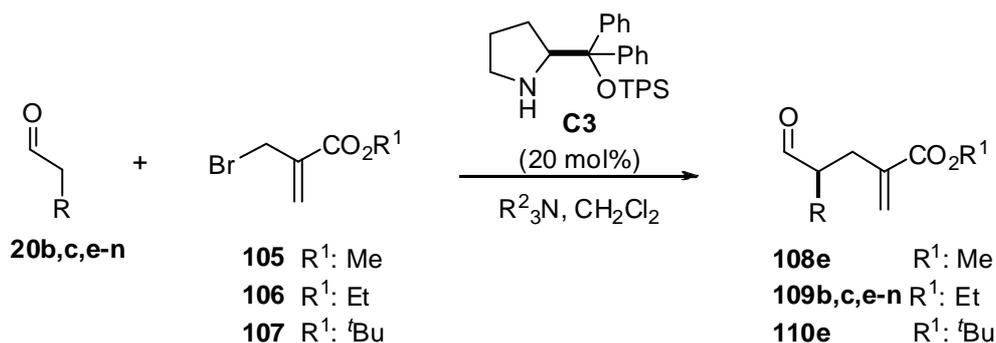
similares y mayores que los anteriores, se obtienen mejores resultados con el catalizador **C3** tanto de conversión como de *ee*. Con respecto al catalizador **C2**, tras 24h de reacción a 0°C no se observó la formación de producto final (entrada 3). En vista de que los mejores resultados en diclorometano los proporcionaba el catalizador **C3**, se prosiguió con el estudio de disolventes utilizando este catalizador (Tabla 6, entradas 6-8).

Así, se llevó a cabo la reacción en presencia de **C3** y utilizando cloroformo, tolueno y etanol como disolventes. Para el primero (entrada 6) se consiguieron buenos excesos enantioméricos, pero la conversión resultó ser inferior a la obtenida en diclorometano (entradas 1 y 6). En tolueno apenas se conseguía conversión tras 20 horas de reacción (entrada 7), ya que se observó la precipitación de la sal de amonio formada entre la base y el acrilato y en etanol no se consiguieron mejorar los resultados (entrada 8), a pesar de añadir hasta un 20 mol% de catalizador.

3.6.2.1.2 Generalidad del método

a) Extensión a diferentes aldehídos y estudio de la naturaleza del grupo éster del acrilato

Una vez determinadas las condiciones de reacción óptimas, procedimos a investigar la generalidad del método, utilizando para ello diferentes aldehídos con grupos funcionales variados, así como acrilatos portadores de diferentes grupos éster. La Tabla 7 muestra los resultados correspondientes de los estudios realizados.


 Tabla 7. α -Alquilación de diferentes aldehídos.^a

Ent.	R	R ¹	Producto	T(°C)	t(h)	Rdto (%) ^b	ee (%) ^c
1	CH ₂ CH ₃	Et	109b	0	48	61 (50)	86 (91)
2				-10	48	63	92
3	CH(CH ₃) ₂	Et	109c	0	60	54	90
4	CH ₂ Ph	Et	109e	0	48	56 (45)	90 (94)
5		Et		-10	48	59	93
6	(CH ₂) ₃ CH ₃	Et	109f	0	48	64 (49)	85 (92)
7		Et		-10	48	61	94
8	CH ₂ CH=CH ₂	Et	109g	-20	60	63	95
9	(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	Et	109h	-20	60	69	93
10	(<i>R</i>)-CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ CH=C(CH ₃) ₂	Et	109i	20	48	68	75:25 ^d
11	(<i>S</i>)-CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ CH=C(CH ₃) ₂	Et	109j	20	48	70	97:3 ^d
12	CH ₂ OBn	Et	109k	-10	60	59	68
13	(CH ₂) ₂ CO ₂ Me	Et	109l	-10	60	62	90
14	CH ₂ CH(OMe) ₂	Et	109m	-10	60	58	87
15	(CH ₂) ₄ NHBoc	Et	109n	-10	60	62	94
16	CH ₂ Ph	Me	108e	-10	60	57	95
17	CH ₂ Ph	^t Bu	110e	20	52	80 ^e (90) ^e	85 (79)

^aCondiciones generales: 0.5 mmol de haluro de alilo, 1.5 mmol de aldehído, R²₃N (0.55 mmol), 20 mol % de catalizador en 1.5 mL de CH₂Cl₂ a la temperatura indicada. ^bRendimiento de producto aislado por cromatografía. Entre paréntesis resultados utilizando DABCO en vez de DMAP. ^cDeterminado por HPLC quiral en el crudo de reacción. ^dRelación de diastereómeros. ^eConversión después de 52h de reacción.

Los datos descritos en la tabla muestran que aldehídos con cadenas alquilo lineales de distinta longitud proporcionan buenos rendimientos y excesos

enantioméricos entorno al 90%, mejorando al bajar la temperatura de 0°C a -10°C (entradas 1-2 y 6-7). Los aldehídos con cadenas ramificadas mostraron una reactividad algo más baja, pero la selectividad siguió siendo elevada (entrada 3). La reacción se mostró igualmente efectiva para un gran rango de grupos funcionales, incluyendo alquenos, éteres, ésteres, acetales y carbamatos (entradas 8-15), a excepción de la entrada 12, que mostró una disminución del *ee*.

En general, las reacciones con DABCO dieron excesos enantioméricos similares o ligeramente superiores a la DMAP a temperatura ambiente o a 0°C; si bien, a temperaturas más bajas la DMAP mostró valores de enantioselectividad superiores en la mayoría de los casos. Los rendimientos disminuyen al realizar la alquilación con DABCO, lo que puede ser en parte debido, a que se observa un 5% de aducto de Stetter **111**, según los estudios realizados en nuestro laboratorio (Figura 1).

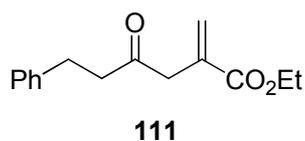
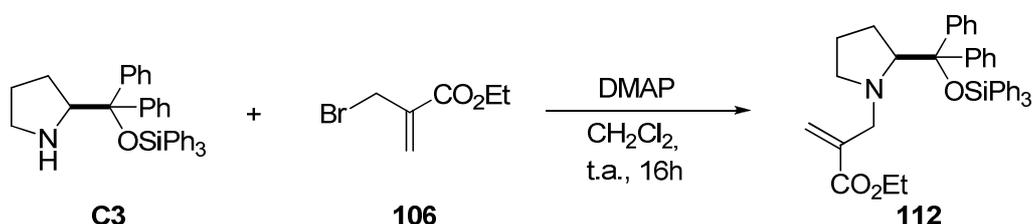


Figura 1. Aducto de Stetter formado.

Por otra parte la α -alquilación del aldehído quiral citronelal transcurre con elevada diastereoselectividad (97:3) para la combinación “matched” a partir del enantiómero *S* (entrada 11) y con menor diastereoselectividad (75:25) para la combinación “mismatched” a partir del enantiómero *R*.

El estudio de la influencia de diferentes grupos éster en el acrilato de partida indicó que el éster metílico **105** es igual de eficaz que el éster etílico **106** (entradas 5 y 16). El éster *tert*-butílico **107**, en cambio, mostró una menor reactividad a -10°C para dar el aducto **110e**, mientras que a temperatura ambiente la reacción fue posible utilizando tanto DMAP como DABCO, aunque a expensas de una disminución de la selectividad (entrada 17).

Con el fin de explorar si en esta transformación se producía o no y con qué extensión la *N*-alquilación del catalizador, en nuestro laboratorio se obtuvo el producto *N*-alquilado **112** de manera cuantitativa haciendo reaccionar el acrilato **106** con el catalizador **C3** en diclorometano a temperatura ambiente durante 16 horas (Esquema 31). Una vez aislado el aducto **112**, la comparación de su espectro de ^1H -RMN con los espectros de ^1H -RMN de los crudos de todas estas transformaciones permitió concluir que el producto *N*-alquilado **112** no se detectaba en ninguno de los casos considerando los límites de detección de la técnica.

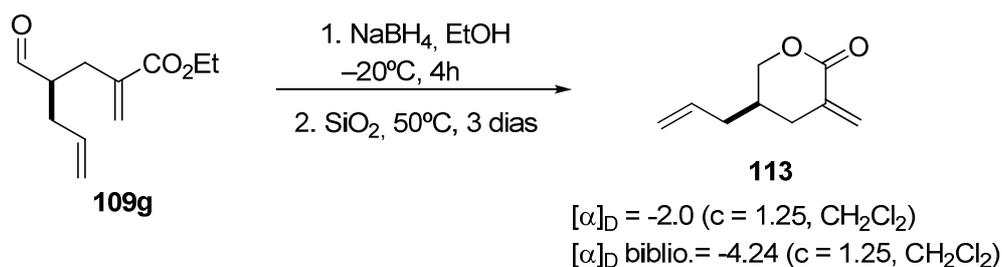


Esquema 31. Reacción de *N*-alquilación del catalizador.

Finalmente y tras analizar los datos representados en la Tabla 7 podemos decir que este método es satisfactorio para un amplio rango de aldehídos tanto lineales como ramificados e incluso para aquellos portadores de grupos funcionales tales como bencilo, benciloxi, éster o *tert*-butoxicarbonilo (Boc).

Asimismo, para deducir y establecer la estereoquímica de los aductos finales, en nuestro laboratorio el Dr. Aitor Landa efectuó la síntesis de la lactona **113** ya descrita en la bibliografía. El Esquema 32 muestra la reducción del aldehído **109g** y la posterior lactonización del alcohol resultante para generar el aducto **113**. La comparación del valor de rotación óptica del compuesto **113** así obtenido con sus datos bibliográficos⁷² permitió establecer el curso estereoquímico de la reacción. Se asumió que bajo las mismas condiciones de reacción todos los aductos seguían un mecanismo de formación uniforme y por tanto que todos presentaban la misma configuración.

⁷² Albrecht, B. Richter, H. Krawczyk, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8337-8343.



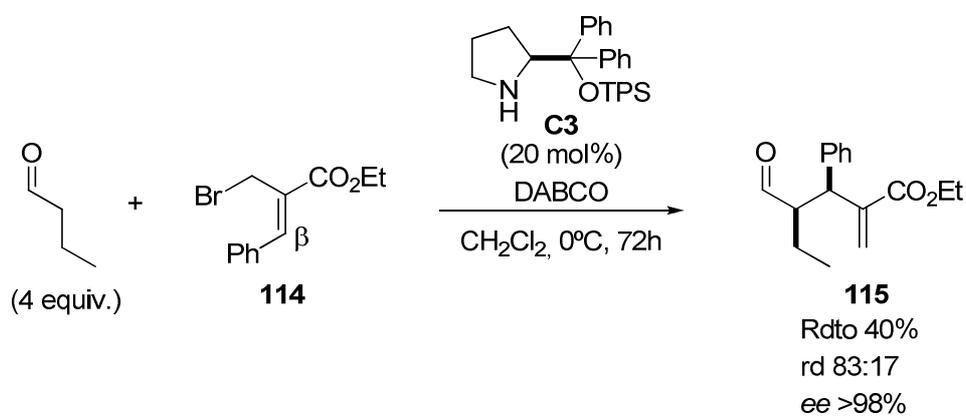
Esquema 32. Reacción de formación del compuesto 113.

Además, el Dr. Landa efectuó experimentos para comprobar la estabilidad configuracional de los productos obtenidos sometiendo para ello a los aductos finales a tratamiento en condiciones tanto ácidas como básicas. Los valores de los *ee*'s para el producto **109e** fueron prácticamente idénticos antes y después de cromatografía en gel de sílice. Tampoco se observaron variaciones apreciables en el exceso enantiomérico después de mantener el mismo producto en agitación en CH₂Cl₂ como disolvente y con gel de sílice a temperatura ambiente durante 16 horas. A su vez, se pudo observar que mientras que la exposición de los aductos **109c** y **109e** a tratamiento con DMAP o DABCO (5 mol%) a 0°C y en agitación durante 16 horas no afectó a su integridad configuracional, cabe indicar, que en presencia de DBU (5 mol%) se observó una racemización completa tras 2-3 horas a la misma temperatura.

b) Extensión a acrilatos β -sustituídos

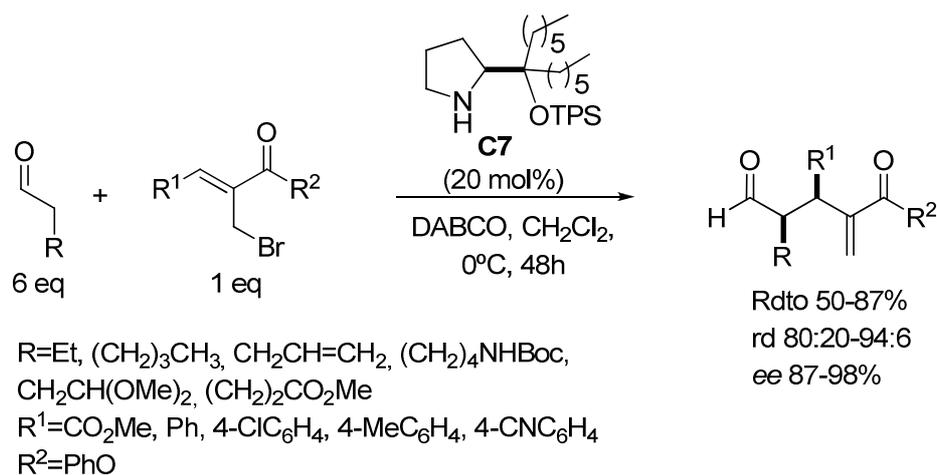
Una vez demostrada la validez de nuestro método para la α -alquilación de aldehídos empleando acrilatos no sustituidos, se decidió evaluar la reactividad de acrilatos sustituidos en la posición beta en esta reacción. Para ello, se comenzó el estudio de la reacción de alquilación de aldehídos con los 2-(bromometil) acrilatos β -fenil sustituidos y se observó que, tal y como era de esperar, la sustitución en esta posición ejercía un efecto negativo en la reactividad. Además de este problema, y dada la β -sustitución del acrilato de partida, no hay que olvidar que en la reacción de alquilación se generan dos nuevos centros estereogénicos y por tanto, que también es importante el control no sólo de la configuración absoluta de los mismos, sino también de su configuración relativa.

Así, una primera exploración de la reacción entre el butanal y el β -fenil acrilato de etilo **114** en presencia de DMAP reveló que la reacción era extremadamente lenta, ya que se necesitaron cinco días para completarla. Se decidió utilizar DABCO en lugar de DMAP, y se consiguió así disminuir el tiempo de reacción a 72 horas, aunque seguía siendo muy largo y los rendimientos obtenidos eran más bien moderados. Cabe destacar, que una vez formado el aducto **115**, en ambos casos éste fue el único regioisómero detectado con una diastereo- y enantioselectividad reseñables (Esquema 33).



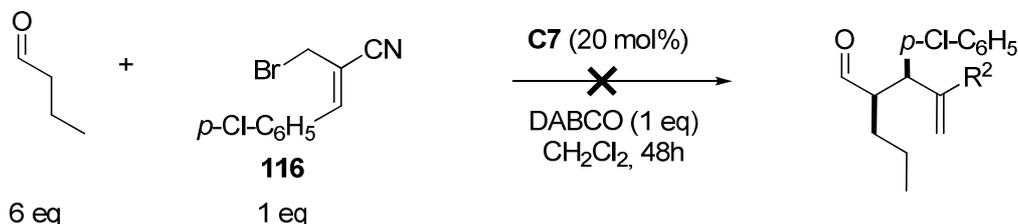
Esquema 33. Reacción con acrilatos β -sustituidos promovida por el catalizador **C3**.

Partiendo de estos datos iniciales se decidió profundizar en el estudio de alquilación de aldehídos con otros acrilatos β -sustituidos, ya que los tiempos de reacción eran muy largos y los rendimientos moderados. Paralelamente a nuestros estudios, el Dr. Aitor Landa y las doctorandas Irene Velilla y Jacqueline Jiménez de nuestro laboratorio confirmaron este resultado y a su vez encontraron las condiciones óptimas para llevar a cabo dicho proceso, que implicaban la utilización del catalizador **C7** en combinación con DABCO en diclorometano a temperatura ambiente y el empleo de seis equivalentes de aldehído frente a uno de acrilato. Una evaluación inicial de la naturaleza del grupo éster en el acrilato reveló que los mejores resultados se obtenían con acrilatos de *O*-fenilo (Esquema 34).



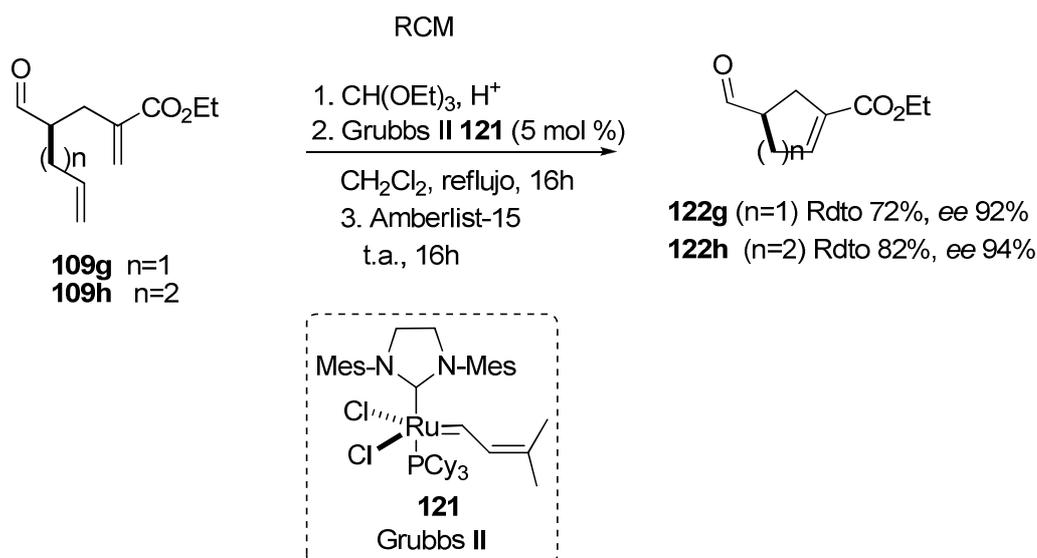
Esquema 34. Condiciones óptimas para la reacción de α-alquilación con acrilatos β-sustituídos.

Con el fin de complementar estos estudios decidimos investigar la reacción del acrilonitrilo **116** con butanal en las mismas condiciones. Sin embargo, no se detectó en este caso el aducto de alquilación esperado, sino el producto de autocondensación del aldehído (Esquema 35).



Esquema 35. Reacción entre el butanal y el acrilato **116** que no produjo el aducto esperado.

En contraste con el caso anterior, la reacción del bromometilfumarato de dimetilo **117** con los aldehídos mostrados en la Tabla 8 condujo a los aductos esperados. Así, la reacción con butanal en diclorometano y DABCO con el catalizador **C7** proporcionó muy buenos resultados, obteniéndose mejoras en la diastereoselectividad al bajar la temperatura (Tabla 8, entradas 1-3). Utilizando el mismo acrilato **117** pero esta vez con 4-pentalen se obtuvieron buenos resultados a 0°C (Tabla 8, entrada 4).

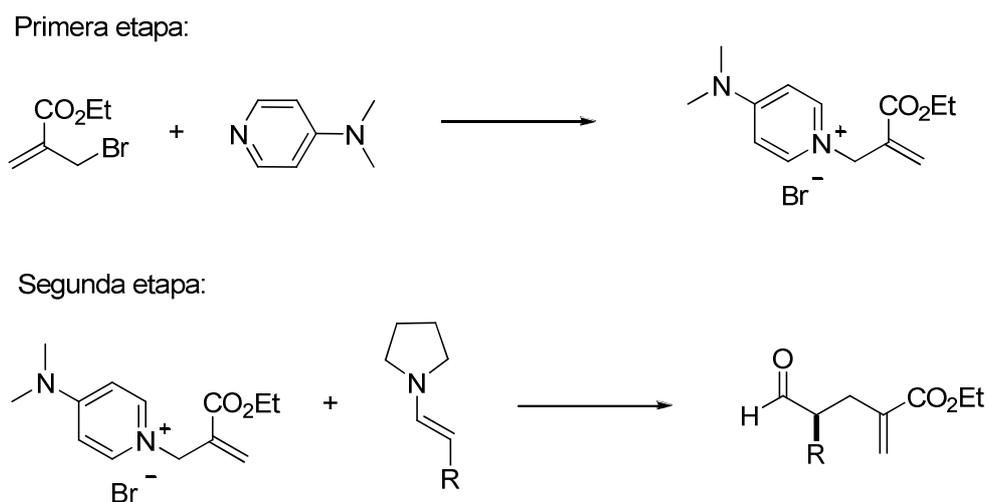


Esquema 36. Ciclación de los compuestos 109g y 109h.

3.6.2.1.4 Investigaciones mecanísticas

a) Acrilatos no sustituidos en β

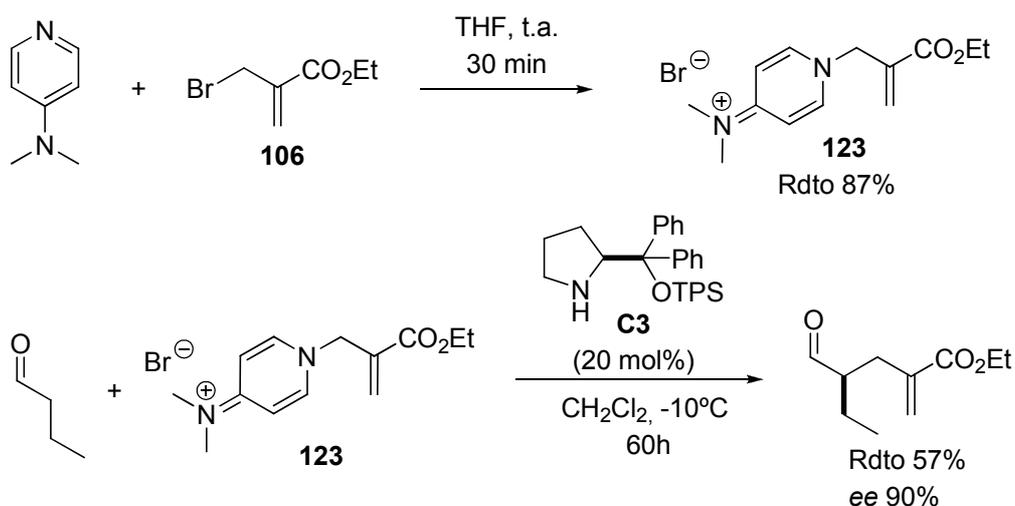
Un aspecto interesante de esta reacción lo constituye la elucidación de su mecanismo. Basándonos en resultados experimentales que se exponen seguidamente podemos decir que la reacción ocurre en dos etapas: en la primera se forma la sal de amonio⁷⁶ entre el haluro de alilo y la DMAP y en la segunda tiene lugar la reacción de esta sal con la enamina tal y como se muestra en el Esquema 37.



Esquema 37. Formación de la sal de amonio y posterior reacción con la enamina.

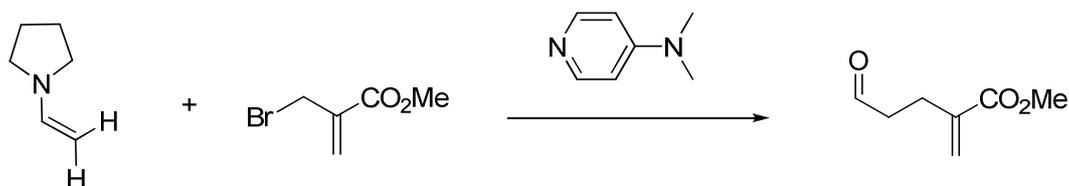
⁷⁶ Para la formación y aislamiento de este tipo de sales, ver: M. Baidya, G. Y. Rmennikov, P. Mayer, H. Mayr, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1365-1371.

El tratamiento del haluro de alilo **106** mostrado en el Esquema 38 con DMAP en THF y a temperatura ambiente permitió la formación de la sal **123**, que fue aislada en el laboratorio e identificada por espectroscopía de ^1H -RMN. A su vez, la reacción de esta sal aislada con el butanal condujo al aducto de alquilación mostrado con resultados similares a los obtenidos haciendo reaccionar todo *in situ* (Tabla 7, entrada 1). Otra evidencia de que la reacción transcurre a través de la mencionada sal es que en tolueno precipita dicha sal por lo que la reacción es mucho más lenta.



Esquema 38. Reacciones efectuadas para comprobar que la reacción transcurre a través de la sal de amonio.

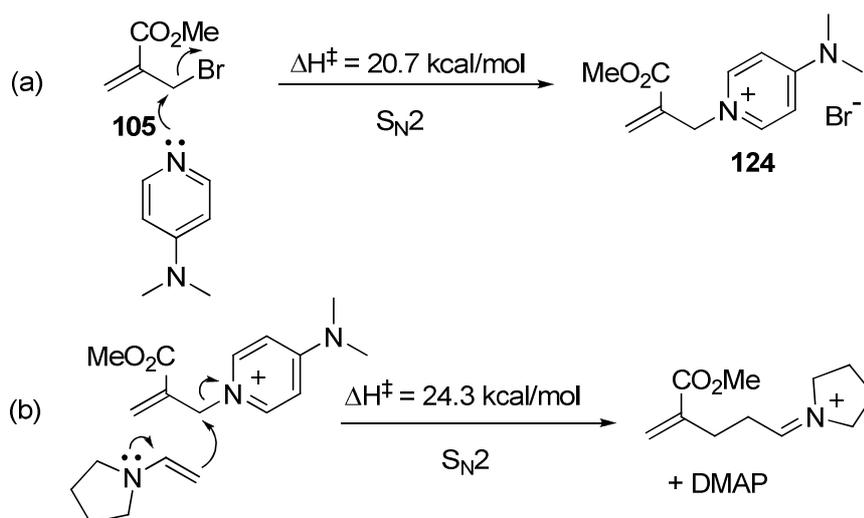
Para completar estos experimentos, en nuestro grupo el Prof. Gómez-Bengoa realizó cálculos computacionales de tipo DFT sobre la reacción modelo que se presenta en el Esquema 39 y que comprende la reacción de la enamina formada por el acetaldehído y la pirrolidina, la dimetilaminopiridina (DMAP) y el 2-bromometil acrilato de metilo en ausencia de disolvente.



Esquema 39. Reacción modelo utilizada para los cálculos computacionales.

A partir de los hechos experimentales anteriormente expuestos, se propuso que los productos se forman después de dos reacciones de sustitución consecutivas. En la primera, la DMAP reacciona con el acrilato obteniéndose la sal de piridinio y posteriormente esta sal reacciona con la enamina.

Además, en cada uno de los dos pasos se planteó la posibilidad de que el ataque nucleófilo pudiera ocurrir mediante un ataque directo S_N2 , o alílico S_N2' . Como se muestra en el Esquema 40, las energías de activación de la sustitución nucleófila directa (S_N2) son demasiado elevadas en comparación a las de S_N2' (ver más abajo), tanto para la reacción de la DMAP (20.7 kcal/mol) como para la posterior reacción de la enamina con la sal de amonio (24.3 kcal/mol), lo que permitió descartar con total seguridad este mecanismo.



Esquema 40. Energías de activación necesarias para que se produzca un mecanismo S_N2 .

En el caso de la sustitución alílica S_N2' , los perfiles energéticos de las dos etapas son bien distintos (Figura 3). En primer lugar, el ataque de la DMAP al bromuro alílico se produce en una sola etapa, sin formación de intermedio alguno, pero muy asincrónicamente, de modo que el enlace C-Br no empieza a romperse hasta que no se ha formado el enlace (DMAP)N-C casi por completo. Se trata, por tanto, de una sustitución nucleófila alílica asíncona. Después, el ataque de la enamina al bromuro de piridinio **124** se produce en dos etapas, adición de Michael de la enamina al acrilato con formación del intermedio **125** y expulsión de la DMAP para formarse la sal de

imonio que se hidroliza a los productos finales.^{77,78} Los cálculos muestran que las energías de activación de este proceso son bajas, con un valor máximo de 12.5 kcal/mol en el estado de transición **TS3**.

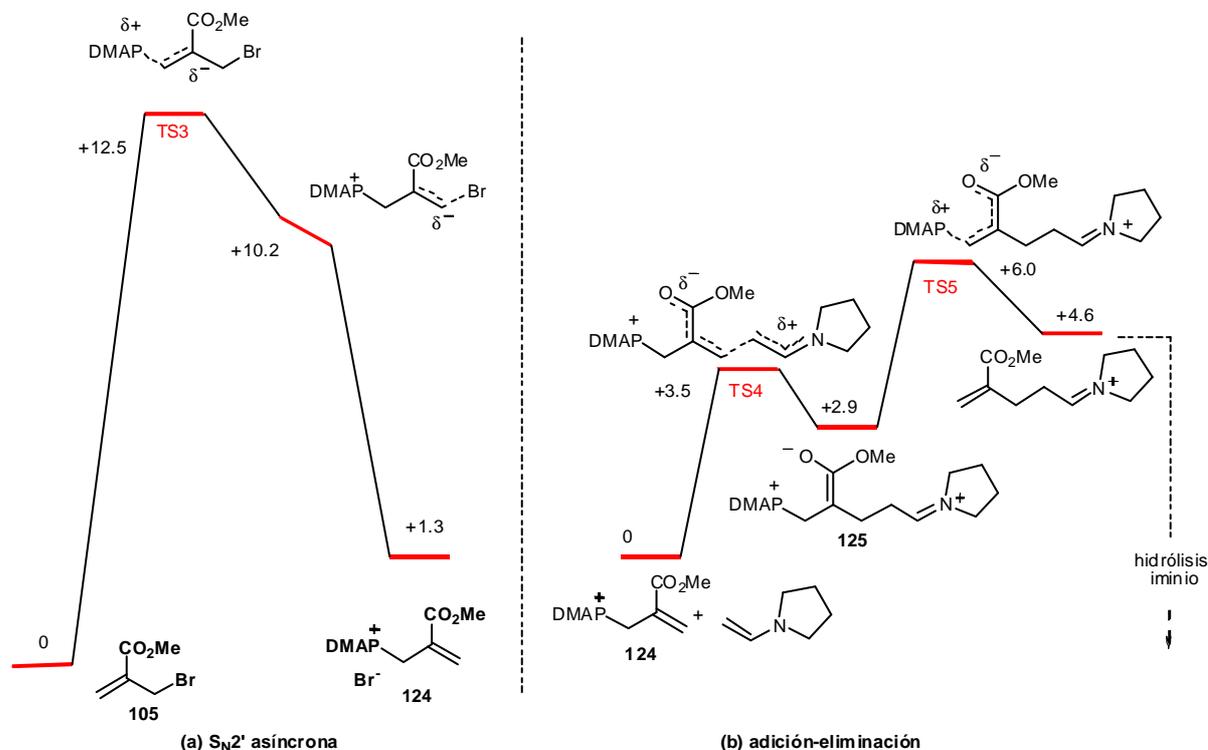


Figura 3. Diagrama de coordenadas de reacción para la reacción modelo con B3LYP/6-31* (las entalpías se dan en Kcal/mol) correspondiente a: (a) formación inicial de la sal de amonio intermedia **124** (S_N2' asíncona); (b) etapa clave de formación del enlace C-C (mecanismo de tipo S_N2' de dos etapas de adición-eliminación).

b) Acrilatos β -sustituídos

Al utilizar acrilatos β -sustituídos para realizar la α -alquilación de aldehídos y al igual que ocurría con los acrilatos no sustituidos también se observó la formación de la sal intermedia entre el acrilato y el DABCO, con la diferencia de que en este caso existen tres posibles especies diferentes. Las energías de los tres posibles intermedios de la sal de amonio formados a partir de la reacción entre el 2-(bromometil) cinamato de etilo **114** y el DABCO fueron también calculadas computacionalmente por el Prof. Gómez-Bengoa y se muestran en la Figura 4. Los datos obtenidos revelan que la sal de

⁷⁷ Para datos cinéticos y discusión sobre el mecanismo de la reacción entre carbaniones metálicos estabilizados y 2-(halometil) vinil cetonas mediante sales de amonio, ver referencia 76.

⁷⁸ Para ejemplos de sales de amonio que participan en reacciones directas y después actúan como grupos salientes, ver: (a) S. France, D. J. Guerin, S. J. Miller, T. Lectka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985-3012; (b) M. J. Gaunt, C. C. Johansson, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5596-5605.

amonio **A** tanto en forma del isómero *Z* como del isómero *E*, es mucho más estable que su regioisómero **B**.

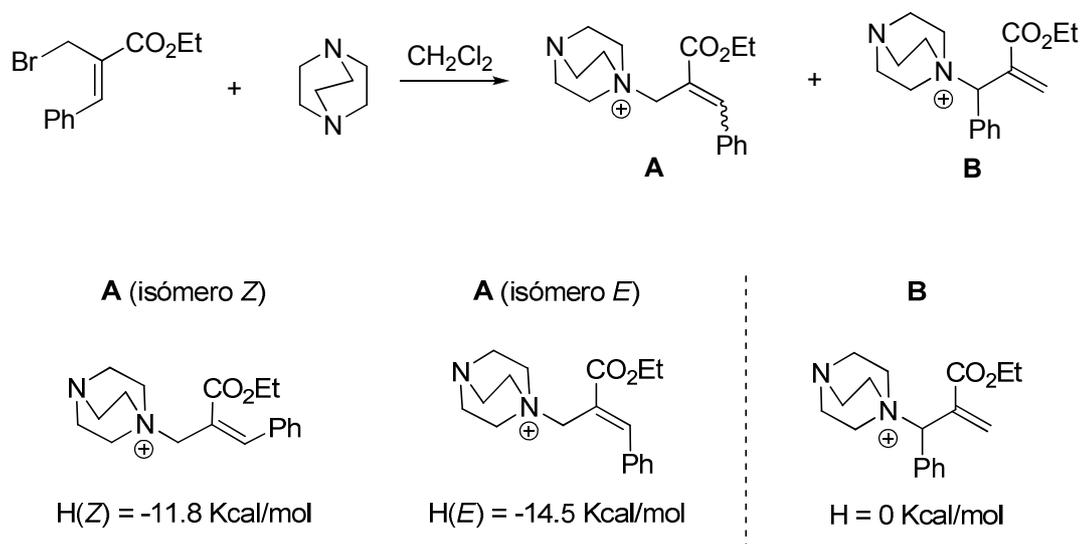


Figura 4. Energías de los posibles intermedios formados entre el acrilato y el DABCO.

La formación de la sal de amonio **A** fue comprobada mediante análisis de ^1H -RMN de una muestra de la reacción. En cambio, la sal de amonio intermedia **B**, regioisómero de **A**, no se observó a través de análisis por ^1H -RMN dentro de los límites de detección de la técnica. La presencia de los dos estereoisómeros de estas dos sales de amonio **A** indica que probablemente ambos compuestos estén en equilibrio a través de mecanismos $\text{S}_{\text{N}}2$ y $\text{S}_{\text{N}}2'$ con la participación probable de más de una molécula de DABCO.

En principio, si son realmente estas sales las que participan en la reacción de formación de enlace C-C y dada la estructura del producto de alquilación final detectado, el mecanismo de la segunda etapa de reacción con la enamina sería $\text{S}_{\text{N}}2'$. Sin embargo, no deben descartarse otras posibilidades a través de la sal regioisomérica **B** aunque no se detecte (Figura 5).

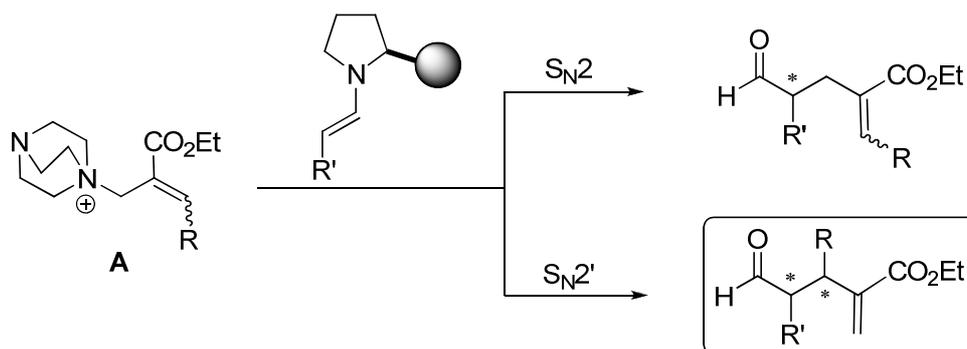


Figura 5

Por otro lado, los análisis de ^1H -RMN muestran que los isómeros *E* y *Z* de **A** se forman en una relación que va de 60:40 a 80:20, siempre a favor del isómero *E* (más estable), de manera que esta relación se mantiene a diferentes conversiones en todos los casos estudiados. Estos datos parecen indicar que la reactividad tanto de *E* como de *Z* durante el proceso $\text{S}_{\text{N}}2'$ sería comparable, aunque no se podría descartar una diferencia de reactividad entre los isómeros *E* y *Z* pero un rápido equilibrio *E/Z*.

Como se ha comentado con anterioridad un aspecto relevante de la reacción con acrilatos β -sustituídos es que se crean dos nuevos centros estereogénicos. Es por ello que el control tanto de la diastereo- como la enantioselectividad del proceso es un aspecto importante. Una primera evaluación de las dos aproximaciones posibles entre las sales de amonio **A** derivadas del DABCO y el acrilato con la enamina formada entre el catalizador y el aldehído permite predecir un predominio del diastereoisómero *sin* sobre el *anti* (Figura 6). Tal y como puede apreciarse en la figura, cabe esperar que los impedimentos estéricos presentes en la aproximación *Si-Re*, induzcan el ataque del electrófilo preferentemente mediante un acercamiento *Si-Si*, de manera que la configuración predominante de los aductos finales sería la *sin* (Figura 6) tal y como lo avalan los resultados experimentales.

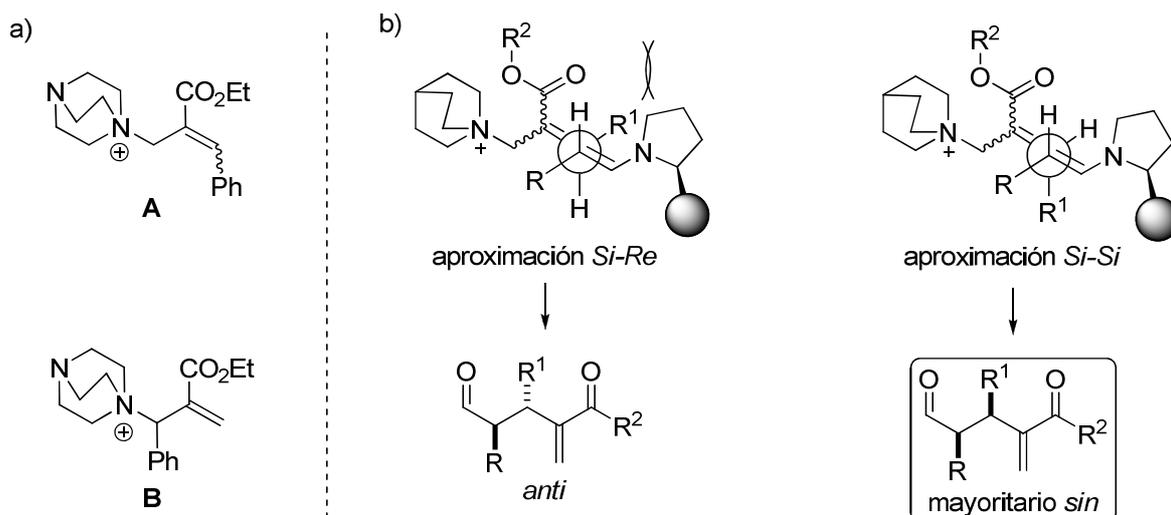


Figura 6. (a) Dos posibles regioisómeros de la sal de amonio intermedia y (b) estados de transición propuestos para formar el producto final *sin* o *anti* a partir de la sal A mediante un mecanismo S_N2' .

A modo de conclusión se puede decir que se ha desarrollado un método simple para efectuar α -alquilaciones de aldehídos con 2-bromometil acrilatos mediante catálisis vía enamina. La reacción transcurre a través de un mecanismo de tipo S_N2' , que complementa los trabajos previos de mecanismos vía S_N1 , S_N2 y radicalarios. La metodología es también aplicable a acrilatos β -sustituídos, obteniéndose los aductos con buenos rendimientos y diastereoselectividades y excelente enantioselectividad.

Capítulo 4

Conclusiones

Capítulo 4: Conclusiones

Se ha descrito una familia de catalizadores portadores de cadenas alquílicas que han resultado altamente eficientes en la adición de Michael de aldehídos a nitroalquenos en medios acuosos y que conduce a los correspondientes aductos de adición con un alto grado de diastereo- y enantiocontrol. Estos catalizadores han demostrado su validez en reacciones que funcionan en activaciones tanto vía enamina como vía ión iminio, utilizando agua como disolvente. Estos resultados complementan otros aparecidos en la bibliografía de modo paralelo y que hacen uso del trimetilsilil éter del α,α -difenilprolinol como catalizador.

Se ha descrito también un método para sintetizar triciclos mediante la formación de dos nuevos ciclos fusionados a partir de nitroalquenos funcionalizados y enales, empleando diaril prolinol silil éteres como catalizadores, y que sigue una secuencia oxa-Michael/Michael/Michael/aldólica/deshidratación. Los aductos resultantes son portadores de cinco estereocentros y se obtienen con elevada diastereo- y enantioselectividad. Asimismo, estos resultados están en conformidad con otros publicados simultáneamente a la realización de este trabajo.

Se ha desarrollado una metodología simple para efectuar α -alquilaciones de aldehídos con 2-bromometil acrilatos mediante catálisis vía enamina a través de un mecanismo de tipo S_N2' . Los aductos finales se obtienen con buenos rendimientos y excelente enantioselectividad tanto para acrilatos no sustituidos como para los β -sustituidos.

Capítulo 5

Parte experimental

Capítulo 5: Parte experimental

5.1 Técnicas, materiales y métodos generales

-Destilaciones, secado de reactivos y disolventes

Las destilaciones se llevaron a cabo en montajes de destilación ordinarios o mediante microbolas en un sistema *Kügelrohr Büchi GKR-50* a presión atmosférica o a presión reducida, bien con trompa de agua (10-15 mmHg) o con bombas de vacío (0.5 mmHg aproximadamente), dependiendo del reactivo.

El diclorometano (CH_2Cl_2) se secó por destilación sobre CaH_2 . El tetrahidrofurano (THF) y el éter etílico (Et_2O) se compraron a la casa comercial *Scharlau* (pureza para HPLC) y se pasaron por una columna de secado (*Pure Solv It*). La *N,N*-dimetilformamida (DMF) y el dimetilsulfóxido (DMSO) se secaron por destilación a vacío sobre MgSO_4 y se almacenaron sobre tamiz molecular de 4 Å. El tolueno anhidro, adquirido de la casa Panreac, se almacenó sobre sodio hilado. El resto de disolventes (EtOH, MeOH, hexano, AcOEt, ...) se adquirieron con calidad industrial y se emplearon directamente sin previo secado. Los disolventes de grado HPLC fueron empleados sin destilación previa.

El secado de las fases orgánicas tras lavados acuosos se llevó a cabo por tratamiento con MgSO_4 y filtración.

La eliminación de los disolventes a presión reducida se efectuó en rotavapores *Büchi R-110*, *R-200* y *R-210*.

Los reactivos químicos de partida se adquirieron de diferentes casas comerciales (Aldrich, Merck, Acros, Fluka, Alfa Aesar, TCI, etc.) y se utilizaron sin purificación a no ser que se especifique lo contrario. Los reactivos se almacenaron según las especificaciones de la casa comercial. Los aldehídos propanal, butanal, (*E*)-pentenal, valeraldehído (pentanal), hexanal, heptanal, isovaleraldehído, cinamaldehído, hidrocinamaldehído, crotonaldehído y (*S*) y (*R*)-citronelal se destilaron previamente a su uso y se almacenaron en nevera a -30°C bajo atmósfera de N_2 o argón.

-Cromatografía

El seguimiento de las reacciones se efectuó por cromatografía en capa fina utilizando gel de sílice soportada sobre placas de aluminio (TLC) (*Merck, Kieselgel 60 F-254*). El revelado se realizó con luz ultravioleta ($\lambda=254$ nm) y por calefacción en contacto con las siguientes disoluciones reveladoras: solución 1 (general) preparada a partir de agua (470 mL), ácido fosfomolibdico ($H_3[P(Mo_3O_{10})_4]$, 2.5 g), nitrato de cerio y amonio ($(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$, 1.0 g) y una disolución acuosa al 6% de H_2SO_4 (100 mL). Solución 2 (revelado de compuestos nitrogenados) preparada mezclando H_2O (300 mL), $KMnO_4$ (3.0 g), K_2CO_3 (20.0 g) y una disolución acuosa de NaOH al 5% (5 mL).

La purificación de los productos de reacción se llevó a cabo en cromatografía flash de columna utilizando gel de sílice como fase estacionaria, *Merck (Rocc, 0.040-0.063 mm de partícula con 60 Å de poro, 230-400 mesh, aproximadamente 14 cm de columna)* y mezclas de disolventes (hexano, AcOEt, CH_2Cl_2 , MeOH, etc.) en proporciones adecuadas como fase móvil.

Para la medida del exceso enantiomérico y de la relación diastereomérica se empleó la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) de forma analítica, aunque en algunos casos la relación diastereomérica se determinó también mediante RMN. Se emplearon los cromatógrafos Hewlett Packard 1050 y Waters 600 E equipados con detector UV de haz de diodos (DAD) y monocromador. Las columnas de fase estacionaria quiral empleadas fueron de la marca Daicel Chiralpak y Chiralcel de tipo IA, IB, IC, AD, AD-H y OD de 25 cm de longitud. Para la fase móvil se usaron disolventes (hexano, $iPrOH$, EtOH) de pureza válida para HPLC. Las muestras se prepararon disolviendo 2.0 mg de compuesto en 2 mL de $iPrOH$ y se filtraron previamente a la inyección con filtros de membrana ETFE de 0.20 μm de poro.

-Resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN fueron registrados en espectrómetros Varian Gemini 200 MHz, Bruker Advance DPX 300 MHz (75 MHz para ^{13}C) y Bruker Advance Ultrashield 500 MHz (125 MHz para ^{13}C). El disolvente empleado fue cloroformo deuterado (CDCl_3) salvo que se especifique lo contrario. Los valores de los desplazamientos químicos se expresan en unidades δ (ppm) respecto a la señal interna del CHCl_3 residual ($\delta=7.26$ ppm para ^1H y $\delta=77.0$ ppm para ^{13}C). Las constantes de acoplamiento J vienen dadas en Hz. Para la descripción de las señales se han utilizado las siguientes abreviaturas: m (multiplete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), dd (doble doblete), dt (doble triplete), ddd (doble doble doblete) y s (singlete).

El proceso y editado de los espectros registrados se realizó mediante el programa *MestReNova* 5.1.0.

-Espectrometría de Masa de Alta Resolución (HRMS)

Los espectros de masas de alta resolución se registraron en un espectrómetro de masas Agilent serie 1100 LC/MS (modelo SL) mediante ionización por electrospray (ESI) o ionización química (CI) con trampa de iones y detector de tiempo de vuelo (TOF). Los análisis se llevaron a cabo por la unidad general de análisis SGIker de la U.P.V.-E.H.U.

-Análisis por difracción de Rayos X

Los análisis de difracción de Rayos X se llevaron a cabo por la unidad de Rayos X de la Universidad de Santiago de Compostela a partir de monocristales de las muestras.

-Polarimetría y puntos de fusión.

Los valores de rotación óptica fueron medidos con un polarímetro *Jasco P-200* y se expresan como valores específicos $[\alpha]$ (longitud de onda empleada: línea D del Na), con indicación del disolvente, la temperatura y la concentración utilizados (g/100 mL).

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato *Büchi SMP-20* y no están corregidos.

-Estudios mecanísticos mediante métodos computacionales

Todos los cálculos se llevaron a cabo con el programa Gaussian 09¹ utilizando el bifuncional B3LYP.² Se empleó la función de base estándar 6-31G* para describir los átomos de carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y silicio. Todos los puntos estacionarios se caracterizaron analizando sus frecuencias armónicas al mismo nivel de teoría, encontrándose que todos los reactivos, intermedios y productos poseen Hessianos positivos mientras que todos los estados de transición localizados muestran un único autovalor negativo. Mediante los cálculos IRC (Intrinsic Reaction Coordinate)³ se verificaron los perfiles de energía que conecta correctamente a cada estado de transición con los mínimos locales asociados. Todas las estructuras de mínima energía y de transición se han caracterizado por análisis de sus frecuencias armónicas. Las energías de vibración en el punto cero (ZPVE) también se han calculado al mismo nivel de teoría. Las cargas atómicas y los valores de transferencia de carga se han calculado mediante análisis de NBO (*Natural Bond Orbital*).⁴

-Métodos generales

De forma general y salvo que se especifique lo contrario las reacciones asimétricas de pequeña escala (0.5-2 mmol) se llevaron a cabo en viales de fondo

¹ M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

² (a) C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785-789; (b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652; (c) W. Kohn, A. D. Becke, R. G. Parr, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12974-12976.

³ C. Gonzalez, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523.

⁴ (a) A. E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735-737; (b) A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899-926.

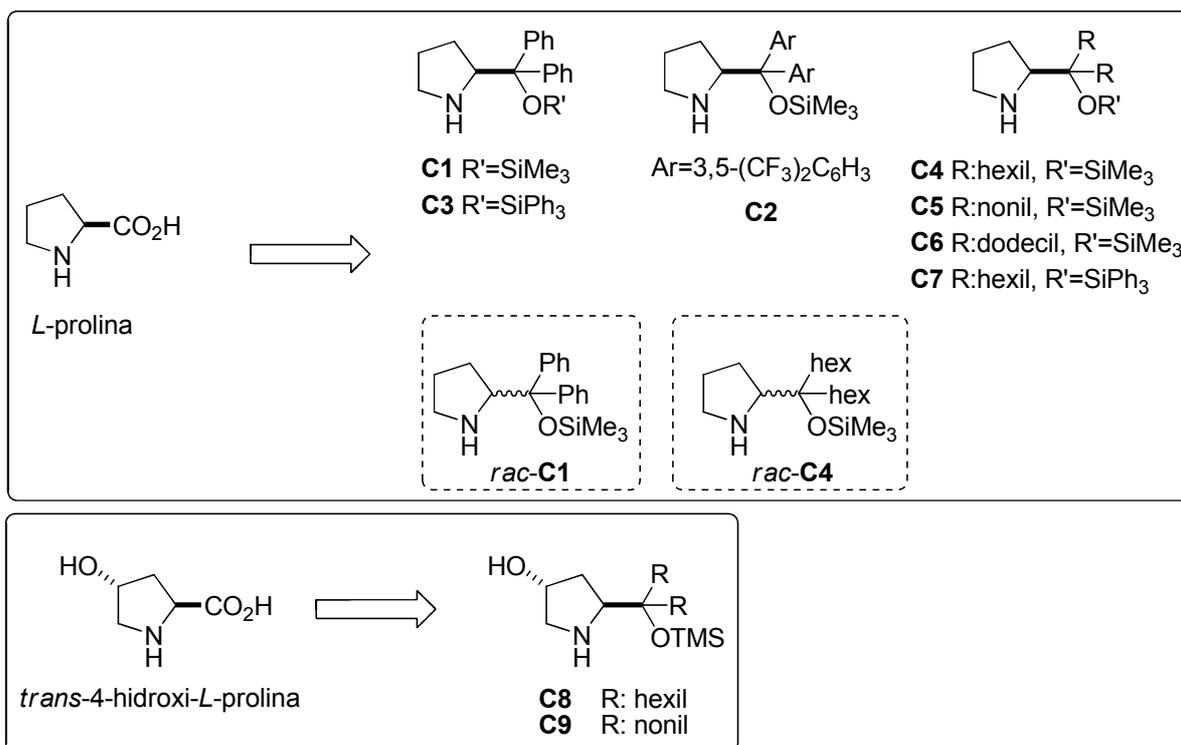
redondo de 12 mL cerrados con tapón y sin necesidad de atmósfera inerte ni previo secado del vial.

Las reacciones que requieren condiciones anhidras se llevaron a cabo en matraces previamente secados con la ayuda de un calefactor y bajo atmósfera de N₂ o argón.

Las reacciones que requirieron calor se llevaron a cabo en un sistema provisto de refrigeración sobre una placa calefactora con baño de aceite y control de temperatura con termopar. Las reacciones que necesitaban baja temperatura se efectuaron empleando baños termostatzados de ⁱPrOH en aparatos refrigeradores *Huber T100 E*.

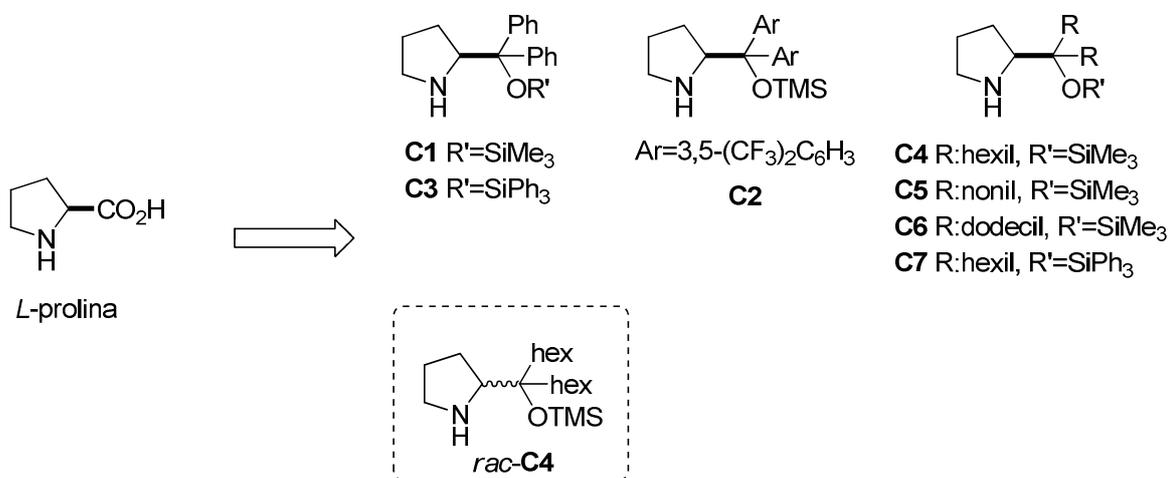
5.2 Síntesis de catalizadores: preparación de α,α -dialquilprolinol silil éteres y α,α -diarilprolinol silil éteres

Los catalizadores **C1** y **C2** se adquirieron de la casa commercial Aldrich. Los demás catalizadores utilizados han sido sintetizados a partir de la *L*-prolina, *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina y *D,L*-prolina. En la figura de abajo se muestran los catalizadores empleados en esta Tesis Doctoral así como el procedimiento seguido para la síntesis de cada uno de ellos.

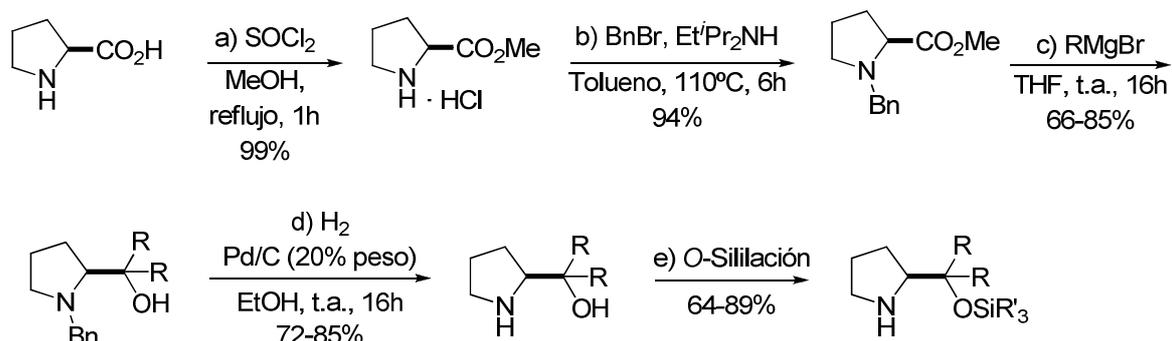
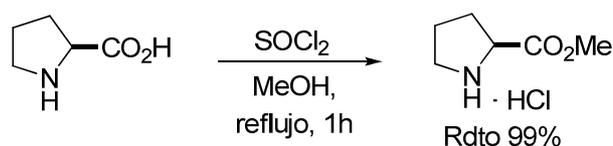


5.2.1 Síntesis de derivados de la *L*-prolina

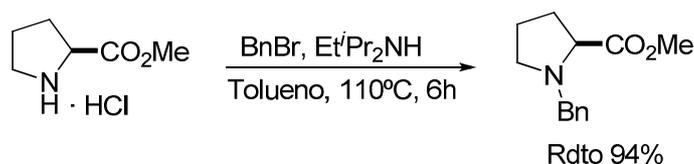
5.2.1.1 Síntesis de C3-C7 y *rac*-C4



Los catalizadores **C3-C7** y *rac*-**C4** se sintetizaron según los procedimientos indicados. Una vez obtenidos, se almacenaron en vial a -30°C (nevera) bajo atmósfera de N₂ o argón. Cuando se observó la aparición de un sólido en los catalizadores de aspecto aceitoso, éstos, previo a su uso, se basificaron con una disolución saturada de NaHCO₃, se extrajeron con CH₂Cl₂ y se secaron sobre MgSO₄.

Procedimiento generala) Preparación del clorhidrato del éster metílico de la L-prolina⁵

En un matraz de 250 mL previamente secado y bajo atmósfera de N₂ se introdujeron 50 mL de MeOH anhidro y L-prolina (5.76 g, 50 mmol). Sobre esta mezcla, se adicionó a 0°C durante 5 minutos SOCl₂ (4.0 mL, 55 mmol). La disolución resultante se mantuvo a refluxo durante 1 hora. Transcurrido este tiempo el exceso de SOCl₂ y MeOH se evaporó a presión reducida obteniéndose un aceite amarillento que se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación. Rendimiento esencialmente cuantitativo: 8.28 g, 50 mmol.

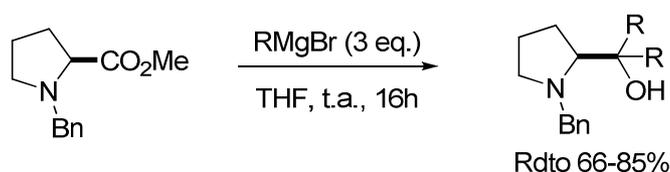
b) N-Bencilación del éster metílico de la L-prolina⁶

⁵ P. N. Confalone, E. H. Huie, S. S. Ko, G. H. Cole, *J. Org. Chem.* **1998**, 53, 482-487.

⁶ K. Funabashi, M. Jachman, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 42, 5489-5492.

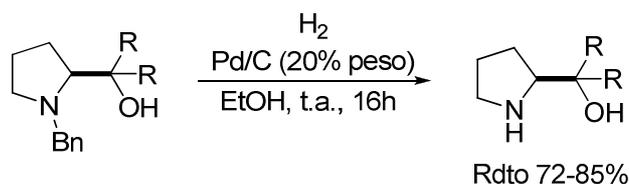
Sobre una mezcla del clorhidrato del éster metílico de la *L*-prolina (8.28 g, 50 mmol) obtenido en la etapa anterior y diisopropiletilamina (26.1 mL, 150 mmol) en tolueno (50 mL) previamente enfriada a 0°C, se adicionó lentamente BnBr (6.5 mL, 55 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 6 horas a 110°C, tras lo cual se enfrió a 0°C y sobre ella se vertió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (40 mL). La mezcla se agitó durante varios segundos y posteriormente se extrajo con AcOEt (2 x 40 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose un aceite marrón el cual se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación. Rendimiento: 94% (10.30 g, 47.2 mmol). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 7.34 (m, 5H), 5.15 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.86-3.40 (m, 5H), 2.30-1.80 (m, 4H).

c) Reacción de Grignard⁷

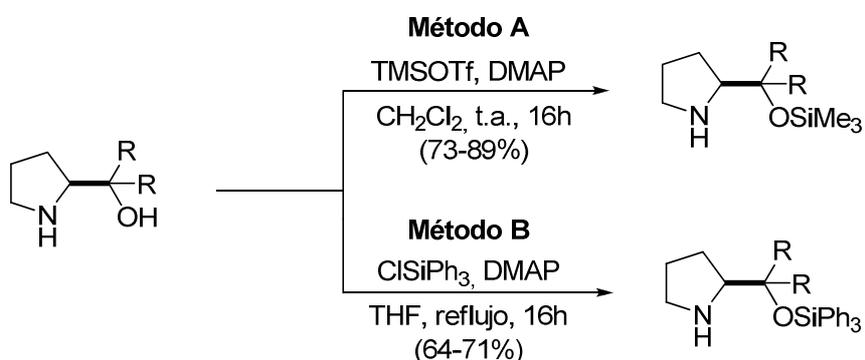


En un matraz de 250 mL previamente secado y bajo atmósfera de N₂ se introdujo una disolución del éster metílico de la *N*-bencil-*L*-prolina (4.38 g, 20 mmol) obtenido en la etapa anterior en THF (40 mL). Sobre esta disolución enfriada a 0°C se adicionó lentamente vía cánula la correspondiente disolución del bromuro de alquilmagnesio o arilmagnesio (60 mmol) dependiendo del caso. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente y sobre ella se adicionó una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (30 mL). El líquido sobrenadante se separó dejando un precipitado blanco que fue lavado con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). Las fases orgánicas de CH₂Cl₂ se combinaron junto con el líquido sobrenadante, se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaCl (3 x 30 mL), se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. Tras evaporación del disolvente a presión reducida, el aceite resultante fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación previa.

⁷ K. Soai, H. Hachida, N. Yokota, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1*, **1987**, 1909-1914.

d) Desprotección de la amina pirrolidínica

Sobre una disolución del crudo resultante de la etapa anterior en EtOH (1 mL/mmol) se añadió Pd/C (10% Pd sobre carbono activado, 20% en peso). La mezcla de reacción resultante se agitó bajo atmósfera de H₂ (1 atm) a temperatura ambiente durante 16 horas. Transcurrido ese tiempo, la mezcla se filtró sobre celita y el filtrado se concentró a presión reducida obteniéndose los α,α -dialquilprolinoles o α,α -diarilprolinoles deseados que se purificaron mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, CH₂Cl₂:MeOH, 95:5).

e) Reacción de O-SililaciónMétodo A

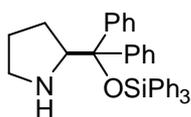
En un matraz previamente secado y bajo atmósfera de N₂ se introdujeron una disolución del correspondiente α,α -dialquilprolinol obtenido en la etapa anterior (10 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) y DMAP (4.86 g, 40 mmol). Sobre la disolución enfriada a 0°C se adicionó lentamente triflato de trimetilsililo (5.54 mL, 30 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y transcurrido ese tiempo se lavó con agua (2 x 10 mL), con HCl 0.1 M (1 x 10 mL) y una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL). Las fases acuosas se combinaron y se extrajeron con CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) mientras que las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó a

presión reducida. El crudo de reacción resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, CH₂Cl₂:MeOH, 95:5). El producto resultante se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL). Por último, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite resultante se almacenó a -30°C bajo N₂.

Método B

En un matraz previamente secado y bajo atmósfera de N₂ se introdujeron una disolución del correspondiente α,α-dialquilprolinol o α,α-diarilprolinol obtenido en la etapa anterior (10 mmol) en THF anhidro (10 mL) y DMAP (2.43 g, 20 mmol). Sobre la disolución enfriada a 0°C, se adicionó a continuación y lentamente una disolución de ClSiPh₃ (5.18 g, 17.5 mmol) en THF (10 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a reflujo durante 16 horas y transcurrido este tiempo, se eliminó el THF y el residuo resultante se redisolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con agua (2 x 30 mL), con HCl 0.1 M (1 x 10 mL) y una disolución saturada de NaHCO₃ (1 x 30 mL). Las fases acuosas se extrajeron con CH₂Cl₂ (2 x 20 mL), mientras que las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida obteniéndose un crudo de reacción que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente, CH₂Cl₂:MeOH, 95:5). El producto resultante se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL). Por último, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto resultante se almacenó a -30°C bajo N₂.

(S)-2-Difenil(trifenilsililoximetil)pirrolidina (C3)⁸

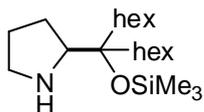


El catalizador **C3** se preparó por sililación del (S)-α,α-difenilprolinol (2.53 g, 10 mmol) comercialmente disponible, siguiendo el método B de sililación y fue cristalizado en hexano:AcOEt. Sólido blanco. Rdto: 75% (7.60 g, 15 mmol). P.f. = 147-150°C. $[\alpha]_D^{25} = -24.40$ (c = 1.00 g/100 mL, CH₂Cl₂). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.47-7.41 (m, 12H), 7.39-7.22 (m, 9H), 7.20-7.08 (m, 4H), 3.98 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.63-2.49 (m, 1H), 1.88-1.68 (m, 1H), 1.60-1.38 (m, 3H),

⁸ Y. Wang, P. Li, X. Liang, J. Ye, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1383-1389.

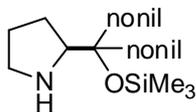
1.30 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 146.5, 145.3, 136.6, 135.7, 129.5, 129.3, 128.0, 127.7, 127.3, 126.9, 85.2, 65.5, 47.2, 28.2, 25.3. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{NOSi}$: C (82.15%), H (6.50%), N (2.74%). Encontrado: C (82.38%), H (6.14%), N (2.61%).

(S)-2-((7-Trimetilsililoxi)tridecan-7-il)pirrolidina (C4)



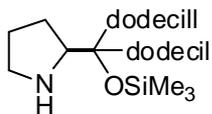
El catalizador **C4** se preparó a partir de *L*-prolina siguiendo el procedimiento general y utilizando bromuro de hexilmagnesio (30 mL, 60 mmol, solución 2.0 M en Et_2O) en la reacción de Grignard. La etapa de sililación se efectuó siguiendo el método A. Aceite amarillo. Rdto: 59% (2.02 g, 11.18 mmol). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -15.6$ ($c = 1.00$ g/100 mL, CH_2Cl_2). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 3.01-2.98 (m, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.72-2.70 (m, 1H), 1.66-1.58 (m, 5H), 1.54-1.38 (m, 3H), 1.30-1.24 (m, 16H), 0.87-1.86 (m, 6H), 0.09 (s, 9H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 79.8, 66.1, 47.2, 38.1, 37.9, 31.1, 30.0, 26.14, 26.1, 24.2, 24.1, 22.7, 22.6, 14.0, 3.0. HRMS (TOF MS Cl^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+$): calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{43}\text{NOSi}$: 342.3191; encontrada: 342.3181.

(S)-2-((7-Trimetilsililoxi)nonadecan-10-il)pirrolidina (C5)



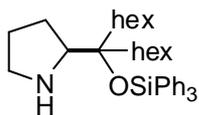
El catalizador **C5** se preparó a partir de la *L*-prolina siguiendo el procedimiento general y utilizando bromuro de nonilmagnesio (solución 1.0 M en Et_2O). La etapa de sililación se efectuó siguiendo el procedimiento general A. Aceite amarillo. Rdto: 75% (3.83 g, 7.48 mmol). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -20.2$ ($c = 1.00$ g/100 mL, CH_2Cl_2). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3), δ : 3.19-3.16 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 3H), 1.70-1.59 (m, 4H), 1.52-1.39 (m, 1H), 1.38-1.21 (m, 20H), 0.92-0.88 (m, 6H), 0.15 (s, 9H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 79.6, 66.3, 47.2, 38.1, 37.4, 31.9, 30.4, 30.3, 29.6, 29.6, 29.5, 29.3, 26.1, 25.9, 24.2, 24.1, 22.7, 14.1, 2.9. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{NOSi}$: C (82.15%), H (6.50%), N (2.74%). Encontrado: C (82.38%), H (6.14%), N (2.61%).

(S)-2-((13-Trimetilsililoxi)pentacosan-13-il)pirrolidina (C6)



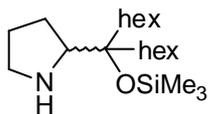
El catalizador **C6** se preparó a partir de la *L*-prolina siguiendo el procedimiento general y utilizando bromuro de dodecilmagnesio (solución 1.0 M en Et₂O). La etapa de sililación se efectuó siguiendo el procedimiento general A. Aceite amarillo. Rdto: 63% (4,59 g, 9.02 mmol). $[\alpha]_D^{25} = -9.0$ (c = 1.00 g/100 mL, CH₂Cl₂). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), δ : 3.04-3.00 (m, 1H), 2.90-2.88 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 1.68-1.27 (m, 48H), 0.92-0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H), 0.12 (s, 9H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ : 79.8, 66.1, 47.2, 38.1, 37.9, 31.9, 30.3, 29.6, 29.5, 29.3, 26.1, 26.0, 24.2, 24.0, 22.7, 14.8, 3.0. HRMS (TOF MS Cl⁺, [M+H]⁺): calculada para C₃₂H₆₇NOSi: 509.4992; encontrada: 509.4981.

(S)-2-((7-Trifenilsililoxi)tridecan-7-il)pirrolidina (C7)

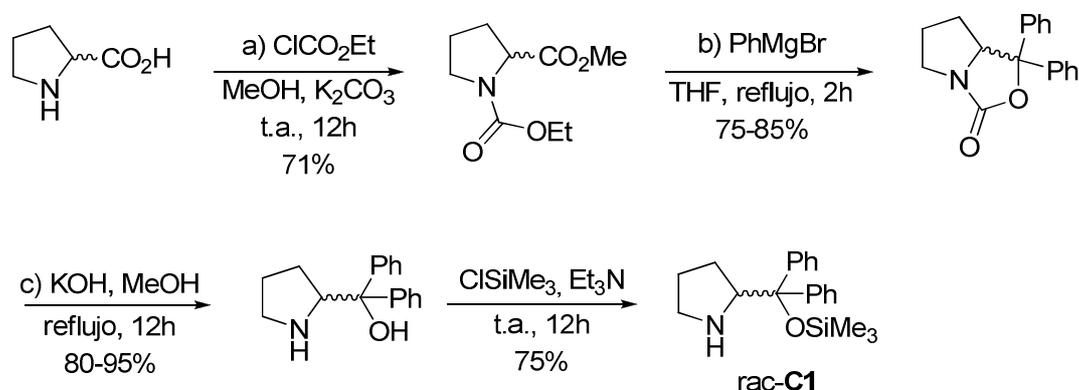
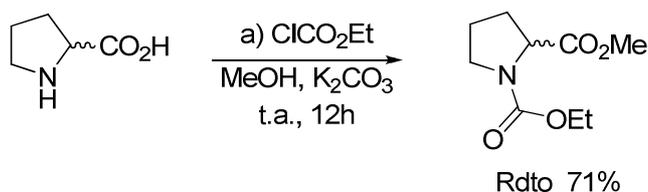


El catalizador **C7** se preparó a partir de la *L*-prolina siguiendo el procedimiento general y utilizando bromuro de hexilmagnesio (30 mL, 60 mmol, solución 2.0 M en Et₂O) en la reacción de Grignard. La etapa de sililación se efectuó siguiendo el método B. Aceite amarillo. Rdto: 74% (7.81 g, 14.80 mmol). $[\alpha]_D^{25} = -2.5$ (c = 1.00 g/100 mL, CH₂Cl₂). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ : 7.73-7.67 (m, 6H), 7.45-7.31 (m, 9H), 3.17-3.01 (m, 1H), 2.95-2.78 (m, 1H), 2.77-2.63 (m, 1H), 1.74-1.53 (m, 4H), 1.38-0.96 (m, 20H), 0.84 (t, *J* = 6.4 Hz, 6H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ : 135.6, 129.5, 127.6, 82.5, 66.0, 47.0, 38.4, 37.5, 31.7, 29.8, 26.4, 25.9, 24.1, 23.8, 22.6, 14.1. HRMS (TOF MS Cl⁺, [M+H]⁺): calculada para C₃₅H₅₀NOSi: 528.3662; encontrada: 528.3688.

(rac)-2-(7-(Trimetilsililoxi)tridecan-7-il)pirrolidina (rac-C4)



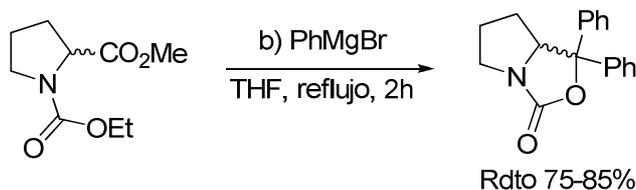
El catalizador *rac*-**C4** se preparó siguiendo el mismo procedimiento experimental empleado para la síntesis de **C4** pero usando la *D,L*-prolina como material de partida.

5.2.1.2 Síntesis de *rac*-C1Procedimiento general⁹a) Preparación del éster metílico de la *D,L*-prolina

En un matraz de 250 mL previamente secado y bajo atmósfera de N_2 se introdujeron 69.1 mL de MeOH anhidro, *D,L*-prolina (5.76 g, 50 mmol) y carbonato potásico (6.91 g, 50 mmol). Sobre esta mezcla, se adicionó a 0°C y lentamente durante 5 minutos cloroformiato de etilo (10.5 mL, 110 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, se evaporó el metanol a presión reducida, se añadió agua (30 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (30 mL). Las fases orgánicas se lavaron con una disolución acuosa saturada de NaCl (3 x 15 mL), se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtraron. Tras evaporación del disolvente a presión reducida, el aceite resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 90:10), obteniendo un aceite incoloro con un rendimiento del 71%. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía para el (*S*)-derivado.⁹

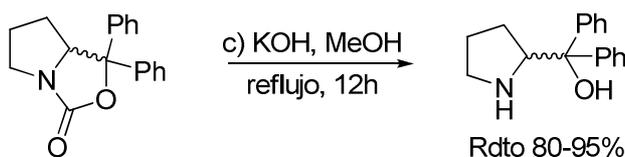
⁹ J. V. Bhaskar Kanth, M. Periasamy, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 5127-5132.

b) Reacción de Grignard

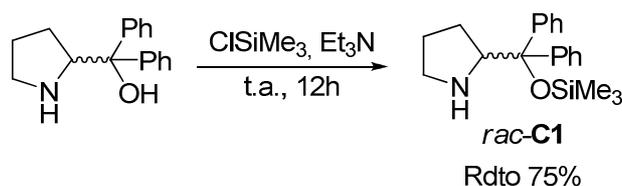


En un matraz previamente secado y bajo atmósfera de N₂ se introdujo una disolución del producto obtenido en la etapa anterior (3.1 g, 16 mmol) en THF (31 mL). Sobre esta disolución enfriada a 0°C se adicionó lentamente vía cánula la disolución del bromuro de fenilmagnesio (46.5 mL, 46.5 mmol, disolución 1M en THF). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a reflujo. Transcurrido este tiempo, se enfrió a 0°C y sobre ella se adicionó una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 mL). El líquido sobrenadante se separó dejando un precipitado blanco que fue lavado con AcOEt (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. Tras evaporación del disolvente a presión reducida, se añadió Et₂O y el producto final precipitó en forma de sólido blanco. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía para el (*S*)-derivado.⁹

c) Desprotección de la pirrolidina

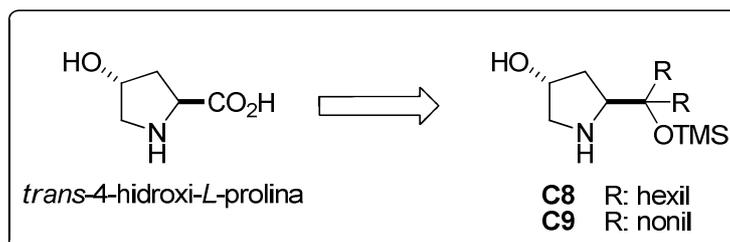


A una disolución del producto obtenido en el paso anterior (3.37 g, 12 mmol) en metanol (37 mL) se le adicionó KOH (6.72 g, 120 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 12 horas. Transcurrido este tiempo se evaporó el metanol a presión reducida y se añadió agua. Tras extraer con CH₂Cl₂ (2 x 15 mL) las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El aceite marrón obtenido se filtró sobre gel de sílice con CH₂Cl₂, obteniendo el producto final con un rendimiento del 95%. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía para el (*S*)-derivado.⁹

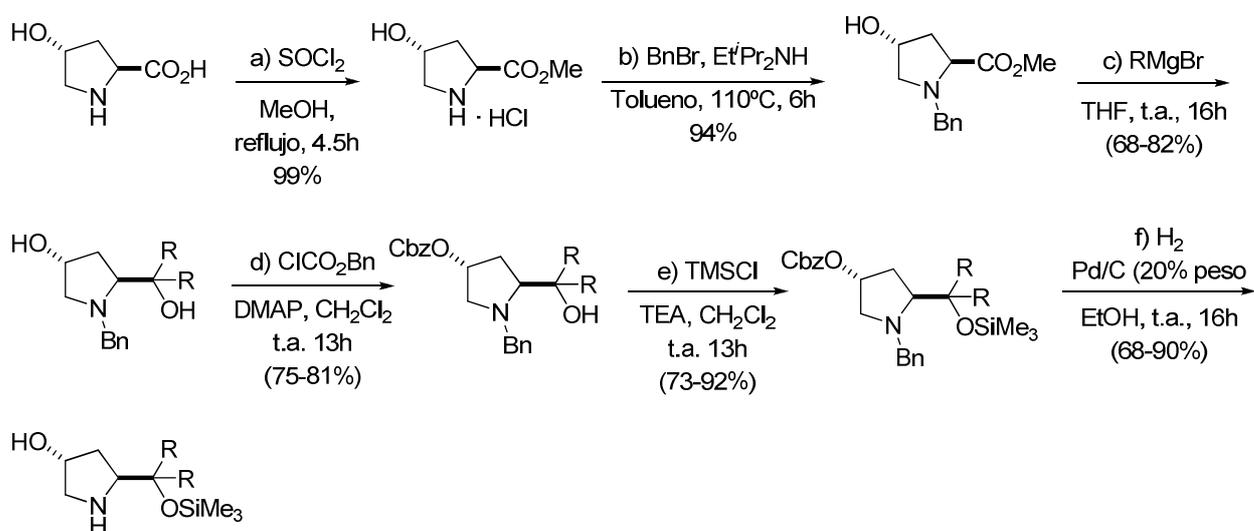
d) Reacción de O-sililación

En un matraz previamente secado y bajo atmósfera de N_2 se introdujeron una disolución del correspondiente α, α -difenilprolinol obtenido en la etapa anterior (2.04 g, 8.7 mmol) en CH_2Cl_2 (17.4 mL) y Et_3N (4.85 mL, 34.8 mmol). Sobre la disolución enfriada a 0°C se adicionó lentamente trimetilclorosilano (2.79 mL, 22.62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y transcurrido ese tiempo se lavó con agua (2 x 10 mL). Las fases acuosas se combinaron y se extrajeron con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) mientras que las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 90:10). El aceite resultante se almacenó a -30°C bajo N_2 . Rdto 75% (2.11 g, 6.52 mmol). Los datos físicos y espectroscópicos son coincidentes con los previamente descritos. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía para el (*S*)-derivado.⁹

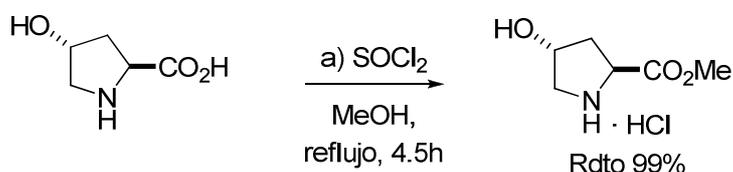
5.2.2 Síntesis de derivados de la *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina: C8 y C9



Procedimiento general



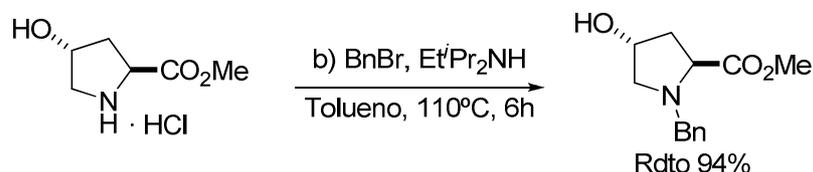
a) Preparación del hidrocloreto de (2*S*,4*R*)-metil-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato⁵



Se goteó cloruro de tionilo (4 mL, 55 mmol) durante cinco minutos sobre una suspensión de *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina (6.55 g, 50 mmol) en MeOH enfriada a 0°C y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a reflujo. Transcurrido este tiempo, el exceso de cloruro de tionilo y el MeOH se evaporó a presión reducida obteniéndose un sólido

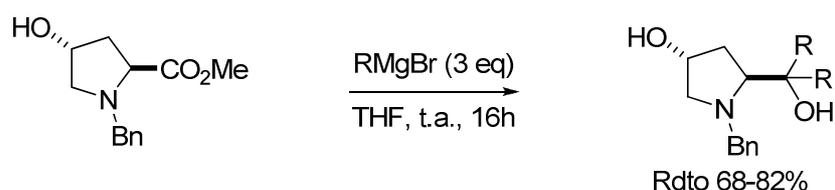
blanco que se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación. Rdto: 99%, (9.05 g, 50 mmol).

b) Reacción de *N*-bencilación⁶



Sobre una mezcla del clorhidrato obtenido en el paso anterior (9.05 g, 50 mmol) y diisopropiletilamina (26.1 mL, 150 mmol) en tolueno (50 mL) previamente enfriada a 0°C se adicionó lentamente bromuro de bencilo (6.5 mL, 55 mmol). La mezcla se agitó durante 6 horas a reflujo. Posteriormente se permitió que la mezcla alcanzara 0°C, se vertió NaHCO₃ (sol. sat., 40 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). La combinación de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose un aceite marrón. El (2*S*,4*R*)-metil-1-bencil-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato obtenido se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación. Rendimiento 94% (11.75 g, 47 mmol).

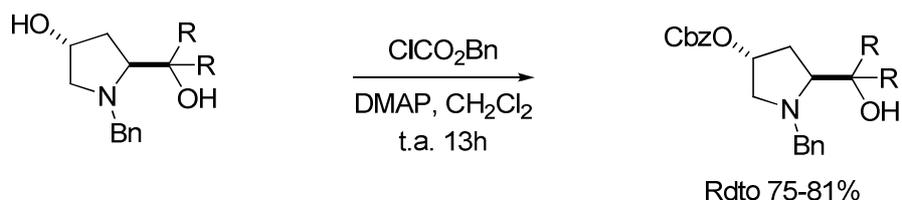
c) Reacción de Grignard⁷



Sobre una disolución del *N*-bencil derivado de la etapa anterior (4.81 g, 20 mmol), en THF (40 mL) enfriada a 0°C, se goteó una disolución del correspondiente bromuro de alquil o aril magnesio (3 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se enfrió la mezcla a 0°C y se adicionó una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (30 mL). Tras agitar la mezcla durante unos minutos, el líquido sobrenadante se separó por decantación dejando un precipitado

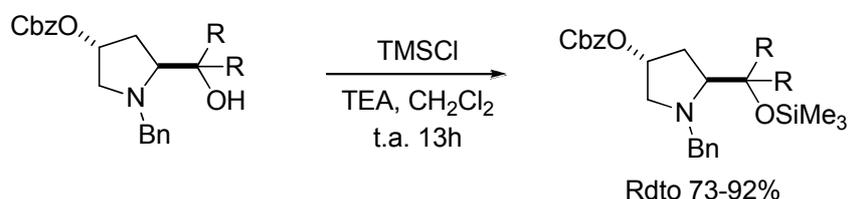
blanco que se extrajo con diclorometano (3 x 30 mL). La combinación de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (2 x 20 mL) y se secó sobre MgSO₄. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida se obtuvo el correspondiente producto que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación previa.

d) Protección del grupo 3-hidroxi



Sobre una disolución del aducto proveniente de la reacción con el Grignard (10 mmol), DMAP (1.833 g, 15 mmol) y diclorometano (15 mL), se adicionó cloroformiato de bencilo (2.14 mL, 15 mmol) mediante una cánula y bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante toda la noche. Posteriormente, la mezcla se trató con agua destilada (15 mL) y se lavó con HCl 1 M (15 mL) y con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose un aceite marrón que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 90:10).

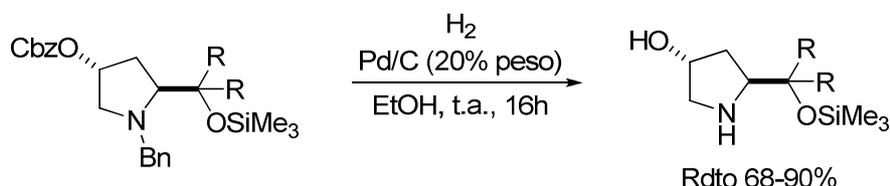
e) Reacción de O-Sililación



Sobre la disolución formada por el aducto obtenido en la etapa anterior (3,69 mmol) y TEA (2.1 mL, 14.8 mmol) en CH₂Cl₂ (8 mL), se adicionó TMSCl (1.68 mL, 12.9 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Transcurrido este tiempo, se adicionó con agua destilada (8 mL) y la mezcla se lavó con HCl 1 M (8 mL) y una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (8 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre

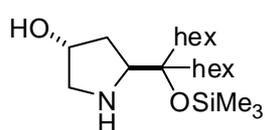
MgSO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose un aceite marrón que se secó en bomba de vacío y que posteriormente se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 98:2).

f) Reacción de desprotección de los grupos amino e hidroxilo



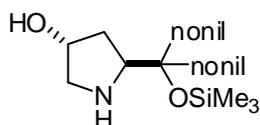
Sobre una disolución del aducto correspondiente (3.15 mmol) en 4 mL de etanol se adicionó Pd/C (10% Pd sobre carbono activado, 20% en peso, 0.365 g). La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante toda la noche. Posteriormente se filtró sobre celita y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose el producto en forma de aceite amarillo, que se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, CH₂Cl₂:MeOH, 95:5).

(2S, 4R)-2-((7-Trimetilsililoxi) tridecan-7-il)pirrolidin-4-ol (C8)



El catalizador **C8** se preparó a partir de la *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina de acuerdo con el procedimiento general y utilizando bromuro de hexilmagnesio (solución 2.0 M en Et₂O) en la reacción de Grignard.

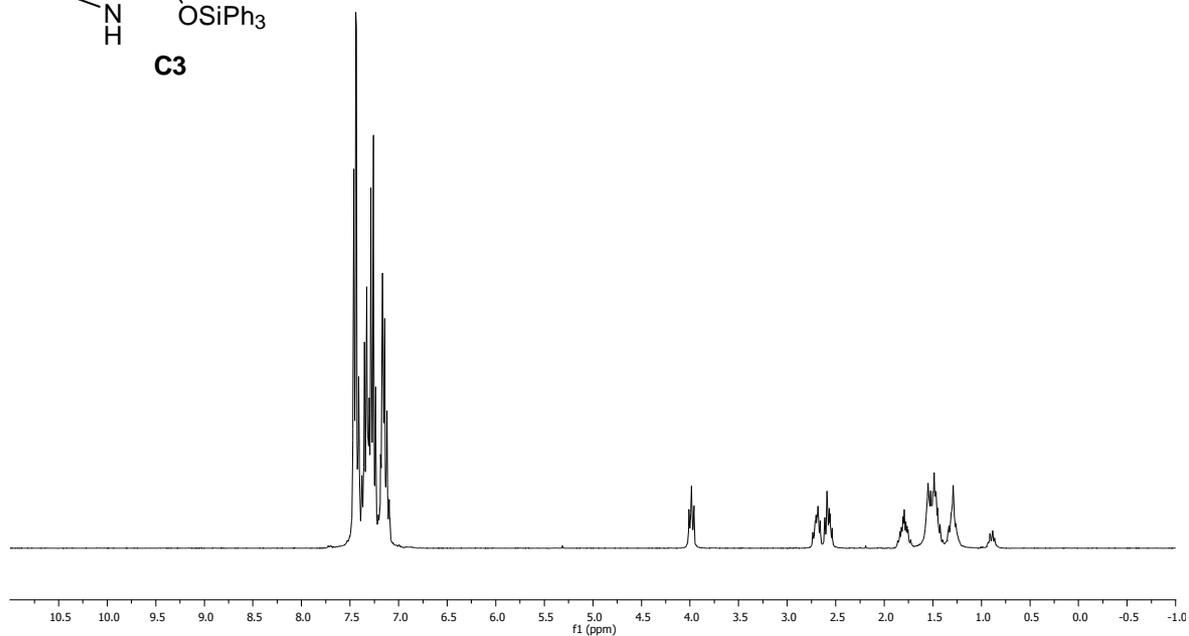
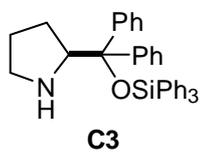
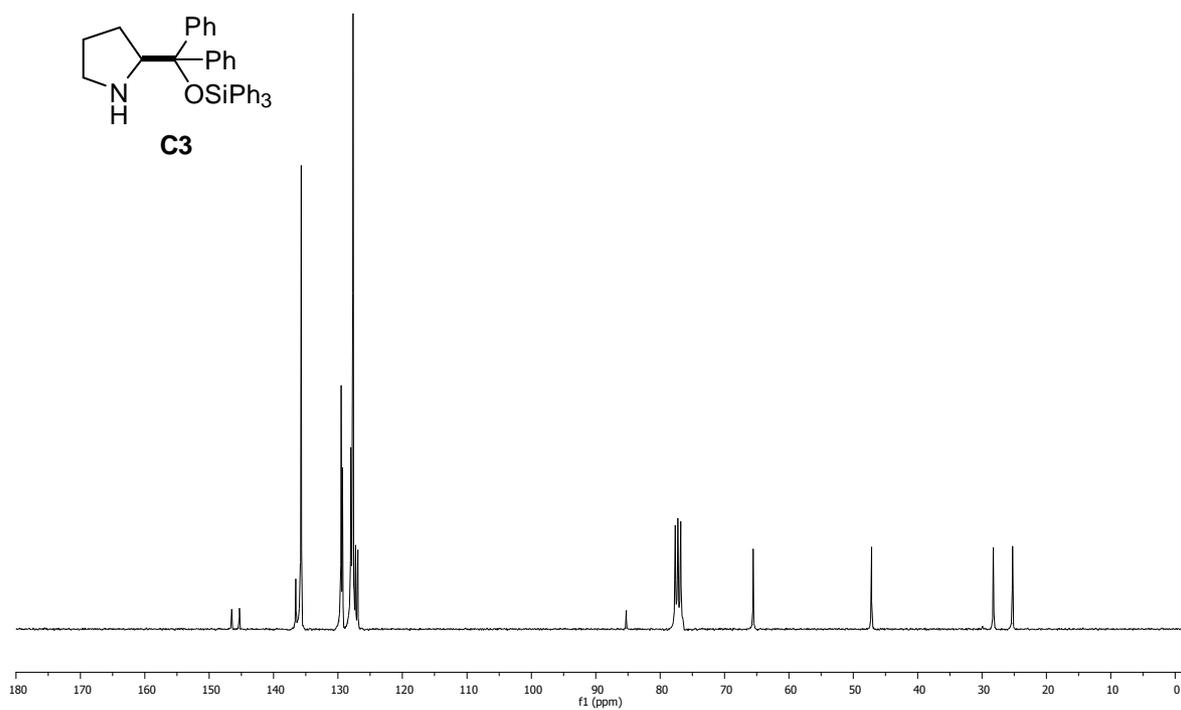
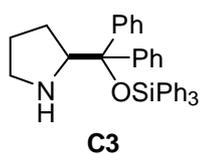
La etapa de sililación se efectuó siguiendo el procedimiento general A. Aceite amarillo. Rdto: 80% (0.9 g, 2.5 mmol). $[\alpha]_D^{25} = -8.2$ (c = 1.00 g/100 mL, CH₂Cl₂). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), δ : 4.42 (m, 1H), 3.36 (dd, *J* = 10.0, 5.0 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 15.0, 5.0 Hz, 1H), 2.90 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.80-1.25 (m, 22H), 0.91 (m, 6H), 0.14 (s, 9H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ : 79.2, 71.7, 64.1, 55.2, 38.1, 37.4, 35.8, 31.8, 31.6, 29.9, 29.8, 24.0, 23.9, 22.6, 22.5, 14.0, 2.91. HRMS (TOF MS Cl⁺, [M+H]⁺): calculada para C₂₀H₄₃NO₂Si: 357,3156; encontrada: 357,3146.

(2S, 4R)-2-((7-Trimetilsililoxi) nonadecan-7-il)pirrolidin-4-ol (C9)

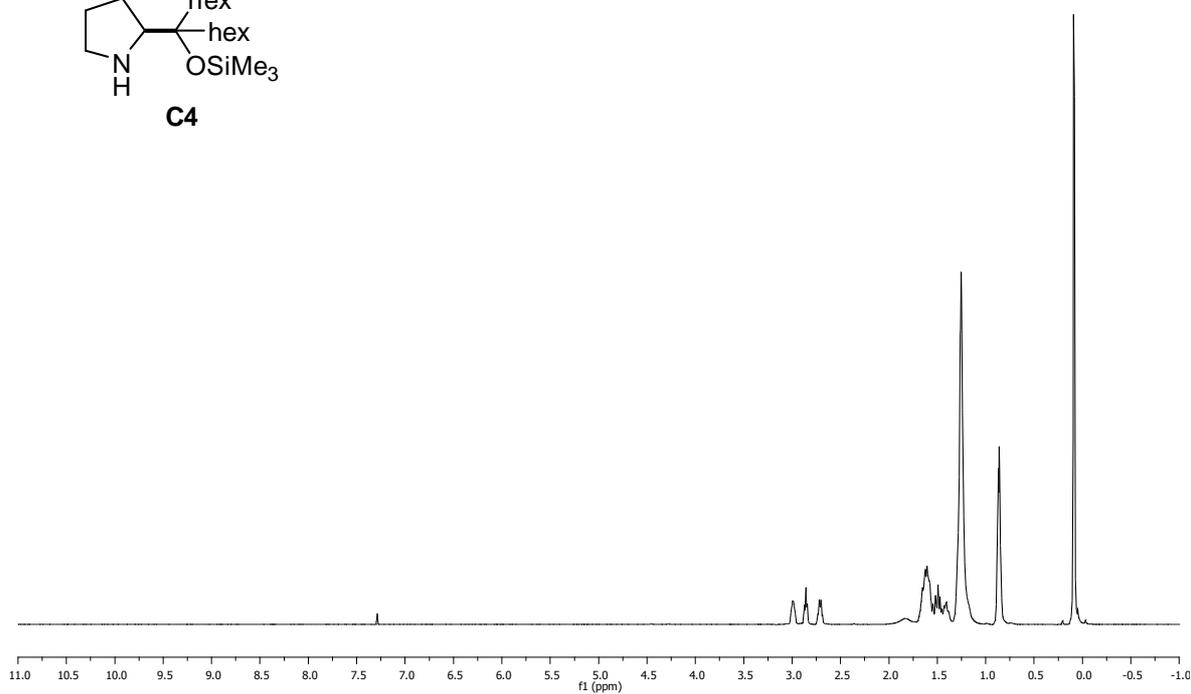
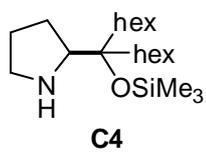
El catalizador **C9** se preparó a partir de la *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina de acuerdo con el procedimiento general y utilizando bromuro de nonilmagnesio (solución 2.0 M en Et₂O) en la reacción de Grignard.

La etapa de sililación se efectuó siguiendo el procedimiento general A. Aceite amarillo. Rdto: 60% (0.8 g, 1.88 mmol). $[\alpha]_D^{25} = -6.5$ (c = 1.00 g/100 mL, CH₂Cl₂). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ : 4.50 – 4.28 (m, 1H), 3.49 – 3.09 (m, 1H), 3.00 – 2.80 (m, 1H), 2.53 (s, 2H), 1.81 – 1.52 (m, 1H), 1.26 (s, 31H), 0.88 (s, 7H), 0.11 (s, 9H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ : 80.2, 71.7, 68.1, 55.0, 37.1, 36.4, 35.8, 32.8, 32.6, 30.5, 30.4, 29.9, 29.8, 28.8, 28.8 25.0, 24.9, 23.6, 22.9, 14.0, 4.7, 2.91. HRMS (TOF MS Cl⁺, [M+H]⁺): calculada para C₂₆H₅₅NOSi: 426,4053; encontrada: 426,4043.

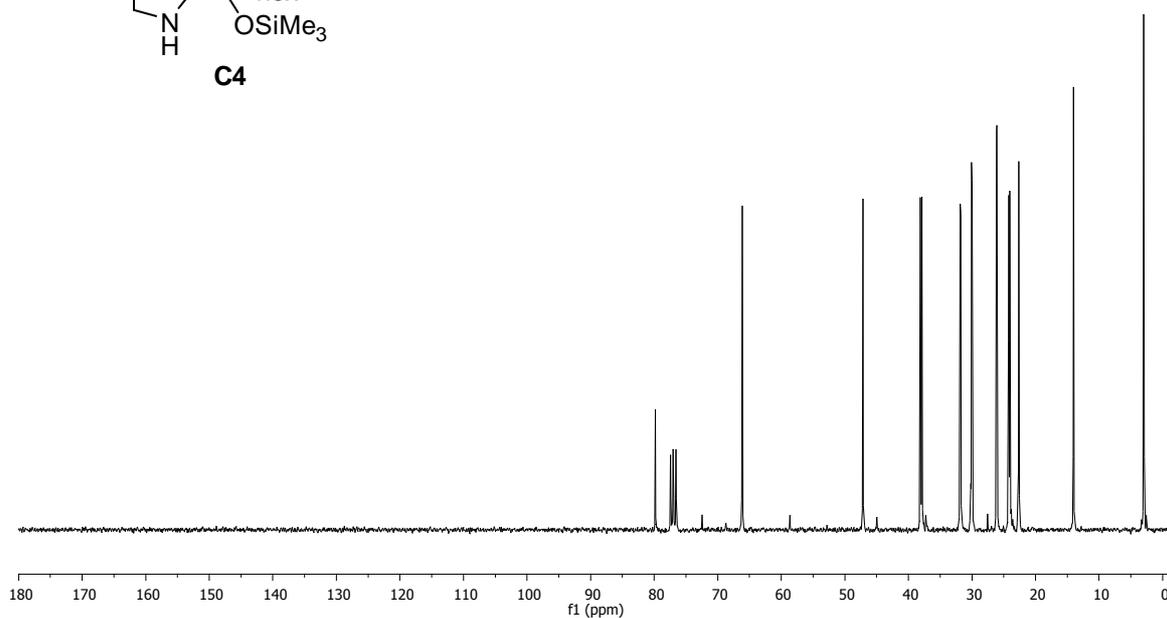
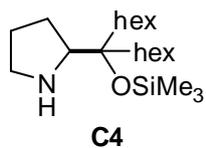
5.2.3 Selección de espectros de RMN:

 ^1H -RMN (300 MHz) ^{13}C -RMN (75 MHz)

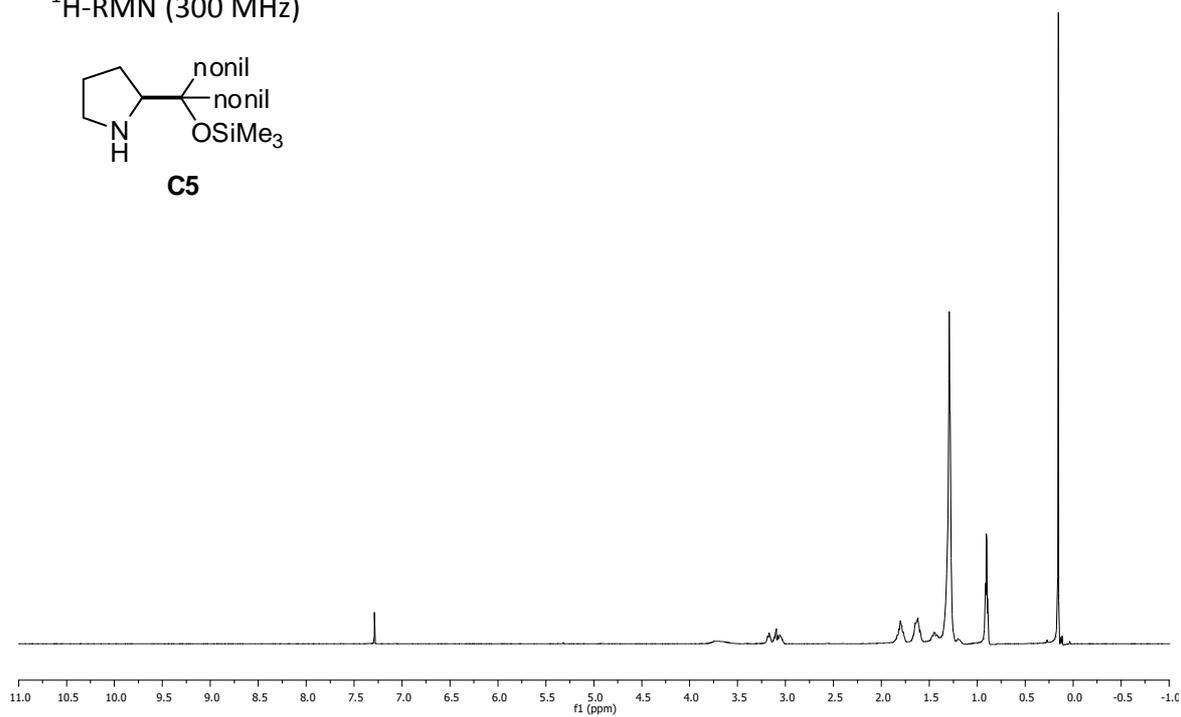
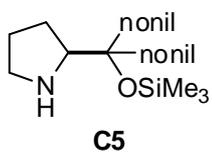
^1H -RMN (300 MHz)



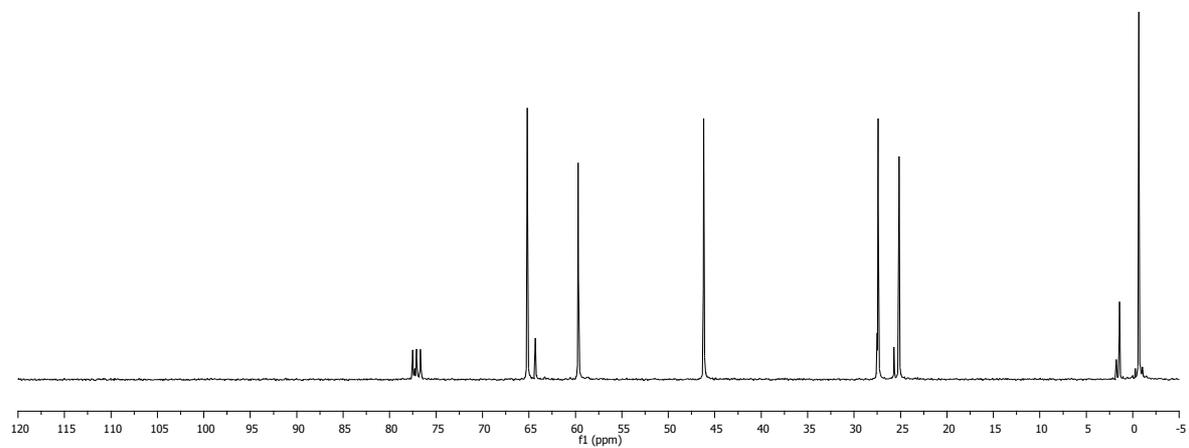
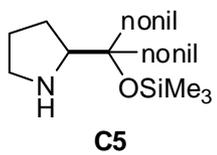
^{13}C -RMN (75 MHz)



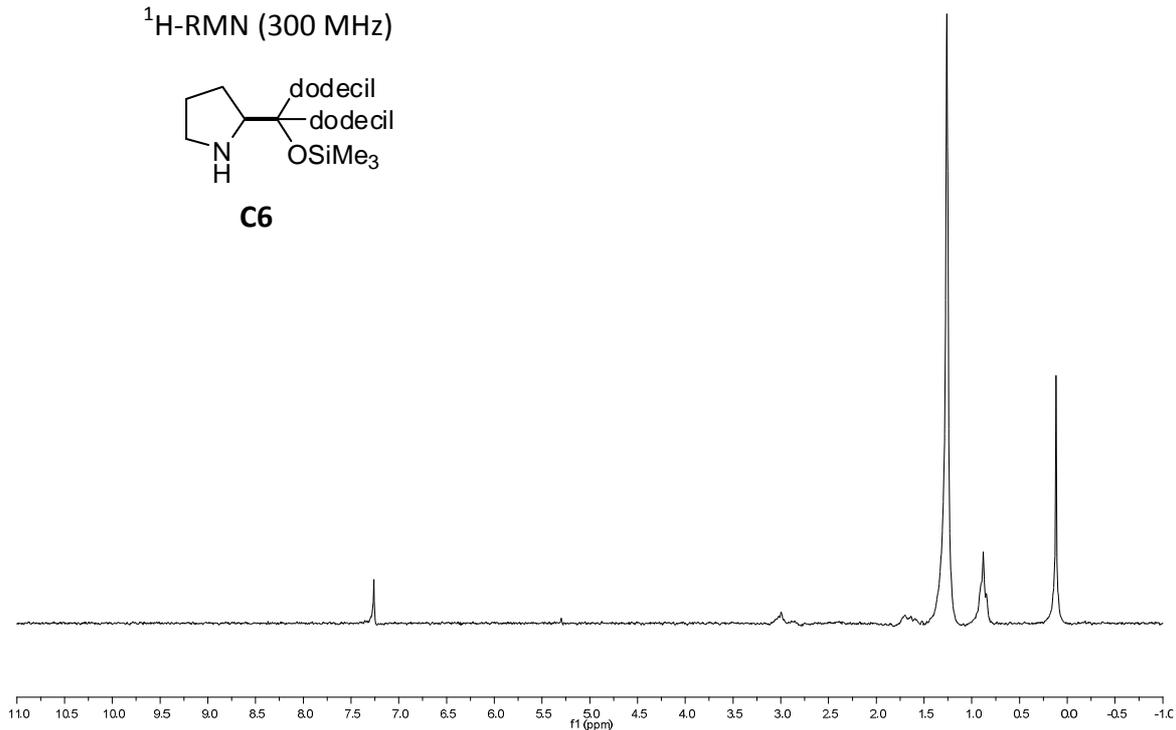
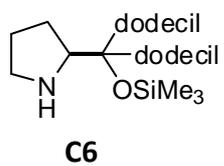
^1H -RMN (300 MHz)



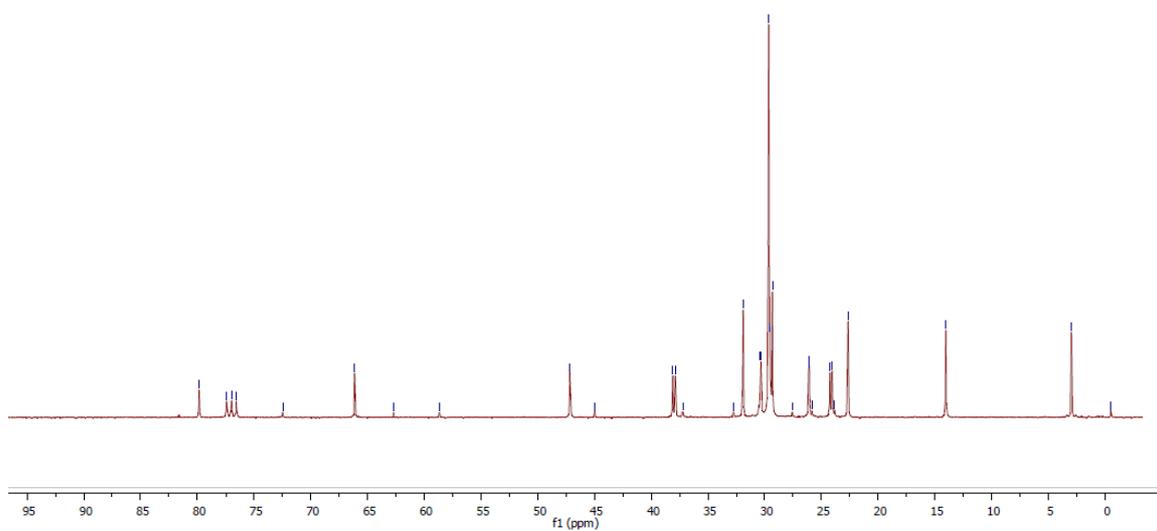
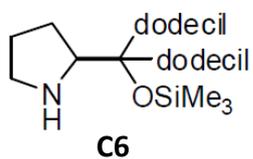
^{13}C -RMN (75 MHz)



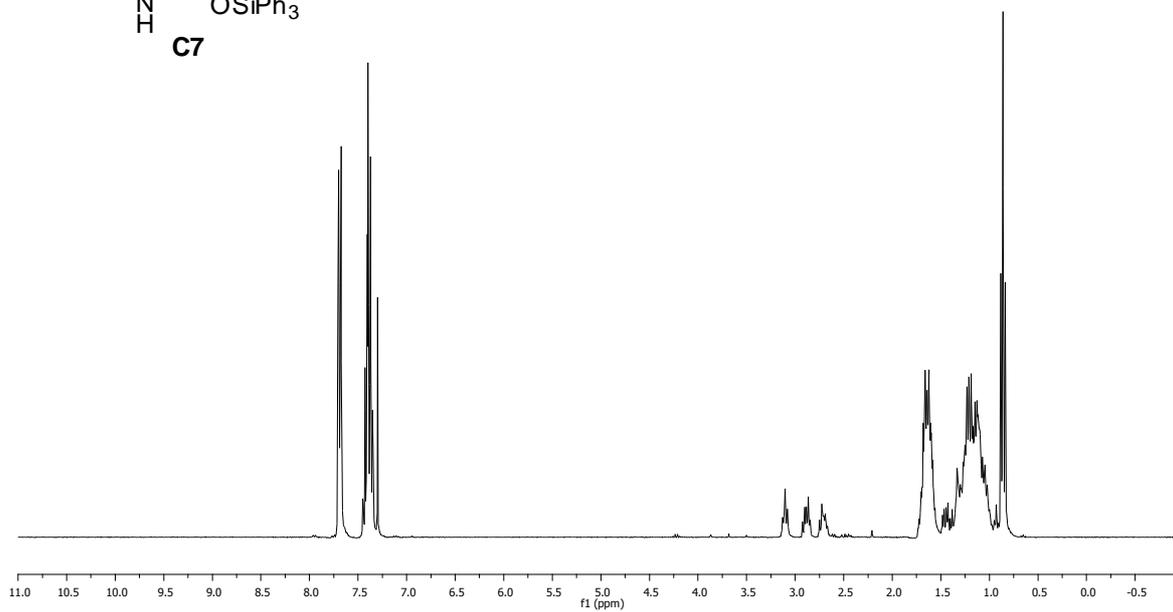
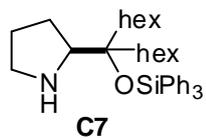
^1H -RMN (300 MHz)



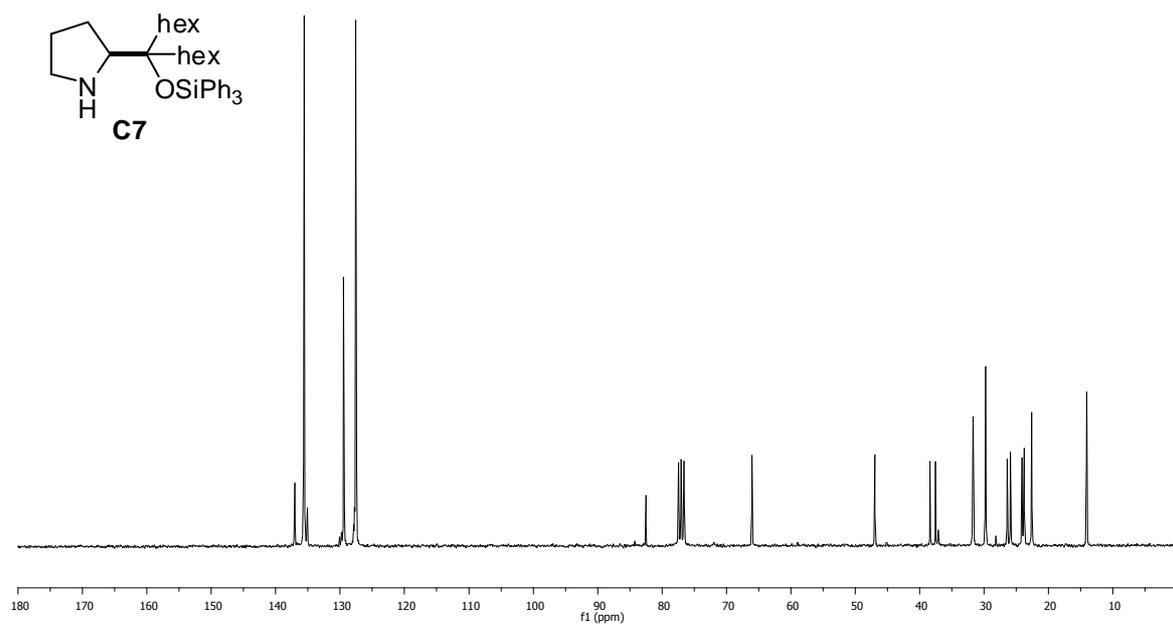
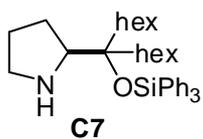
^{13}C -RMN (75 MHz)



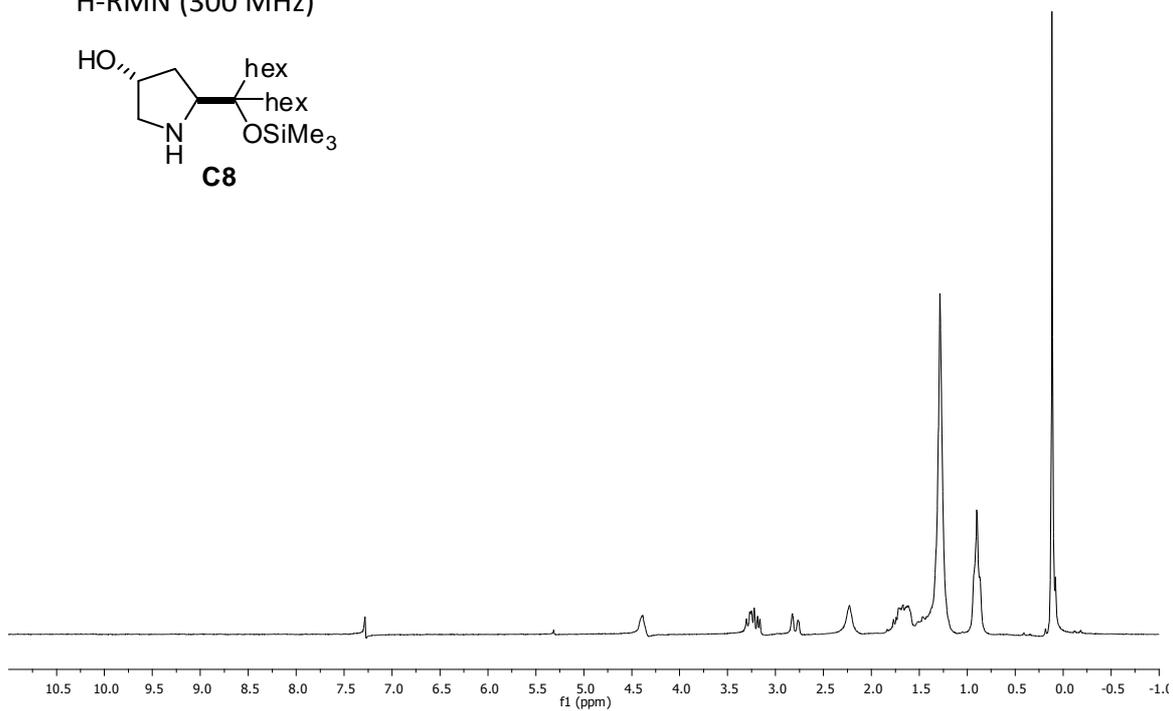
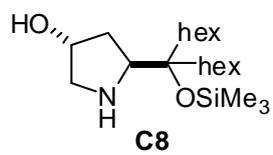
¹H-RMN (300 MHz)



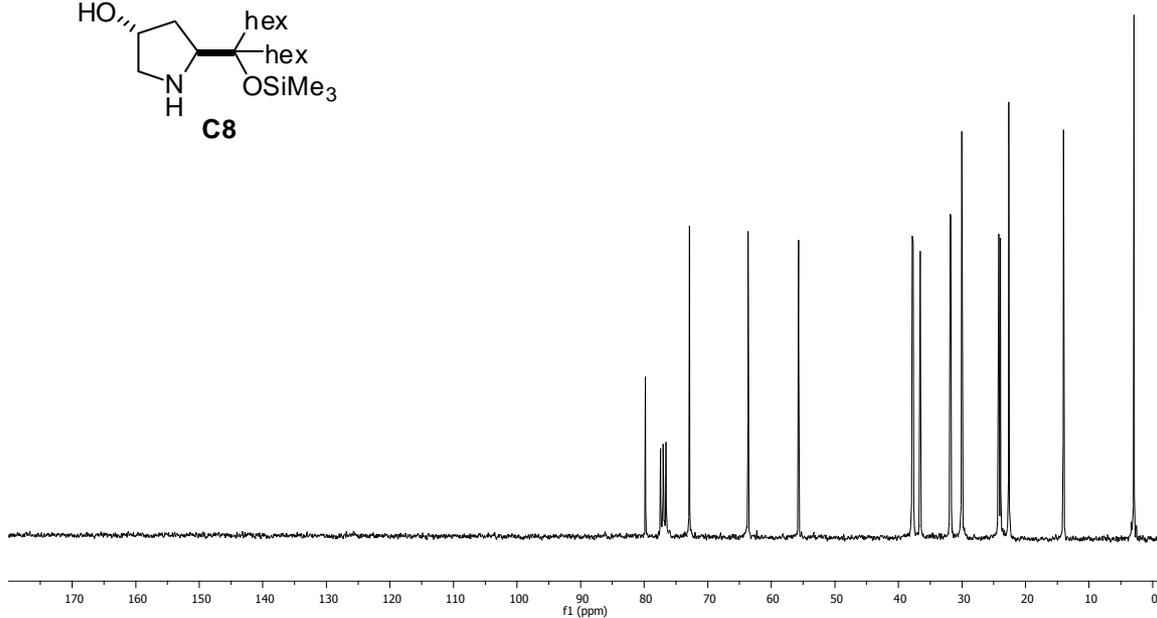
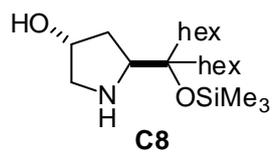
¹³C-RMN (75 MHz)



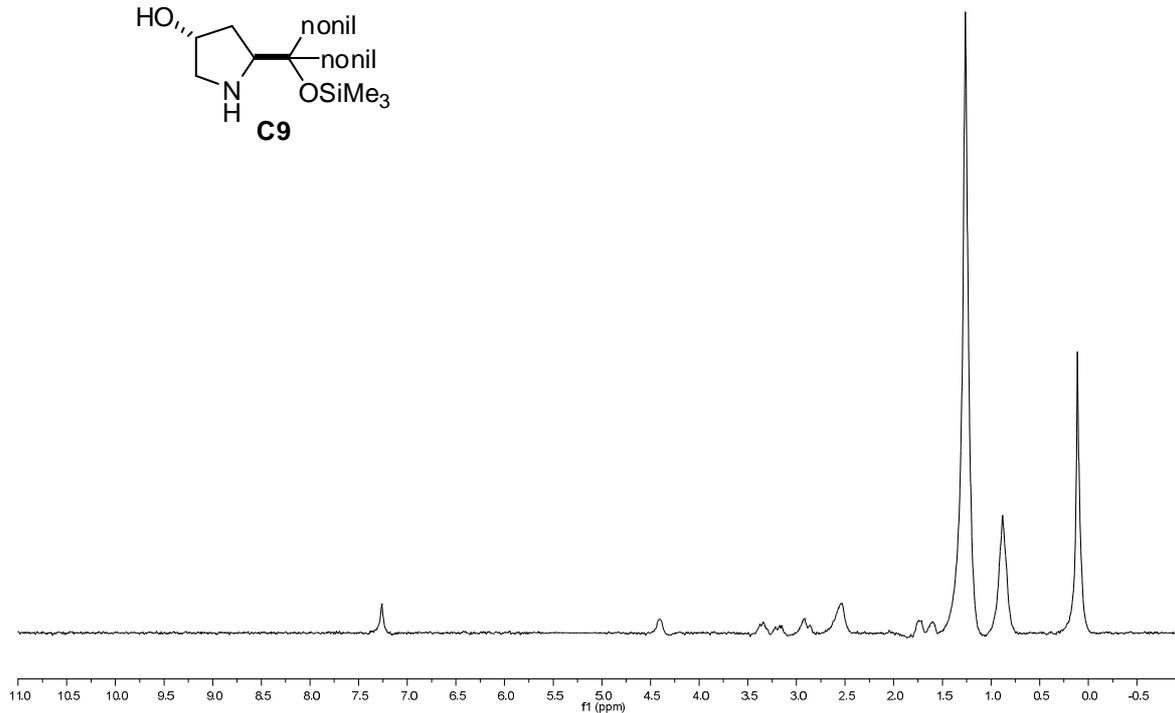
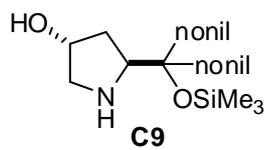
^1H -RMN (300 MHz)



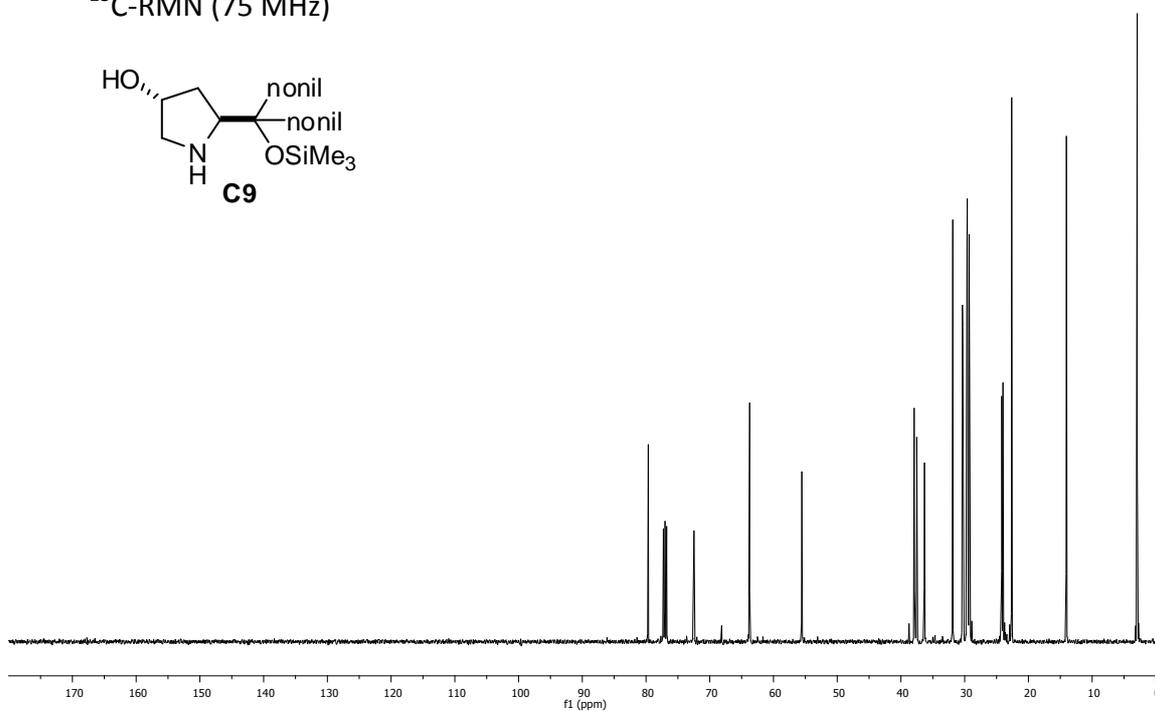
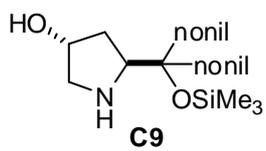
^{13}C -RMN (75 MHz)



^1H -RMN (300 MHz)



^{13}C -RMN (75 MHz)

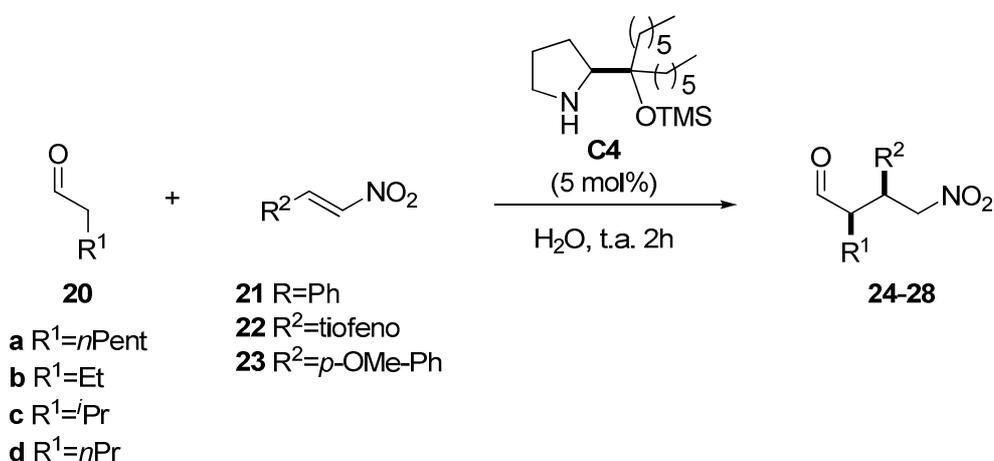


5.3 Parte experimental del capítulo 2

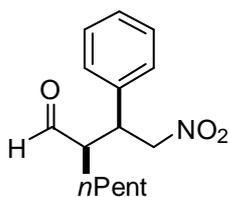
5.3.1 Adición de aldehídos a nitroalquenos en medios acuosos

Todos los productos utilizados, tanto aldehídos (butanal, pentanal, heptanal e isovaleraldehído) como nitroestirenos (*trans*- β -nitroestireno, *trans*-2-(2-nitrovinil)-tiofeno y 4-metoxi- β -nitroestireno) se obtuvieron de las casas comerciales Aldrich y Fluka. Los aldehídos fueron destilados previo a su uso.

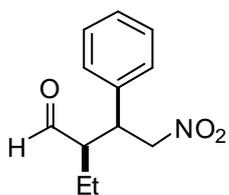
5.3.1.1 Procedimiento general para las reacciones de Michael en agua



A una mezcla de la nitroolefina correspondiente (1 mmol, 1eq.) y el compuesto carbonílico (1.2 mmol, 1.2 eq.) en agua (0.5 mL), se añadió a temperatura ambiente el catalizador (17 mg, 0.05 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 horas a dicha temperatura. Transcurrido este tiempo la reacción se detuvo por adición de HCl 1 M (2 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 3 mL). El combinado de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash de gel de sílice en columna empleando mezclas de hexano:EtOAc como eluyente (90:10).

(2R)-[(S)-2-Nitro-1-feniletil]-pentanal¹⁰ (24)

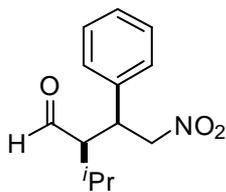
El compuesto **24** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de *trans*- β -nitroestireno **21** y heptanal **20a**. Aceite amarillento. Rdto: 66% (0.175 g, 0.66 mmol). Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los previamente descritos.¹⁰ $[\alpha]_D^{25} = +59.0$ ($c = 2.0$, CHCl_3). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 9.53 (s, 1H), 7.24-7.09 (m, 5H), 4.71-4.52 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 1.34-1.09 (m, 8H), 0.75-0.71 (m, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), δ : 144.6, 138.6, 128.4, 127.7, 126.3, 114.5, 102.9, 52.8, 52.5, 41.1, 39.6, 36.1. El exceso enantiomérico y la relación diastereomérica se determinaron mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IA; hexano:*i*PrOH 99:1; 0.75 mL/min, $\lambda = 217$ nm; t_R (*sin*) (mayor.) = 17.8 min, t_R (*sin*) (menor.) = 19.9 min, t_R (*anti*) (mayor.) = 21.9 min; HRMS (TOF MS Cl^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+$): calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: 263,1521; encontrada: 263,1532.

(2R, 3S)-2-Etil-4-nitro-3-fenilbutanal¹¹ (25)

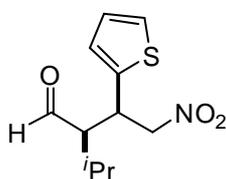
El compuesto **25** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de *trans*- β -nitroestireno **21** y butanal **20b**. Aceite amarillento. Rdto: 85% (0.19 g, 0.85 mmol). Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los previamente descritos.¹¹ $[\alpha]_D^{25} = +28.26$ ($c = 0.2$, CHCl_3). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 9.74 (s, 1H), 7.47-7.18 (m, 5H), 4.80-4.59 (m, 2H), 3.95-3.65 (m, 1H), 2.76-2.53 (m, 1H), 1.57-1.49 (m, 2H), 0.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), δ : 203.3, 136.9, 129.2, 128.22, 128.1, 78.6, 55.1, 44.2, 42.8, 36.7, 29.8, 20.4, 10.7. El exceso enantiomérico y la relación diastereomérica se determinaron mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IA; hexano:*i*PrOH 99:1; 0.75 mL/min, $\lambda = 210$ nm; t_R (*sin*) (mayor.) = 23.6 min, t_R (*sin*) (menor.) = 29.8 min; HRMS (TOF MS Cl^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+$): calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: 221,1052; encontrada: 221,1065.

¹⁰ W. Wang, J. Wang, H. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1369-1371.

¹¹ (a) J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3737-3740; (b) A. Alexakis, O. Andrey, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3611-3614

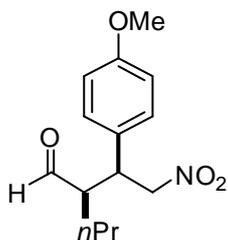
(2*R*, 3*S*)-2-(Metiletil)-4-nitro-3-fenilbutanal¹⁰ (26)

El compuesto **26** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de *trans*- β -nitroestireno **21** e isovaleraldehído **20c**. Aceite amarillento. Rdto: 43% (0.1 g, 0.43 mmol). Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los previamente descritos.¹⁰ $[\alpha]_D^{25} = +50.82$ ($c = 0.9$, CHCl_3). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 9.95 (s, 1H), 7.38-7.19 (m, 5H), 4.74-4.53 (m, 2H), 4.00-3.86 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), δ : 204.5, 137.2, 129.3, 128.2, 128.1, 79.1, 58.8, 42.0, 28.4, 21.7, 17.6. El exceso enantiomérico y la relación diastereomérica se determinaron mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IA; hexano:*i*PrOH 95:5; 0.5 mL/min, $\lambda = 210$ nm; t_R (*anti*) (minor.) = 16.9 min, t_R (*anti*) (mayor.) = 17.9 min, t_R (*sin*) (mayor.) = 18.9 min, t_R (*sin*) (minor.) = 21.6 min; HRMS (TOF MS Cl^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+$): calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: 235,1208; encontrada: 235,1215.

(2*R*, 3*S*)-2-Isopropil-4-nitro-3-(tiofen-2 il) butanal¹² (27)

El compuesto **27** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del nitroviniltiofeno **22** e isovaleraldehído **20c**. Aceite amarillento. Rdto: 62% (0.15 g, 0.62 mmol). Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los previamente descritos.¹² $[\alpha]_D^{25} = +48.33$ ($c = 0.3$, CHCl_3). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 9.91 (s, 1H); 7.26-6.96 (m, 3H); 4.76-4.54 (m, 2H); 4.23-4.05 (m, 1H); 2.89-2.72 (m, 2H); 1.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H); 1.67-1.26 (m, 4H); 1.09-0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3), δ : 203.8, 140.2, 127.1, 126.74, 125.2, 79.3, 60.15, 37.7, 28.4, 21.7, 17.5. El exceso enantiomérico y la relación diastereomérica se determinaron mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak AD; hexano:*i*PrOH 95:5; 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm; t_R (*sin*) (mayor.) = 11.7 min, t_R (*sin*) (minor.) = 12.9 min; HRMS (TOF MS Cl^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+$): calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}$: 241,0773; encontrada: 241,0790.

¹² P. Kotrusz, H.-G. Toma, A. Aldler, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1577-1583.

(R)-2-[(S)-1-(4-Metoxifenil)-2-nitroetil] pentanal¹⁰ (28)

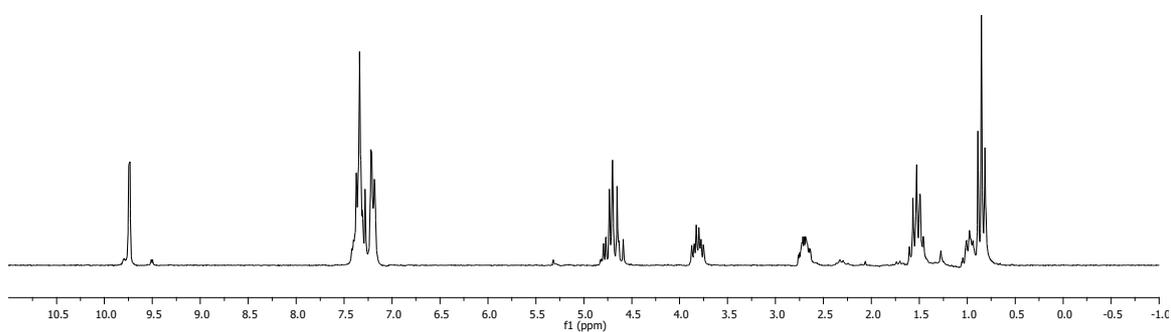
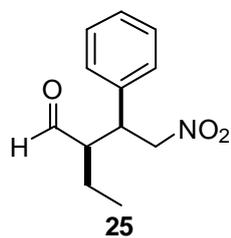
El compuesto **28** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de *trans*-4-metoxi- β -nitroestireno **23** y pentanal **20d**. Aceite amarillento. Rdto: 65% (0.17 g, 0.65 mmol). Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los previamente descritos.¹⁰ $[\alpha]_D^{25} = +27.6$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 9.71 (s, 1H); 7.49 (d, $J = 8.37$ Hz, 2H); 7.07 (d, $J = 8.37$ Hz, 2H); 4.70 (dd, $J = 4.82$ y 12.85 Hz, 1H); 4.60 (dd, $J = 9.8$ y 12.82 Hz, 1H); 3.87-3.74 (m, 1H); 2.71-2.66 (m, 1H); 1.58-1.11 (m, 8H); 0.82 (t, $J = 6.84$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 203.5, 136.1, 132.6, 130.1, 122.1, 78.3, 53.9, 42.7, 31.6, 27.3, 26.0, 22.3, 14.2. El exceso enantiomérico y la relación diastereomérica se determinaron mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak AD; hexano:*i*PrOH 95:5; 1 mL/min, $\lambda = 210$ nm; t_R (*sin*) (mayor.) = 13.3 min; HRMS (TOF MS Cl^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+$): calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: 265,1314; encontrada: 265,1353.

5.3.1.2 Preparación de muestras racémicas

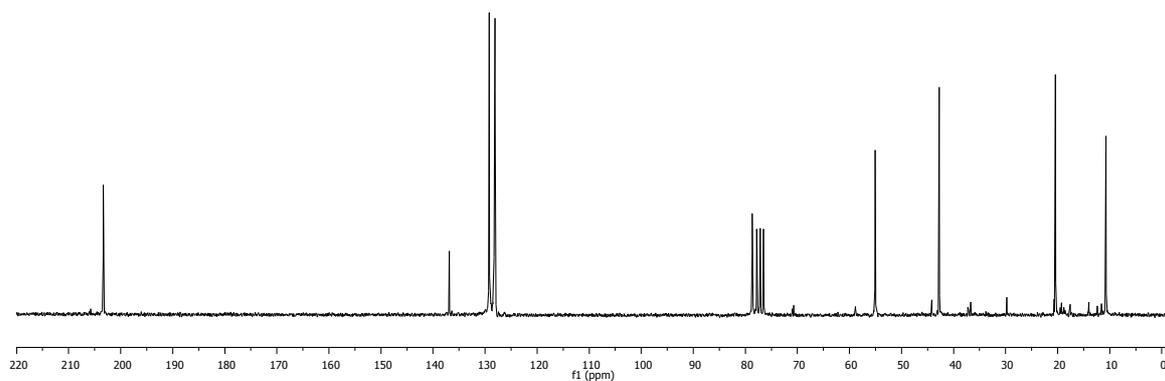
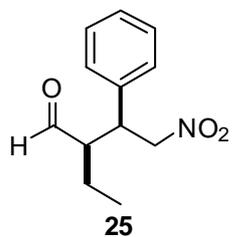
Los productos racémicos de los aductos finales se prepararon siguiendo el procedimiento general descrito en la página 228 y utilizando el catalizador racémico **C4**.

5.3.1.3 Selección de espectros de RMN

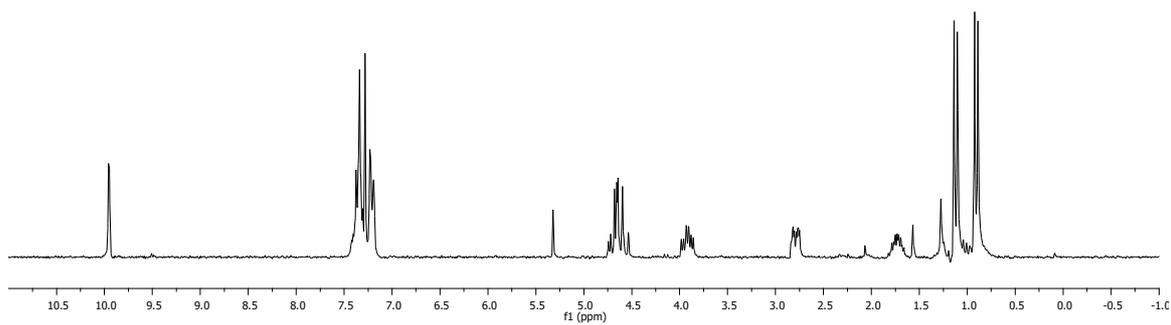
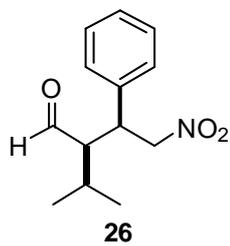
^1H -RMN (300 MHz)



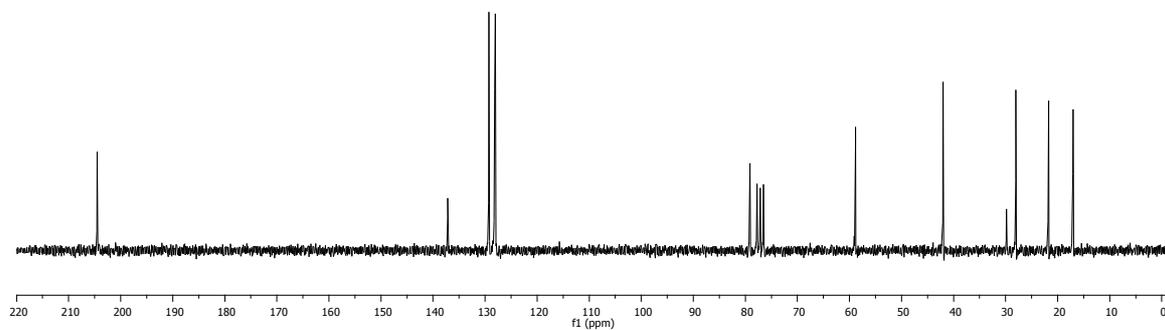
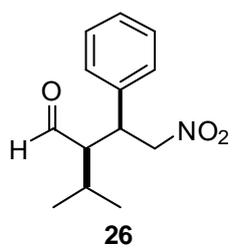
^{13}C -RMN (75 MHz)



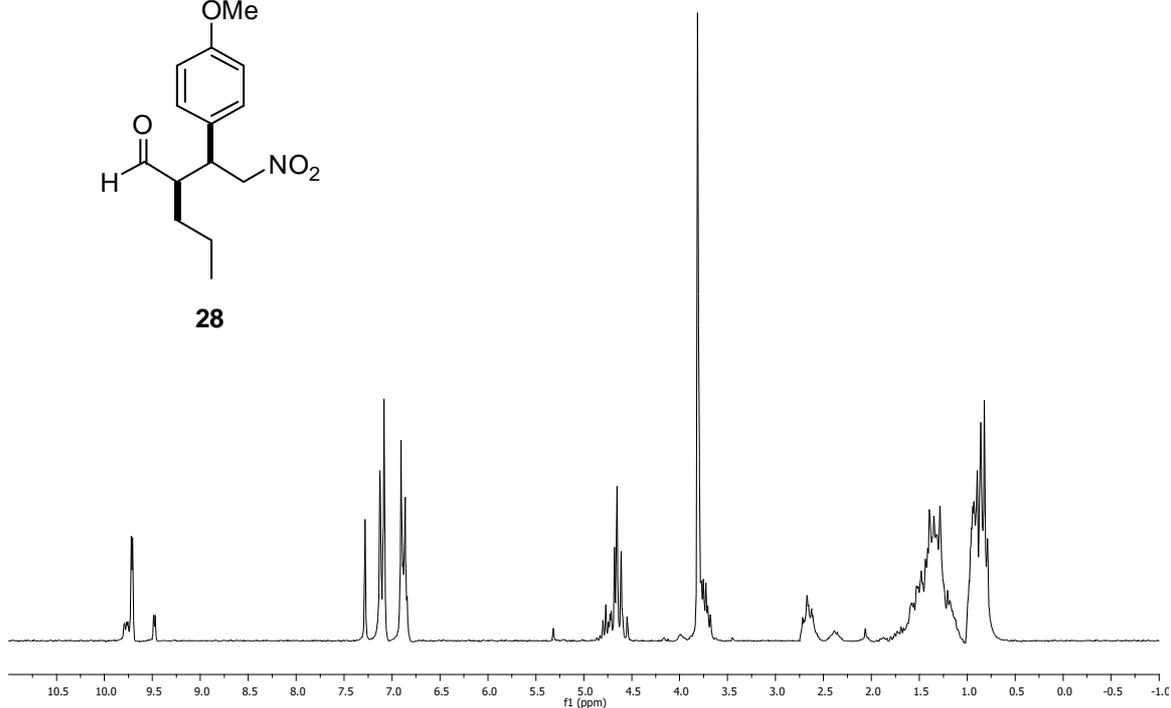
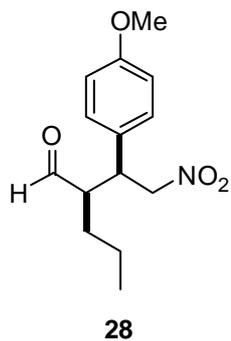
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz)



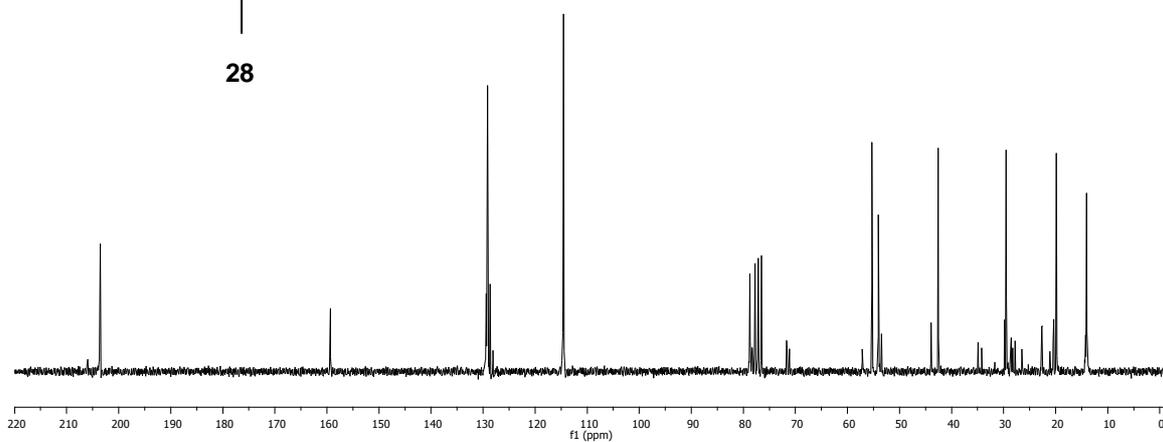
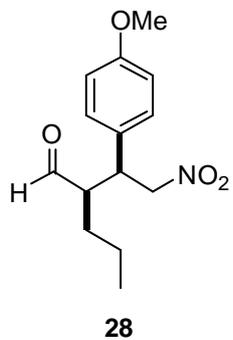
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz)



^1H -RMN (300 MHz)

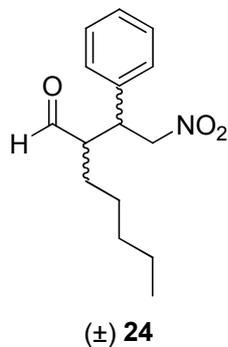


^{13}C -RMN (75 MHz)

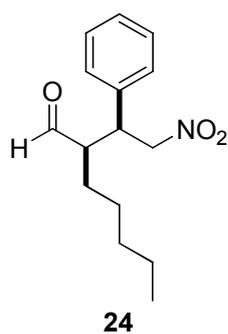
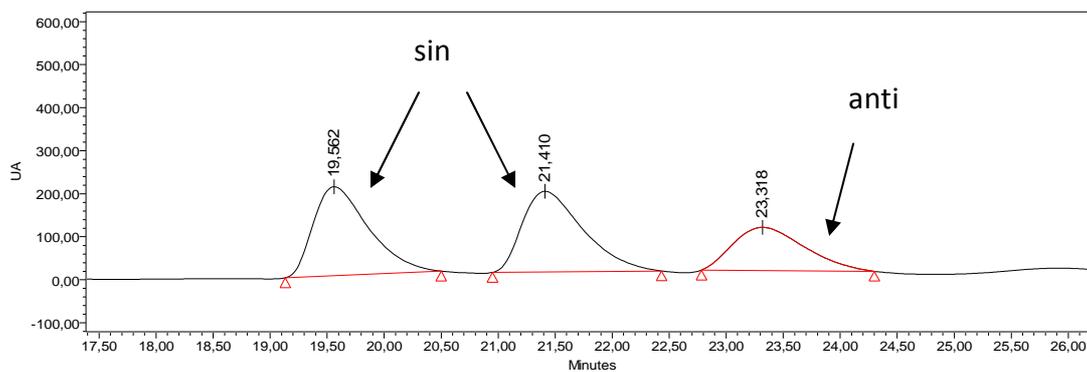


5.3.1.4 Selección de cromatogramas de HPLC

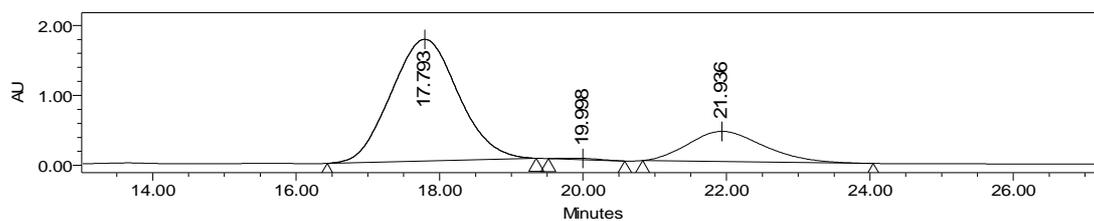
Chiralpak IA, hexano:PrOH, 99:1, 0.75 mL/min, $\lambda=217$ nm



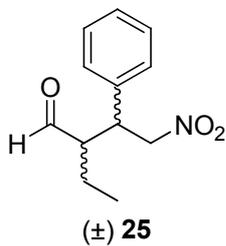
	Tiempo de retención	% Area
1	19.562	38.54
2	21.410	37.32
3	23.318	24.14



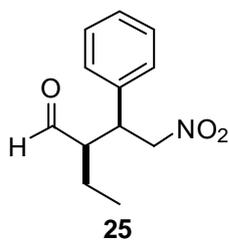
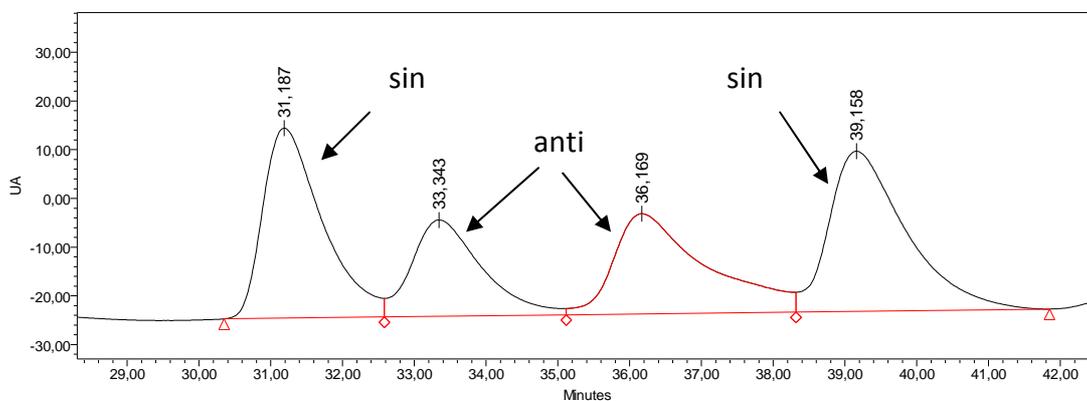
	Tiempo de retención	% Area
1	17.793	99.47
2	19.981	0.53



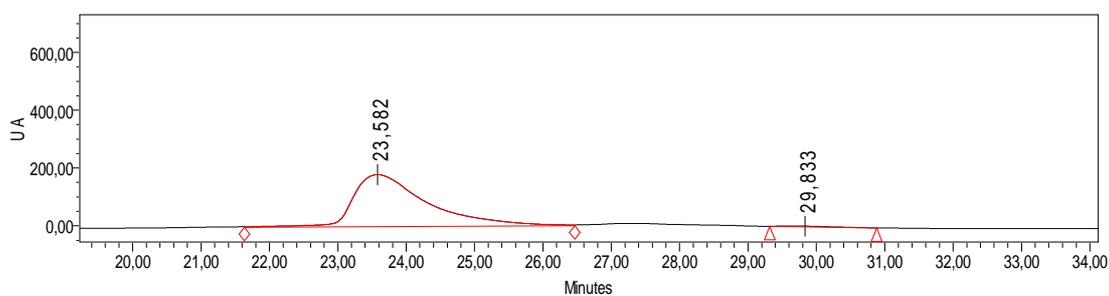
Chiralpak IA, hexano:ⁱPrOH, 99:1, 0.75 mL/min, λ=210 nm



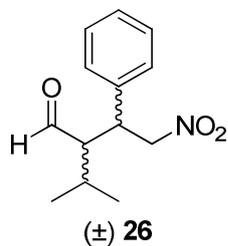
	Tiempo de retención	% Area
1	31.187	30.68
2	33.343	20.32
3	36.269	19.68
4	39.158	29.32



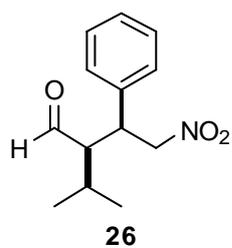
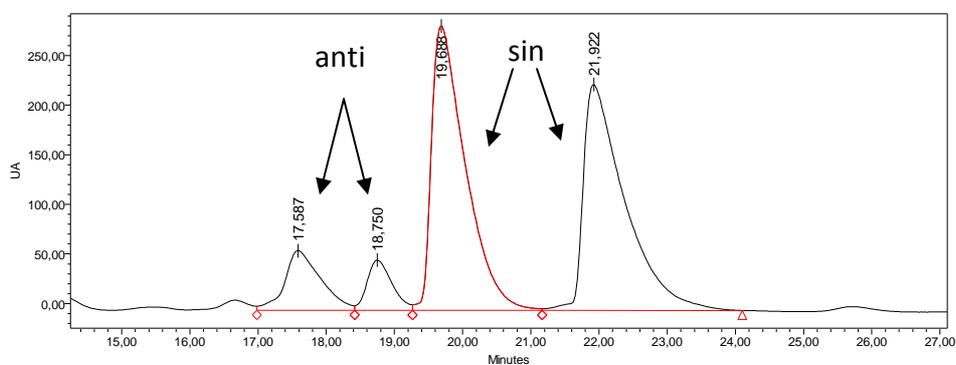
	Tiempo de retención	% Area
1	23.582	99.23
2	29.833	0.77



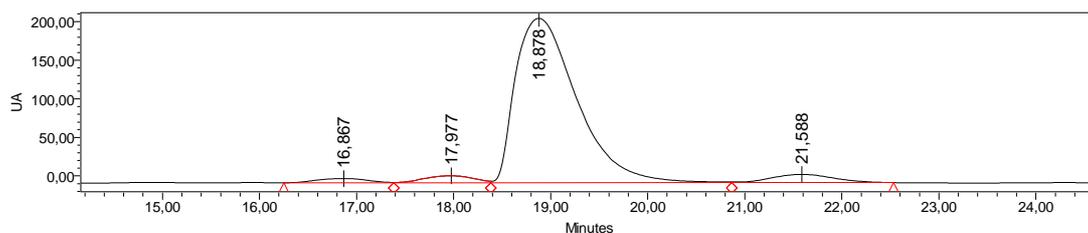
Chiralpak IA, hexano:ⁱPrOH, 95:5, 0.5 mL/min, $\lambda=210$ nm



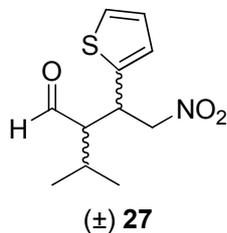
	Tiempo de retención	% Area
1	17.587	7.89
2	18.750	7.12
3	19.688	43.65
4	21.922	41.34



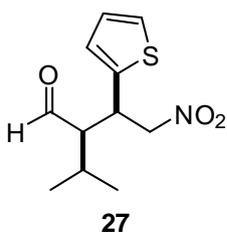
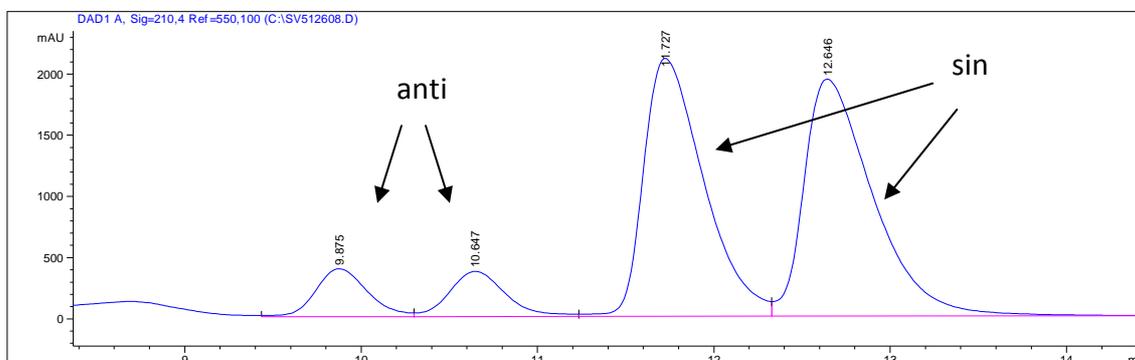
	Tiempo de retención	% Area
1	18.878	95.18
2	21.588	4.82



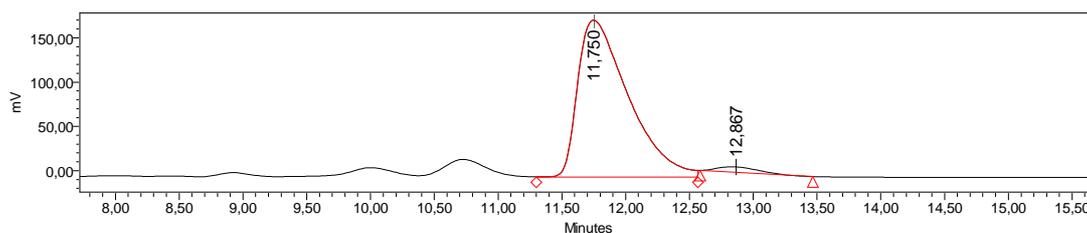
Chiralpak AD, hexano:PrOH, 95:5, 1.0 mL/min, $\lambda=254$ nm



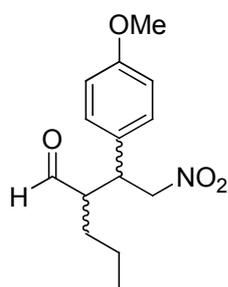
	Tiempo de retención	% Area
1	9.875	8.43
2	10.647	8.20
3	11.727	43.44
4	12.646	39.93



	Tiempo de retención	% Area
1	11.750	97.29
2	12.867	2.71

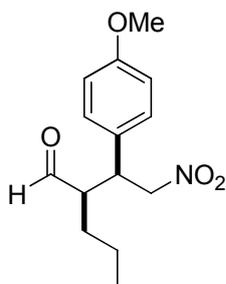
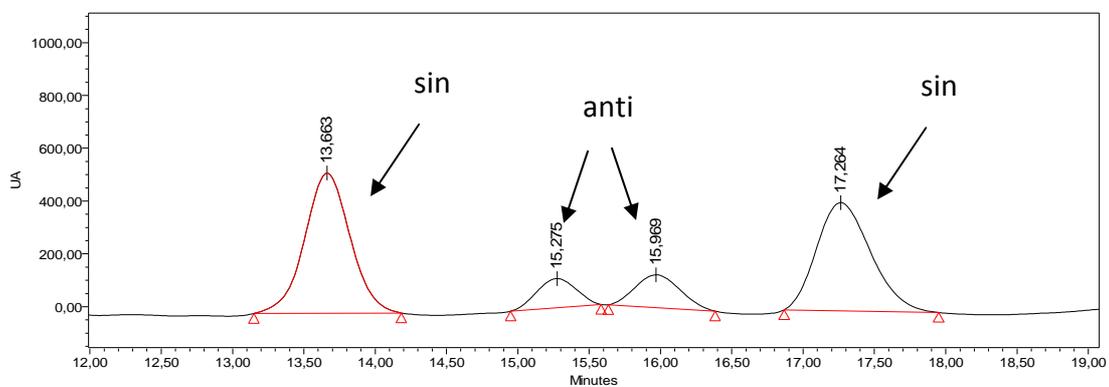


Chiralpak AD, hexano:PrOH, 95:5, 1 mL/min, $\lambda=210$ nm



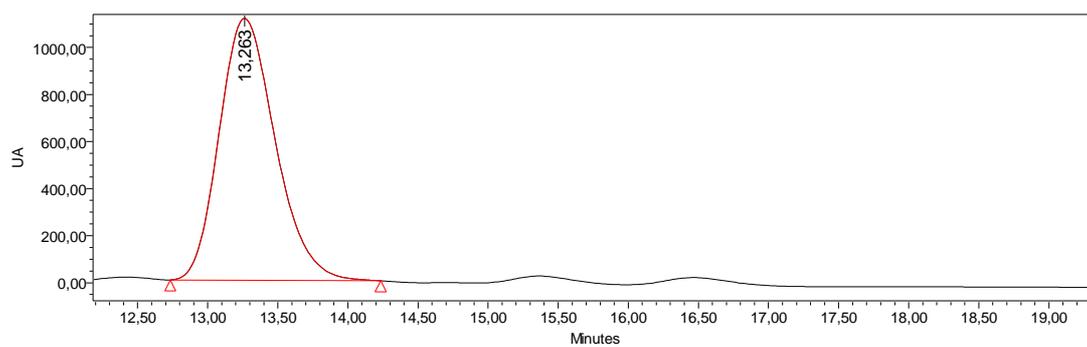
(±) **28**

	Tiempo de retención	% Area
1	13.663	43.12
2	15.275	7.95
3	15.969	8.10
4	17.264	40.83



28

	Tiempo de retención	% Area
1	13.263	100.00



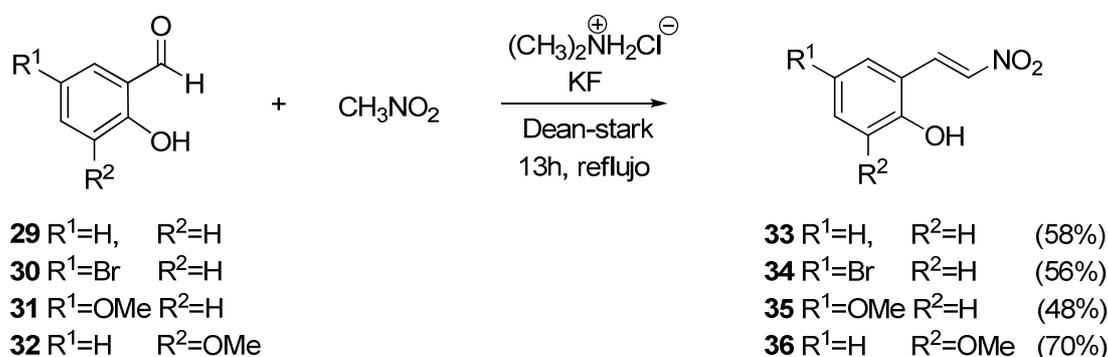
5.3.2 Adición de aldehídos a nitroalquenos en procesos tándem

5.3.2.1 Síntesis de productos de partida

5.3.2.1.1 Preparación de nitroalquenos

Todos los productos utilizados, tanto aldehídos (salicilaldehído, 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído, 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (*O*-vanillina), 5-bromosalicilaldehído, cinamaldehído y *p*-metoxicinamaldehído) como otros reactivos utilizados como el hidrocloreto de dimetilamina, fluoruro potásico, nitrometano, 4-bromotolueno, dietil acetal de la acroleína, DABCO, ácido benzoico, ácido acético, acetato de tetrabutilamonio, carbonato potásico, alcohol 2-aminobencílico, cloroformiato de bencilo, PDC y dicarbonato de di-*tert*-butilo se obtuvieron de las casas comerciales Aldrich, Fluka y Alfa Aesar. Los aldehídos fueron destilados previamente a su uso. Los nitroalquenos se prepararon a partir de los correspondientes *O*-hidroxi y *O*-aminobenzaldehídos siguiendo los procedimientos señalados a continuación.

Método general para la preparación de *trans*-2-hidroxi β -nitroestirenos¹³

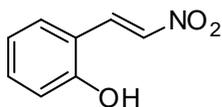


A una disolución del correspondiente salicilaldehído (50 mmol) y nitrometano (30 mL) en tolueno (30 mL) se le adicionaron fluoruro potásico (0.43 g, 7.5 mmol) y cloruro de dimetilamonio (8.15 g, 100 mmol). La mezcla se reflujo durante toda la noche en un sistema Dean-Stark. Transcurrido este tiempo, se adicionaron acetato de etilo (30 mL) y HCl 0.1 M (20 mL). Se separó la fase orgánica de la acuosa y se extrajo de nuevo con

¹³ D. Dauzonne, R. Royer, *Synthesis*, **1984**, 12, 1054-1057.

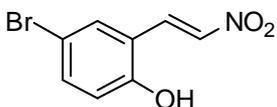
acetato de etilo (2x 10 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron por evaporación a vacío. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 85:15) y se cristalizó en CH₂Cl₂ para obtener el producto final.

***trans*-2-Hidroxi-β-nitroestireno¹³ (33)**



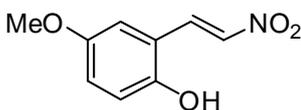
El compuesto **(33)** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del salicilaldehído. Rdto: 58% (4.9 g, 29.7 mmol). Sólido amarillo. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los previamente descritos en la bibliografía.¹³ P.f.=133-135°C (Biblio. P.f. = 134.5-135.5°C). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 10.3-11.1 (1H), 8.18 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 1.7 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 1.7 Hz, 7.2 Hz, 8.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 1.2 Hz, 8.1 Hz, 1H), 6.87 (ddd, *J* = 1.2 Hz, 7.2 Hz, 7.5 Hz, 1H).

***trans*-2-Hidroxi-5-bromo-β-nitroestireno¹³ (34)**



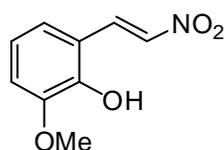
El compuesto **(34)** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del 5-bromosalicilaldehído. Rdto: 56% (6.9 g, 28.4 mmol). Sólido amarillo. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los previamente descritos en la bibliografía.¹³ P.f.=181-184°C (Biblio. P.f. = 181-182°C). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 10.1-11.5 (1H), 7.89 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 2.6 Hz, 8.9 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H).

***trans*-2-Hidroxi-5-metoxi-β-nitroestireno¹³ (35)**



El compuesto **(35)** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de 2-hidroxi-5-metoxibenzaldehído. Rdto: 48% (4.7 g, 24.1 mmol). Sólido rojo. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los previamente descritos en la bibliografía.¹³ P.f.=152-153°C (Biblio. P.f. = 153-153.5°C). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ: 9.7-11.0 (1H), 8.18 (s, 2H), 7.22-7.37 (m, 1H), 6.80-7.08 (m, 2H), 3.73 (s, 3H).

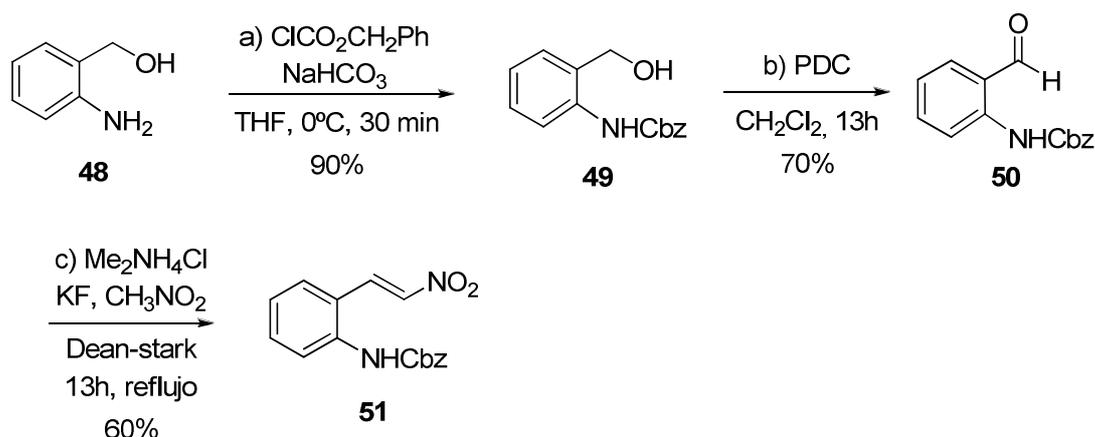
***trans*-2-Hidroxi-3-metoxi- β -nitroestireno¹³ (36)**



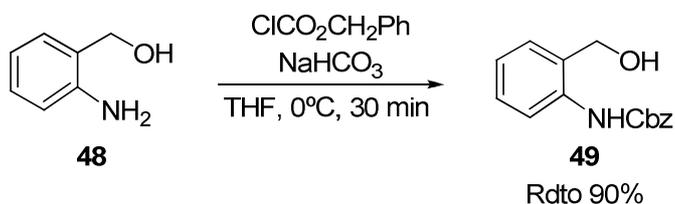
El compuesto **(36)** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído. Rdto: 70% (6.81 g, 36 mmol). Sólido amarillo. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los previamente descritos en la bibliografía.¹³ P.f.=152-153°C (Biblio. P.f. = 153-153.5°C). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ : 9.8-11.3 (1H), 8.17 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 8.0 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 1.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 1.8 Hz, 7.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 7.5 Hz, 7.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H).

Preparación de *trans*-2-Benciloxycarbonilamino β -nitroestireno (51)

El nitroestireno **51** se preparó a partir del alcohol 2-aminobencílico de acuerdo con la siguiente secuencia:



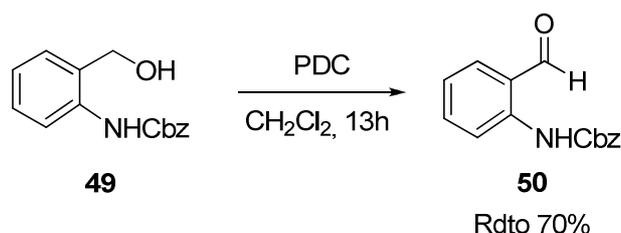
a) Protección del amino libre:¹⁴ preparación de 49



¹⁴ G. B. Jones. C. J. Moody. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1989**, 2455-2462.

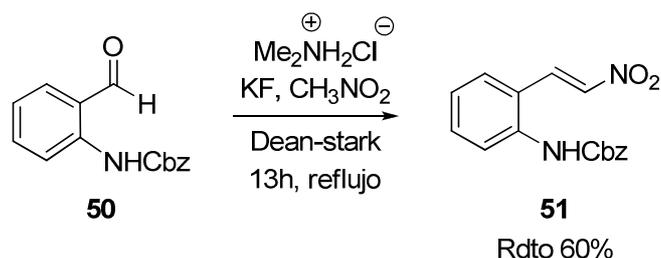
En un matraz previamente secado y bajo atmósfera de nitrógeno se introdujeron una disolución del alcohol 2-aminobencílico (2.46 g, 20 mmoles) y carbonato sódico 4M (50 mL) en THF (10.3 mL). Seguidamente se adicionó gota a gota una disolución de cloroformiato de bencilo (4.0 mL, 23 mmol) en 23 mL de carbonato sódico 4M a 0°C durante media hora. Transcurrido este tiempo se evaporó el THF y después de añadir acetato de etilo (15 mL), la fase orgánica se lavó varias veces con agua (2 x 10 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose un sólido blanco que se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación. Rdto 90% (4.5 g, 18 mmol). Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.¹⁴ ¹H-RMN (300 MHz, CD₃COCD₃), δ: 8.6 (s, 1H), 8.0 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.6-7.0 (m, 9H), 5.2 (s, 2H), 4.7 (s, 2H).

b) Oxidación del alcohol:¹⁵ preparación de 50



A una disolución del alcohol 2-benciloxycarbonílico (4.63 g, 18 mmol) en CH₂Cl₂ (54 mL) se le añadió PDC (10.15 g, 27 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Pasado este tiempo la mezcla se filtró en embudo Buchner con Et₂O y después de filtró sobre un lecho de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 98:2). Rdto 70% (3.21 g, 12.6 mmol). Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.¹⁴ ¹H-RMN (300 MHz, CD₃COCD₃), δ 10.71 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.64 – 7.15 (m, 9H).

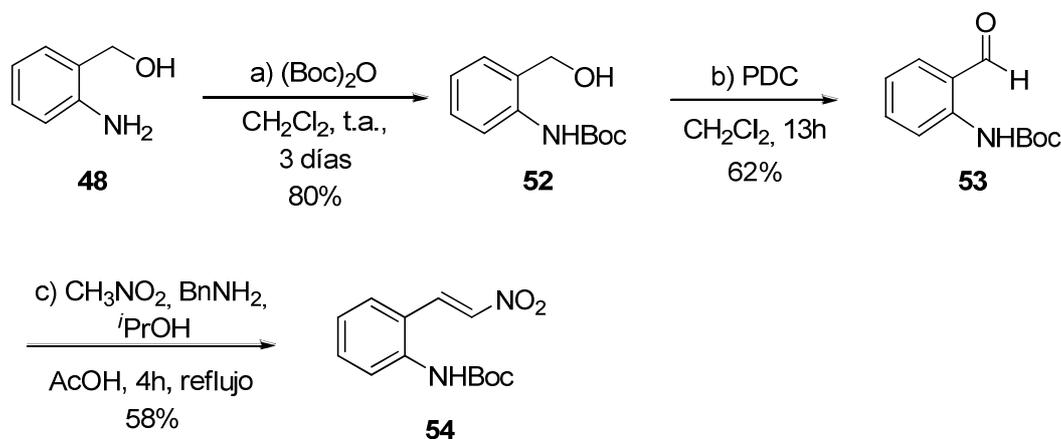
¹⁵ E. J. Corey. G. Smith. *Tetrahedron Letters*, **1979**, 5, 399-402.

c) Síntesis del nitroestireno **51**

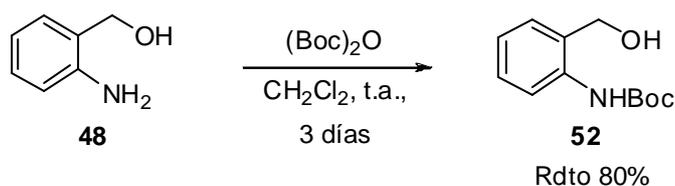
Se siguió el procedimiento general descrito para la síntesis de *trans*-2-hidroxi β -nitroestirenos a partir del aldehído **50**. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 85:15). Aceite amarillento. Rdto: 60% (1.42 g, 4.7 mmol). $[\alpha]_D^{25} = -80.65$ ($c = 2.0$, CHCl_3). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 8.14 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 2.1, 6.1, 9.3$ Hz, 3H), 7.45 – 7.33 (m, 5H), 7.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.23 (s, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3 , 125 MHz), δ : 144.6, 138.6, 128.4, 127.7, 126.3, 114.5, 102.9, 52.8, 52.5, 41.1, 39.6, 36.1. HRMS (TOF MS Cl^+ , $[\text{M}+\text{H}]^+$): calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$: 263,1521; encontrada: 263,1532.

Preparación de (*E*)-*terc*-butil 2-(2-nitrovinil)fenilcarbamato (**54**)

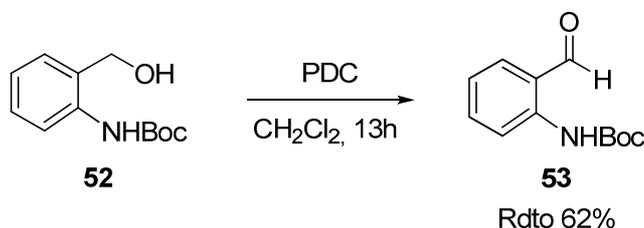
Este producto se preparó a partir del alcohol 2-aminobencílico siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía y expuesto a continuación.¹⁶



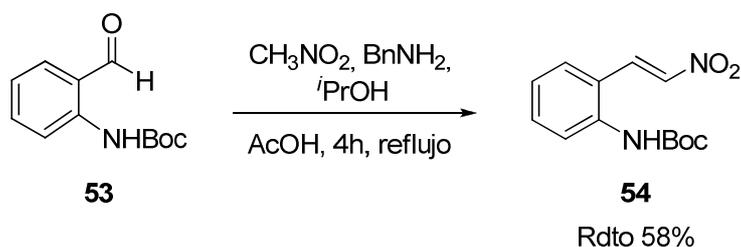
¹⁶ B. M. Nugent, A. L. Williams, E. B. Prabhakaran, J. N. Johnston, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 8877-8888.

a) Protección del amino libre: síntesis de **52**¹⁶

A una disolución del alcohol **48** (3.69 g, 30 mmoles) en 84 mL de diclorometano se le añadió carbonato de di-*tert*-butilo (6.8 g, 31.2 mmol) y la disolución resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Pasado este tiempo, se evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose el producto **52** en forma de aceite amarillo que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación previa. Rdto 80% (3.21 g, 24.0 mmol). Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.¹⁶ ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ : 7.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.29 (ddd, $J = 8.7, 8.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.00 (ddd, $J = 7.4, 7.4, 0.8$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 2.90 (s, 1H), 1.52 (s, 9H).

b) Oxidación del alcohol: síntesis de **53**¹⁶

A una disolución del alcohol **52** (4.63 g, 18 mmol) en CH₂Cl₂ (54 mL) se le añadió PDC (10.15 g, 27 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Pasado este tiempo la mezcla se filtró en embudo Buchner con Et₂O y seguidamente se filtró sobre un lecho de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 98:2). Rdto 62% (2.49 g, 11.16 mmol). Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.¹⁶ ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ : 10.39 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.58 (ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.14 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 0.9$ Hz, 1H), 1.55 (s, 9H).

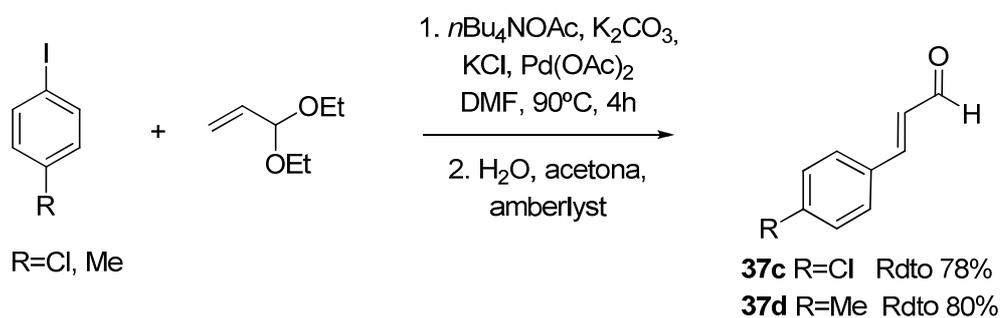
c) Síntesis del nitroestireno **54**¹⁷

A una disolución del aldehído **53** (2.21 g, 10 mmol) en isopropanol (5 mL) se le adicionaron nitrometano (2.15 mL, 40 mmol), bencilamina (0.1 mL, 0.7 mmol) y ácido acético (0.06 mL). La disolución obtenida se agitó durante 4 horas a reflujo. Transcurrido este tiempo se evaporó el disolvente y tras añadir HCl 0.1 M (4 mL), la mezcla se extrajo varias veces con diclorometano (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt 98:2). Rdto: 58% (1.65 g, 6.2 mmol). Sólido amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -99.7$ (c = 0.15, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ : 8.14 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.26 (s, 2H), 6.55 – 6.41 (m, 1H), 1.53 (s, 9H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz), δ : 151.6, 138.6, 136.4, 136.0, 132.9, 129.3, 129.2, 122.9, 123.3, 82.8, 21.8, 21.7, 21.2. HRMS (TOF MS Cl⁺, [M+H]⁺): calculada para C₁₃H₁₆N₂O₄: 265,1110; encontrada: 265,1132.

5.3.2.1.2 Preparación de aldehídos

El *p*-metoxicinamaldehído se adquirió de la casa comercial Lancaster, mientras que el *trans*-cinamaldehído se compró a la casa comercial Aldrich. El *p*-clorocinamaldehído y *p*-metilcinamaldehído se sintetizaron de acuerdo al procedimiento que se describe a continuación.

¹⁷ J. Bourguignon, G. Le Nard, G. Queguiner, *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 2354-2361.

Procedimiento general para la síntesis de *p*-cloro y *p*-metilcinamaldehídos **37c** y **37d**.¹⁸

Una mezcla del dietil acetal de la acroleína (75 mmol, 11.45 mL), el correspondiente yoduro de arilo (25 mmol) y los reactivos $n\text{Bu}_4\text{NOAc}$ (15 g, 50 mmol), carbonato potásico (5.20 g, 37.5 mmol), cloruro potásico (1.85 g, 25 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (150 mg, 0.75 mmol) en 100 mL de DMF, se agitó a 90°C durante 4 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla se filtró sobre gel de sílice y tras lavar varias veces con NaCl sol. sat. (3 x 50 mL) se extrajo con éter (3 x 40 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporó el disolvente bajo presión reducida, obteniéndose el aldehído protegido. Seguidamente se adicionaron agua (0.5 mL), acetona (40 mL) y amberlyst (catalítico) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Pasado este tiempo se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. Los crudos de reacción resultantes se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 90:10).

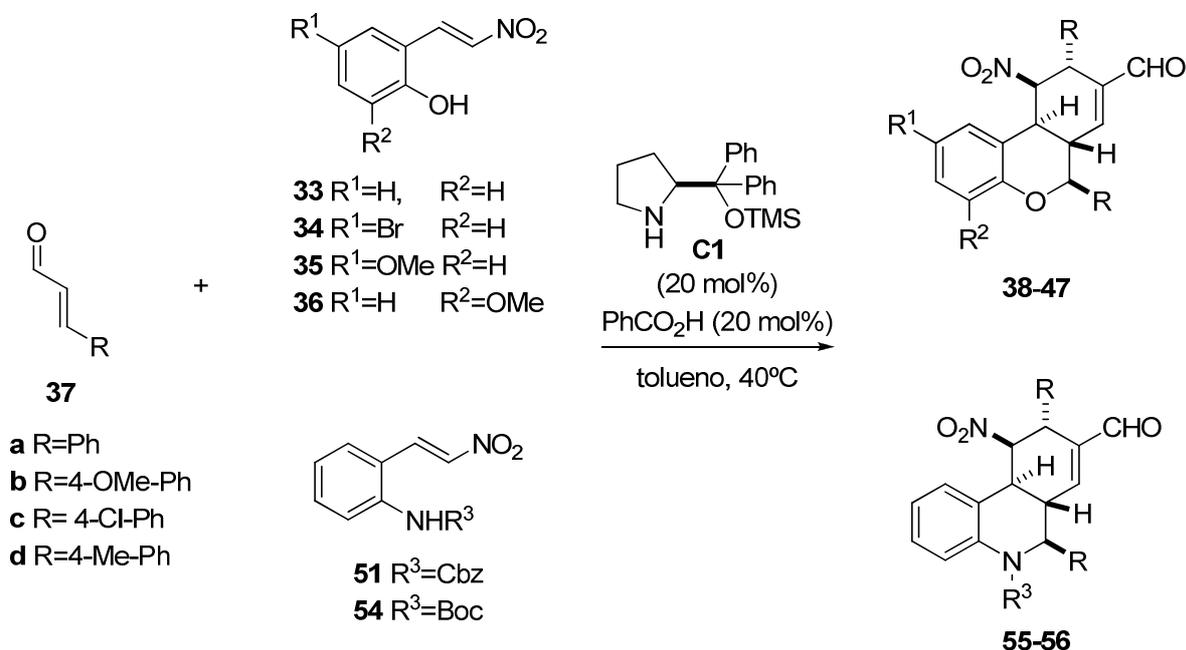
p*-Clorocinamaldehído **37c*¹⁸ Se siguió el procedimiento general a partir del 1-cloro-4-yodobenceno obteniéndose el producto final en forma de sólido marrón. Rdto 78% (3.2 g, 19.5 mmol) Los datos de punto de fusión, resonancia magnética nuclear y de masas resultaron coincidentes con los descritos.

p*-Metilcinamaldehído **37d*¹⁸ Se siguió el procedimiento general a partir del 1-cloro-4-yodobenceno obteniéndose el producto final en forma de sólido beige. Rdto. 80% (2.9 g, 20 mmol). Los datos de punto de fusión, resonancia magnética nuclear y de masas resultaron coincidentes con los descritos.

¹⁸ G. Battistuzzi, S. Cacchi, G. Fabrizi, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 777-780.

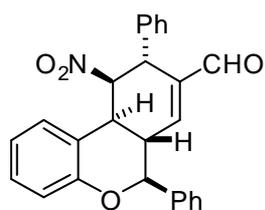
5.3.2.2 Procedimiento general para la preparación de los compuestos tricíclicos

38-47 y 55-56



Sobre una disolución del catalizador **C1** (20 mol%, 0.2 eq) y el aldehído correspondiente **37a-d** (3 mmol, 3 eq) en 3 mL de tolueno, se adicionaron el correspondiente nitroalqueno **33-36**, **51** ó **54** (1 mmol, 1 eq) y ácido benzoico (20 mol%, 0.2 eq). La mezcla se agitó a 40°C durante 48 horas. Transcurrido este tiempo se adicionó HCl 1.0 M (10 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (2 x 10 mL). La combinación de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró por evaporación a vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 90:10). El producto así obtenido se cristalizó en EtOH.

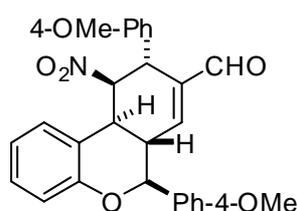
Tetrahydrobenzocromenocarbaldehído (**38**)



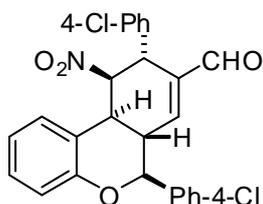
El producto **38** se preparó a partir del *trans*-2-hidroxi-β-nitroestireno **33** (165 mg, 1 mmol, 1 eq) y cinamaldehído **37a** (0.4 mL, 3 mmol, 3 eq) de acuerdo con el procedimiento general. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 95:5) y el producto del título se obtuvo en forma de sólido blanco que se cristalizó en EtOH. Rdto: 42% (0.27 g, 0.66

mmol). P.f.= 218-220°C. $[\alpha]_D^{25} = +15.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , >99% ee). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 9.38 (s, 1H), 7.68 – 7.49 (m, 5H), 7.46 – 7.36 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.28 – 7.14 (m, 4H), 6.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.13 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.60 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.43 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3), δ : 191.77, 155.20, 147.43, 140.50, 139.00, 138.02, 130.00, 129.82, 129.62, 129.51, 128.68, 128.24, 128.08, 124.94, 121.30, 119.43, 117.73, 85.79, 82.67, 43.58, 40.28, 36.36. La relación diastereomérica se determinó mediante análisis de $^1\text{H-RMN}$ en el crudo de reacción y el exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IB; hexano: $^i\text{PrOH}$ 85:15; 0.5 mL/min, $\lambda=222$ nm; t_R (mayor.)= 27.9 min. HRMS ($[\text{M}+\text{H}]^+$): calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: 412,1549; encontrada: 412,1553.

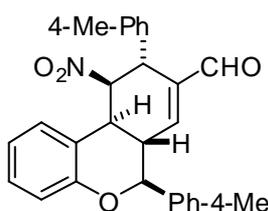
Tetrahidrobenzocromenocarbaldehído (39)



El producto **39** se preparó a partir del *trans*-2-hidroxi- β -nitroestireno **33** (165 mg, 1 mmol, 1 eq) y *trans*-4-metoxicinamaldehído **37b** (440 mg, 3 mmol, 3 eq) de acuerdo con el procedimiento general. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente, hexano:AcOEt, 95:5) y el producto del título se obtuvo en forma de sólido amarillo claro que se cristalizó en EtOH. Rdto: 40% (0.28 g, 0.59 mmol). P.f.= 178-180°C. $[\alpha]_D^{25} = +20.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , >99% ee). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 9.37 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.21 – 7.03 (m, 6H), 6.90 (dd, $J = 5.8, 7.9$ Hz, 4H), 6.61 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 5.07 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.57 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.38 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3), δ : 191.47, 160.52, 159.45, 154.87, 147.03, 140.27, 130.55, 129.60, 128.96, 128.92, 124.52, 120.78, 119.04, 117.28, 114.79, 114.58, 85.54, 81.87, 55.44, 55.35, 42.43, 39.77, 35.93. La relación diastereomérica se determinó mediante análisis de $^1\text{H-RMN}$ en el crudo de reacción y el exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IB; hexano: $^i\text{PrOH}$ 80:20; 0.5 mL/min; $\lambda=235$ nm; t_R (mayor.)= 83.5 min. HRMS ($[\text{M}+\text{H}]^+$): calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_6$: 472,1760; encontrada: 472,1773.

Tetrahidrobenzocromenocarbaldehído (40)

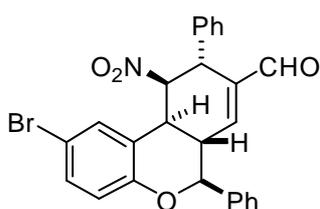
El producto **40** se preparó a partir del *trans*-2-hidroxi- β -nitroestireno **33** (165 mg, 1 mmol, 1 eq) y *trans*-4-clorocinamaldehído **37c** (490 mg, 3 mmol, 3 eq) de acuerdo con el procedimiento general. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente, hexano:AcOEt, 90:10) y el producto del título se obtuvo en forma de sólido blanco que se cristalizó en EtOH. Rdto: 41% (0.3 g, 0.62 mmol). P.f.= 228-230°C. $[\alpha]_D^{25} = +24.5$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , >99% *ee*). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 9.38 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 2.6$ Hz, 4H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.24 – 7.12 (m, 4H), 6.92 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.09 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.52 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.37 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3), δ : 191.08, 154.52, 146.75, 140.04, 137.00, 135.95, 135.56, 134.41, 129.63, 129.48, 129.28, 129.12, 129.03, 124.52, 121.16, 118.54, 117.35, 85.03, 81.35, 42.52, 39.71, 35.90. La relación diastereomérica se determinó mediante análisis de $^1\text{H-RMN}$ en el crudo de reacción y el exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IB; hexano:*i*PrOH 80:20; 0.5 mL/min; $\lambda = 254$ nm; t_R (mayor.)= 40.7 min. HRMS ($[\text{M}+\text{H}]^+$): calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_4$: 480.0769; encontrada: 480,0753.

Tetrahidrobenzocromenocarbaldehído (41)

El producto **41** se preparó a partir del *trans*-2-hidroxi- β -nitroestireno **33** (165 mg, 1 mmol, 1 eq) y *trans*-4-metilcinamaldehído **37d** (440 mg, 3 mmol, 3 eq) de acuerdo con el procedimiento general. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente, hexano:AcOEt, 90:10) y el producto del título se obtuvo en forma de sólido blanco que se cristalizó en EtOH. Rdto: 50% (0.33 g, 0.75 mmol). P.f.= 200-202°C. $[\alpha]_D^{25} = +16.9$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , >99% *ee*). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 9.37 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 – 7.09 (m, 6H), 6.89 (dd, $J = 5.6, 7.5$ Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.47 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 3.58 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 3.40 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3), δ : 191.48, 154.83, 147.12, 140.14, 139.51, 138.06, 135.61, 134.59, 130.04, 129.83, 128.99, 128.65, 127.68, 127.58, 126.46, 124.51, 120.74, 119.05,

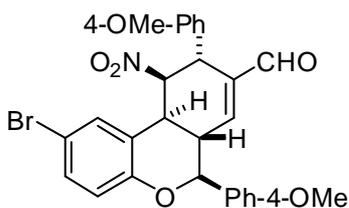
117.26, 85.49, 82.09, 42.80, 39.72, 35.93, 21.31, 21.01. La relación diastereomérica se determinó mediante análisis de ^1H -RMN en el crudo de reacción y el exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IB; hexano: i PrOH/EtOH 95:4:1; 0.5 mL/min; $\lambda=248$ nm; t_R (mayor.)= 27.2min. HRMS ($[\text{M}+\text{H}]^+$): calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{NO}_4$: 440.1862; encontrada: 440.1845.

Tetrahidrobenzocromenocarbaldehído (42)



El producto **42** se preparó a partir del *trans*-2-hidroxi-5-bromonitroestireno **34** (244 mg, 1 mmol, 1 eq) y cinamaldehído **37a** (0.4 mL, 3 mmol, 3 eq) de acuerdo con el procedimiento general. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente, hexano:AcOEt, 95:5) y el producto del título se obtuvo en forma de sólido amarillo claro que se cristalizó en EtOH. Rdto: 40% (0.3 g, 0.61 mmol). P.f.= 248-250°C. $[\alpha]_D^{25} = -21.2$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , >99% ee). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3), δ : 9.37 (s, 1H), 7.63 – 7.47 (m, 5H), 7.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 4H), 6.79 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.09 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.55 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.37 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (126 MHz, CDCl_3), δ : 191.14, 153.91, 146.30, 140.16, 138.27, 137.10, 131.99, 129.76, 129.50, 129.27, 128.40, 127.80, 127.62, 127.50, 121.20, 119.12, 113.11, 85.11, 82.34, 43.05, 39.46, 35.83. La relación diastereomérica se determinó mediante análisis de ^1H -RMN en el crudo de reacción y el exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IB; hexano: i PrOH 80:20; 0.5 mL/min; $\lambda=235$ nm; t_R (mayor.)= 20.5 min. HRMS ($[\text{M}+\text{H}]^+$): calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{BrNO}_4$: 490.0654; encontrada: 490.0663.

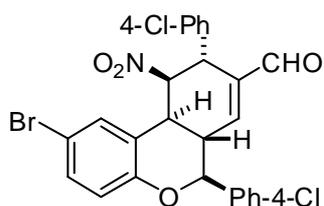
(Tetrahidrobenzocromenocarbaldehído (43)



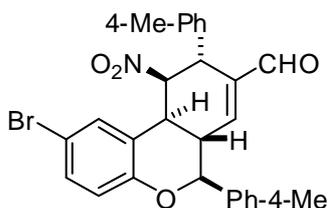
El producto **43** se preparó a partir del *trans*-2-hidroxi-5-bromonitroestireno **34** (244 mg, 1 mmol, 1 eq) y *trans*-4-metoxicinamaldehído **37b** (440 mg, 3 mmol, 3 eq) de acuerdo con el procedimiento general. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente, hexano:AcOEt, 95:5) y el

producto del título se obtuvo en forma de sólido amarillo claro que se cristalizó en EtOH. Rdto: 60% (0.5 g, 0.91 mmol). P.f.=175-177°C. $[\alpha]_D^{25} = +19.7$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , >99% ee). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 9.39 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.06 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.55 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.35 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 191.27, 160.63, 159.53, 154.00, 146.33, 140.34, 131.90, 130.21, 129.07, 128.93, 128.90, 127.50, 121.24, 119.09, 114.89, 114.64, 112.98, 85.28, 81.96, 55.44, 55.37, 42.31, 39.37, 35.80. La relación diastereomérica se determinó mediante análisis de ^1H -RMN en el crudo de reacción y el exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IC; hexano: i PrOH 50:50; 0.5 mL/min; $\lambda=235$ nm; t_R (mayor.)= 51.3 min. HRMS ($[\text{M}+\text{H}]^+$): calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{BrNO}_6$: 550.0865; encontrada: 550.0890.

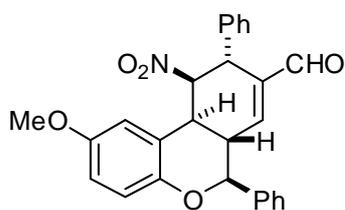
Tetrahidrobenzocromenocarbaldehído (44)



El producto **44** se preparó a partir del *trans*-2-hidroxi-5-bromonitroestireno **34** (244 mg, 1 mmol, 1 eq) y *trans*-4-clorocinamaldehído **37c** (490 mg, 3 mmol, 3 eq) de acuerdo con el procedimiento general. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente, hexano:AcOEt, 95:5) y el producto del título se obtuvo en forma de sólido amarillo claro que se cristalizó en EtOH. Rdto: 35% (0.3 g, 0.54 mmol). P.f.= 195-198°C. $[\alpha]_D^{25} = -17.64$ ($c = 0.75$, CHCl_3 , >99% ee). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 9.38 (s, 1H), 7.50 (q, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.38 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.26 (dd, 2H, $J = 9.0$ y 11.1 Hz), 7.16 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 6.79 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 6.57 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.05 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.48 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.32 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 190.87, 153.65, 146.06, 140.14, 136.68, 135.77, 135.44, 134.57, 132.19, 129.74, 129.55, 129.10, 128.99, 127.52, 120.74, 119.17, 113.40, 84.77, 81.44, 42.41, 39.33, 35.78. La relación diastereomérica se determinó mediante análisis de ^1H -RMN en el crudo de reacción y el exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak AD-H; hexano: i PrOH 70:30; 0.5 mL/min; $\lambda=248$ nm; t_R (mayor.)= 29.8 min. HRMS ($[\text{M}+\text{H}]^+$): calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{BrCl}_2\text{NO}_4$: 557.9796; encontrada: 557.9789.

Tetrahidrobenzocromenocarbaldehído (45)

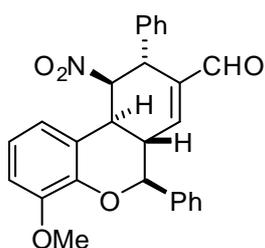
El producto **45** se preparó a partir del *trans*-2-hidroxi-5-bromonitroestireno **34** (244 mg, 1 mmol, 1 eq) y *trans*-4-metilcinamaldehído **37d** (440 mg, 3 mmol, 3 eq) de acuerdo con el procedimiento general. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente, hexano:AcOEt, 95:5) y el producto del título se obtuvo en forma de sólido amarillo claro que se cristalizó en EtOH. Rdto: 47% (0.37 g, 0.71 mmol). P.f.= 208-210°C. $[\alpha]_D^{25} = -22.4$ ($c = 1.0$, CHCl₃, >99% *ee*). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ : 9.37 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.22 (dd, $J = 8.9, 12.7$ Hz, 4H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.04 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.54 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.34 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (s, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ : 191.27, 153.96, 146.41, 140.22, 139.73, 138.23, 135.30, 134.08, 131.88, 130.14, 129.90, 127.65, 127.54, 121.25, 119.08, 112.95, 85.23, 82.17, 42.68, 39.32, 35.80, 21.32, 21.02. La relación diastereomérica se determinó mediante análisis de ¹H-RMN en el crudo de reacción y el exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IB; hexano: *i*-PrOH 80:20; 0.5 mL/min; $\lambda = 209$ nm; t_R (mayor.)= 17.5 min. HRMS ($[M+H]^+$): calculada para C₂₈H₂₄BrNO₄: 518.0967; encontrada: 518.0968.

Tetrahidrobenzocromenocarbaldehído (46)

El producto **46** se preparó a partir del *trans*-2-hidroxi-5-metoxi- β -nitroestireno **35** (165 mg, 1 mmol, 1 eq) y cinamaldehído **37a** (0.4 mL, 3 mmol, 3 eq) de acuerdo con el procedimiento general. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente, hexano:AcOEt, 90:10) y el producto del título se obtuvo en forma de sólido blanco que se cristalizó en EtOH. Rdto: 40% (0.27 g, 0.61 mmol). P.f.= 210-212°C. $[\alpha]_D^{25} = -15.6$ ($c = 0.45$, CHCl₃, >99% *ee*). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ : 9.37 (s, 1H), 7.62 – 7.24 (m, 10H), 6.93 – 6.54 (m, 4H), 5.44 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.57 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.40 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ : 191.35, 153.72, 148.74, 147.13, 139.97, 138.55, 137.71, 129.52, 129.39, 129.17, 128.25, 127.82, 127.64, 119.60, 117.87, 114.54,

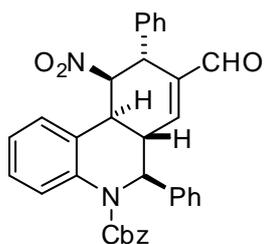
110.14, 85.45, 82.05, 55.84, 43.13, 39.93, 36.14. La relación diastereomérica se determinó mediante análisis de ^1H -RMN en el crudo de reacción y el exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IA; hexano:*i*-PrOH 80:20; 0.5 mL/min; $\lambda=294$ nm; t_R (mayor.)= 26.2 min. HRMS ($[\text{M}+\text{H}]^+$): calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_5$: 442.1576; encontrada: 442.1578.

Tetrahidrobenzocromenocarbaldehído (47)



El producto **47** se preparó a partir del *trans*-2-hidroxi-3-metoxi- β -nitroestireno **36** (165 mg, 1 mmol, 1 eq) y cinamaldehído **37a** (0.4 mL, 3 mmol, 3 eq) de acuerdo con el procedimiento general. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente, hexano:AcOEt, 90:10) y el producto del título se obtuvo en forma de sólido blanco que se cristalizó en EtOH. Rdto: 20% (0.13 g, 0.29 mmol). P.f.= 135-137°C. $[\alpha]_D^{25} = +4.7$ ($c = 0.85$, CHCl_3 , >99% *ee*). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 9.38 (s, 1H), 7.61 – 7.26 (m, 10H), 6.91 – 6.77 (m, 2H), 6.74 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.14 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.60 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.43 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 191.38, 148.81, 147.16, 144.57, 139.96, 138.58, 137.51, 129.49, 129.40, 129.14, 128.24, 127.77, 120.53, 119.93, 116.11, 111.45, 85.58, 82.50, 56.09, 43.21, 40.02, 35.95. La relación diastereomérica se determinó mediante análisis de ^1H -RMN en el crudo de reacción y el exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IA; hexano:*i*-PrOH 80:20; 0.5 mL/min; $\lambda=228$ nm; t_R (mayor.)= 27.0 min. HRMS ($[\text{M}+\text{H}]^+$): calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_5$: 442.1576; encontrada: 442.1580.

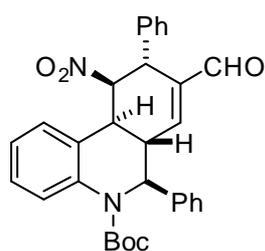
Hexahidrofenantridinacarbaldehído (55)



El producto **55** se preparó a partir del *trans*-2-benziloxicarbonilamino- β -nitroestireno **51** (130 mg, 0.5 mmol, 1 eq) y cinamaldehído **37a** (0.2 mL, 1.5 mmol, 3 eq) de acuerdo con el procedimiento general. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente, hexano:AcOEt, 90:10) y el producto del título se obtuvo en forma de sólido blanco que se

cristalizó en EtOH. Rdto: 42% (0.17 g, 0.31 mmol). P.f.= 215-218°C. $[\alpha]_D^{25} = -121.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3 , >99% ee). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.50 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 7H), 7.36 – 7.30 (m, 5H), 7.19 – 7.04 (m, 5H), 6.95 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.15-5.04 (m, 3H), 4.71 (s, 1H), 3.41 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 191.36, 154.31, 148.47, 141.55, 137.84, 137.76, 137.27, 131.68, 131.26, 129.46, 129.18, 128.96, 128.59, 128.42, 128.32, 128.24, 128.10, 127.91, 127.76, 127.55, 127.35, 126.75, 126.16, 125.18, 124.70, 124.52, 121.80, 85.75, 67.98, 63.95, 46.37, 44.11, 34.91. La relación diastereomérica se determinó mediante análisis de $^1\text{H-RMN}$ en el crudo de reacción y el exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IB; hexano: $^i\text{PrOH}$ 80:20; 0.5 mL/min; $\lambda=280$ nm; t_R (mayor.)= 32.2 min. HRMS ($[\text{M}+\text{H}]^+$): calculada para $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$: 545.1998; encontrada: 545.1999.

Hexahidrofenantridinacarbaldéido (56)



El producto **56** se preparó a partir del *trans*-2-*tert*-butoxicarbonilamino- β -nitroestireno **54** (130 mg, 0.5 mmol, 1 eq) y cinamaldehído **37a** (0.2 mL, 1.5 mmol, 3 eq) de acuerdo con el procedimiento general. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente, hexano:AcOEt, 90:10) y el producto del título se obtuvo en forma de sólido blanco que se cristalizó en EtOH. Rdto: 25% (89 mg, 0.16 mmol). P.f.=125-127°C. $[\alpha]_D^{25} = -99.7$ ($c = 0.15$, CHCl_3 , >99% ee). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 9.51 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 11H), 7.10 – 6.97 (m, 3H), 5.50 (s, 1H), 4.96 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.35 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 1.35 (s, 9H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 191.43, 153.33, 150.21, 148.85, 142.27, 137.93, 137.81, 137.67, 131.07, 129.36, 129.15, 128.79, 128.29, 127.92, 127.31, 127.22, 127.11, 126.18, 124.64, 121.65, 91.15, 85.77, 81.84, 63.77, 46.53, 44.09, 34.92, 28.13, 27.85. La relación diastereomérica se determinó mediante análisis de $^1\text{H-RMN}$ en el crudo de reacción y el exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IA; hexano: $^i\text{PrOH}$ 80:20; 0.5 mL/min; $\lambda=209.8$ nm; t_R (mayor.)= 19.2 min, t_R (menor.)= 36.6 min. HRMS ($[\text{M}+\text{H}]^+$): calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$: 511.2155; encontrada: 511.2158.

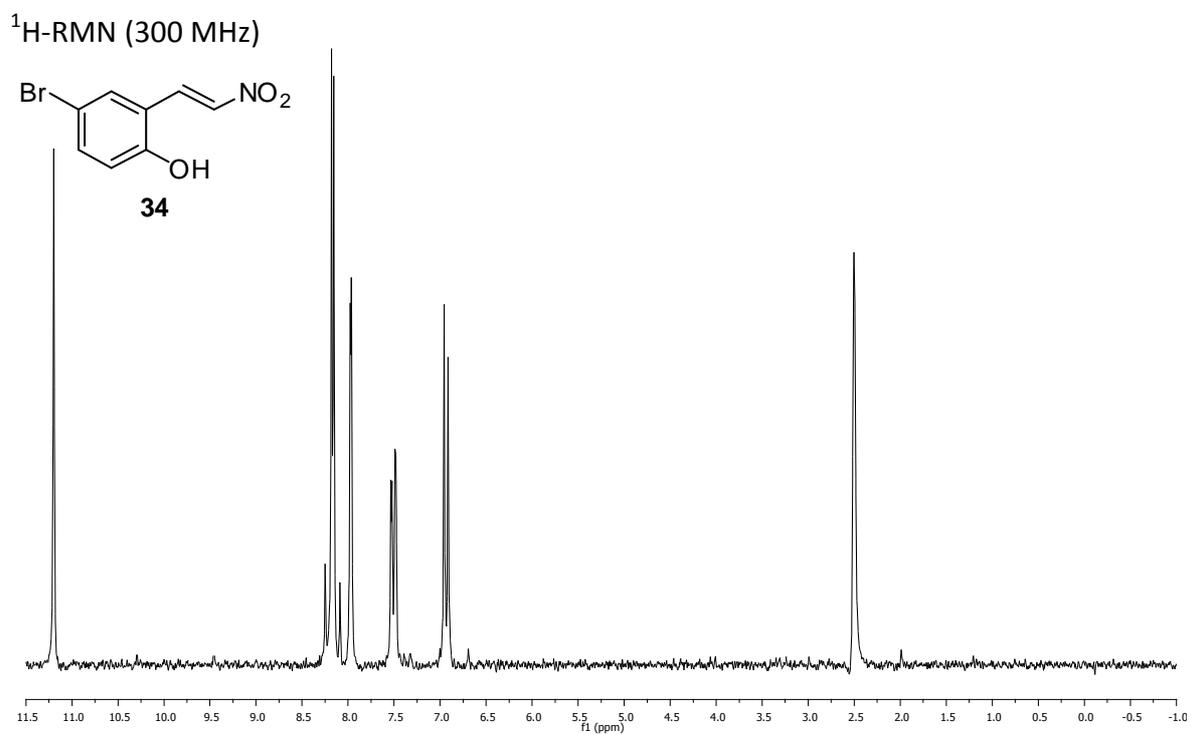
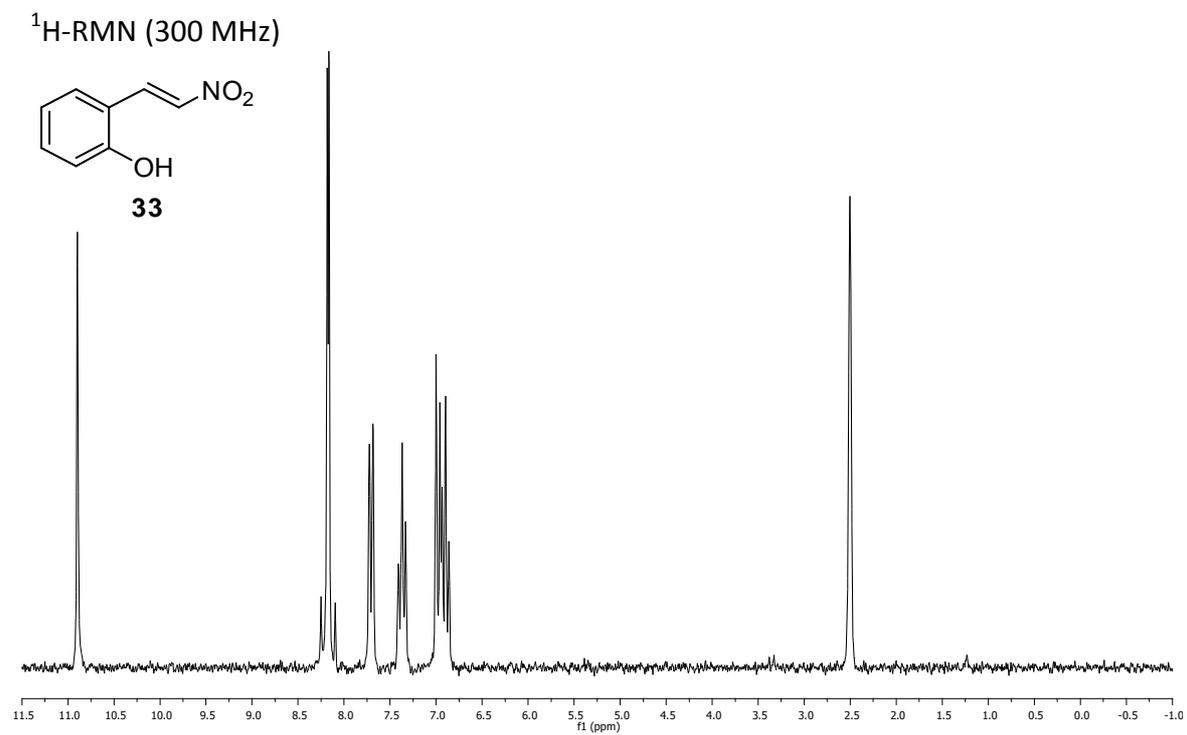
5.3.2.3 Preparación de aductos racémicos

Los productos racémicos de los aductos tricíclicos se prepararon siguiendo el procedimiento general descrito en la página 248 y utilizando el catalizador racémico de **C1**.

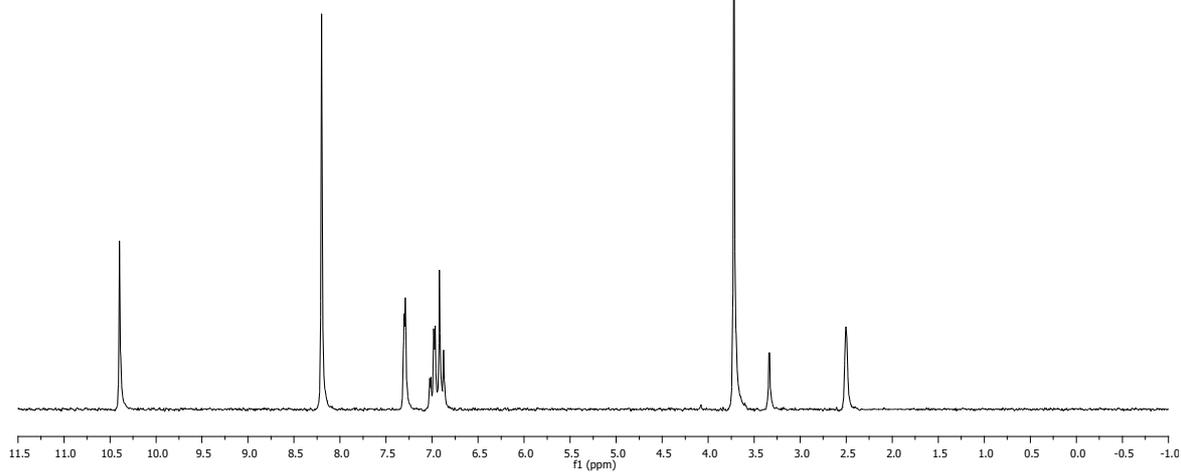
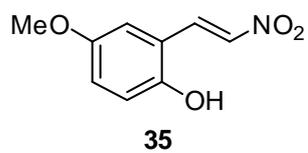
5.3.2.4 Análisis de rayos-X del compuesto 40

La configuración absoluta de los aductos se estableció inequívocamente mediante rayos X de un monocristal del compuesto **40** y asumiendo que se da el mismo mecanismo de reacción para los demás compuestos.

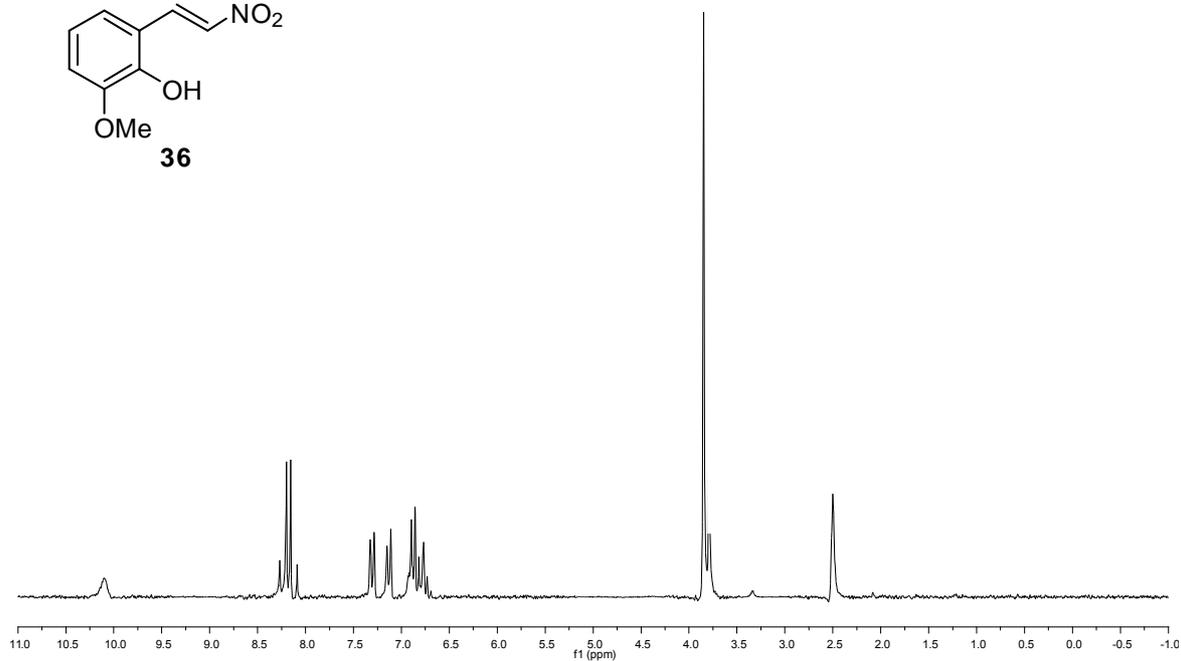
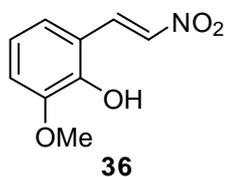
5.3.2.5 Selección de espectros de RMN



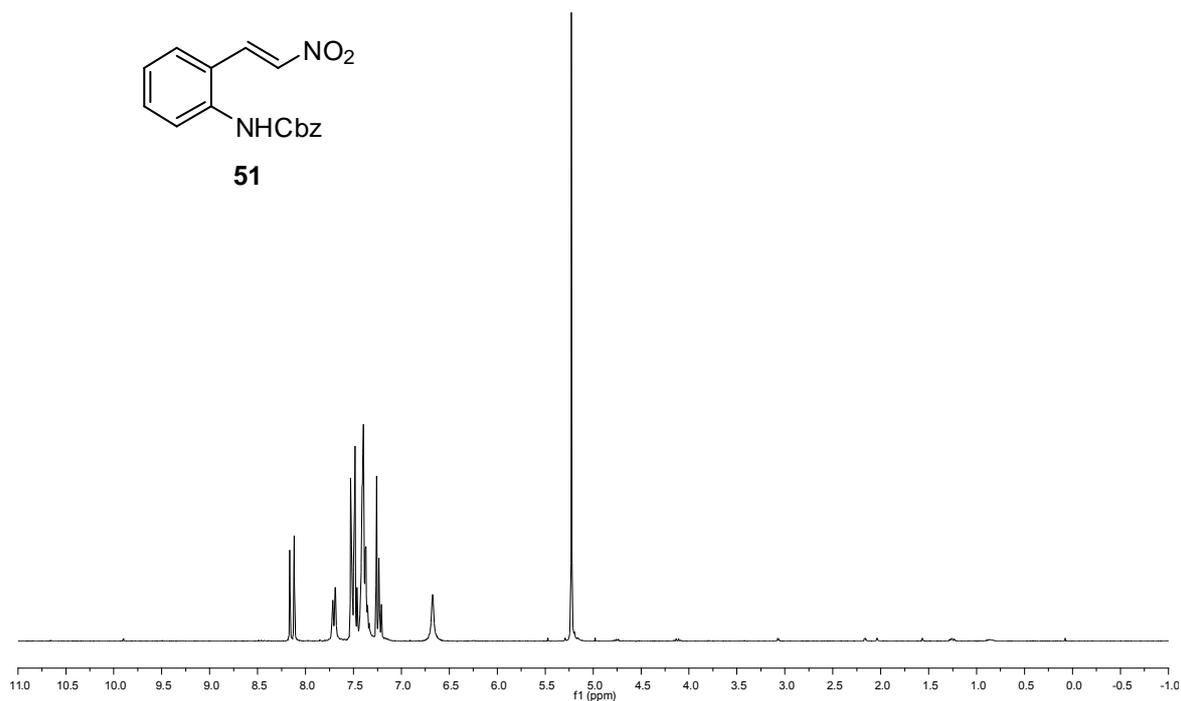
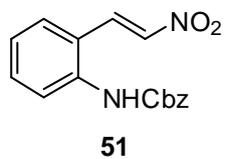
^1H -RMN (300 MHz)



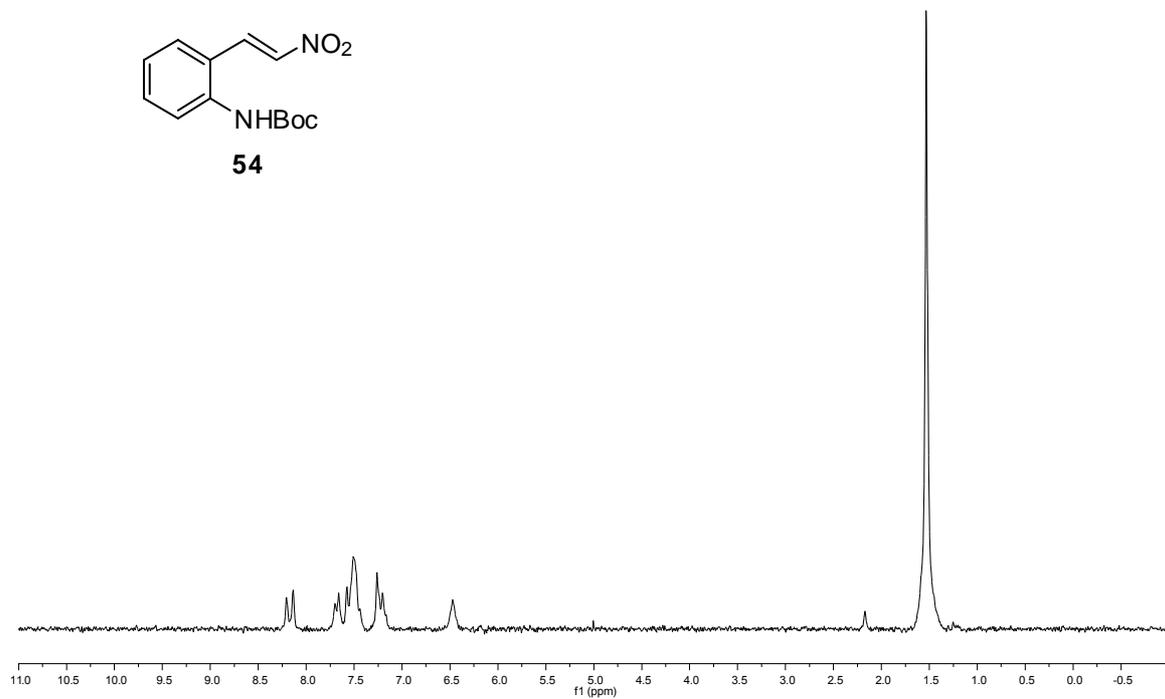
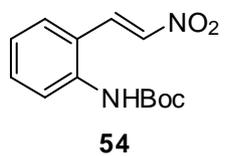
^1H -RMN (300 MHz)



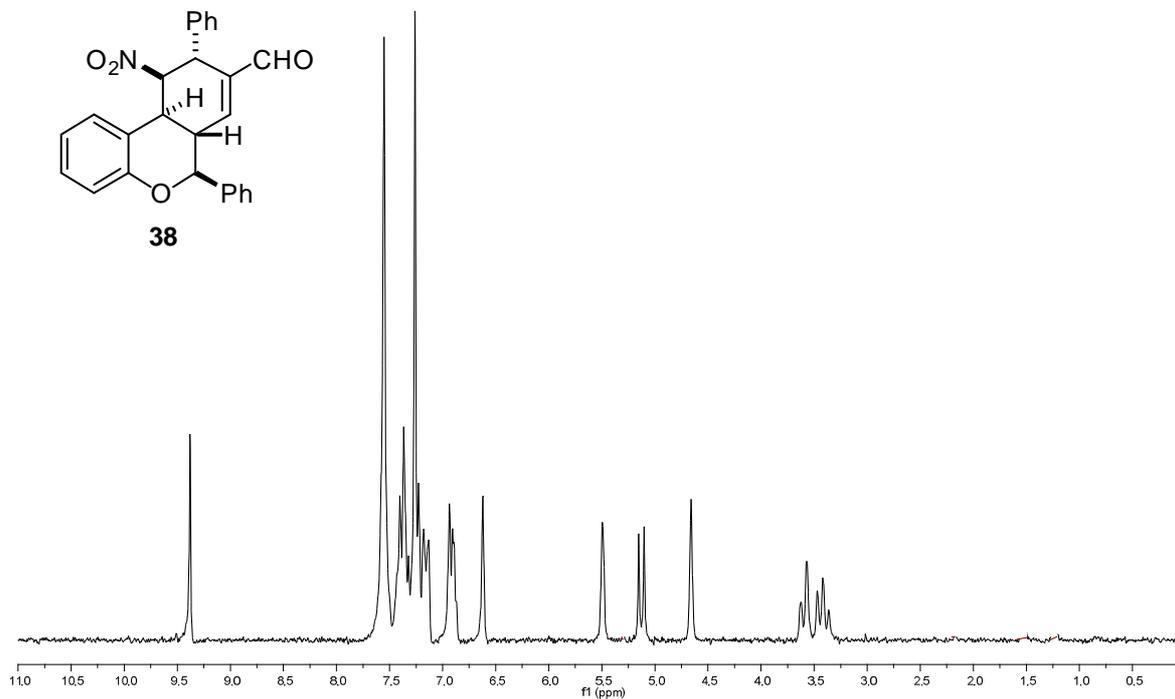
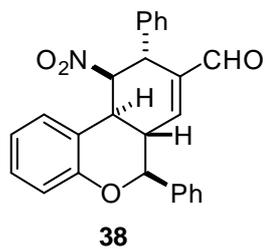
¹H-RMN (300 MHz)



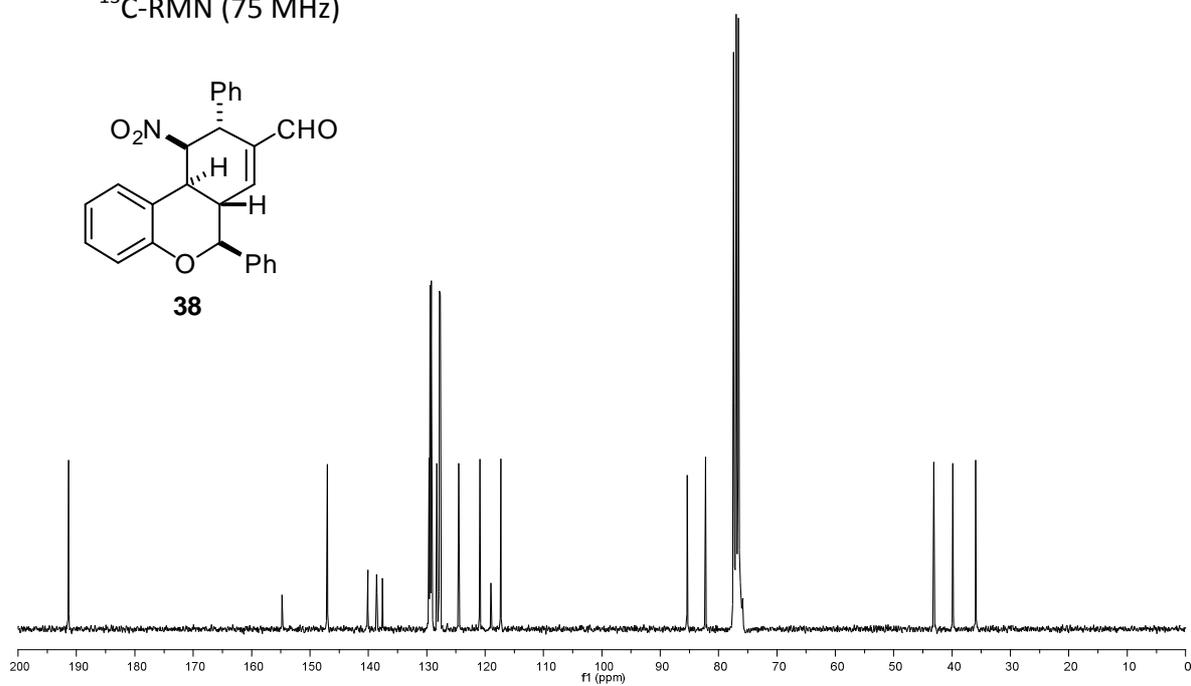
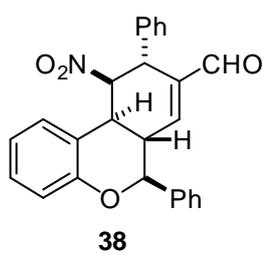
¹H-RMN (300 MHz)



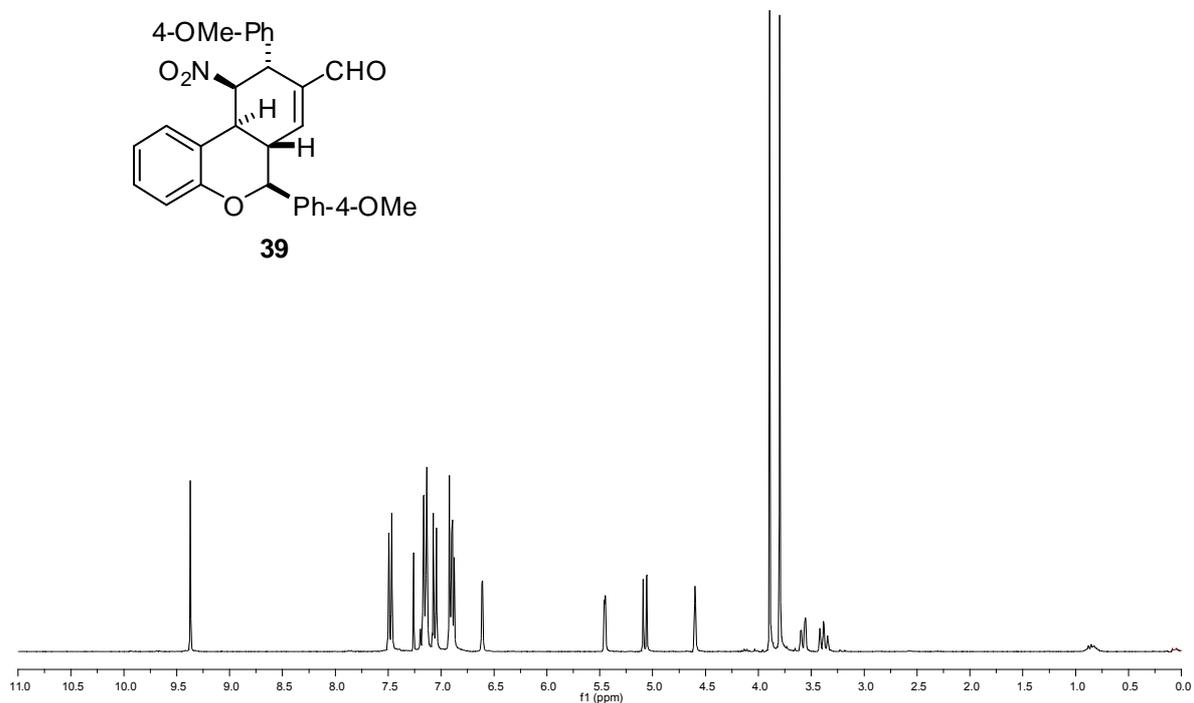
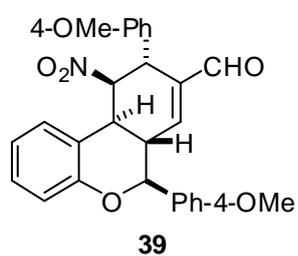
^1H -RMN (300 MHz)



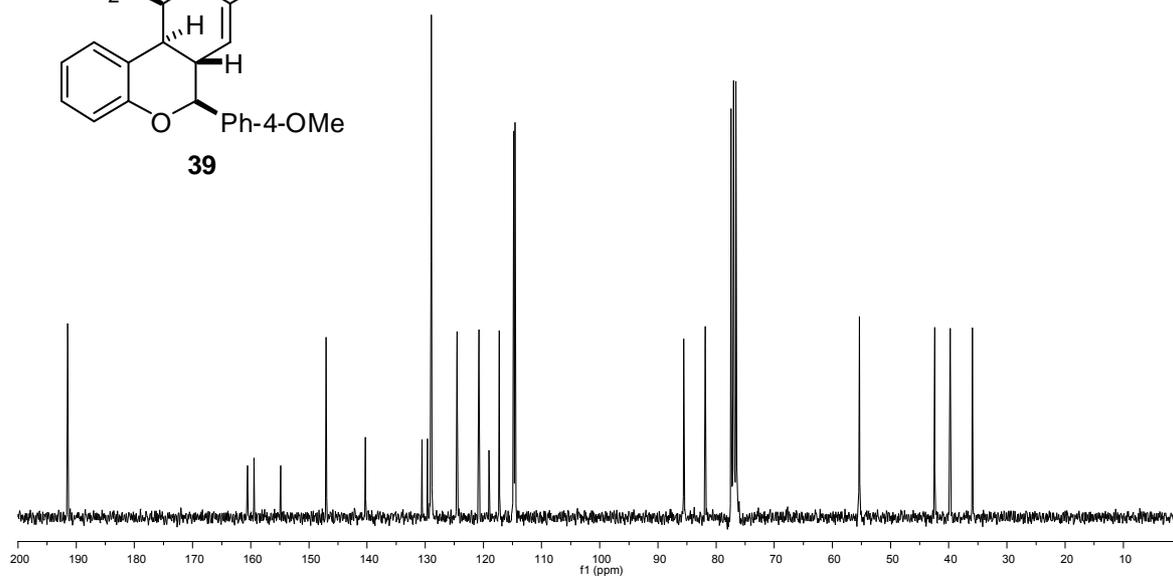
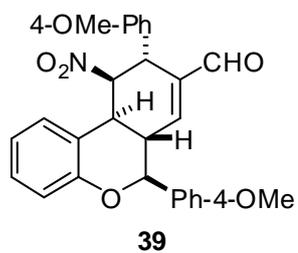
^{13}C -RMN (75 MHz)



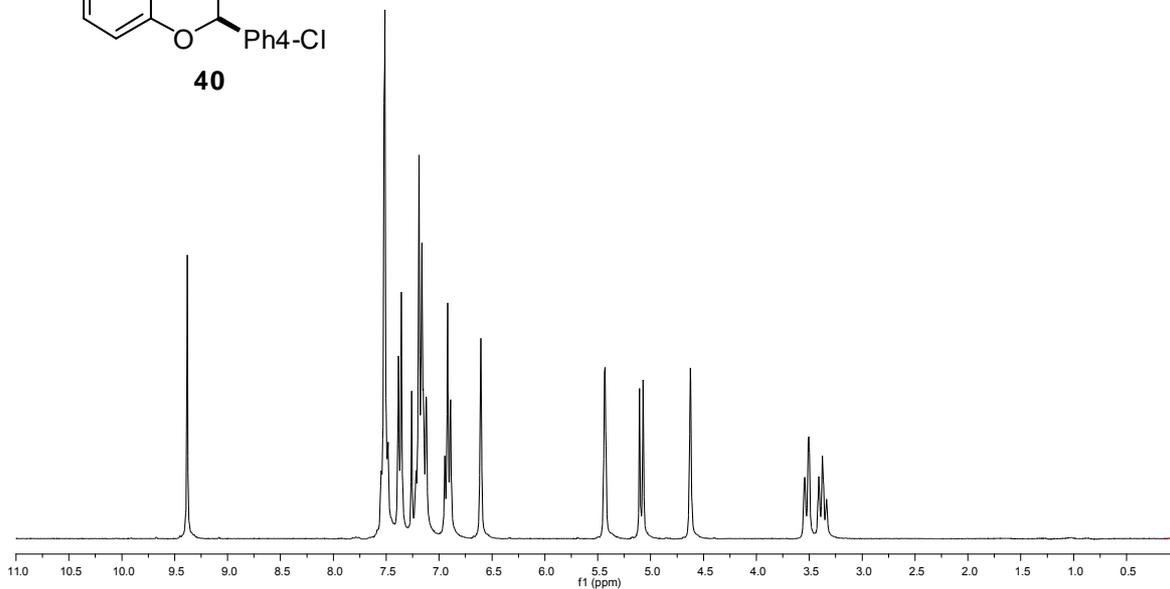
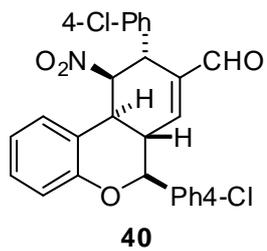
^1H -RMN (300 MHz)



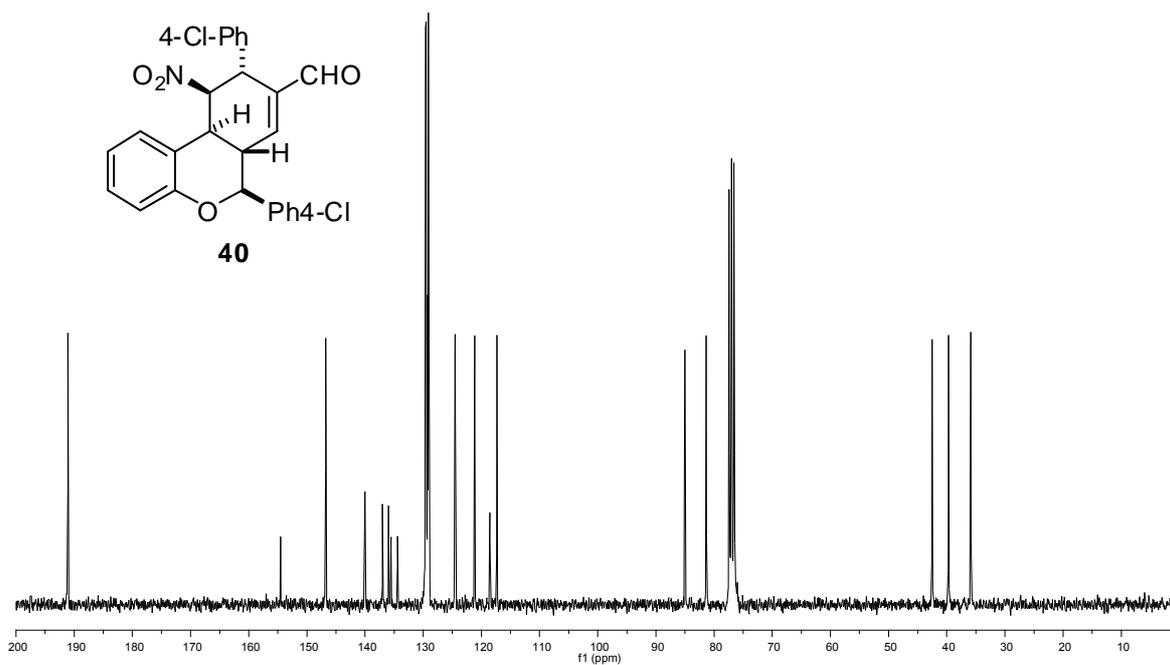
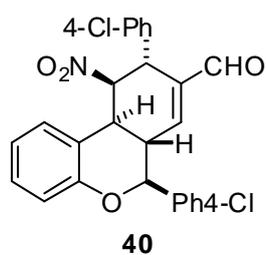
^{13}C -RMN (75 MHz)



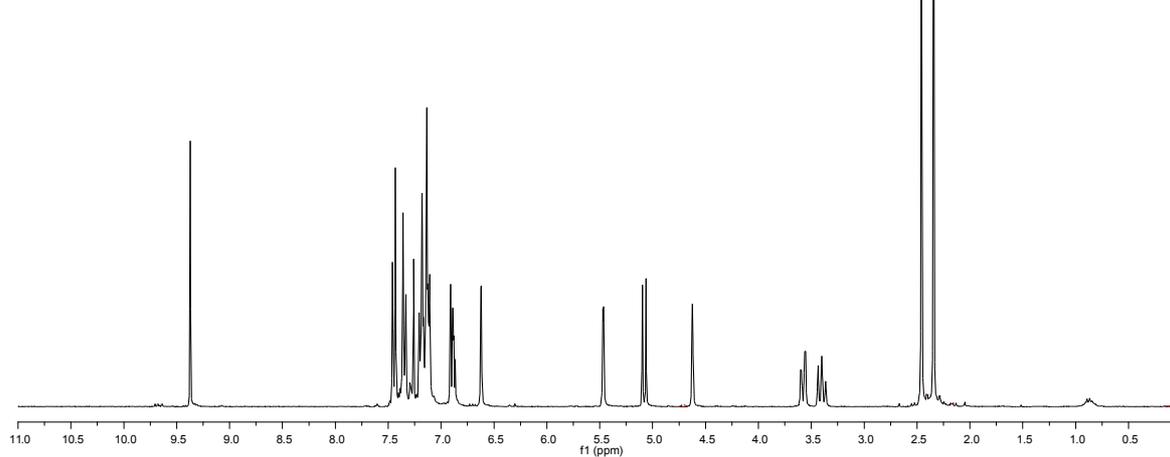
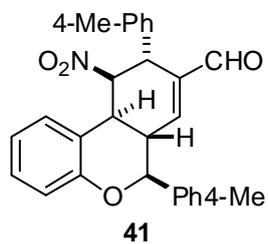
^1H -RMN (300 MHz)



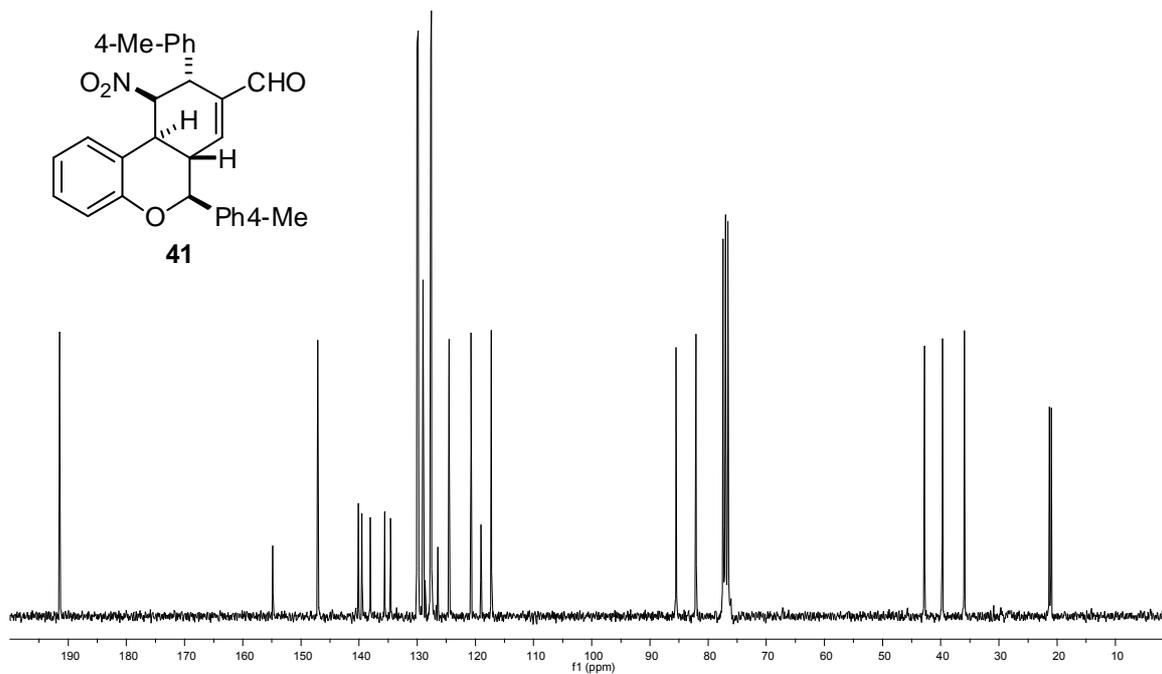
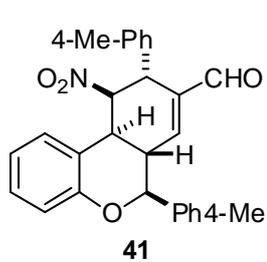
^{13}C -RMN (75 MHz)



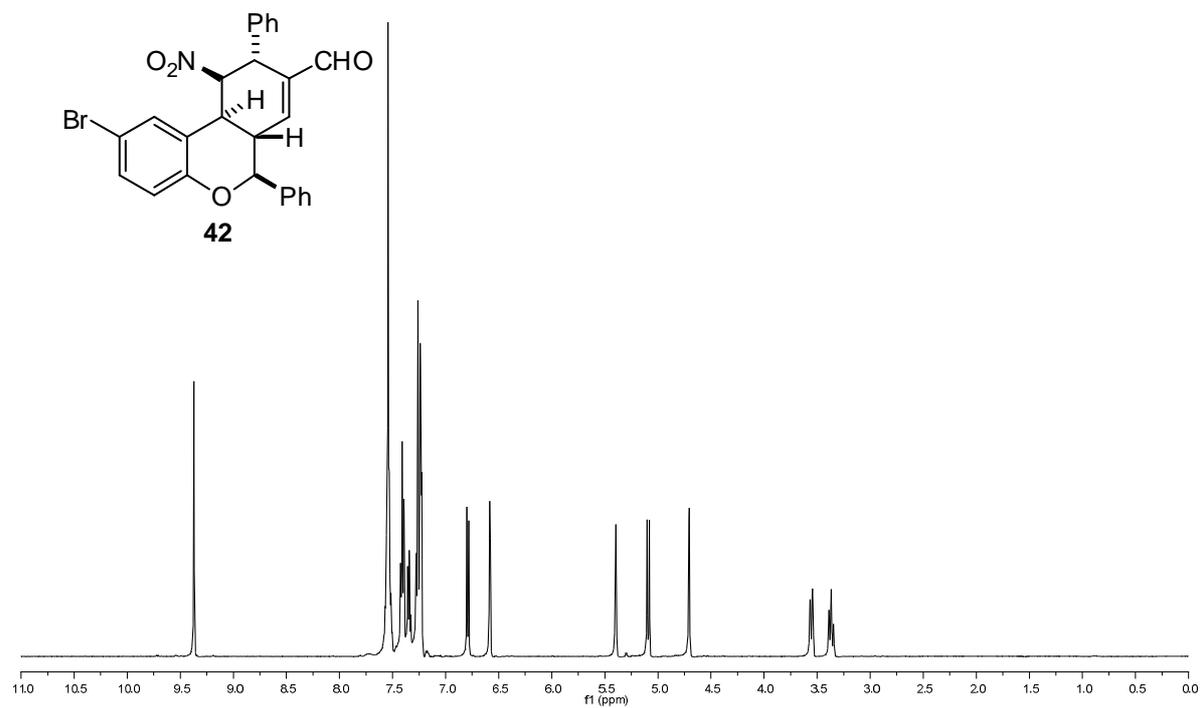
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz)



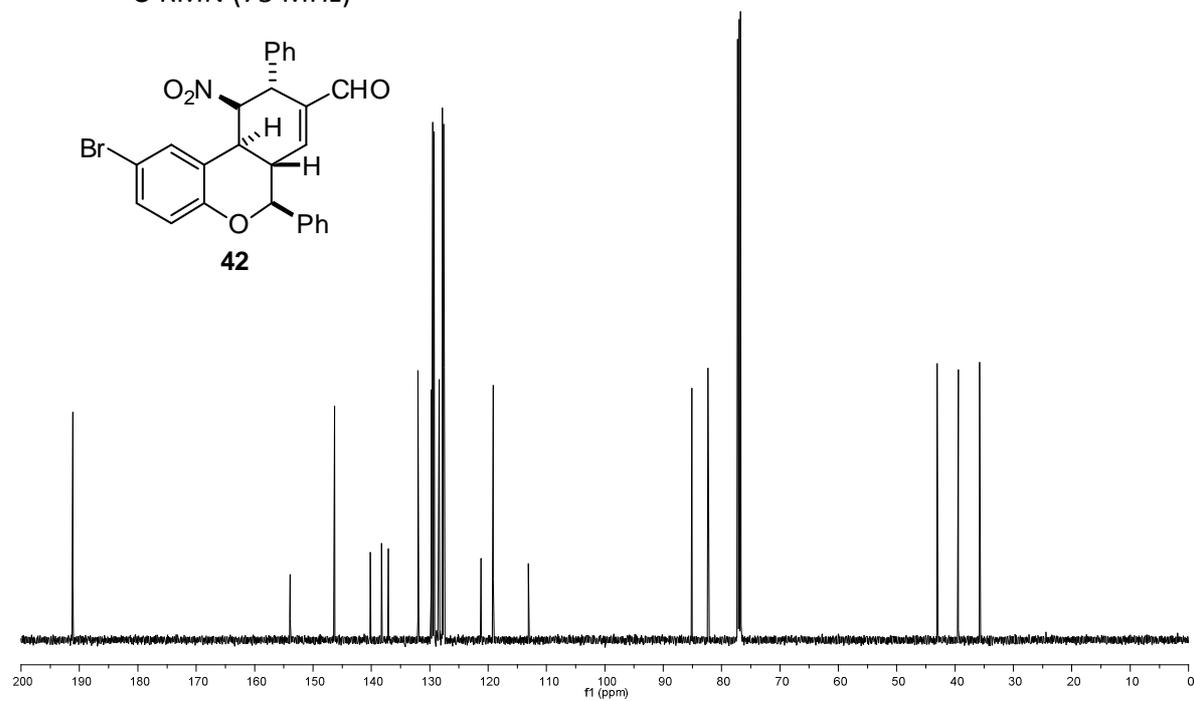
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz)



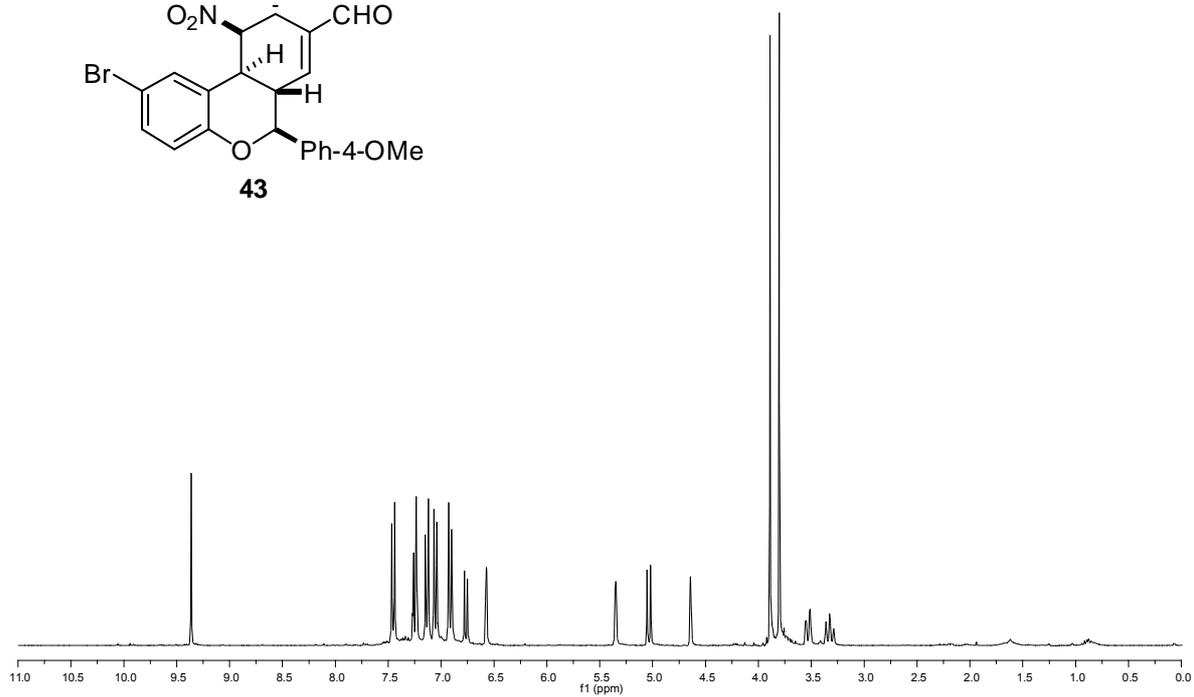
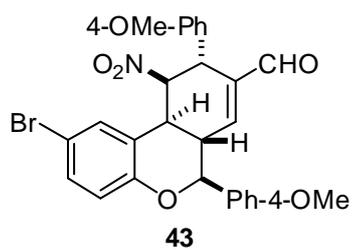
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz)



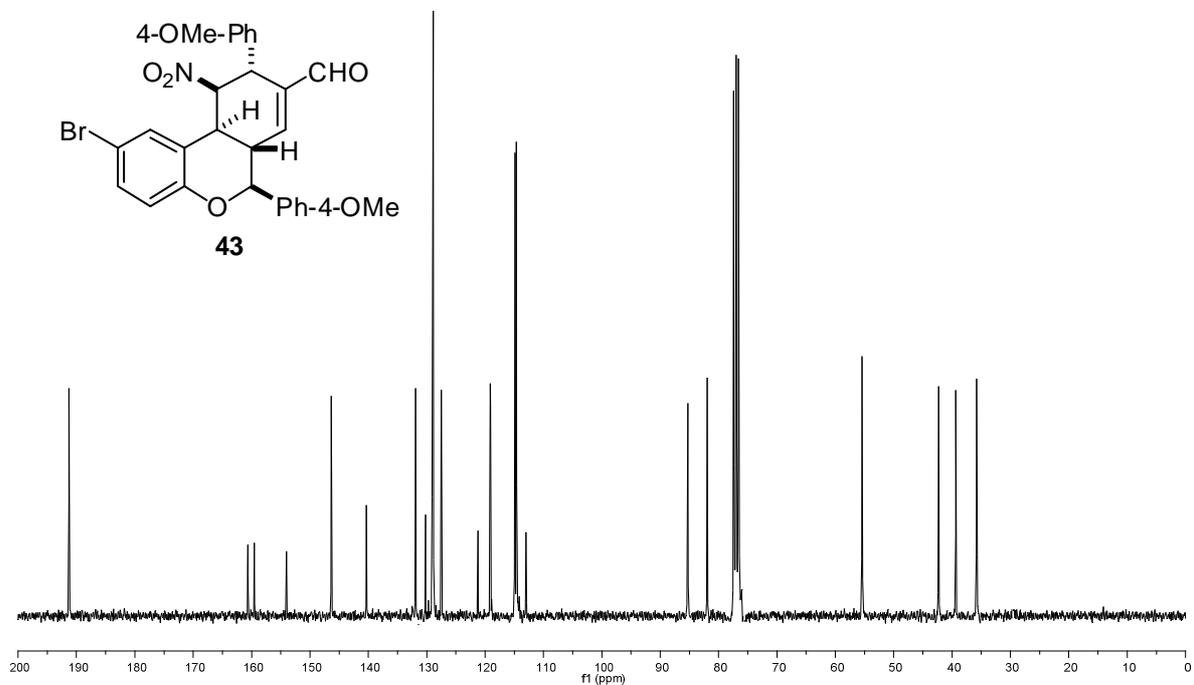
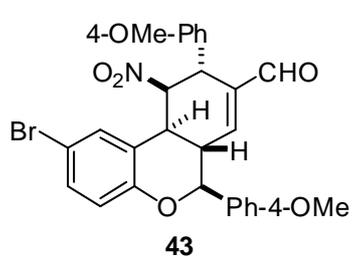
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz)



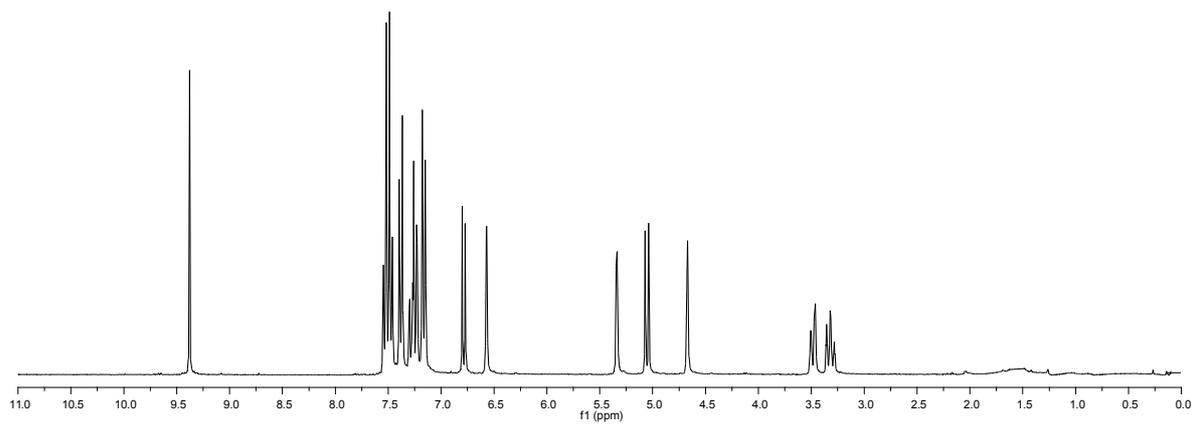
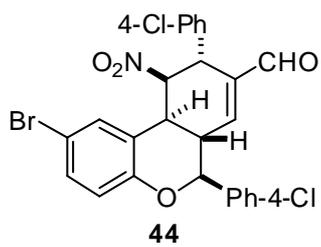
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz)



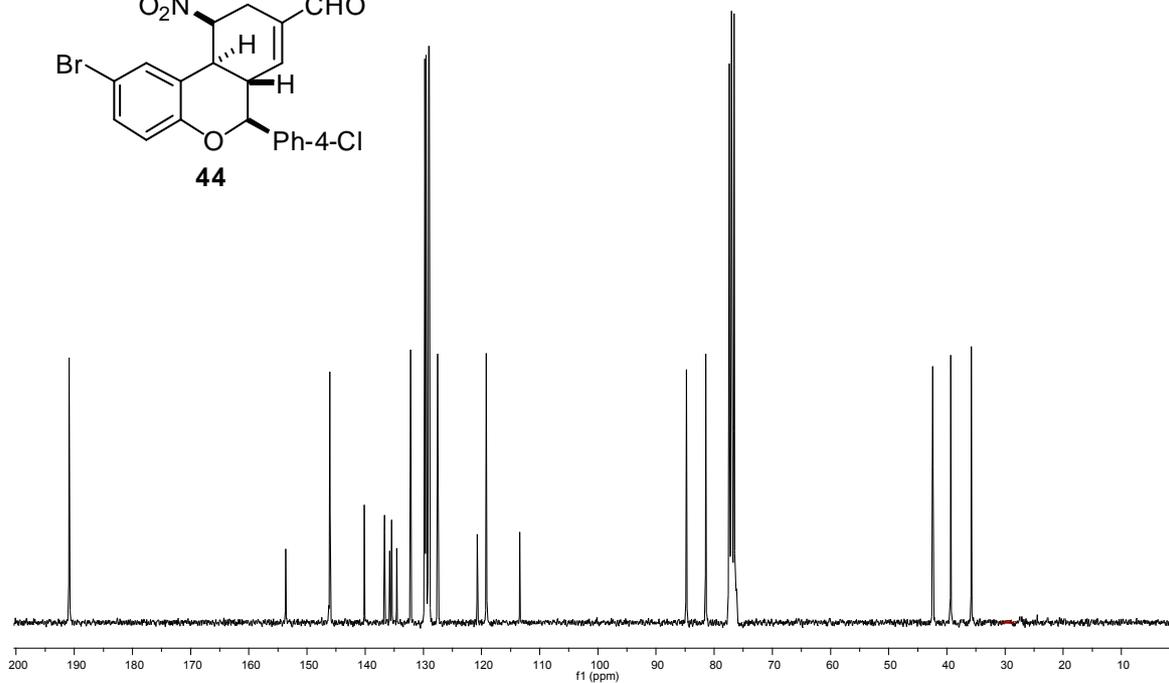
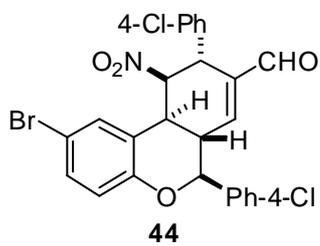
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz)



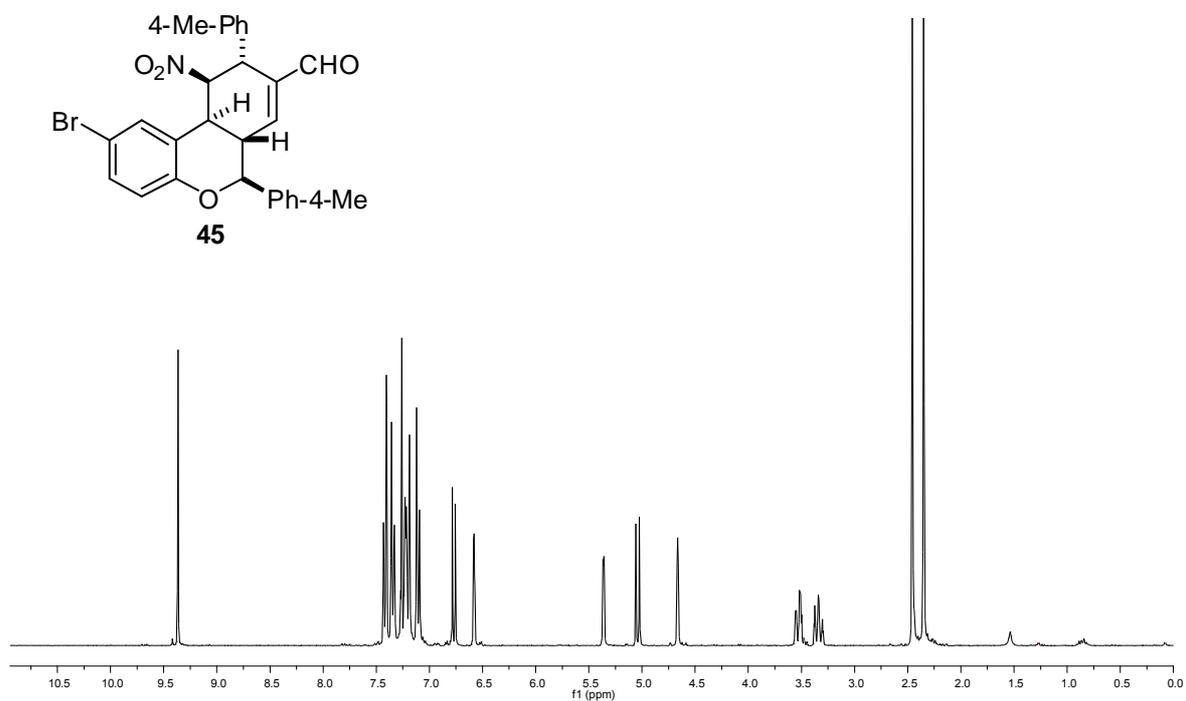
^1H -RMN (300 MHz)



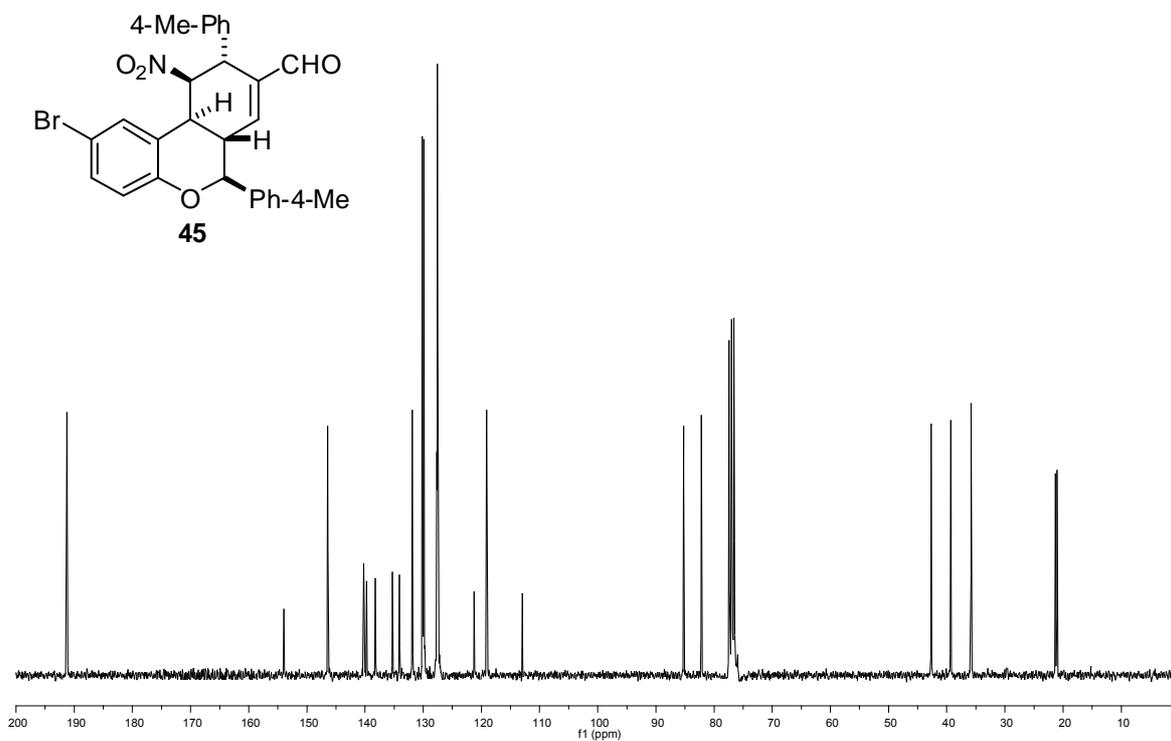
^{13}C -RMN (75 MHz)



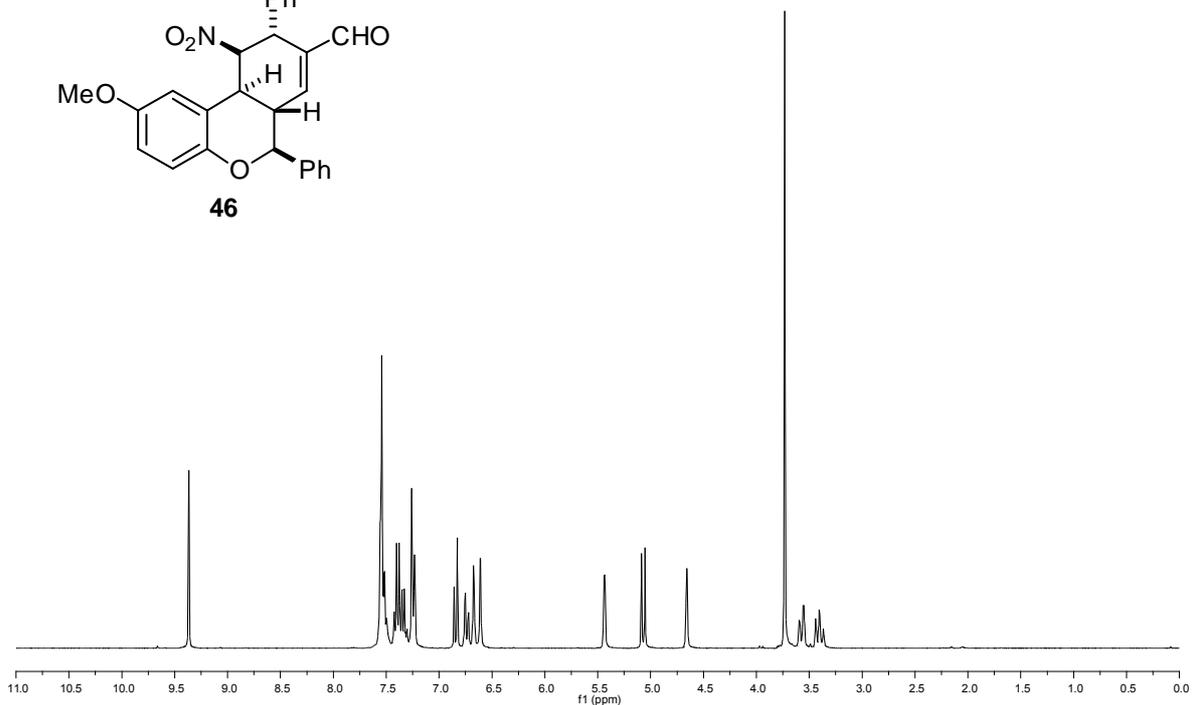
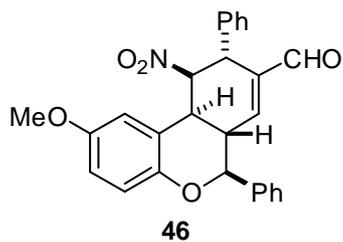
^1H -RMN (300 MHz)



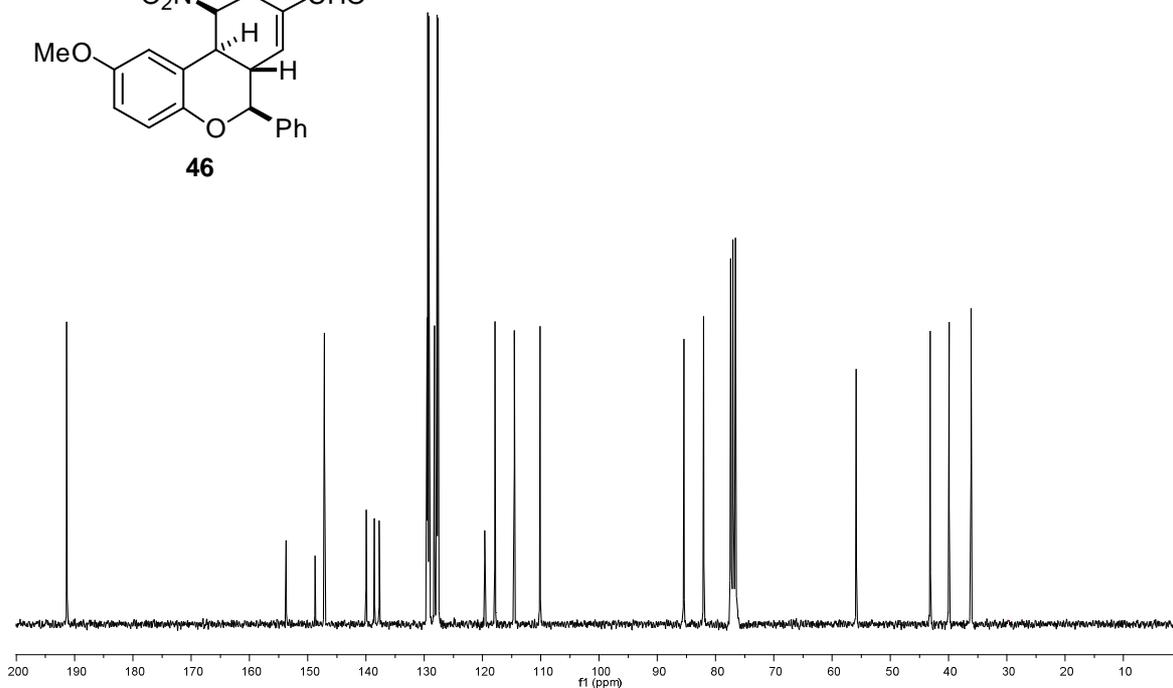
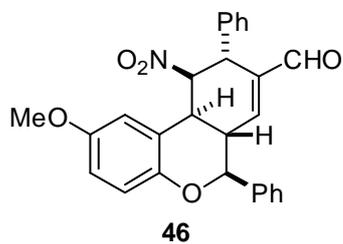
^{13}C -RMN (75 MHz)



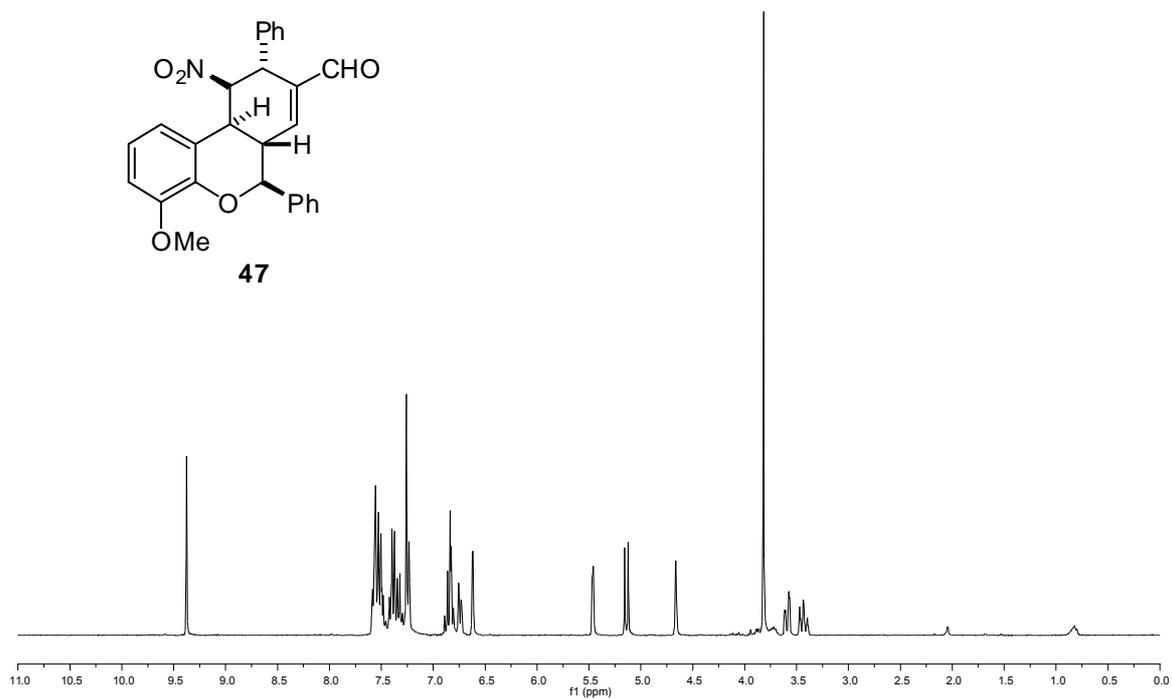
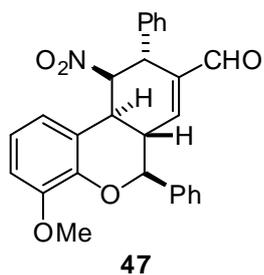
^1H -RMN (300 MHz)



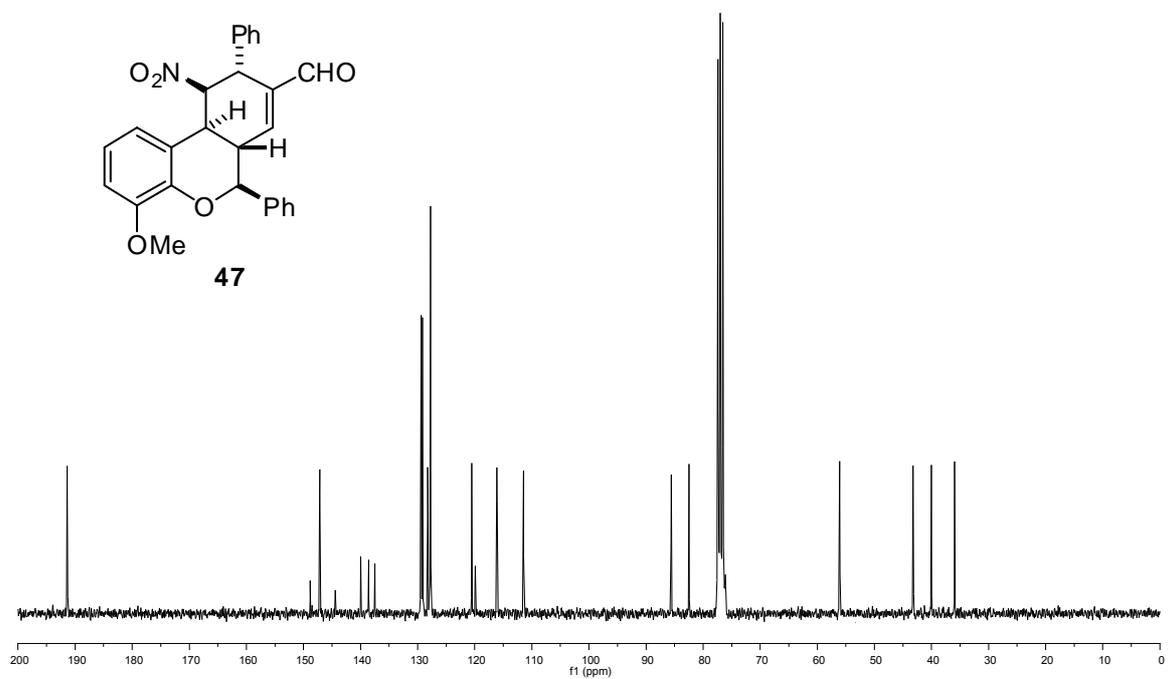
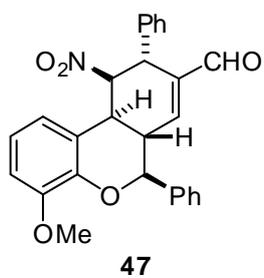
^{13}C -RMN (75 MHz)



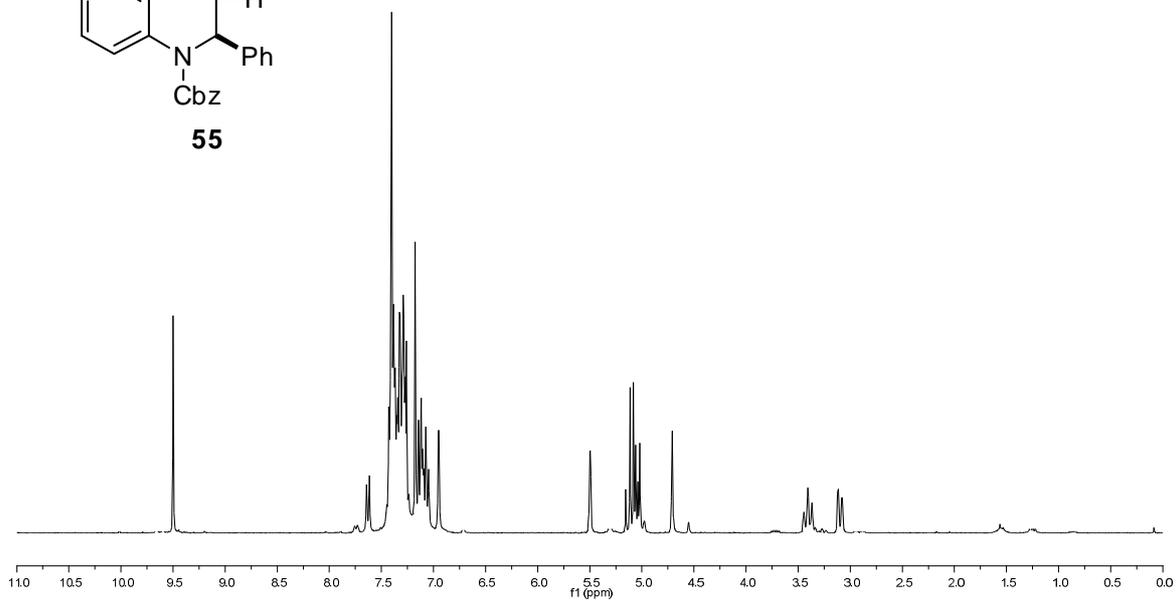
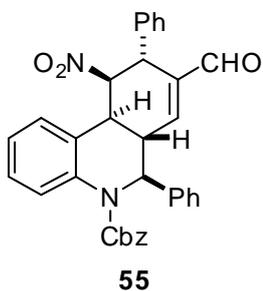
^1H -RMN (300 MHz)



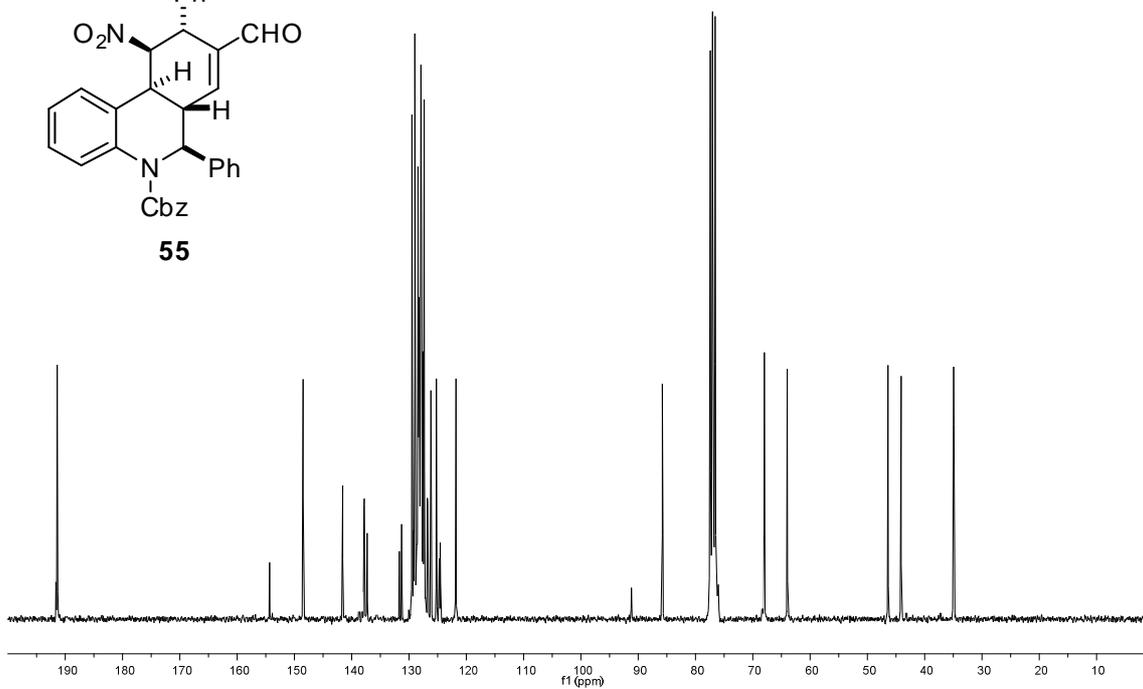
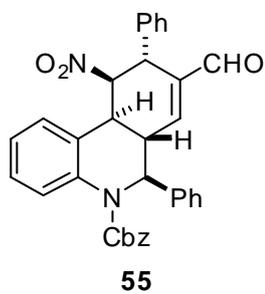
^{13}C -RMN (75 MHz)



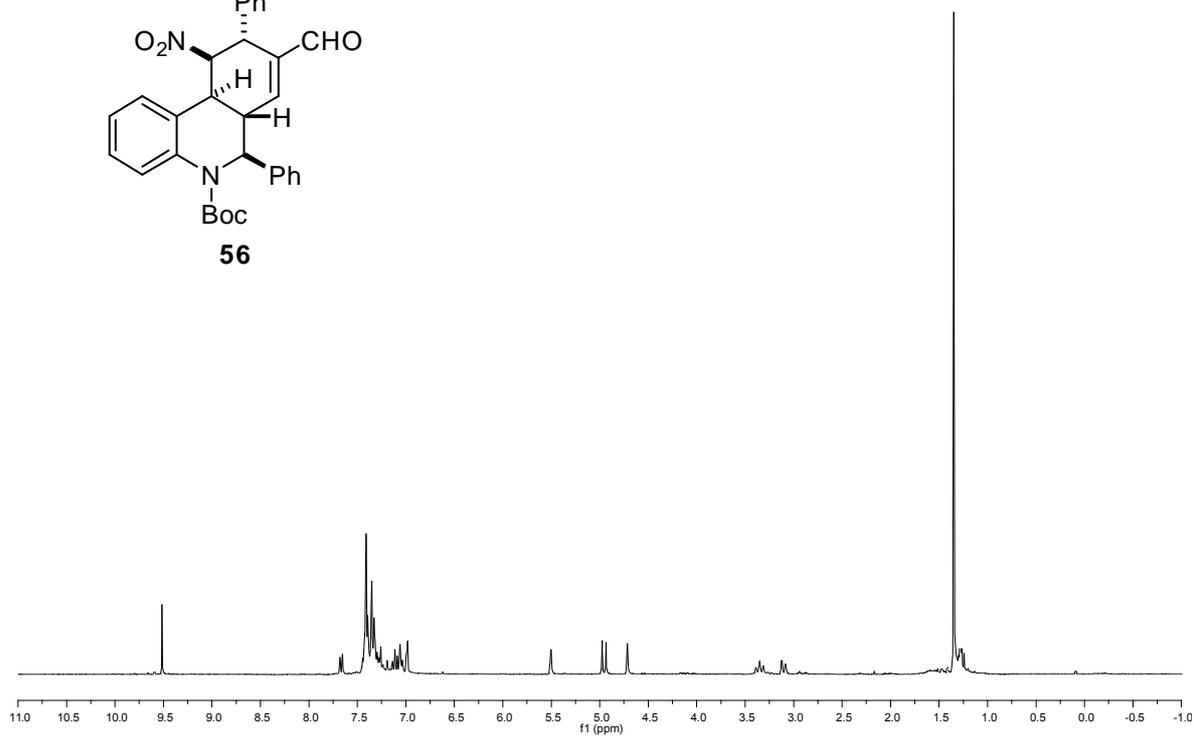
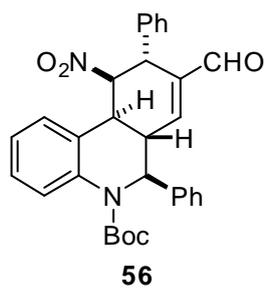
^1H -RMN (300 MHz)



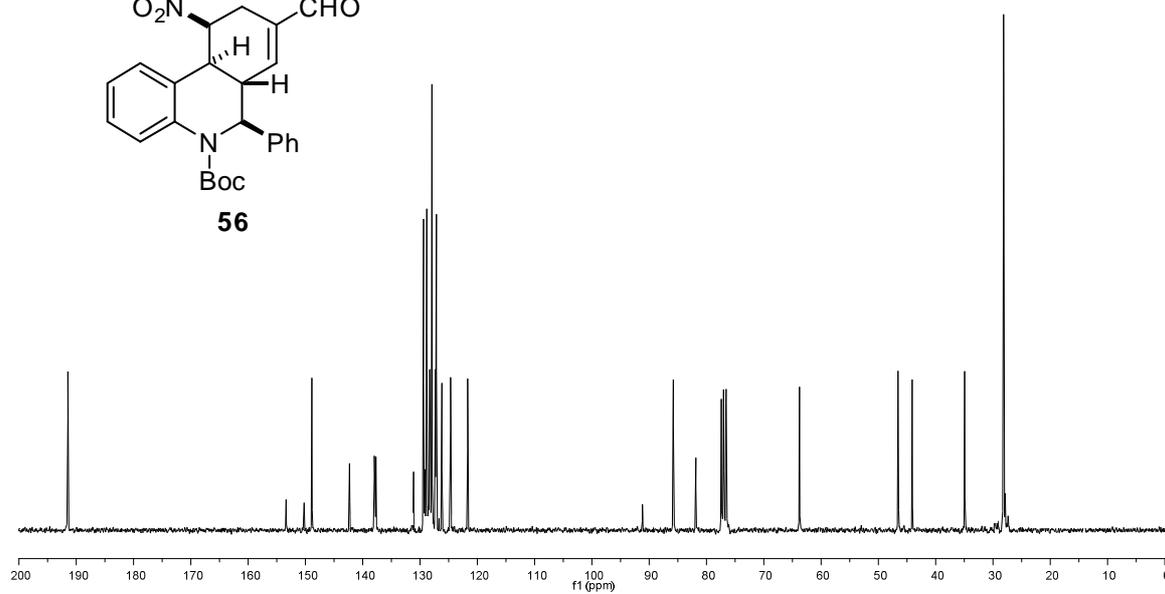
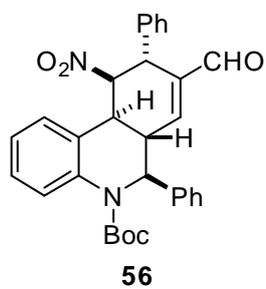
^{13}C -RMN (75 MHz)



^1H -RMN (300 MHz)

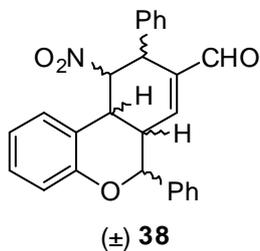


^{13}C -RMN (75 MHz)



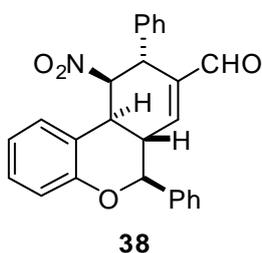
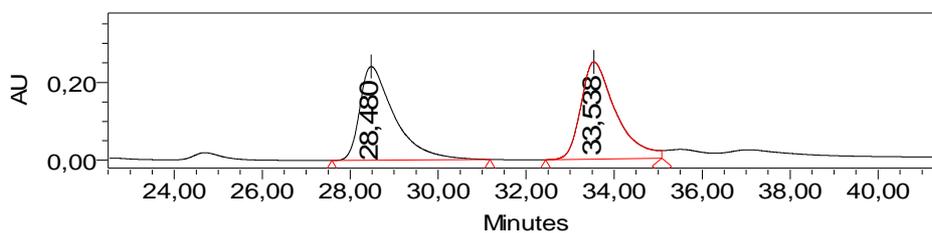
5.3.2.6 Selección de cromatogramas de HPLC

Chiralpak IB, hexano:PrOH, 85:15, 0.5 mL/min, $\lambda=222$ nm



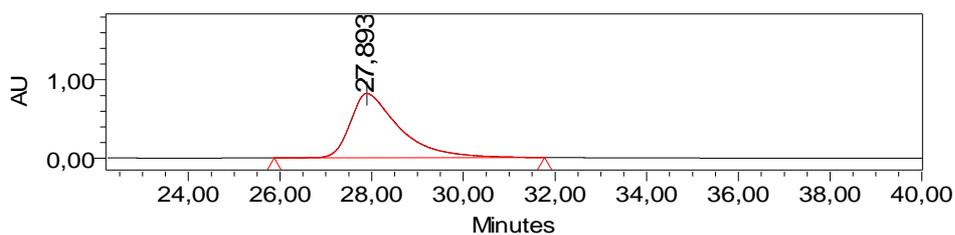
Processed Channel Descr.: PDA 222,1 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 222,1 nm	28,480	13151602	48,79	240642
2	PDA 222,1 nm	33,538	13803566	51,21	249575

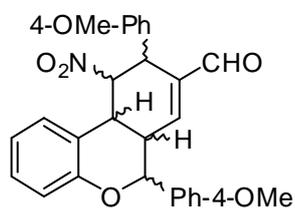


Processed Channel Descr.: PDA 222,1 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 222,1 nm	27,893	60482298	100,00	819456



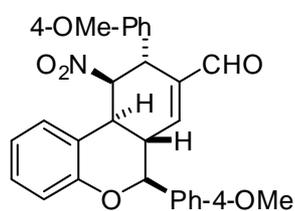
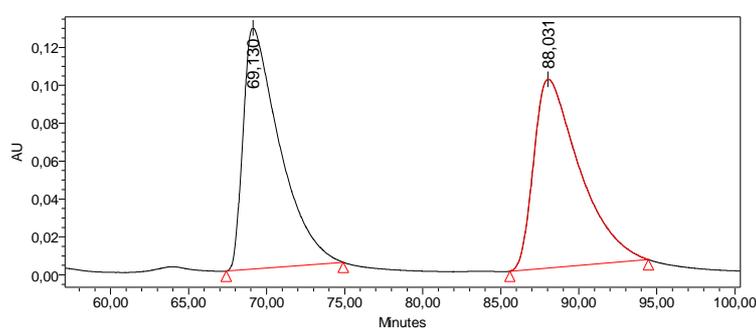
Chiralpak IB, hexano:PrOH, 80:20, 0.5 mL/min, $\lambda=235$ nm



(±) **39**

Processed Channel Descr.: PDA 235,0 nm

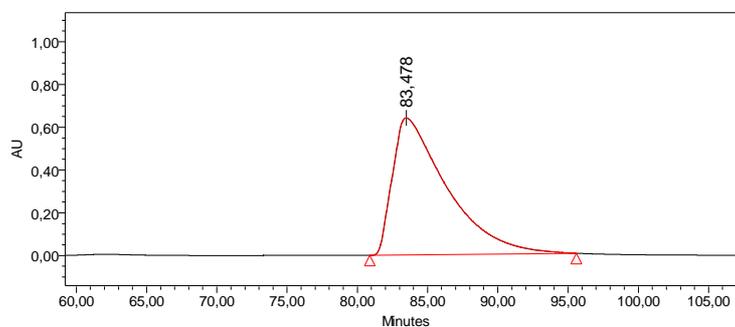
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 235,0 nm	69,130	20660922	50,32	127222
2	PDA 235,0 nm	88,031	20397360	49,68	99626



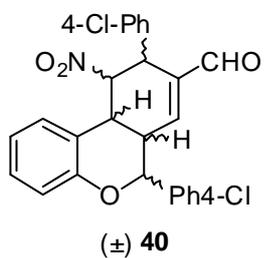
39

Processed Channel Descr.: PDA 235,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 235,0 nm	83,478	172428054	100,00	641261

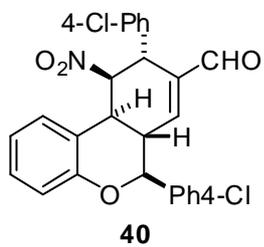
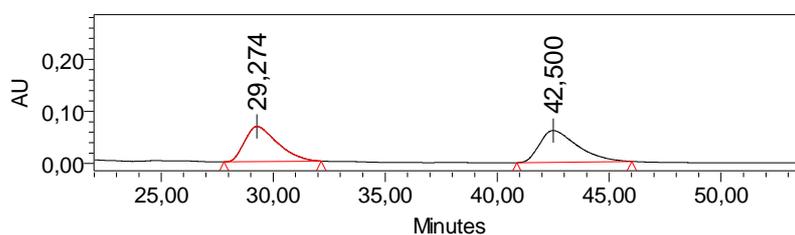


Chiralpak IB, hexano:PrOH, 80:20, 0.5 mL/min, $\lambda=254$ nm



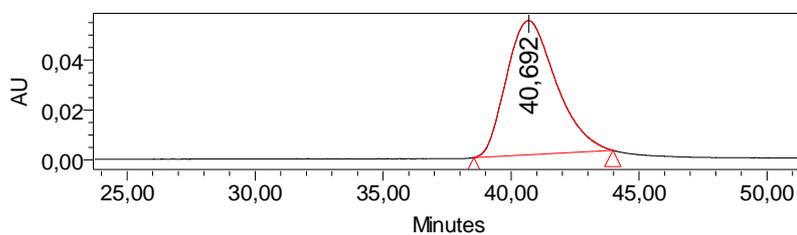
Processed Channel Descr.: PDA 254,8 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 254,8 nm	29,274	6850317	48,96	67569
2	PDA 254,8 nm	42,500	7140688	51,04	60977

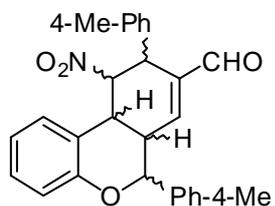


Processed Channel Descr.: PDA 254,8 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 254,8 nm	40,692	7231387	100,00	53692



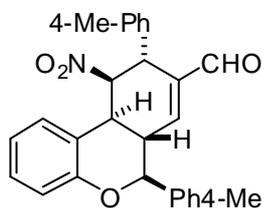
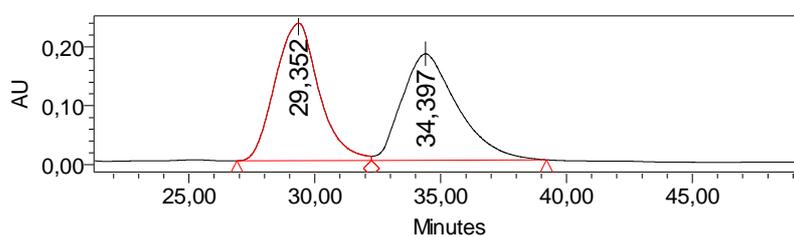
Chiralpak IB, hexano:ⁱPrOH:EtOH, 95:4:1, 0.5 mL/min, $\lambda=248$ nm



(±) **41**

Processed Channel Descr.: PDA 248,4 nm

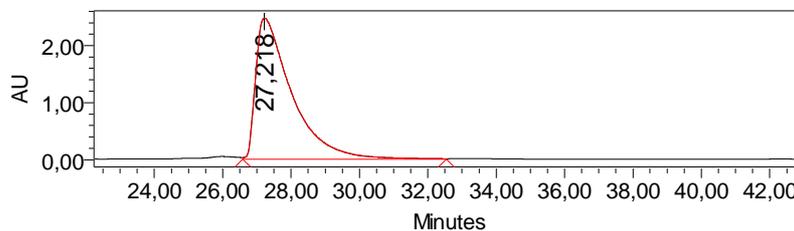
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 248,4 nm	29,352	28232644	50,65	233404
2	PDA 248,4 nm	34,397	27511212	49,35	180708



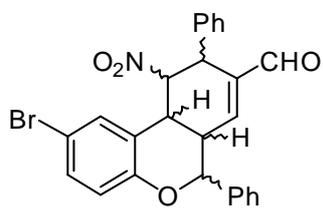
41

Processed Channel Descr.: PDA 248,4 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 248,4 nm	27,218	181151877	100,00	2473410



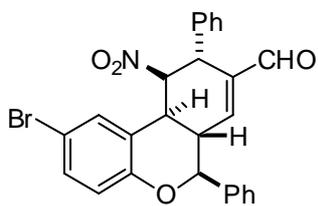
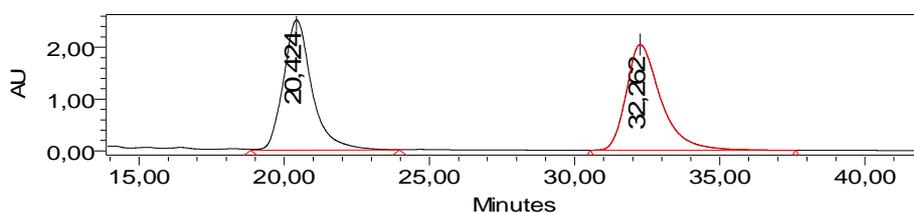
Chiralpak IB, hexano:ⁱPrOH, 80:20, 0.5 mL/min, $\lambda=235$ nm



(±) **42**

Processed Channel Descr.: PDA 235,0 nm

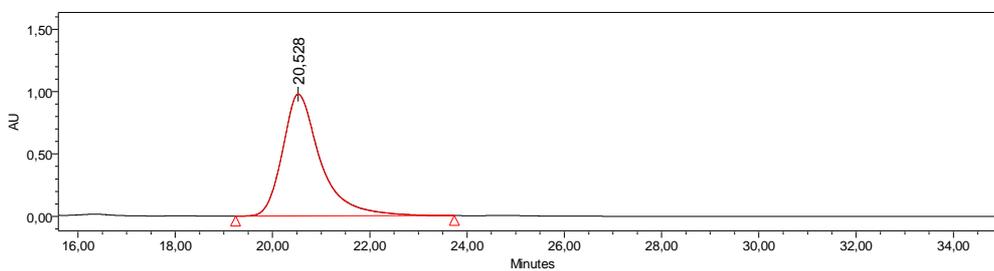
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 235,0 nm	20,424	172991497	50,49	2517490
2	PDA 235,0 nm	32,262	169625866	49,51	2041253



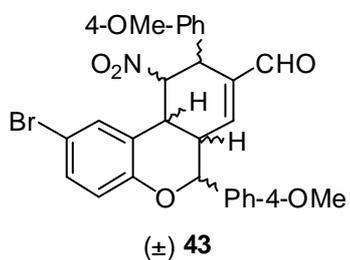
42

Processed Channel Descr.: PDA 235,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 235,0 nm	20,528	52829033	100,00	976737

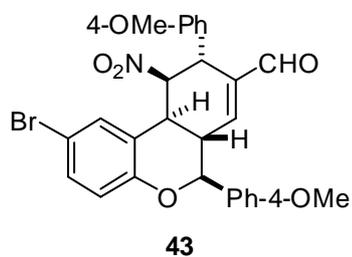
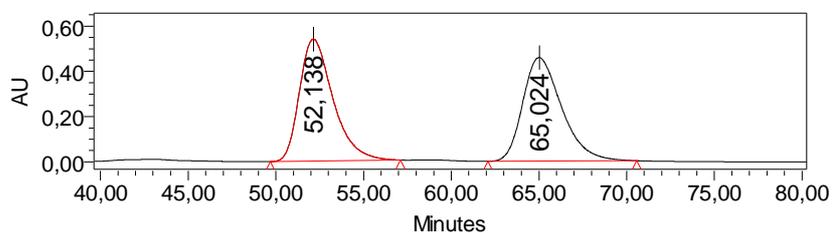


Chiralpak IC, hexano:ⁱPrOH, 50:50, 0.5 mL/min, $\lambda=235$ nm



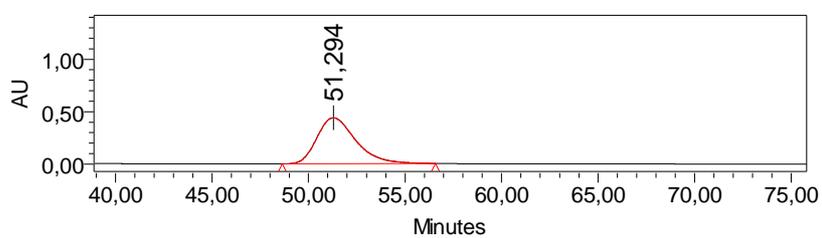
Processed Channel Descr.: PDA 235,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 235,0 nm	52,138	71914857	50,42	539718
2	PDA 235,0 nm	65,024	70714812	49,58	458150

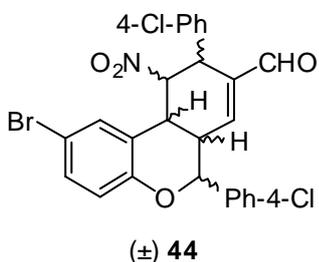


Processed Channel Descr.: PDA 235,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 235,0 nm	51,294	61322756	100,00	439455

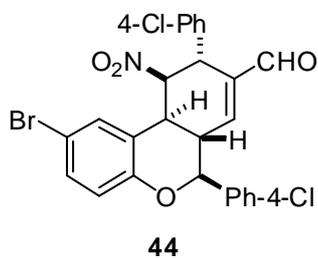
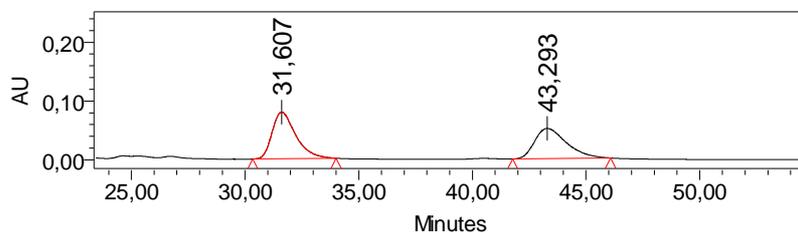


Chiralpak AD-H, hexano:*i*PrOH, 70:30, 0.5 mL/min, $\lambda=248$ nm



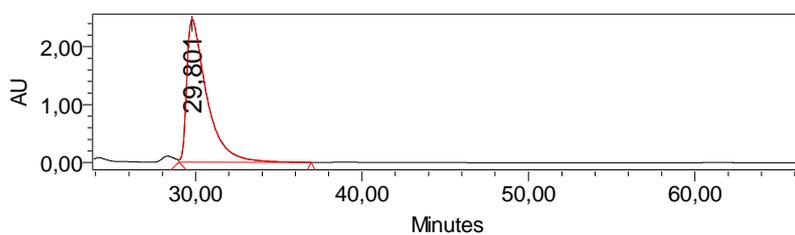
Processed Channel Descr.: PDA 248,4 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 248,4 nm	31,607	5744870	53,22	79384
2	PDA 248,4 nm	43,293	5049546	46,78	51649

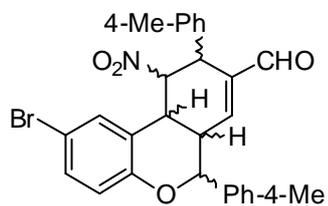


Processed Channel Descr.: PDA 248,4 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 248,4 nm	29,801	206064310	100,00	2465326



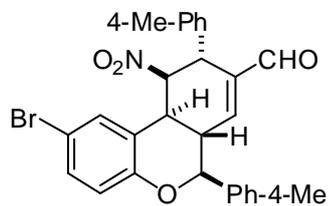
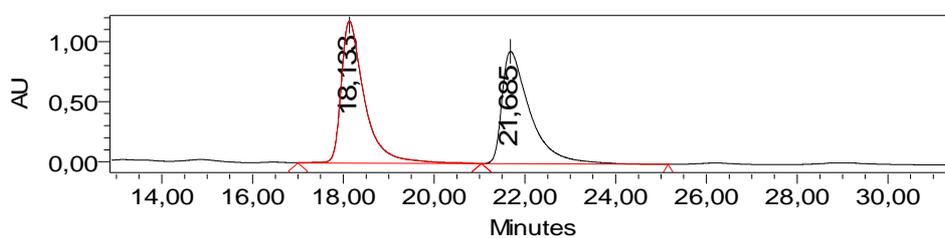
Chiralpak IB, hexano:PrOH, 80:20, 0.5 mL/min, $\lambda=209$ nm



(±) **45**

Processed Channel Descr.: PDA 209,8 nm

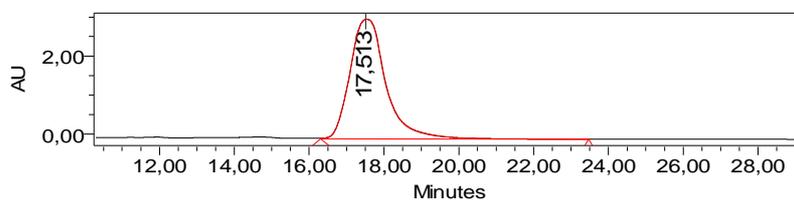
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 209,8 nm	18,133	42081804	51,22	1182847
2	PDA 209,8 nm	21,685	40069240	48,78	934134



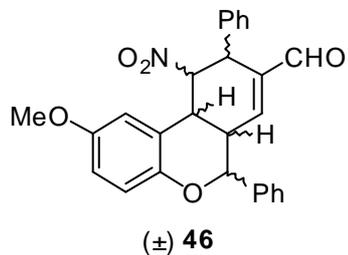
45

Processed Channel Descr.: PDA 209,8 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 209,8 nm	17,513	204396513	100,00	3073025

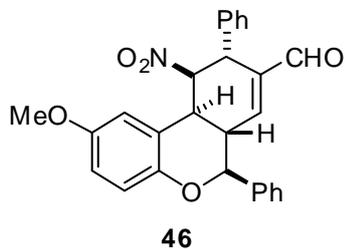
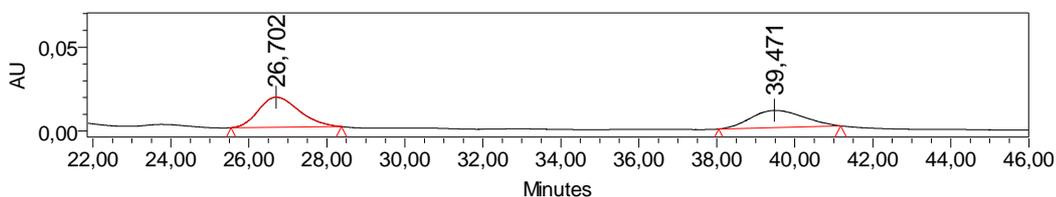


Chiralpak IA, hexano:ⁱPrOH, 80:20, 0.5 mL/min, λ=294 nm



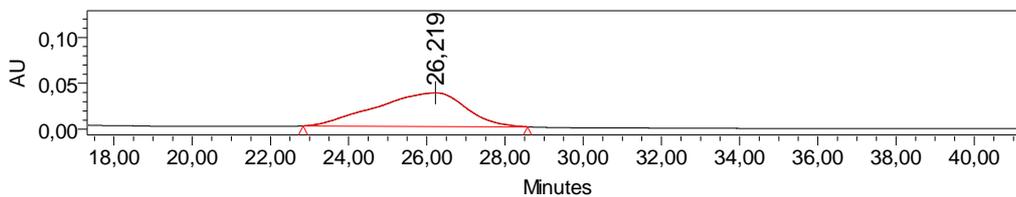
Processed Channel Descr.: PDA 294,8 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 294,8 nm	26,702	1299201	57,68	17928
2	PDA 294,8 nm	39,471	953119	42,32	10195

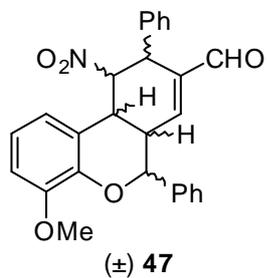


Processed Channel Descr.: PDA 294,8 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 294,8 nm	26,219	5801361	100,00	36618

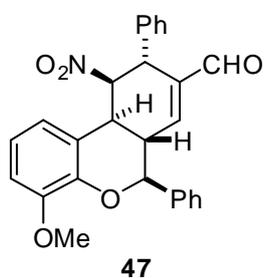
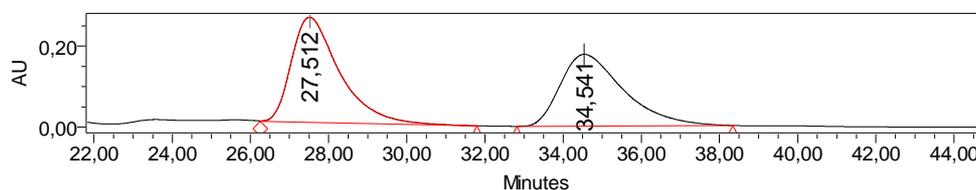


Chiralpak IA, hexano:ⁱPrOH, 80:20, 0.5 mL/min, $\lambda=228$ nm



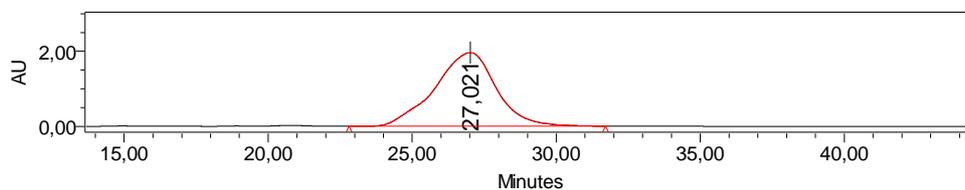
Processed Channel Descr.: PDA 228,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 228,0 nm	27,512	22235216	52,86	259487
2	PDA 228,0 nm	34,541	19830381	47,14	177081

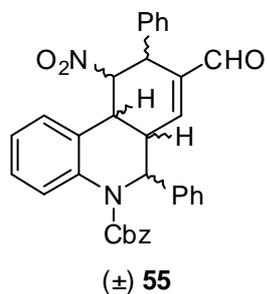


Processed Channel Descr.: PDA 226,1 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 226,1 nm	27,021	290177932	100,00	1960789

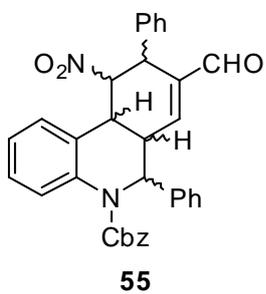
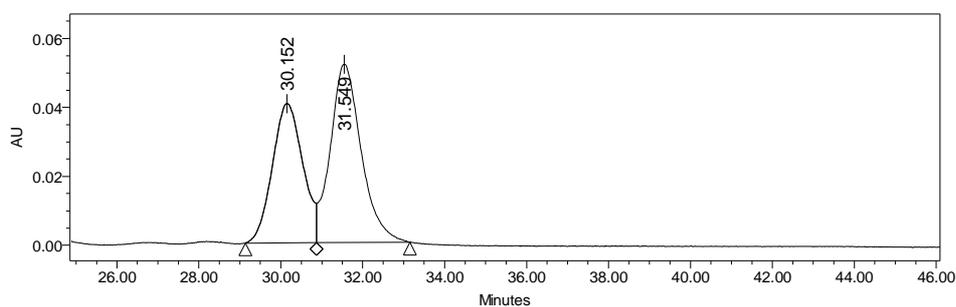


Chiralpak IB, hexano:PrOH, 80:20, 0.5 mL/min, $\lambda=280$ nm



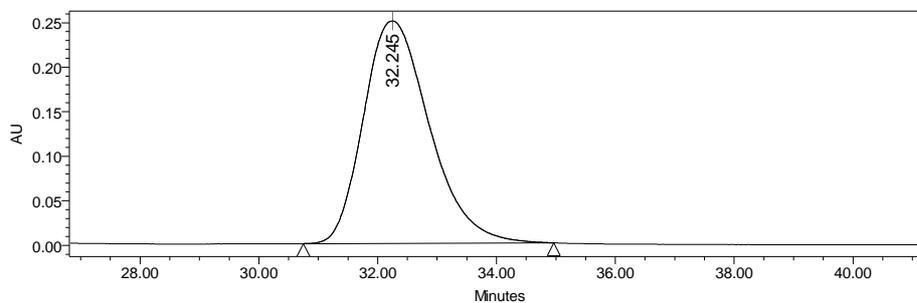
Processed Channel Descr.: PDA280.1 nm

Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1 PDA 280.1 nm	30.152	989857	44.01	19185
2 PDA 280.1 nm	31.549	1259413	55.99	24570

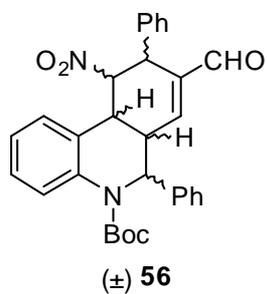


Processed Channel Descr.: PDA280.2 nm

Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1 PDA 280.2 nm	32.245	19317696	100.00	250002

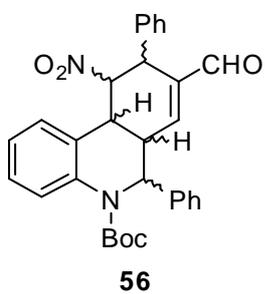
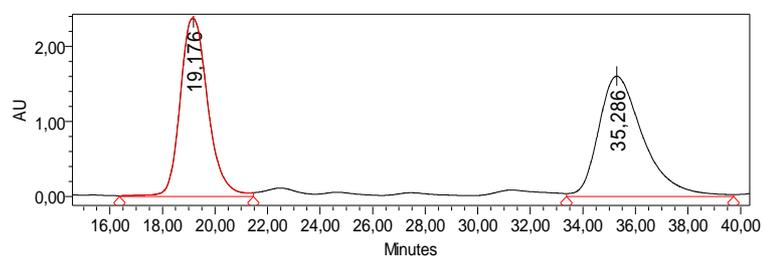


Chiralpak IA, hexano:ⁱPrOH, 80:20, 0.5 mL/min, $\lambda=209.8$ nm



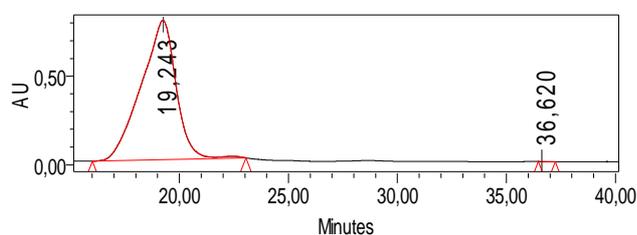
Processed Channel Descr.: PDA 209,8 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 209,8 nm	19,176	174417483	47,97	2378180
2	PDA 209,8 nm	35,286	189149199	52,03	1603736



Processed Channel Descr.: PDA 209,8 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 209,8 nm	19,243	92571780	100,00	793062
2	PDA 209,8 nm	36,620	878	0,00	52



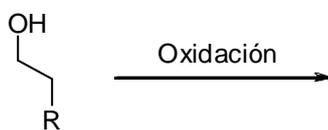
5.4 Parte experimental del capítulo 3

5.4.1 Síntesis de productos de partida

5.4.1.1 Preparación de aldehídos

Los aldehídos hidrocinaldehído, butanal, hexanal, isovaleraldehído, 4-pentenal y (*R*) y (*S*)-citronelal se adquirieron de las casas comerciales Aldrich, Fluka, Alfa Aesar y TCI. Los aldehídos **20h**, **20k**, **20l** y **20n** se prepararon por oxidación de los alcoholes correspondientes de acuerdo con el procedimiento que se describe a continuación.

Procedimiento general de oxidación de alcoholes.



20h R= (CH₂)₂CH=CH₂

20k R= CH₂OBn

20l R= (CH₂)₂CO₂Me

20n R= (CH₂)₄NHBoc

Procedimiento general A¹⁹

A la disolución del alcohol correspondiente (10 mmol) en diclorometano (4 mL) se le adicionó una mezcla de PDC (15 mmol) en diclorometano (15 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta desaparición completa del alcohol de partida (TLC). La reacción se diluyó añadiendo dietil éter (50 mL) y se filtró sobre una fina capa de gel de sílice, que se lavó con Et₂O (2 x 15 mL). El disolvente se evaporó a presión reducida, obteniéndose el crudo que se destiló previamente a su uso.

Procedimiento general B²⁰

Una disolución del alcohol (50 mmol) en diclorometano (15 mL) se adicionó sobre a una mezcla de PDC (27.8 g, 74.1 mmol), diclorometano (80 mL) y celita (10 g) en un matraz secado previamente y bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó

¹⁹ M. Rosillo, E. Arnáiz, D. Abdi, J. Blanco-Urgoiti, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3917-3927.

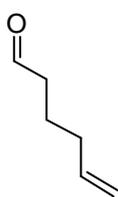
²⁰ K. Kai, J. Takeuchi, T. Kataoka, M. Yokoyama, N. Watanabe, *Tetrahedron* **2008**, 6760-6769.

durante 4 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se enfrió a 0°C, se adicionaron agua (20 mL) y K₂CO₃ (11.5 g, 83.9 mmol) y la mezcla se extrajo con dietil éter (15 mL). Las fases orgánicas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (2 x 10 mL), se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron por evaporación a vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash en columna de gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 80:20).

Procedimiento general C²¹

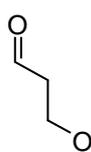
Sobre una disolución de (COCl)₂ (3.9 mL, 46 mmol, 1.5 eq.) en CH₂Cl₂ (100 mL), en matraz de tres bocas, secado previamente, bajo atmósfera de nitrógeno y a -60°C, se adicionó una disolución de DMSO (4.8 mL, 68 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) manteniendo la temperatura por debajo de -60°C. La mezcla se agitó durante 5 min a dicha temperatura y seguidamente se añadió una disolución de alcohol (31 mmol) en CH₂Cl₂ (25 mL) gota a gota durante 5 min. La disolución resultante se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Transcurrido este tiempo se adicionó Et₃N (22 mL, 0.16 mol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 0°C. Tras permitir que la mezcla alcanzara temperatura ambiente, ésta se lavó con agua (300 mL) y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (300 mL). La combinación de las fases orgánicas se lavó con una disolución saturada de NaCl (2 x 200 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró por evaporación a vacío. La purificación del crudo de reacción se llevó a cabo por cromatografía flash en columna empleando gel de sílice.

5-Hexenal¹⁹ (20h)

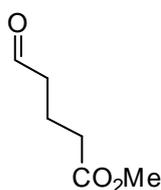


El producto **20h** se preparó a partir de 5-hexen-1-ol (10 mmol) siguiendo el procedimiento general A. Rdto: 80% (0.78 g, 8.0 mmol). Aceite incoloro. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los previamente descritos en la bibliografía.¹⁹ ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 9.79 (s, 1 H), 5.71 – 5.18 (m, 1H), 4.98-5.07 (m, 2H), 2.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.09-2.12 (m, 2H), 1.72-1.77 (m, 2H).

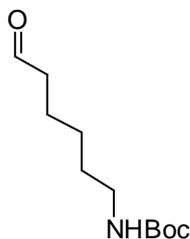
²¹ X. Xiao, S. Antony, G. Kohlhagen, Y. Pommierb, M. Cushman, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5147-5160.

3-Benciloxi(propanal)^{19,22} (20k)

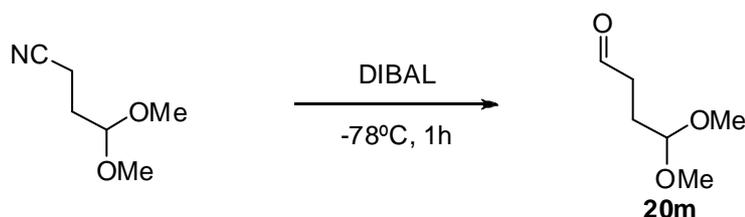
El producto **20k** se preparó a partir de 3-benciloxi-1-propanol (10 mmol) siguiendo el procedimiento general A. Rdto: 88% (1.6 g, 8.8 mmol). Aceite viscoso. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los previamente descritos en la bibliografía.^{19,1} ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ : 9.80 (s, 1 H), 7.37 (m, 5H), 4.54 (s, 2H), 3.82 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H).

Metil 5-oxopentanoato²⁰ (20l)

El producto **20l** se preparó a partir de 5-hidroxipentanoato de metilo (50 mmol) siguiendo el procedimiento general B. Rdto: 80% (5.2 g, 40.0 mmol). Aceite incoloro. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los previamente descritos en la bibliografía.²⁰ ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ : 9.78 (s, 1 H), 3.68 (s, 3H), 2.54 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H).

terc-Butil-6-oxo-hexil carbamato²¹ (20n)

El producto **20n** se preparó a partir de 6-(Boc-amino)-1-hexanol (10 mmol) siguiendo el procedimiento general D. Rdto: 70% (1.5 g, 7.0 mmol). Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los previamente descritos en la bibliografía.²¹ ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ : 9.76 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 3.11 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.34 (dt, $J = 1.7, 7.2, 7.3$ Hz, 2H), 2.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.70-1.23 (m, 6H), 1.44 (s, 9H).

Procedimiento general para la preparación del aldehído 20m²³

²² I. Izzo, N. Maulucci, G. Bifulco, F. De Riccardis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7557-7560.

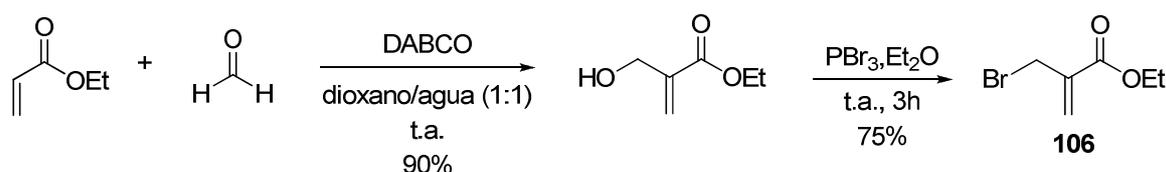
²³ K. Takeishi, K. Sugishima, K. Sasaki, K. Tanaka, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5681-5688.

En un matraz secado previamente y bajo atmósfera de nitrógeno se introdujo una disolución del 4,4-dimetoxibutanonitrilo (25 mmol) en diclorometano (129 mL). Sobre esta disolución enfriada a -78°C , se añadió DIBAL (disolución 1.0 M en hexano, 25 mL, 25 mmol) y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 1 hora. Pasado ese tiempo se permitió que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se trató con una disolución saturada de NH_4Cl (30 mL). La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x 40 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y se secaron sobre MgSO_4 . El disolvente se evaporó a presión reducida. Rdto: 75% (2.5 g, 19.0 mmol). Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los previamente descritos en la bibliografía.²³ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (t, $J = 1.4$, 1H), 4.38 (t, $J = 5.5$, 1H), 3.33 (d, $J = 1.3$, 6H), 2.51 (td, $J = 1.4$, 7.1, 3H), 2.39 (d, $J = 7.3$, 1H), 1.94 (qd, $J = 3.4$, 7.0, 1H).

5.4.1.2 Preparación de 2-(bromometil) acrilatos 106, 114, 116 y 117

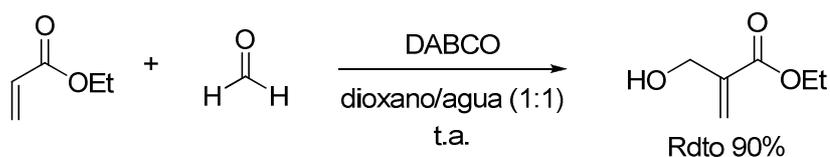
El acrilato de etilo y los 2-(bromometil) acrilatos de metilo y *terc*-butilo se obtuvieron de las casas comerciales Aldrich y Alfa Aesar. El 2-(bromometil) acrilato de etilo **106** se preparó mediante una reacción de tipo Morita-Baylis-Hillman²⁴ de acuerdo con el procedimiento general descrito a continuación.²⁵

Procedimiento para la preparación de α -bromometil acrilato de etilo **106**

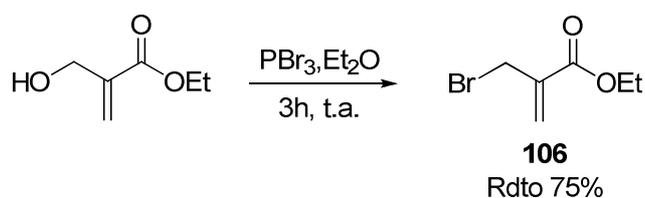


²⁴ Pautigny, C.; Jeulin, S.; Ayad, T.; Zhang, Z.; Genat, J.P.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2525-2532.

²⁵ Hediger, M. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 4995-5010.

a) Síntesis del alcohol intermedio²⁴

A una disolución de formaldehído aq al 37% (2.5 mL, 30 mmol) y el acrilato (90 mmol) en 200 mL de dioxano:agua (1:1) se le añadió DABCO (10 g, 90 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se diluyó añadiendo dietil éter (100 mL) y agua (80 mL). Las fases orgánicas se lavaron con una disolución saturada de NaCl (3 x 30 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron por evaporación a vacío. El aceite resultante fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación previa. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los previamente descritos en la bibliografía.²⁴ Rdto 90% (6.07 g, 46 mmol). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 6.21 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.80 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

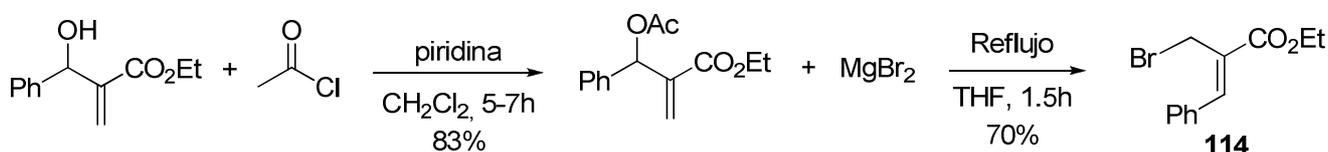
b) Bromación del alcohol intermedio para la obtención de **106**²⁵

El α-hidroximetilacrilato de etilo (30 mmol) se disolvió en 28.8 mL de dietil éter y la disolución resultante se enfrió a -15°C. A continuación se goteó tribromuro de fósforo (1.38 mL, 14.4 mmol). Seguidamente se permitió que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas a dicha temperatura. Transcurrido este tiempo la mezcla se enfrió a -10°C y se añadió agua (5 mL) lentamente. Después de dejar que alcanzara temperatura ambiente se extrajo con dietil éter (15 mL) y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL) y NaCl (2 x 10 mL). La combinación de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró por evaporación a vacío. El crudo de reacción se destiló a 55°C bajo una presión de 2.6 mbar y se obtuvo así el

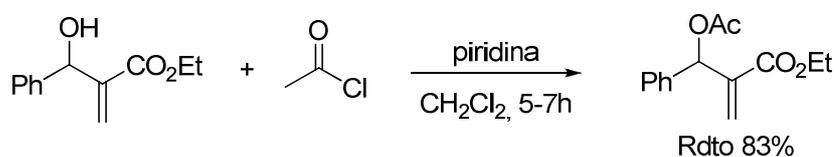
producto en forma de aceite incoloro. Rdto: 75% (4.3 g, 22.5 mmol). Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los previamente descritos.²⁴ ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ :6.34 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Procedimiento para la preparación de (Z)-2-(bromometil)-3-(fenilacrilato) de etilo (**114**)

Los reactivos piridina y MgBr₂ se obtuvieron de las casas comerciales Panreac y Aldrich. El (Z)-2-(bromometil)-3-(fenilacrilato) de etilo **114** se sintetizó mediante el procedimiento general descrito a continuación.



a) Acilación del alcohol de partida^{26,27}



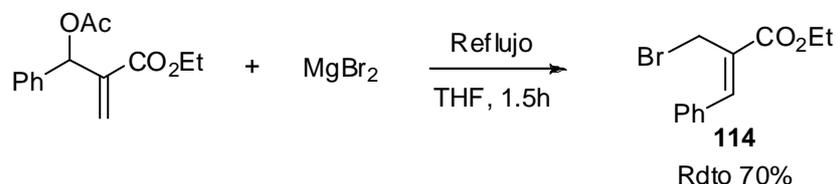
A una disolución de 3-hidroxi-2-metilen-3-fenilpropionato de etilo (4.74 mL, 23 mmol) en diclorometano (29 mL) se le adicionaron piridina (2.2 mL, 23 mmol) y DMAP (0.23 g). Seguidamente la mezcla se enfrió a 0°C, se adicionó una disolución de cloruro de acetilo (3.84 mL) en diclorometano (17.25 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5-7 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla se concentró a vacío, se añadió AcOEt (15 mL) y se lavó con agua (2 x 10 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 10 mL). La combinación de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró por evaporación a vacío. El producto obtenido se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación. Rdto: 83% (4,8 g, 19 mmol). Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.31

²⁶ Z.-C. Duan, X.-P. Hu, J. Deng, S.-B. Yu, D.-Y. Wang, Z. Zheng, *Tetrahedron:Asymmetry*, **2009**, *20*, 588-592.

²⁷ A. Patra, S. BAtra, B. Kundu, S. Bhawani, R. Roy, A. Prasad Bhaduri, *Synthesis*, **2001**, *2*, 276-280.

(m, 4H), 6.68 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.15 (q, $J = 7.1$, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$, 3H).

b) Síntesis del acrilato (114**)²⁸**

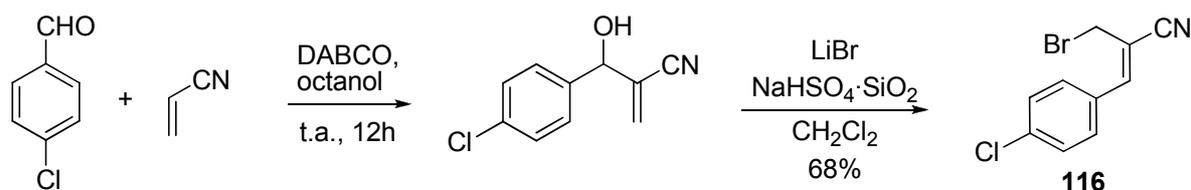


A una disolución de 2-(acetoxi)(fenil)-metil acrilato de etilo (4.8 g, 19 mmol) en THF (47.5 mL) se le añadió MgBr_2 (8 g, 45.6 mmol) y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1.5 horas. Transcurrido este tiempo se evaporó el THF a presión reducida y se adicionó diclorometano (20 mL). Esta fase orgánica se lavó con agua (2 x 10 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró por evaporación a vacío. La purificación del crudo de reacción se llevó a cabo por cromatografía flash en columna empleando gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 90:10). Rdto: 70% (3.6 g, 13.3 mmol). Aceite incoloro. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los previamente descritos.²⁸ $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 6.9, 26.0$, 5H), 4.35 (dd, $J = 7.6, 14.7$, 4H), 1.38 (t, $J = 7.1$, 3H).

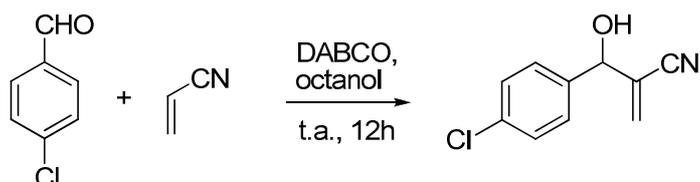
Procedimiento general para la preparación de (Z)-2-(bromometil)-3-(4-clorofenil)acrilonitrilo (116**)**

Los productos 4-clorobenzaldehído, acrilonitrilo, octanol y LiBr se obtuvieron de la casa comercial Merck. El compuesto del título se preparó a partir de acrilonitrilo y 4-clorobenzaldehído mediante reacción de Baylis-Hillman y posterior bromación como se indica a continuación.

²⁸ D. Basavaiah, A. K. D. Bhavani, S. Pandiaraju, P. K. S. Sarma, *Synlett*, **1995**, 3, 243-244.

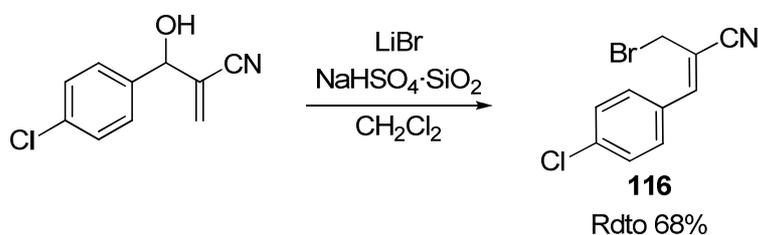


a) Obtención del alcohol intermedio²⁹



A una disolución de 4-clorobenzaldehído (4.2 g, 30 mmol) y octanol (9.4 mL) se le adicionaron acrilonitrilo (1.96 mL, 30 mmol) y DABCO (0.67 g). Tras agitar la mezcla durante 12 horas a temperatura ambiente, se purificó mediante cromatografía flash en columna empleando gel de sílice (eluyente, hexano → hexano:AcOEt 95:5). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.42 (m, 4H), 6.10 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 2.17 (s, 1H).

b) Preparación de **116^{30,31}**



A una disolución del alcohol obtenido en la etapa anterior (1.93 g, 10 mmol) en diclorometano (22.6 mL) enfriada a 0°C, se le adicionó bromuro de litio (2.6 g, 30 mmol) secado previamente con bomba de vacío a 120°C durante 2 horas. A continuación se añadió NaHSO₄·SiO₂ (2 g) a esa misma temperatura. La mezcla resultante se agitó durante dos días a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna empleando gel de sílice (eluyente,

²⁹ K.-S. Park, J. Kim, H. Choo, Y. Chong, *Synlett*, **2007**, 395-398.

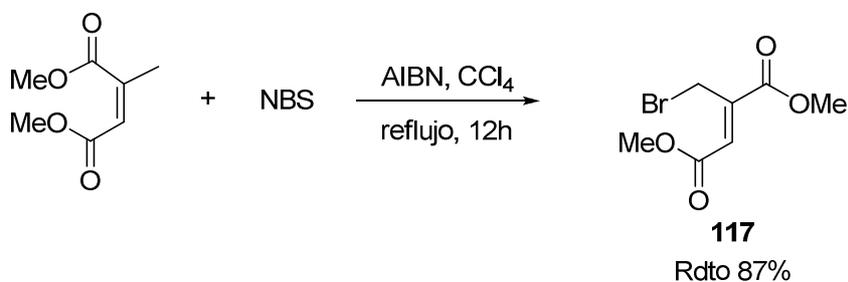
³⁰ B. Das, J. Banerjee, N. Ravindranath, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 8357-8361.

³¹ G. Breton, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8952-8954.

hexano/AcOEt, 98:2--> 95:5). Rdto: 68% (1.74 g, 6.8 mmol). Aceite incoloro. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los previamente descritos en la bibliografía.³⁰ ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.45 – 7.39 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.20 (d, $J = 0.8$, 2H).

Procedimiento para la preparación de bromometilfumarato de dimetilo **117**

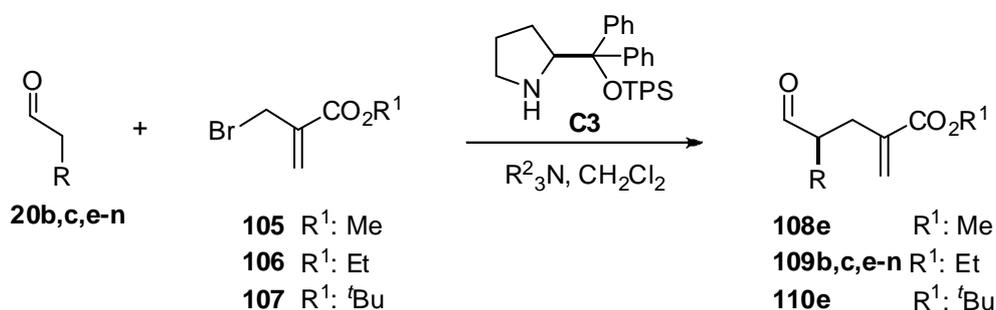
Los productos de partida citraconato de metilo, tetracloruro de carbono, *N*-bromosuccinimida y AIBN se obtuvieron de las casas comerciales TCI, Aldrich y Panreac. El compuesto **117** se preparó a partir de *N*-bromosuccinimida y AIBN tal y como se indica a continuación.³²



A una disolución de citraconato de dimetilo (1.44 mL, 10 mmol) en CCl_4 (50 mL) se le adicionaron *N*-bromosuccinimida (2.67 g, 15 mmol) y AIBN (33 mg) y la mezcla resultante se agitó durante 12 horas a reflujo. Transcurrido este tiempo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación se filtró y se lavó con CCl_4 (2 x 10 mL), agua (2 x 15 mL) y una disolución saturada de NaCl (2 x 10 mL). La combinación de las fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró por evaporación a vacío. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash en columna empleando gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 98:2--> 95:5). Rdto: 87% (2.09 g, 8.79 mmol). Aceite. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los previamente descritos en la bibliografía.³² ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.83 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

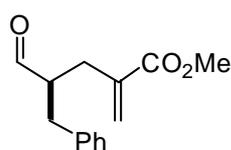
³² A. Kar, N. P. Argade, **2003**, *Tetrahedron*, *59*, 2991-2998.

5.4.2 Procedimiento general para la alquilación catalítica de aldehídos con 2-(bromometil) acrilatos **105-107**

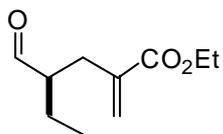


Una disolución del correspondiente α -bromometil acrilato **105-107** (0.5 mmol) y DMAP (o DABCO) (63 mg, 0.51 mmol) en CH₂Cl₂ (1.5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta disolución enfriada a -10°C se le adicionaron el correspondiente aldehído destilado previamente (3 ó 4 eq) y el catalizador **C3** (0.1 mmol, 20 mol%). La mezcla se agitó a -10°C durante 48 horas. A continuación se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL), se lavó con H₂O (10 mL), HCl 1N (10 mL) y una disolución saturada de NaCl (10 mL). Se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante columna cromatográfica sobre gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 99:1 --> 98:2).

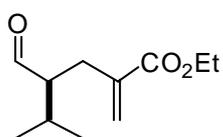
(*R*) 4-Bencil-2-metilen-5-oxopentanoato de metilo (**108e**)



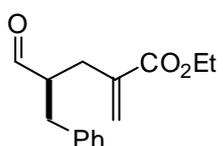
El producto **108e** se preparó a partir de hidrocinnamaldehído **20e** (1.5 mmol), α -bromometil acrilato de metilo **105** (0.50 mmol) y DMAP (0.51 mmol) a -10°C durante 60 horas de acuerdo con el procedimiento general. Rdto: 57% (66 mg, 0.28 mmol). Aceite. $[\alpha]_D^{25} = +6.2$ ($c = 1.0$, CH₂Cl₂, 94% *ee*). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ : 9.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.38 – 7.08 (m, 5H), 6.23 (s, 1H), 5.57 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.95 (tt, $J = 4.8, 7.7$ Hz, 2H), 2.81 – 2.66 (m, 2H), 2.44 (dd, $J = 4.6, 14.6$ Hz, 1H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ : 208.14, 203.35, 166.98, 138.16, 137.24, 128.95, 128.49, 127.58, 126.47, 51.86, 51.75, 35.04, 31.34. El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IC; hexano:ⁱPrOH 85:15; 0.5 mL/min; $\lambda = 210$ nm; t_R (min.) = 19.9 min, t_R (mayor.) = 23.1 min. HRMS ($[M+H]^+$): calculada para C₁₄H₁₆O₃: 233,1099; encontrada: 233,1069.

(R)-4-Formil-2-metilenhexanoato de etilo (109b)

El producto **109b** se preparó a partir de butanal **20b** (1.5 mmol, 3 eq.), α -bromometil acrilato de etilo **106** (0.50 mmol) y DMAP (0.51 mmol) a -10°C durante 48 horas de acuerdo con el procedimiento general. Rdto: 63% (58 mg, 0.31 mmol). Aceite. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12.0$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2 , 92% ee). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 9.61 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.71 (dd, $J = 13.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.55-2.39 (m, 2H), 1.74-1.52 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 204.1, 166.7, 137.9, 126.9, 60.8, 52.0, 31.0, 21.8, 14.1, 11.1. El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IC; hexano: i PrOH 95:5; 0.5 mL/min; $\lambda = 210$ nm; t_{R} (minor.) = 21.9 min, t_{R} (mayor.) = 25.7 min. HRMS ($[\text{M}+\text{H}-\text{C}_2\text{H}_6\text{O}]^+$): calculada para $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_2$: 139.0759; encontrada: 139.0765.

(R)-4-Formil-5-metil-2-metilenhexanoato de etilo (109c)

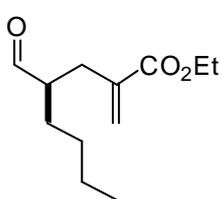
El producto **109c** se preparó a partir de isovaleraldehído **20c** (1.5 mmol, 4eq.), α -bromometil acrilato de etilo **106** (0.50 mmol) y DMAP (0.51 mmol) a 0°C durante 60 horas de acuerdo con el procedimiento general. Rdto: 54% (53 mg, 0.27 mmol). Aceite. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12.2$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2 , 90% ee). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 9.64 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.20 (s, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.74 – 2.35 (m, 3H), 2.11– 2.00 (m, 1H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 204.58, 166.76, 138.36, 126.90, 60.81, 56.74, 28.58, 28.45, 19.87, 19.63, 14.16. El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IC; hexano: i PrOH 95:5; 0.5 mL/min; $\lambda = 210$ nm; $t_{\text{R}} = 23.2$ min (minor.), $t_{\text{R}} = 25.2$ min (mayor.); HRMS ($[\text{M}+\text{H}-\text{C}_2\text{H}_6\text{O}]^+$): calculada para $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2$: 153.0916; encontrada: 153.0914.

(R)-4-Bencil-2-metilen-5-oxopentanoato de etilo (109e)

El producto **109e** se preparó a partir del hidrocinaldehído **20e** (1.5 mmol, 3 eq.), α -bromometil acrilato de etilo **106** (0.50 mmol) y DMAP (0.51 mmol) a -10°C durante 48 horas de acuerdo con el procedimiento general. Rdto: 59% (73 mg, 0.29 mmol). Aceite. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +13.7$ ($c = 1.0$,

CH₂Cl₂, 93% *ee*). ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz), δ: 9.69 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.29-7.16 (m, 5H), 6.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.57 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.03-2.43 (m, 5H), 1.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ: 203.5, 166.6, 138.3, 137.6, 129.0, 128.6, 127.4, 126.5, 60.9, 51.9, 35.1, 14.1. El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IC; hexano:*i*PrOH 90:10; 0.5 mL/min; λ=210 nm; *t*_R (minor.)= 21.1 min, *t*_R (mayor.)= 26.9 min. HRMS ([M+H]⁺): calculada para C₁₅H₁₉O₃: 247.1334; encontrada: 247.1351.

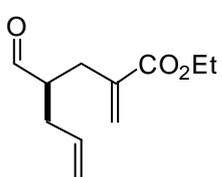
(*R*)-4-Formil-2-metilenoctanoato de etilo (**109f**)



El producto **109f** se preparó a partir de hexanal **20f** (1.5 mmol, 3 eq.), α-bromometil acrilato de etilo **106** (0.50 mmol) y DMAP (0.51 mmol) a -10°C durante 48 horas de acuerdo con el procedimiento general.

Rdto: 61% (64 mg, 0.305 mmol). Aceite. [α]_D²⁵ = +18.4 (*c* = +1.4, CH₂Cl₂, 94% *ee*). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ: 9.59 (d, 1H, *J* = 1.0 Hz), 6.21 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz), 5.57 (d, 1H, *J* = 0.9 Hz), 4.20 (q, 2H, *J* = 7.2 Hz), 2.68 (dd, 1H, *J* = 14.0, 8.0 Hz), 2.53 (m, 1H), 2.41 (dd, 1H, *J* = 14.0, 6.2 Hz), 1.66-1.27 (m, 6H), 1.29 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz), 0.88 (t, 3H, *J* = 6.6 Hz). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ: 204.1, 166.6, 137.9, 126.9, 60.8, 50.6, 31.4, 28.9, 28.5, 22.6, 14.1, 13.7. El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IC; hexano:*i*PrOH 90:10; 0.5 mL/min; λ=216 nm; *t*_R (minor.)= 16.9 min, *t*_R (mayor.)= 18.6 min. HRMS ([M+H-C₂H₆O]⁺): calculada para C₁₀H₁₅O₂: 167.1072; encontrada: 167.1086.

(*R*)-4-Formil-2-metilenhept-6-enoato de etilo (**109g**)

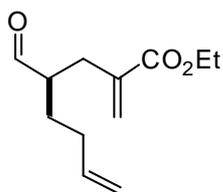


El producto **109g** se preparó a partir de 4-pentenal **20g** (2.0 mmol, 4 eq.), α-bromometil acrilato de etilo **106** (0.50 mmol) y DMAP (0.51 mmol) a -20°C durante 60 horas de acuerdo con el procedimiento general. Rdto: 63% (61 mg, 0.31 mmol). Aceite. [α]_D²⁵ = + 5.5 (*c* = 1.0,

CH₂Cl₂, 95% *ee*). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ: 9.65 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.82-5.69 (m, 1H), 5.60 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 5.10 (m, 2H), 4.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.75-2.20 (m, 5H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ: 203.4, 166.6, 137.6, 134.4, 127.3, 117.6, 60.8, 49.8, 32.9, 30.9, 14.1. El exceso enantiomérico se determinó

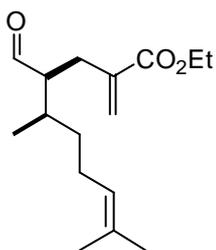
mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IC; hexano:ⁱPrOH 95:5; 0.5 mL/min; $\lambda=212$ nm; t_R (minor.)= 22.2 min, t_R (mayor.)= 24.4 min. HRMS ($[M+H-C_2H_6O]^+$): calculada para $C_9H_{11}O_2$: 151.0759; encontrada: 151.0734.

(*R*)-4-Formil-2-metilenoct-7-enoato de etilo (**109h**)

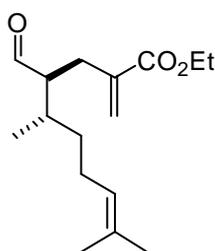


El producto **109h** se preparó a partir de 5-hexenal **20h** (2.0 mmol, 4 eq.), α -bromometil acrilato de etilo **106** (0.50 mmol) y DMAP (0.51 mmol) a -20°C durante 60 horas de acuerdo con el procedimiento general. Rdto: 69% (72 mg, 0.345 mmol). Aceite. $[\alpha]_D^{25} = +11.0$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2 , 93% *ee*). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 9.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.81-5.68 (m, 1H), 5.57 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.04-4.96 (m, 2H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.69 (dd, $J = 13.8, 7.8$ Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.41 (dd, 1H, $J = 14.0, 6.0$ Hz), 2.08 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.28 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3), δ : 203.2, 166.2, 137.6, 137.2, 126.7, 115.2, 60.5, 49.6, 31.2, 30.6, 27.7, 13.9. El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IC; hexano:ⁱPrOH 99:1, 0.5 mL/min; $\lambda=210$ nm; t_R (minor.)= 35.5 min, t_R (mayor.)= 39.9 min. HRMS ($[M+H-C_2H_6O]^+$): calculada para $C_{10}H_{13}O_2$: 165.0916; encontrada: 165.0930.

(4*S*,5*R*)-4-Formil-5,9-dimetil-2-metilendec-8-enoato de etilo (**109i**)

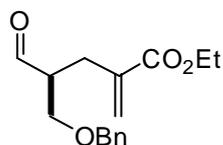


El producto **109i** se preparó a partir de (*R*)-(+)-citronelal **20i** (1.5 mmol, 3 eq.), α -bromometil acrilato de etilo **106** (0.50 mmol) y DMAP (0.51 mmol) a 20°C durante 48 horas de acuerdo con el procedimiento general. Rendimiento de mezcla: 68% (90 mg, 0.34 mmol), (relación diastereomérica 75:25). Aceite. $^1\text{H-RMN}$ (mayor.) (300 MHz, CDCl_3), δ : 9.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.60 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.21 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.71–2.41 (m, 3H), 2.05–1.90 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 0.90 (m, 2H). HRMS ($[M+H]^+$): calculada para $C_{16}H_{26}O_3$: 267,1882; encontrada: 267,1898.

(4S,5S)-4-Formil-5,9-dimetil-2-metilendec-8-enoato de etilo (109j)

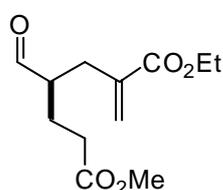
El producto **109j** se preparó a partir de (*S*)-(-)-citronelal **20j** (1.5 mmol, 3 eq.), α -bromometil acrilato de etilo **106** (0.50 mmol) y DMAP (0.51 mmol) a 20°C durante 48 horas de acuerdo con el procedimiento general. Rendimiento de mezcla: 70% (93 mg, 0.35 mmol), (relación diastereomérica 97:3). Aceite. $^1\text{H-RMN}$ (mayor.)

(300 MHz, CDCl_3), δ : 9.71 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.11 (m, 1H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.76 (dd, $J = 14.0, 8.8$ Hz, 1H), 2.66–2.35 (m, 2H), 2.17–1.90 (m, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.50 (m, 1H), 1.34 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 0.90 (m, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (mayor.) (75 MHz, CDCl_3), δ : 204.6, 166.7, 138.4, 131.9, 126.0, 123.9, 111.3, 60.8, 55.4, 34.2, 33.5, 28.78, 25.7, 17.7, 16.59, 14.2. HRMS ($[\text{M}+\text{H}]^+$): calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3$: 267.1882; encontrada: 267.1863.

(S)-5-(Benziloxi)-4-formil-2-metilenpentanoato de etilo (109k)

El producto **109k** se preparó a partir del aldehído **20k** (1.5 mmol, eq.), α -bromometil acrilato de etilo **106** (0.50 mmol) y DMAP (0.51 mmol) a -10°C durante 60 horas de acuerdo con el procedimiento general.

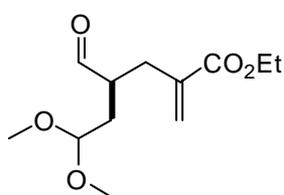
Rdto: 59% (81 mg, 0.29 mmol). Aceite. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +7.7$ ($c = 0.5$, CH_2Cl_2 , 68% *ee*). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 9.78(d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H, Ar), 6.25 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.23 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.22 (ddd, $J = 25.8, 9.6, 4.8$ Hz, 2H), 2.88-2.50 (m, 3H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3), δ : 202.6, 166.6, 137.8, 137.5, 128.4, 127.8, 127.6, 127.4, 73.3, 67.9, 60.8, 50.9, 29.7, 28.5, 14.1. El exceso enantiomérico se determinó por HPLC con una columna Chiralpak IC; hexano: i -PrOH 95:5; 0.5 mL/min; $\lambda = 210$ nm; t_{R} (minor.) = 43.2 min, t_{R} (mayor.) = 57.3 min. HRMS ($[\text{M}+\text{H}]^+$): calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4$: 277,1362; encontrada: 277,1372.

(R)-1-Etil 7-metil 4-formil-2-metilenheptanodioato de etilo (109l)

El producto **109l** se preparó a partir de metil 5-oxopentanoato **20l** (1.5 mmol, 3 eq.), α -bromometil acrilato de etilo **106** (0.50 mmol) y DMAP (0.51 mmol) a -10°C durante 60 horas de acuerdo con el

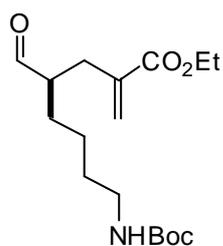
procedimiento general. Rdto: 62% (75 mg, 0.31 mmol). Aceite. $[\alpha]_D^{25} = +3.2$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2 , 90% *ee*). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 9.62 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 5.62 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.31 – 4.10 (m, 2H), 3.66 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H), 2.80 – 2.53 (m, 2H), 2.48 – 2.28 (m, 3H), 1.96 (ddd, $J = 4.8, 9.6, 22.5$ Hz, 1H), 1.87 – 1.63 (m, 1H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.92 – 0.81 (m, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3), δ : 203.00, 173.19, 166.47, 135.46, 127.89, 60.91, 49.71, 31.43, 31.14, 23.47, 14.09. El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IC; hexano: $^i\text{PrOH}$ 80:20; 0.5 mL/min; $\lambda=210$ nm; t_R (min.)= 34.5 min, t_R (mayor.)= 37.7 min. HRMS ($[\text{M}+\text{H}]^+$): calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_5$ 243,1154; encontrada: 243,1153.

(S)-4-Formil-6,6-dimetoxi-2-metilenhexanoato de etilo (109m)



El producto **109m** se preparó a partir de 4,4-dimetoxibutanal **20m** (1.5 mmol), α -bromometil acrilato de etilo **106** (0.50 mmol) y DMAP (0.51 mmol) a -10°C durante 60 horas de acuerdo con el procedimiento general. Rdto: 58% (71 mg, 0,29 mmol). Aceite. $[\alpha]_D^{25} = +5.4$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2 , 87% *ee*). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 9.62 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.75 – 2.70 (m, 1H), 2.44 – 2.36 (m, 1H), 2.03 – 1.91 (m, 2H), 1.74 (ddd, $J = 4.2, 5.7, 14.3$ Hz, 1H), 0.85 (t, $J = 2.3$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3), δ : 203.03, 166.21, 137.47, 127.45, 103.08, 60.92, 53.85, 53.27, 46.62, 32.39, 31.69, 14.09. El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IC; hexano: $^i\text{PrOH}$ 80:20; 0.5 mL/min; $\lambda=210$ nm; t_R (min.)= 21.1 min, t_R (mayor.)= 27.4 min. HRMS ($[\text{M}+\text{H}]^+$): calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_5$: 245,1311; encontrada: 245,1309.

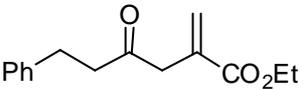
(R)-8-(terc-Butoxicarbonilamino)-4-formil-2-metilenoctanoato de etilo (109n)



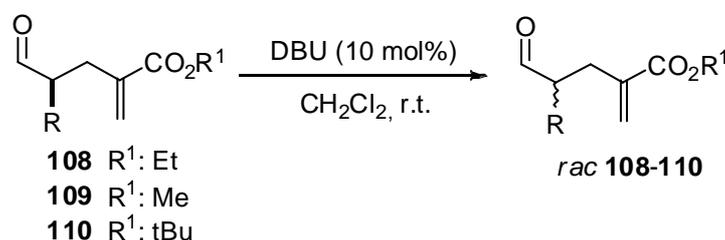
El producto **109n** se preparó a partir de *N*-Boc-amino-1-hexanal **20n** (1.5 mmol), α -bromometil acrilato de etilo **106** (0.50 mmol) y DMAP (0.51 mmol) a -10°C durante 60 horas de acuerdo con el procedimiento general. Rdto: 62% (102 mg, 0.31 mmol). Aceite. $[\alpha]_D^{25} = +15.4$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2 , 94% *ee*). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 9.58 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.21 (d, $J = 1.0$, 1H), 5.57 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.19 (q, J

= 7.1 Hz, 2H), 3.18 – 3.00 (m, 2H), 2.67 (dd, $J = 7.5, 13.6$ Hz, 1H), 2.59 – 2.45 (m, 1H), 2.39 (dd, $J = 5.2, 13.5$ Hz, 1H), 1.42 (s, 12H), 1.27 (dd, $J = 6.7, 13.8$ Hz, 5H), 0.84 (dd, $J = 4.3, 10.9$ Hz, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 203.85, 166.62, 155.96, 137.71, 127.13, 60.88, 50.53, 40.20, 31.44, 30.07, 28.40, 24.00, 14.14. El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IC; hexano: i PrOH 70:30; 0.5 mL/min; $\lambda=210$ nm; t_R (min.)= 27.2 min, t_R (mayor.)= 30.5 min. HRMS ($[\text{M}+\text{H}]^+$): calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_5$: 328,2046; encontrada: 328,2047.

2-Metilen-4-oxo-6-fenilhexanoato de etilo **111** (aducto de Stetter formado)

 ^1H -RMN (CDCl_3 , 200 MHz), δ : 7.31-7.20 (m, 5H), 6.33 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.83 (m, 2H), 4.25 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

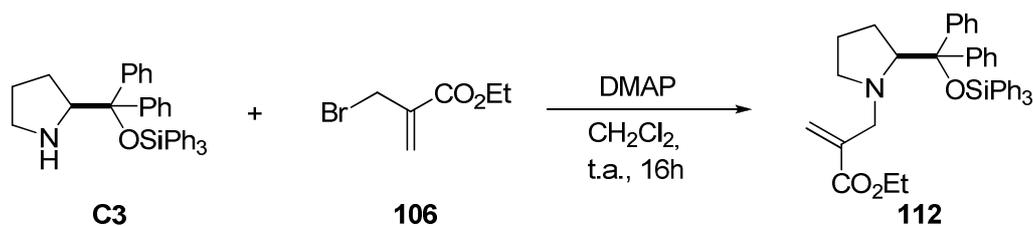
5.4.3 Procedimiento general para la síntesis de aductos racémicos de los compuestos **108-110**



Sobre una disolución del aducto **108-110** correspondiente en CH_2Cl_2 se adicionó DBU (10 mol%). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y transcurrido este tiempo se adicionó H_2O (10 mL) y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 mL). La combinación de fases orgánicas se lavó con HCl 1 N (10 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El producto resultante se utilizó directamente en HPLC sin purificación previa.

5.4.4 *N*-alquilación del catalizador **C3**

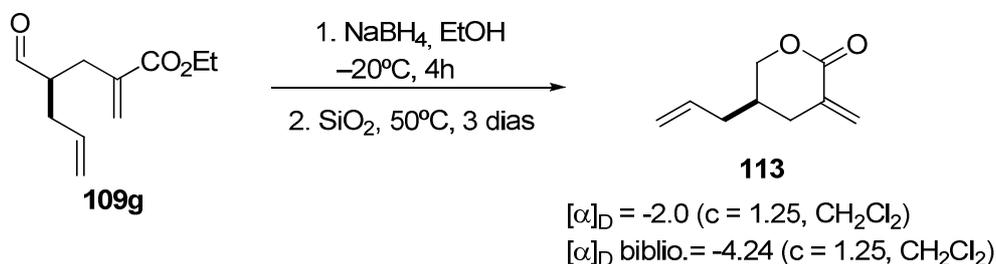
Para comprobar que realmente no se producía la *N*-alquilación del catalizador en el transcurso de la reacción, se llevó a cabo la *N*-alquilación de la pirrolidina **C3** de acuerdo con el siguiente procedimiento:



Una disolución de α -bromometil acrilato de etilo **106** (47.5 mg, 0.25 mmol) y DMAP (31.1 mg, 0.255 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Seguidamente, se añadió el catalizador **C3** (51 mg, 0.1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se diluyó con CH_2Cl_2 (5 mL). Se lavó con H_2O (5 mL) y HCl 1 N (5 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (eluyente, Hexano:EtOAc, 85:15). Rdto: 90% (56 mg, 0.09 mmol). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 7.48-7.24 (m, 25H), 6.25 (s, 1H), 5.82 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.86 (dd, $J = 9.4, 3.6$ Hz, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.20-1.03 (m, 5H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 166.8, 144.6, 143.9, 139.2, 136.2, 135.5, 129.9, 129.5, 129.2, 127.4, 127.0, 126.9, 126.8, 125.1, 86.3, 72.6, 60.2, 58.2, 55.0, 29.7, 24.1, 14.1.

5.4.5 Determinación de la configuración de los aductos y reacción de lactonización

Procedimiento para la reacción de lactonización de **109g**



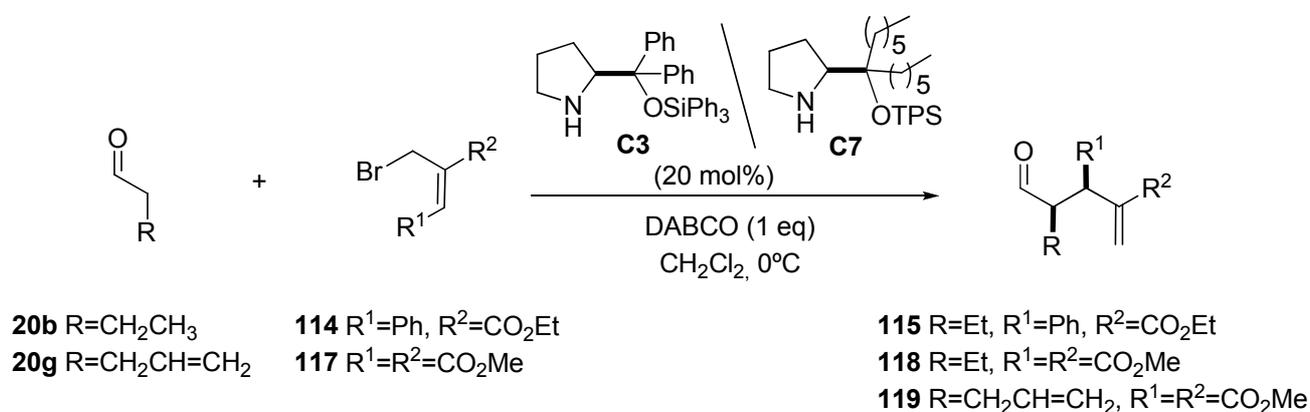
El aducto **109g** (0.58 mmol, 1.0 eq.) se disolvió en 1.5 mL de EtOH a -20°C . Se añadió NaBH_4 (7 mg, 0.18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 4 horas. Transcurrido ese tiempo, se diluyó en CH_2Cl_2 (10 mL) y se vertió sobre

H₂O (10 mL). La fase acuosa se extrajo tres veces con CH₂Cl₂ (3 x 44 mL) y el combinado de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄. Tras la evaporación de los disolventes a presión reducida, el producto crudo resultante se disolvió en 1.5 mL de CH₂Cl₂ y se añadieron 250 mg de gel de sílice. La mezcla se agitó a 50°C durante 3 días. Se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (eluyente, hexano:EtOAc, 90:10).³³ Rdto: 89% (78 mg, 0.51 mmol). Aceite viscoso. $[\alpha]_D^{25} = -2.0$ (c = 1.25, CH₂Cl₂, 99% ee) (Bibliografía: $[\alpha]_D^{25} = -4.24$ (c = 1.25, CH₂Cl₂)⁸. ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 6.46 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.79 (m, 1H), 5.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.07-5.03 (m, 2H), 4.32 (ddd, J = 11.2, 3.2, 2.1 Hz, 1H), 4.08 (ddd, J = 11.2, 8.4, 3.2 Hz, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.16 (m, 3H). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC con una columna Chiralpak OD-H; hexano:PrOH 99:1; 0.5 mL/min; $\lambda=214$ nm; t_R (minor.)= 41.7 min, t_R (mayor.)= 42.6 min. HRMS ([M+H]⁺): calculada para C₉H₁₃O₂: 153.0916, encontrada: 153.0905.

La configuración absoluta del aducto **109g** se determinó mediante comparación de las propiedades quirópticas del derivado de lactona **113** encontradas en la bibliografía.³³ Para el resto de aductos, la configuración absoluta se asignó asumiendo un mecanismo de reacción uniforme.

5.4.6 Procedimiento general para la alilación catalítica de aldehídos con 2-(bromometil) acrilatos β -sustituídos

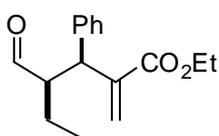
Procedimiento general para la preparación de **115 y 118-119**



³³ L. Lukasz, B. Richter, H. Krawczyk, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8337-8343.

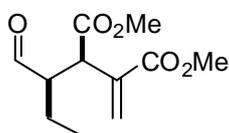
Una disolución del acrilato correspondiente (0.3 mmol) y DABCO (39 mg, 0.315 mmol) en CH₂Cl₂ (1.0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se enfrió a 0°C. A esta disolución se le adicionaron el aldehído correspondiente destilado previamente (6 equiv.) y el catalizador (0.06 mmol, 20 mol%). La mezcla se agitó a 0°C. A continuación se diluyó con CH₂Cl₂ (10 mL), se lavó con H₂O (10 mL), HCl 1N (10 mL) y una disolución saturada de NaCl (10 mL), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (eluyente, hexano:AcOEt, 98:2 --> 90:10).

2-(Bromometil) cinamato de etilo (**115**)



El compuesto **115** se obtuvo a partir del butanal **20b** (704 μ L, 5.36 mmol, 4 equiv.), (Z)-2-(bromometil)-3-fenilacrilato de etilo **114** (350 mg, 1.34 mmol) y DABCO (152 mg, 1.36 mmol) a 0 °C y durante 72 horas, utilizando el catalizador **C3** y siguiendo el procedimiento general descrito. Rdto: 40% (139 mg, 0.53 mmol). ¹H-NMR (mayor.) (CDCl₃, 300 MHz) δ : 9.50 (d, 1H, J= 4.2 Hz), 7.32-7.24 (m, 5H), 6.34 (s, 1H), 5.7 (s, 1H), 4.20-4.09 (m, 3H), 2.82 (m, 1H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.21 (t, 3H, J= 7.2 Hz), 0.81 (t, 3H, J= 7.2 Hz). ¹³C-NMR (mayor) (75 MHz, CDCl₃) δ : 203.7, 166.3, 141.8, 139.6, 135.5, 128.6, 127.0, 125.5, 60.9, 56.7, 45.8, 21.2, 14.0, 11.1. La relación diastereomérica (92:8) se determinó por ¹H-NMR. El exceso enantiomérico se determinó por HPLC mediante columna Chiralpack IC; hexano:ⁱPrOH 90:10; 0.5 mL/min; λ =210 nm, t_R (mayor.)= 18.55 min, t_R (minor.)= 19.63 min.

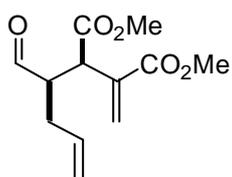
(R)-2-Metilen-3-((R)-1-oxobutan-2-il)-succinato de dimetilo **118**



El producto **118** se obtuvo a partir de bromometilfumarato de dimetilo **117** (72 mg, 0.3 mmol) y butanal **20b** (0.16 mL, 1.8 mmol) a -10°C durante 48 horas y utilizando el catalizador **C7** de acuerdo con el procedimiento general. Rdto: 65% (45 mg, 0.20 mmol). Aceite incoloro. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), (diastereómero mayoritario), δ : 9.59 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.90 – 2.80 (m, 1H), 1.81 – 1.69 (m, 2H), 0.93 (t, J = 3.6 Hz, 3H). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), (diastereómero mayoritario), δ : 202.0, 171.9, 166.3, 136.1, 128.7, 54.7, 52.3, 45.8, 20.5, 11.5. La relación diastereomérica (88:12) se determinó por ¹H-RMN en el crudo de reacción. El exceso

enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IC; hexano:PrOH 90:10; 0.5 mL/min; $\lambda=209.8$ nm; t_R (mayor.)= 48.8 min, t_R (menor.)= 53.5 min. HRMS ($[M+H]^+$): calculada para $C_{11}H_{17}O_5$: 229.1076; encontrada: 229.1075.

(R)-2-Metilen-3-((R)-1-oxopent-4-en-2-il)-succinato de dimetilo (119)



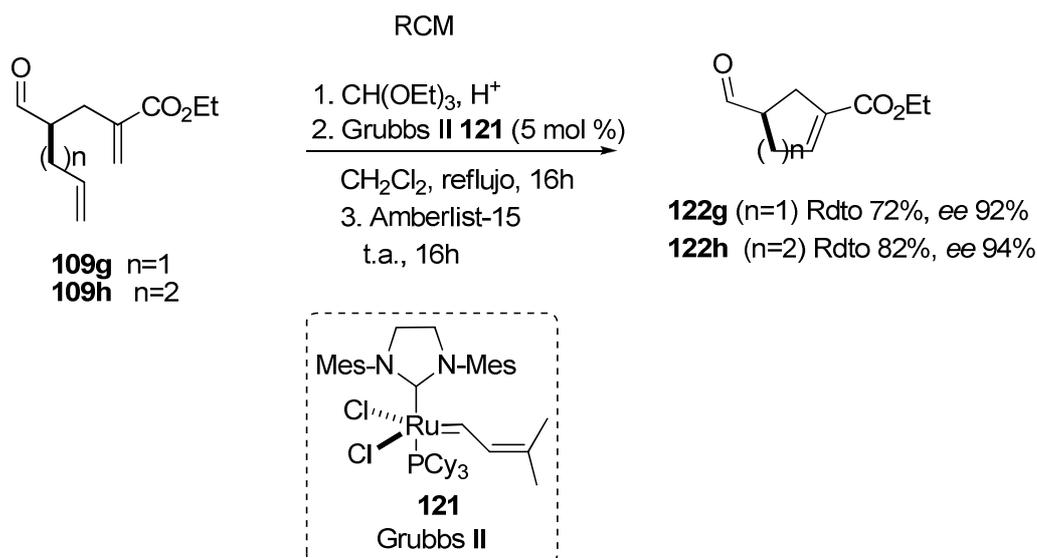
El producto **119** se obtuvo a partir de dimetil-bromometilfumarato **117** (72 mg, 0.3 mmol) y 4-pentalen **20g** (0.18 mL, 1.8 mmol) a 0°C durante 48 horas utilizando el catalizador **C7** de acuerdo con el procedimiento general. Aceite incoloro. Rdto: 64% (46 mg, 0.19 mmol). 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ : 9.65 (d, $J = 1.8$, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.78 – 5.65 (m, 1H), 5.07 (dd, $J = 1.5, 5.3$, 2H), 4.00 (d, $J = 8.0$, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.10 – 3.02 (m, 1H), 2.57 – 2.50 (m, 1H), 2.37 – 2.31 (m, 1H). ^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$), δ : 201.6, 171.8, 166.1, 135.8, 134.2, 129.1, 127.4, 118.1, 52.4, 45.9, 31.3. La relación diastereomérica (82:18) se determinó por 1H -RMN en el crudo de reacción. El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IC; hexano:PrOH 90:10; 0.5 mL/min; $\lambda=209.8$ nm; t_R (menor.)= 37.5 min, t_R (mayor.)= 44.7 min. HRMS ($[M+H]^+$): calculada para $C_{12}H_{17}O_5$: 241.1076; encontrada: 241.1083.

5.4.7 Procedimiento general para la síntesis de aductos racémicos de los productos 115, 118 y 119

Los aductos racémicos de los productos β -alquilados se prepararon siguiendo el mismo procedimiento general descrito en la página 301 utilizando el catalizador racémico de **C7**.

5.4.8 Reacción de “Ring closing metathesis”: síntesis de 122g y 122h

Los reactivos ortoformiato de trietilo, y *p*-TsOH·H₂O se obtuvieron de las casas comerciales Merck y Aldrich. La ciclación de los aductos **109g** y **109h** se realizó de acuerdo al procedimiento general descrito a continuación.

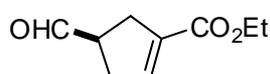


Procedimiento general para la síntesis de los aductos **122g** y **122h**.

Sobre una disolución del aducto correspondiente (**109g**, **109h**) (0.5 mmol) en EtOH (5 mL), se adicionó ortoformiato de trietilo (83 mL, 0.5 mmol) y *p*-TsOH·H₂O (19 mg, 0.1 mmol, 20 mol%). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Tras dilución con CH₂Cl₂ (10 mL) se añadió una disolución acuosa de NaOH 1% (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). El combinado de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar el aducto protegido como un aceite marrón, el cual se empleó en la siguiente etapa sin previa purificación. A una disolución de este dietil-acetal aldehído protegido en diclorometano seco (20 mL) bajo atmósfera de argón, se le añadió el catalizador de Grubbs de segunda generación **121** (22 mg, 5 mol%). La mezcla de reacción se reflujo durante 12 horas, tras lo cual se diluyó con diclorometano (10 mL) y se filtró a través de una fina capa de gel de sílice lavándolo con diclorometano. La evaporación del disolvente bajo presión reducida dió lugar a un aceite, que fue purificado mediante cromatografía flash en columna sobre gel de sílice (eluyente, hexano:EtOAc, 90:10). El producto de metátesis (0.4 mmol) se disolvió en acetona (3 mL) y H₂O (0.3 mL, 10 vol %) y se le añadió Amberlyst-15 (15 mg). La mezcla heterogénea se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se adicionó tamiz molecular seco (3 Å) y la mezcla se agitó durante otros 30 minutos adicionales a la misma temperatura. Los sólidos se

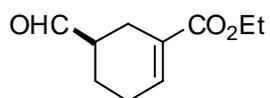
filtraron y se lavaron con acetona. La evaporación de los disolventes bajo presión reducida dio lugar a los compuestos puros **122g** y **122h**.

(R)-4-Formilciclopent-1-enocarboxilato de etilo (**122g**)



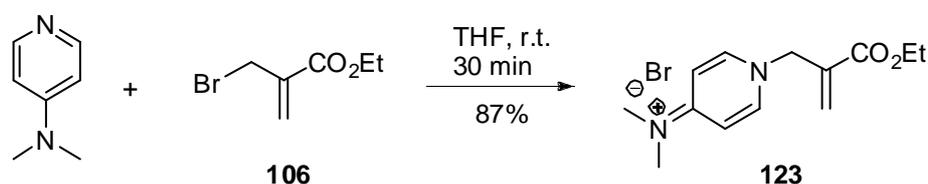
El producto **122g** se obtuvo a partir de **109g** (0.5mmol) siguiendo el procedimiento general. Aceite. Rendimiento global después de tres etapas: 72% (60 mg, 0.36 mmol). Aceite. $[\alpha]_D^{25} = -9.9$ ($c = 1.0$, CH_2Cl_2 , 99% *ee*). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 9.69 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.69 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.23-2.91 (m, 5H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 201.5, 164.4, 141.0, 135.0, 60.4, 48.7, 33.1, 31.7, 14.2. El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IC; hexano:*i*PrOH 98:2; 0.5 mL/min; $\lambda = 210$ nm; t_R (mayor.)= 63.7 min, t_R (menor.)= 72.1 min.

(R)-5-Formilciclohex-1-enocarboxilato de etilo (**122h**)



El producto **122h** se obtuvo a partir de **109h** (0.29 mmol) siguiendo el procedimiento general. Aceite. Rendimiento global después de tres etapas: 82% (44 mg, 0.24 mmol). $[\alpha]_D^{25} = -5.1$ ($c = 0.5$, CH_2Cl_2 , 94% *ee*). ^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 9.73 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.63-1.59 (m, 7H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 203.2, 166.8, 138.9, 128.6, 60.5, 45.7, 24.3, 23.5, 21.1, 14.2. El exceso enantiomérico se determinó mediante análisis por HPLC con una columna Chiralpak IC; hexano:*i*PrOH 85:15; 0.5 mL/min; $\lambda = 210$ nm; t_R (mayor.)= 37.9 min, t_R (menor.)= 41.9 min. HRMS: $\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_2\text{H}_6\text{O}]^+$: calcd 137.0603, obtenido 137.0682.

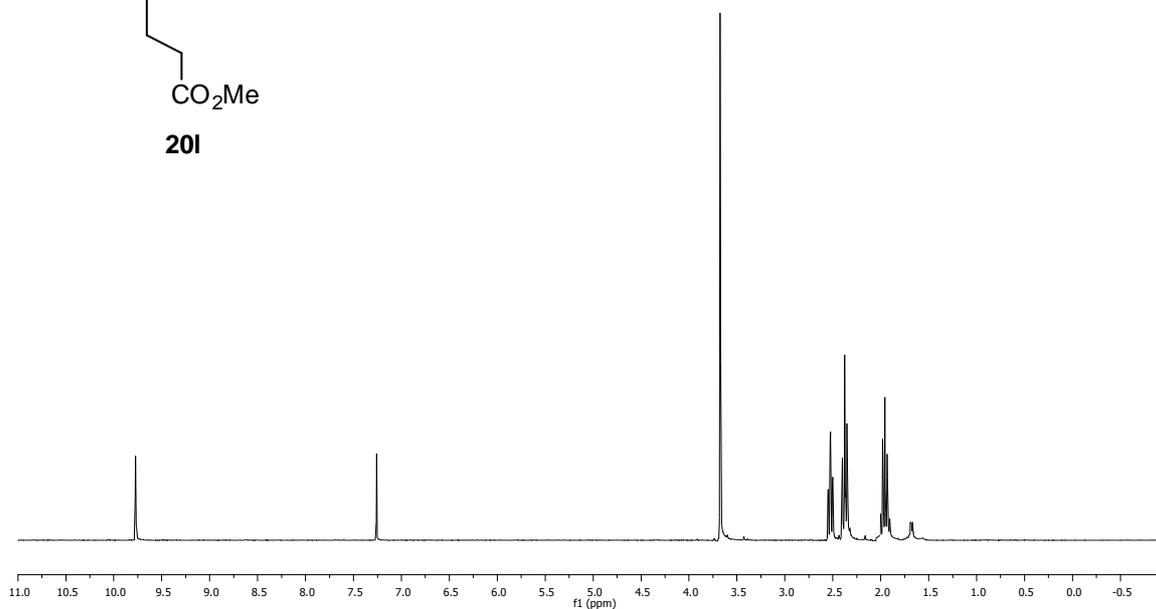
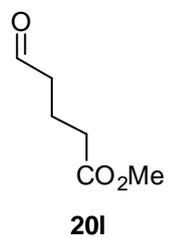
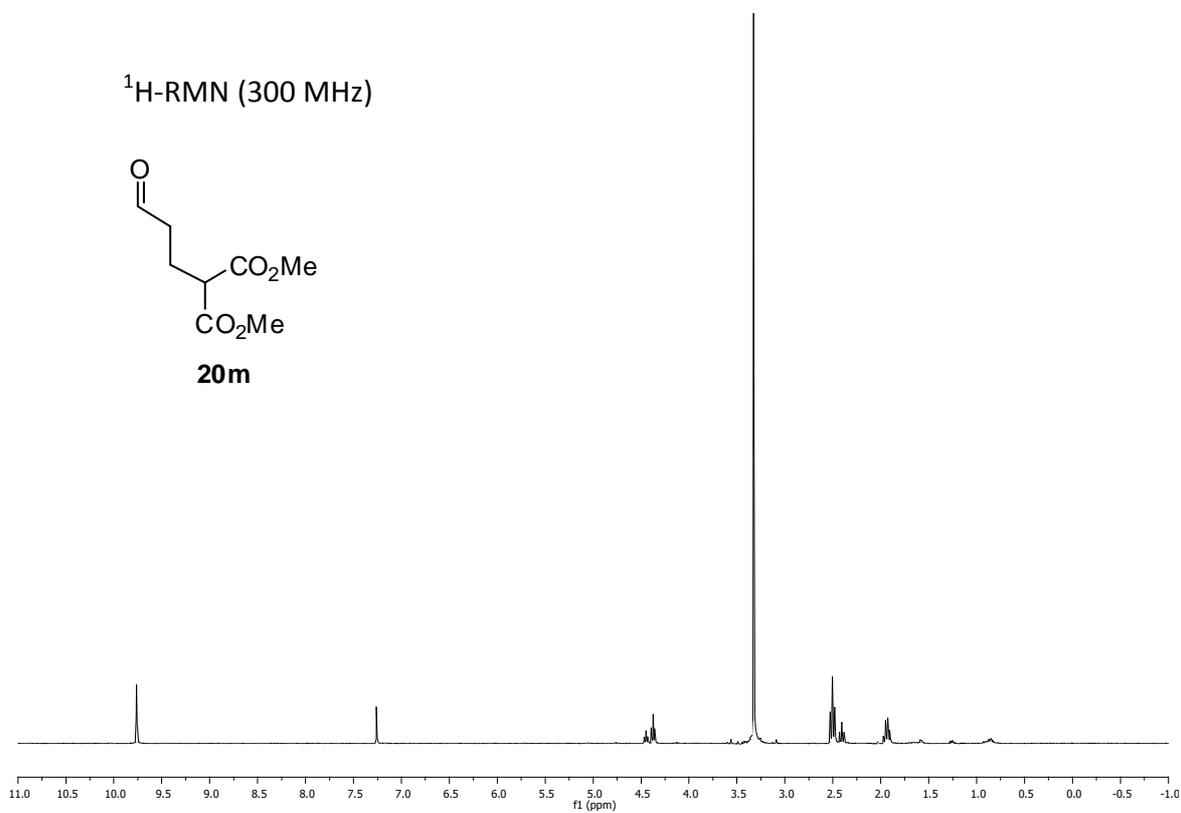
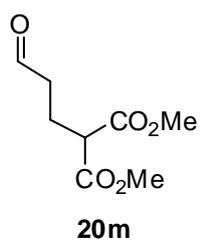
5.4.9 Generación y aislamiento de la sal de amonio **123** a partir del bromuro **106** y DMAP³⁴



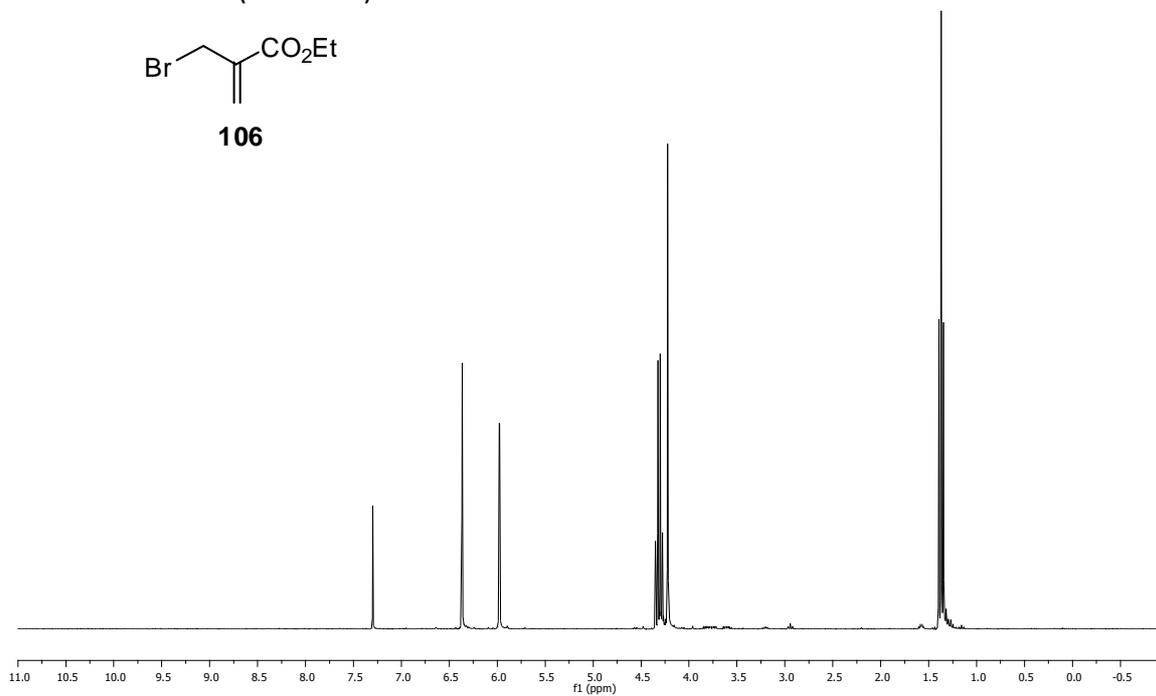
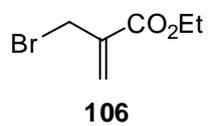
Sobre una disolución de α -bromometil acrilato de etilo **106** (190 mg, 1.0 mmol) en THF (5 mL) a temperatura ambiente se adicionó DMAP (126 mg, 1.1 mmol). Tras agitar la disolución durante 1 min a dicha temperatura se observó la aparición de un sólido blanco. La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 min adicionales. Seguidamente el sólido se filtró sobre placa de vidrio a vacío y se lavó con THF obteniéndose la sal de bromuro amónico esperada como un sólido blanco. Rdto: 87% (272 mg). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz), δ : 8.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.18 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 165.1, 156.3, 142.9, 134.0, 133.6, 107.7, 61.5, 57.5, 40.4, 14.0. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_2$: C (49.54%), H (6.08%), N (8.89%). Obtenido: C (49.36%), H (5.90%), N (9.09%).

³⁴ Mayr et al, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1365-1371.

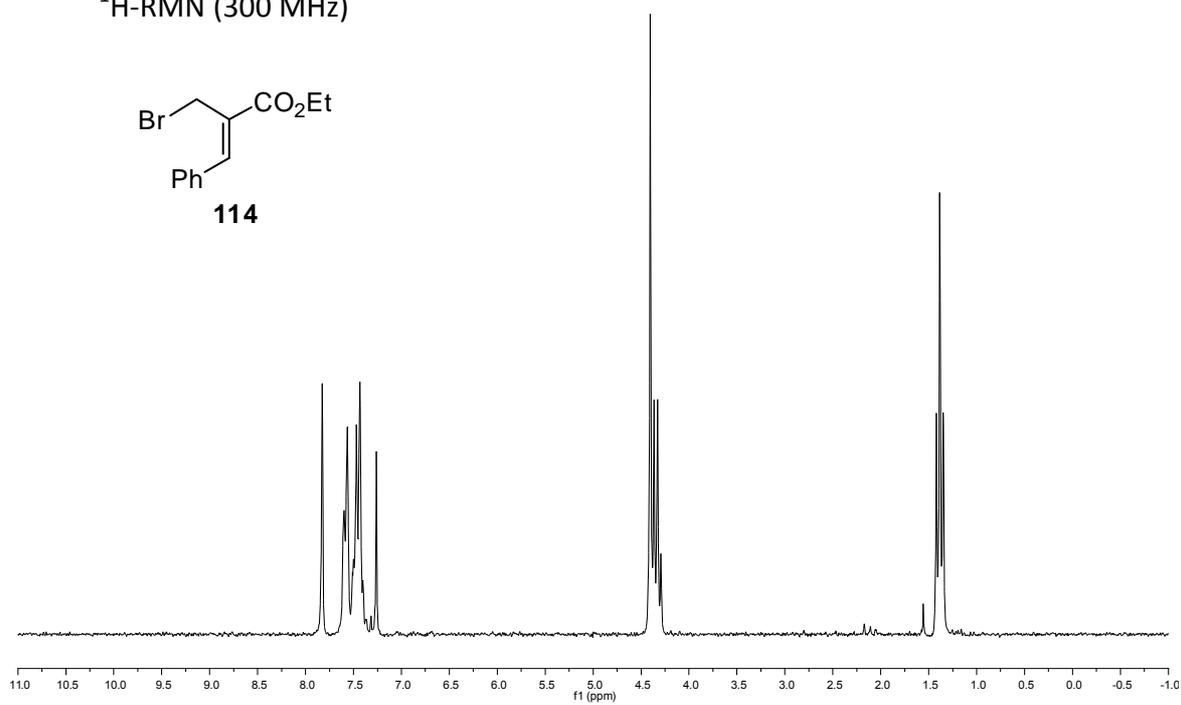
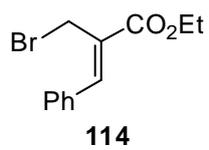
5.4.10 Selección de espectros de RMN

 ^1H -RMN (300 MHz) ^1H -RMN (300 MHz)

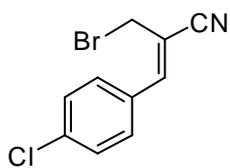
¹H-RMN (300 MHz)



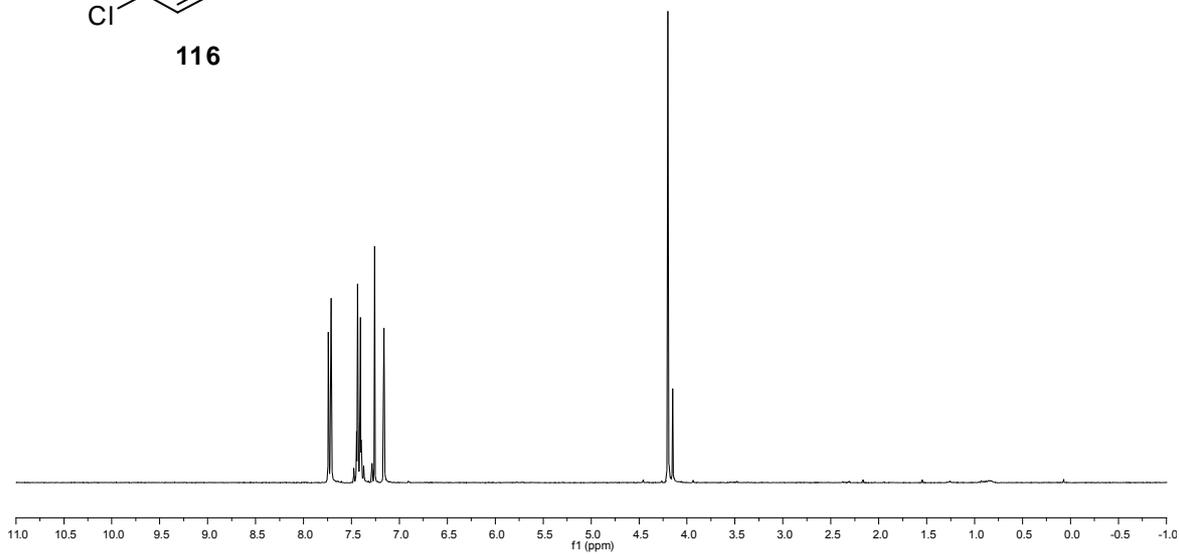
¹H-RMN (300 MHz)



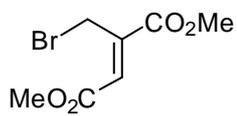
¹H-RMN (300 MHz)



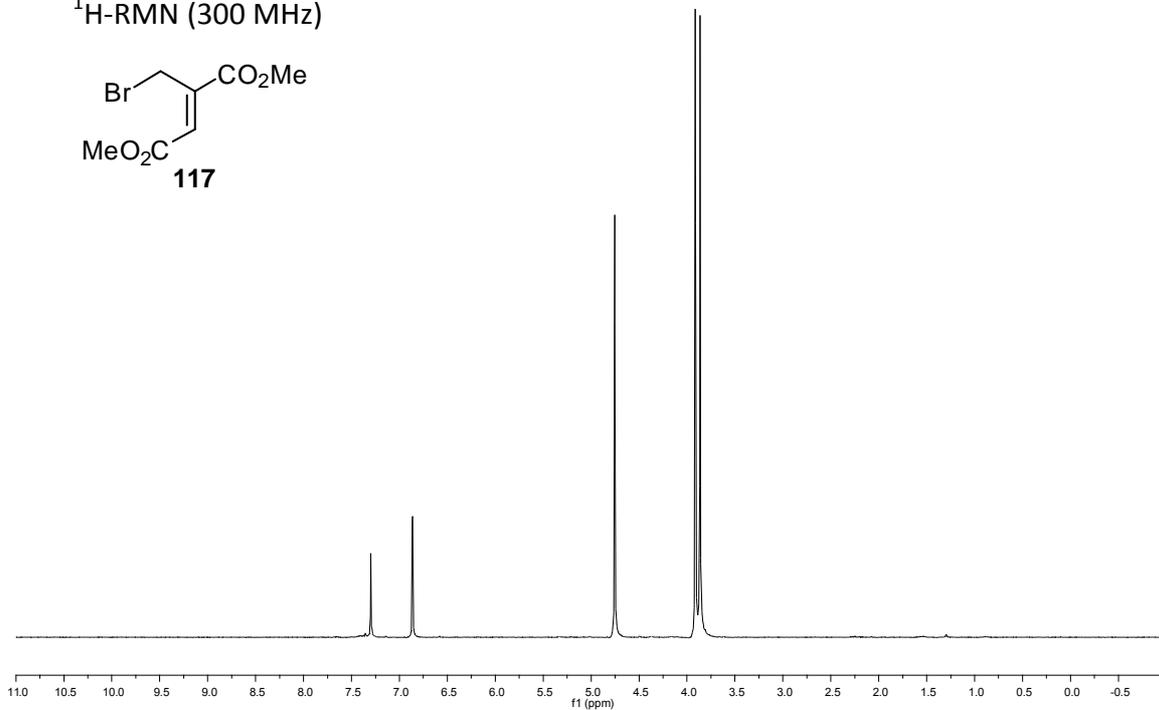
116



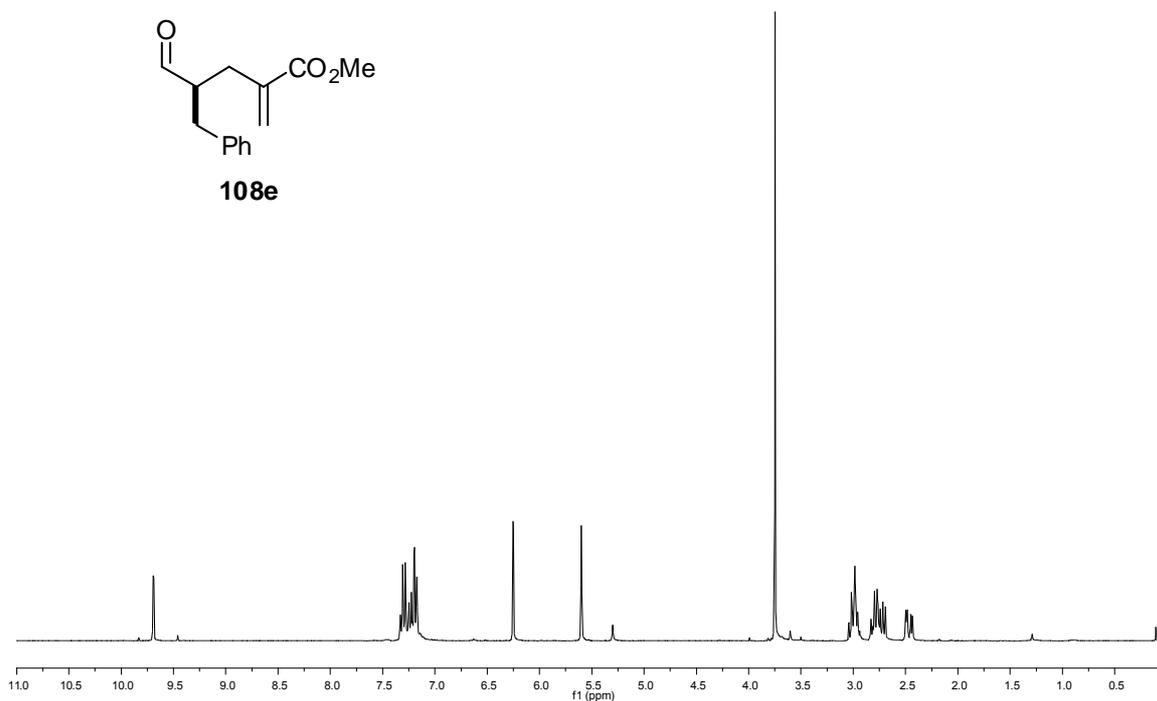
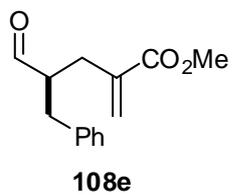
¹H-RMN (300 MHz)



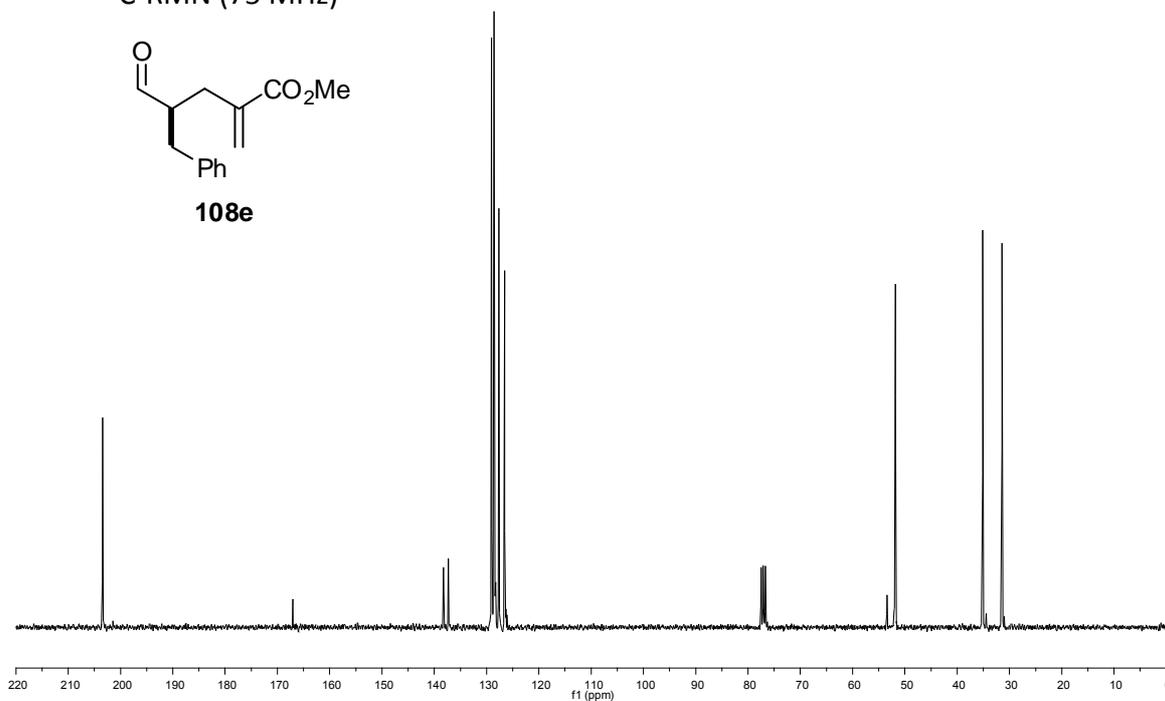
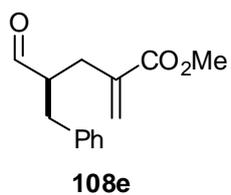
117



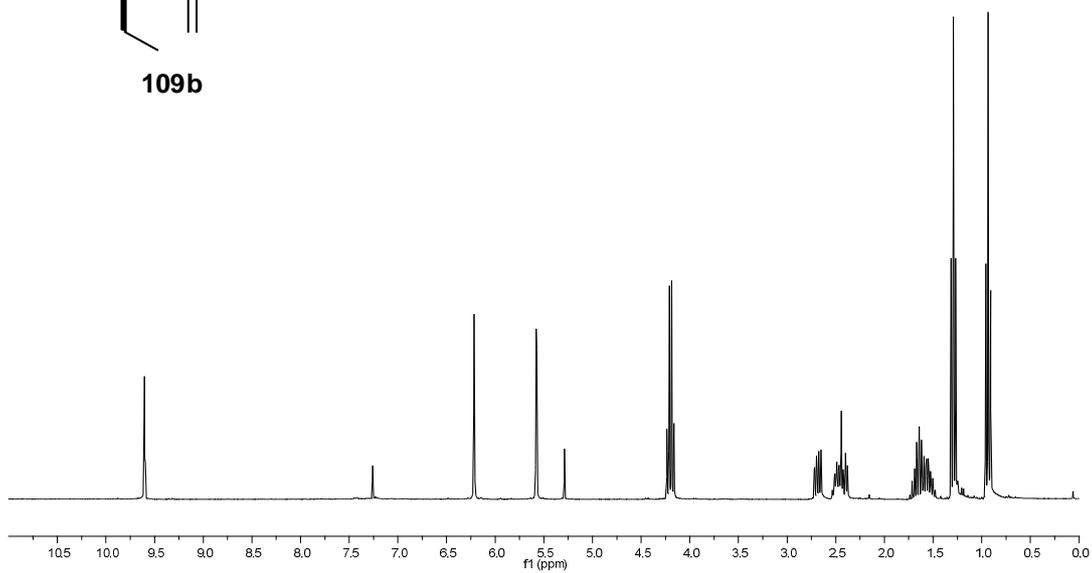
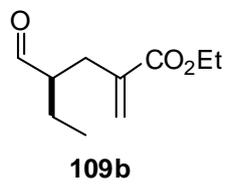
^1H -RMN (300 MHz)



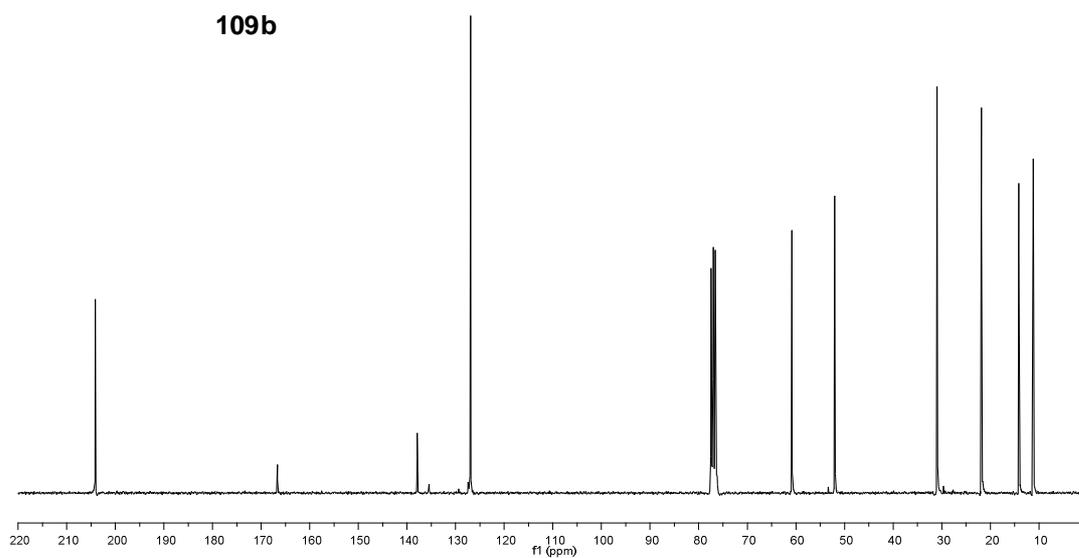
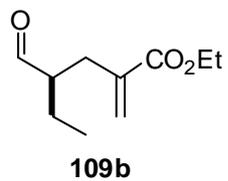
^{13}C -RMN (75 MHz)



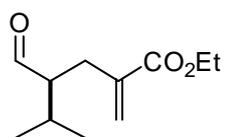
^1H -RMN (300 MHz)



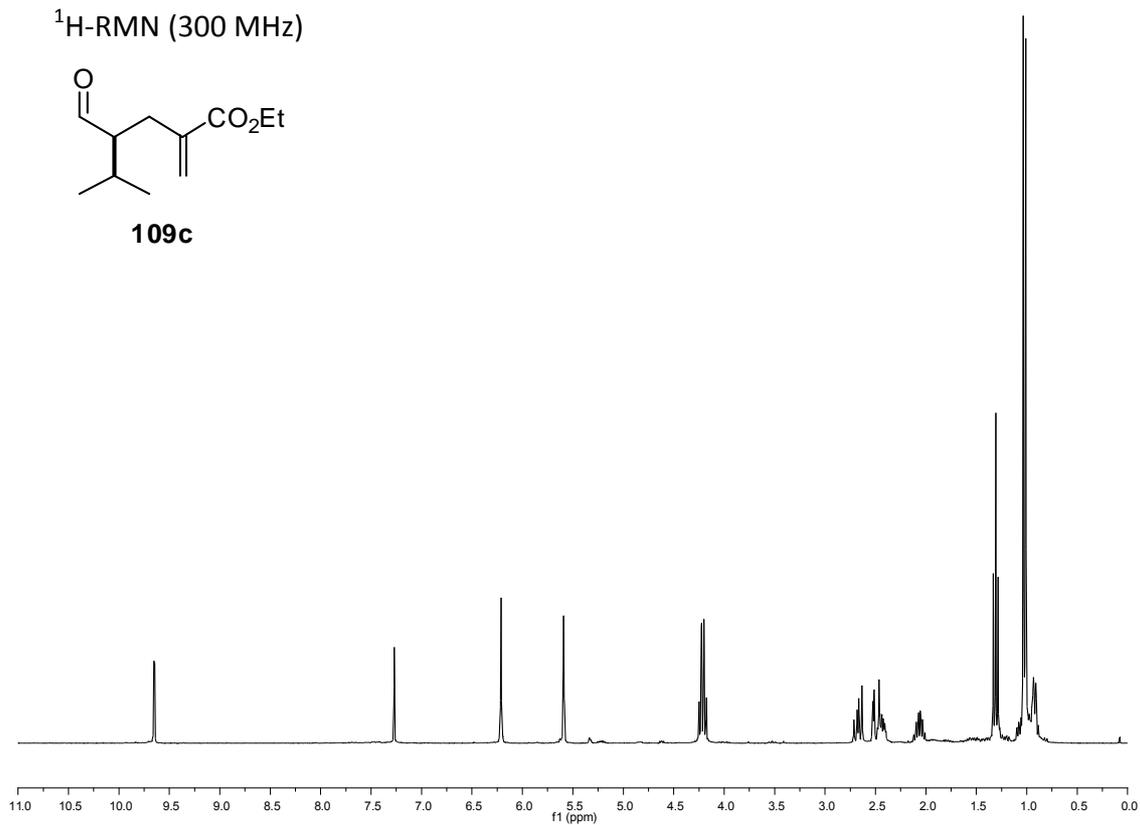
^{13}C -RMN (75 MHz)



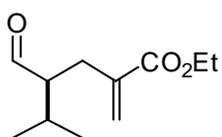
^1H -RMN (300 MHz)



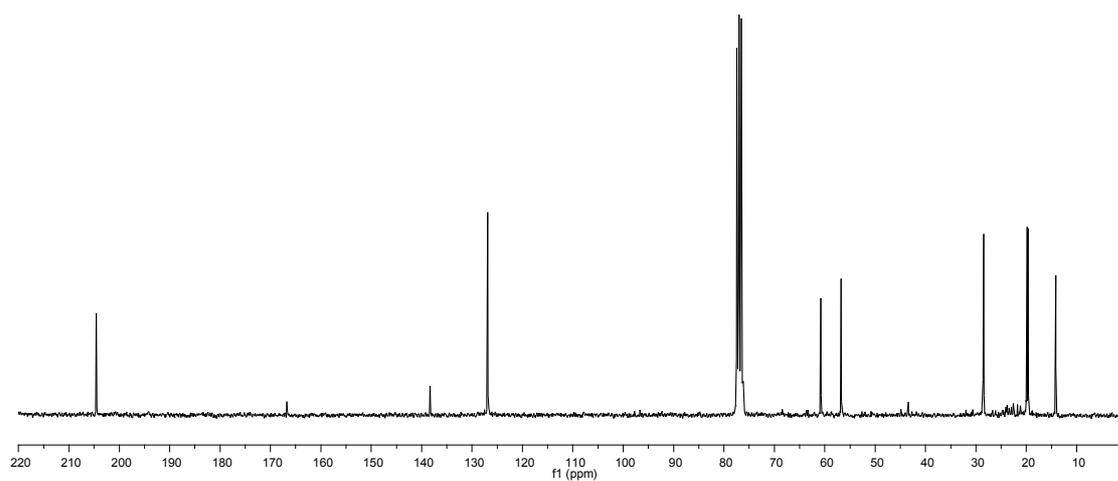
109c



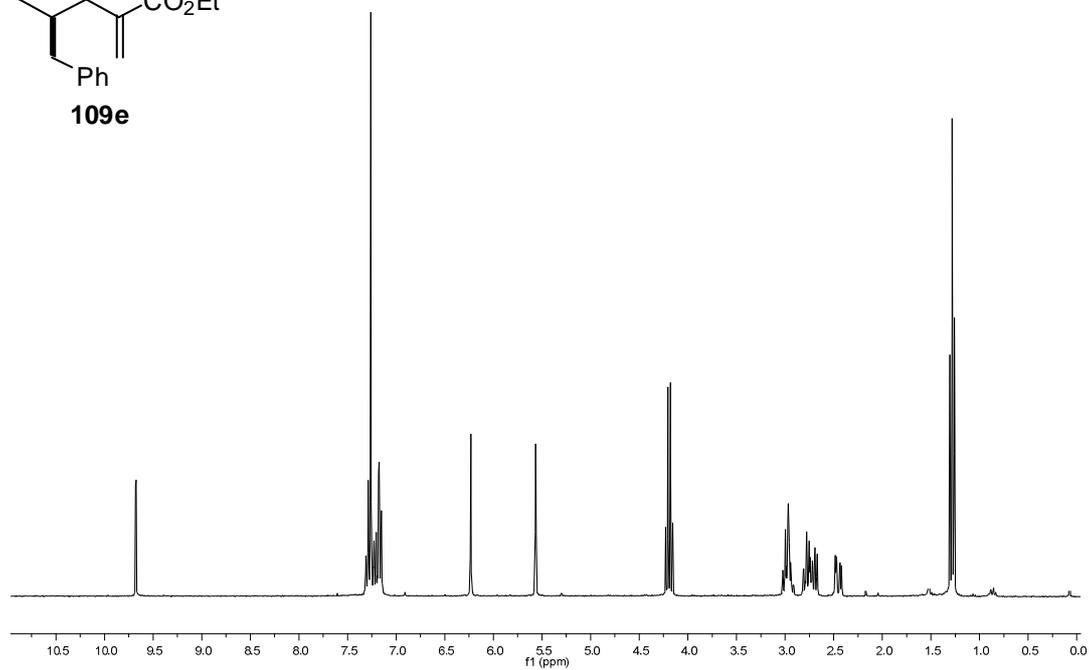
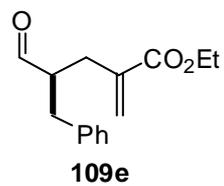
^{13}C -RMN (75 MHz)



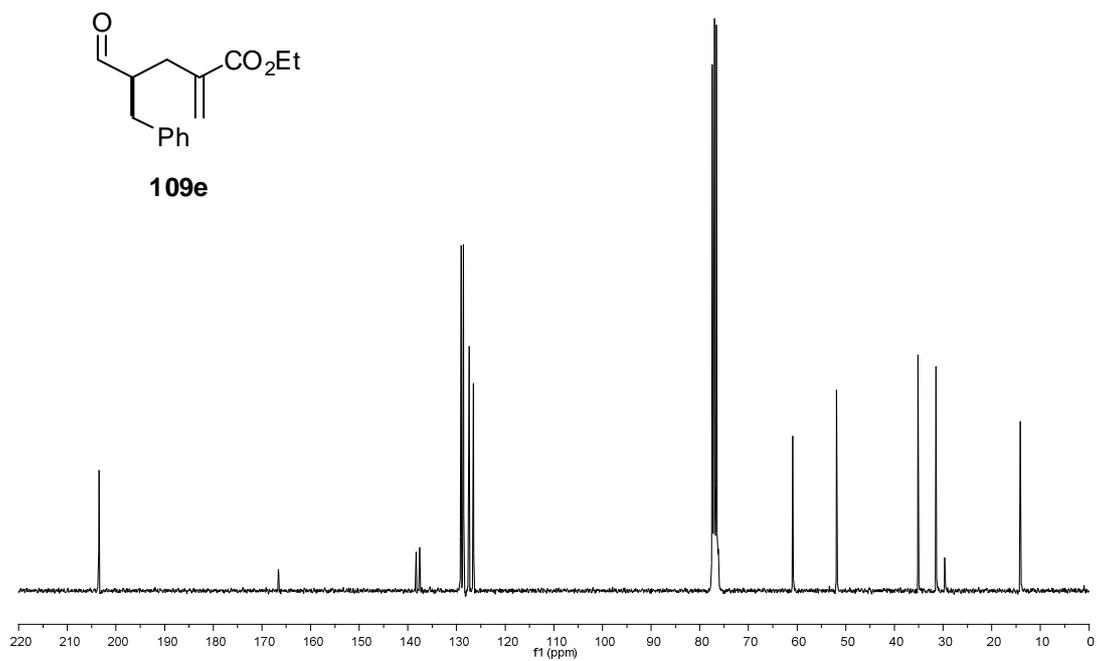
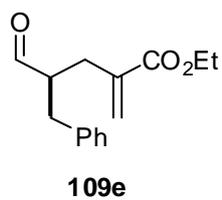
109c



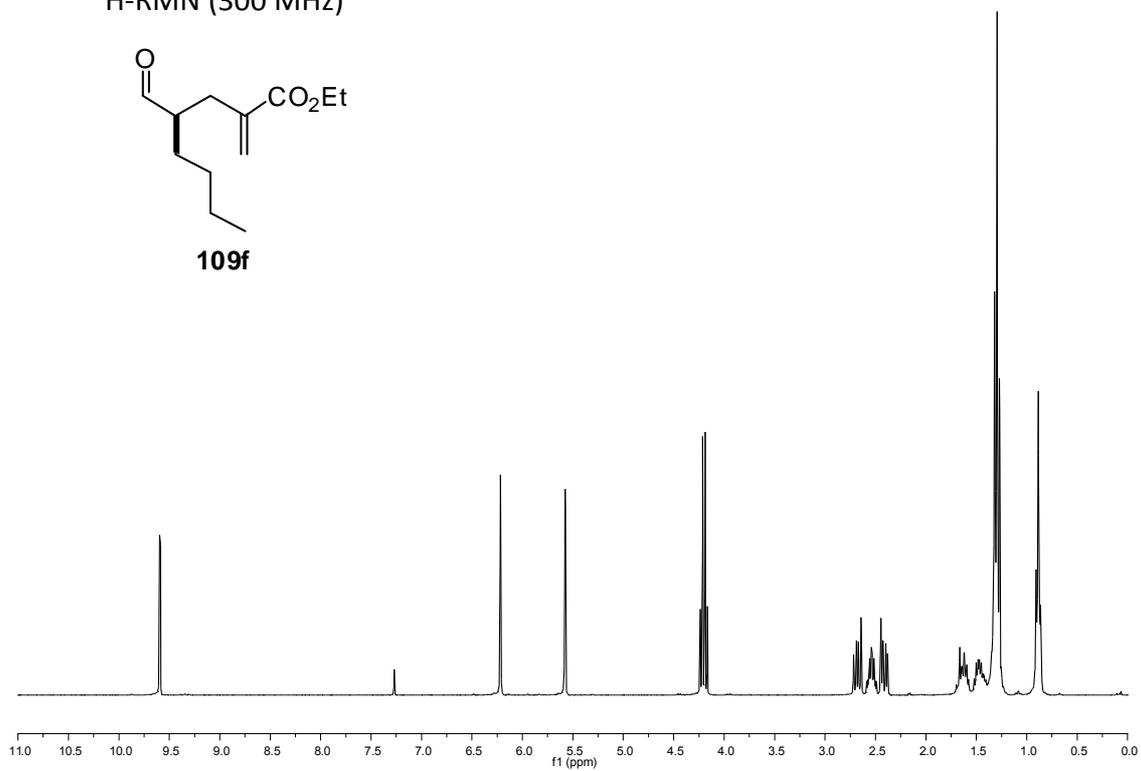
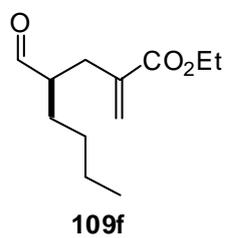
^1H -RMN (300 MHz)



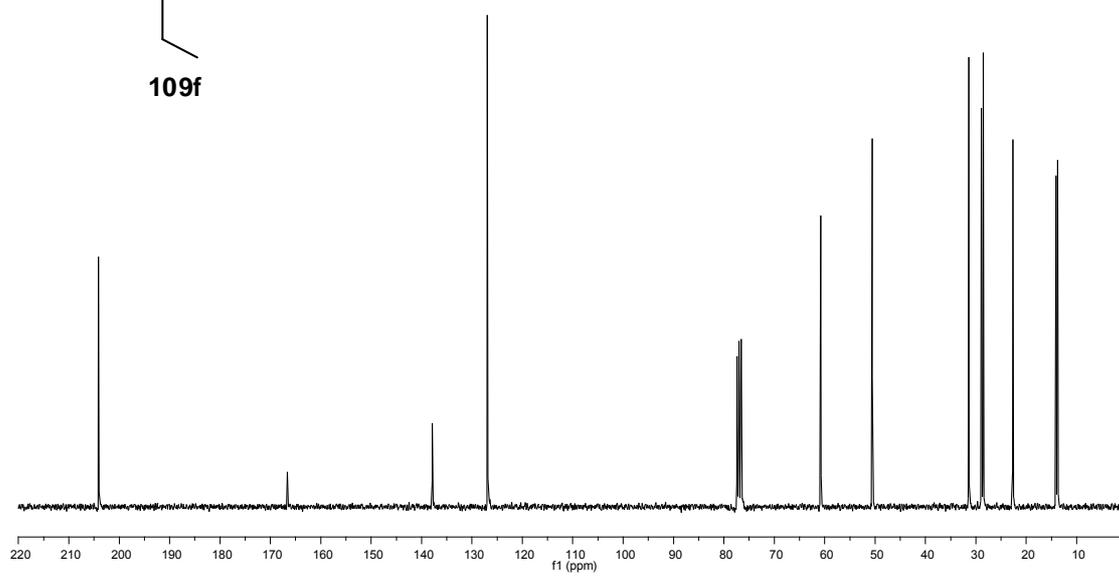
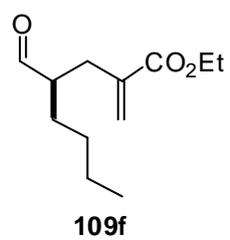
^{13}C -RMN (75 MHz)



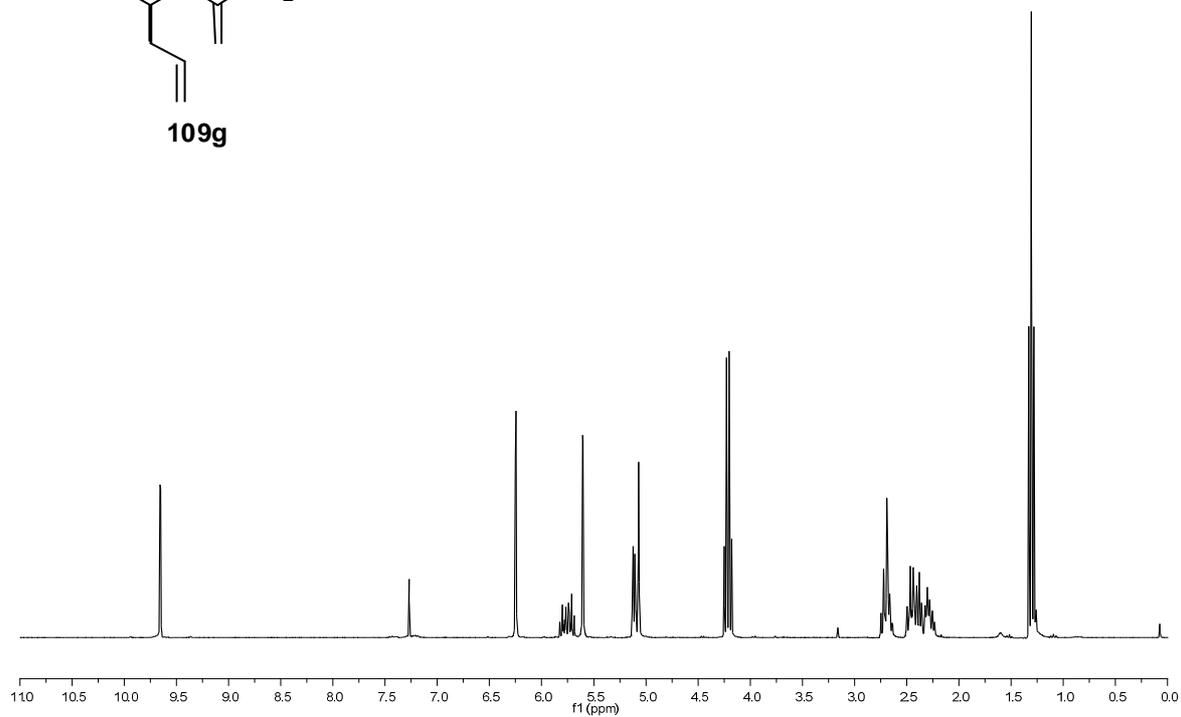
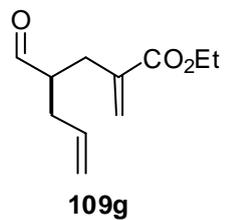
^1H -RMN (300 MHz)



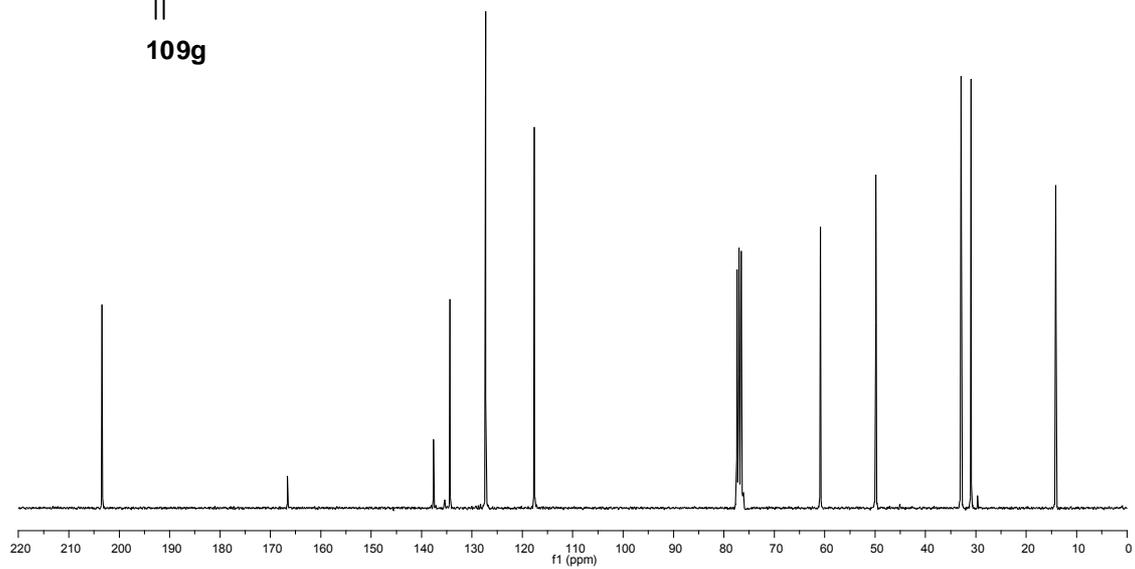
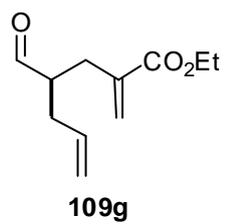
^{13}C -RMN (75 MHz)



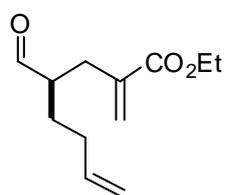
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz)



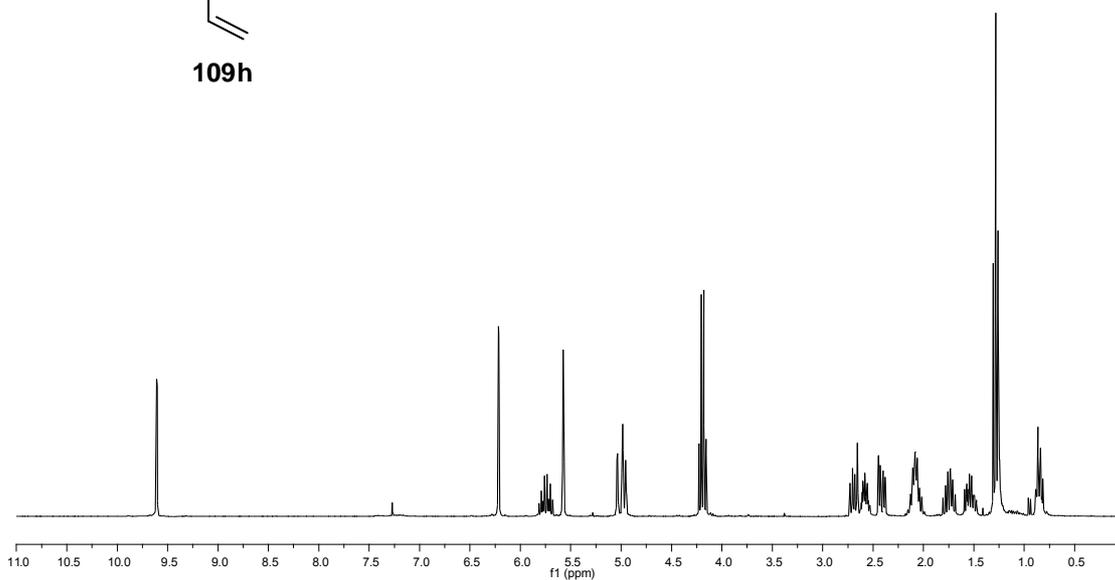
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz)



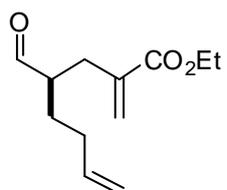
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz)



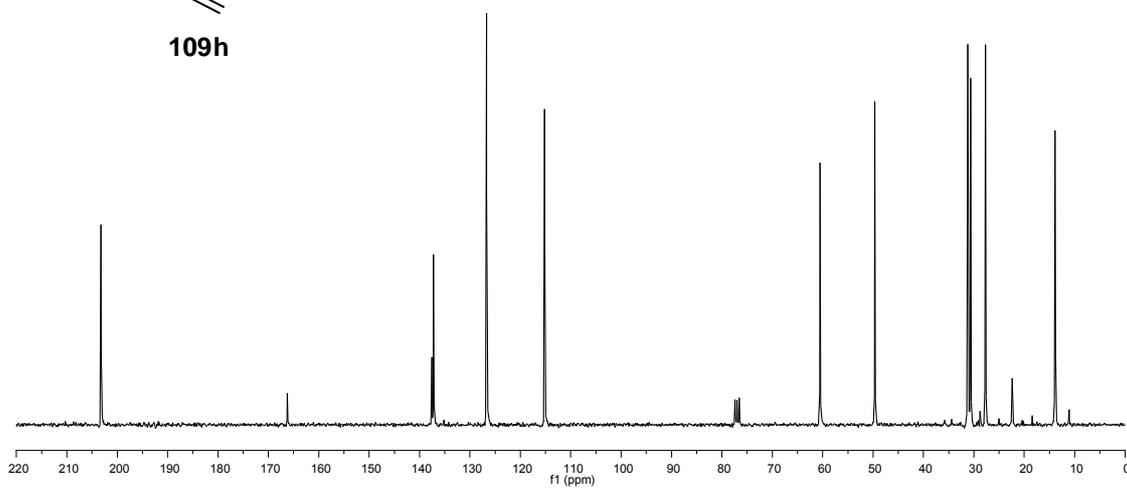
109h



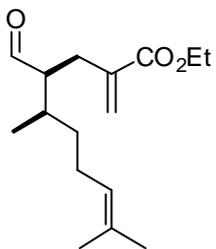
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz)



109h

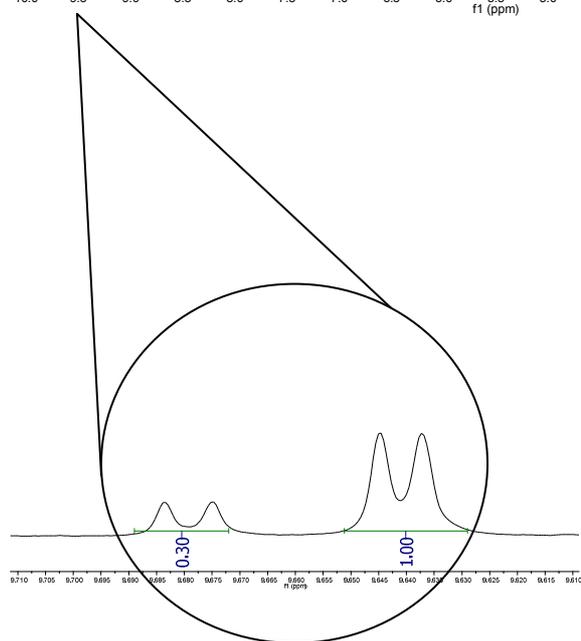
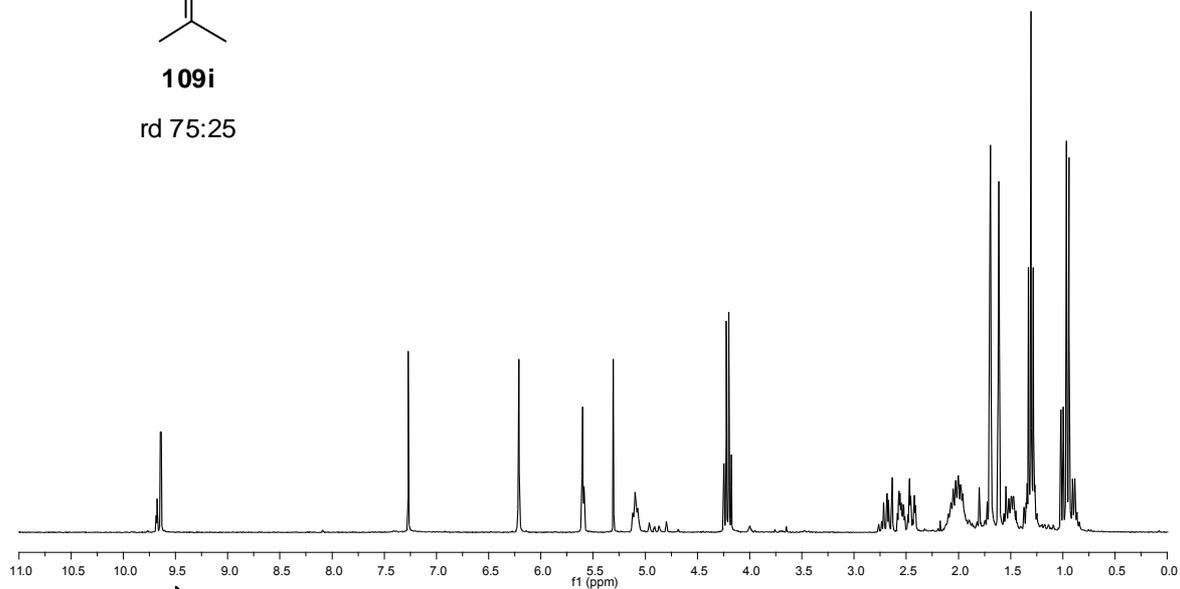


¹H-RMN (300 MHz)

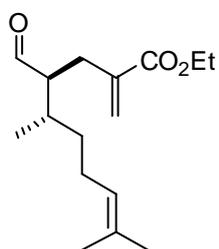


109i

rd 75:25

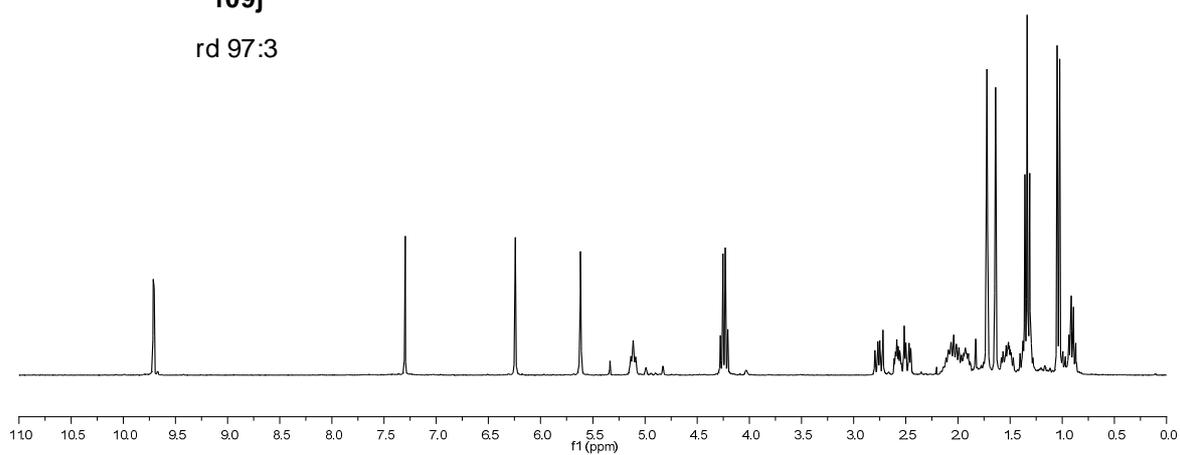


$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz)

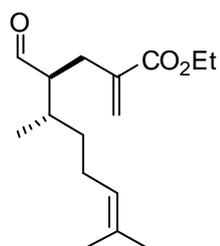


109j

rd 97:3

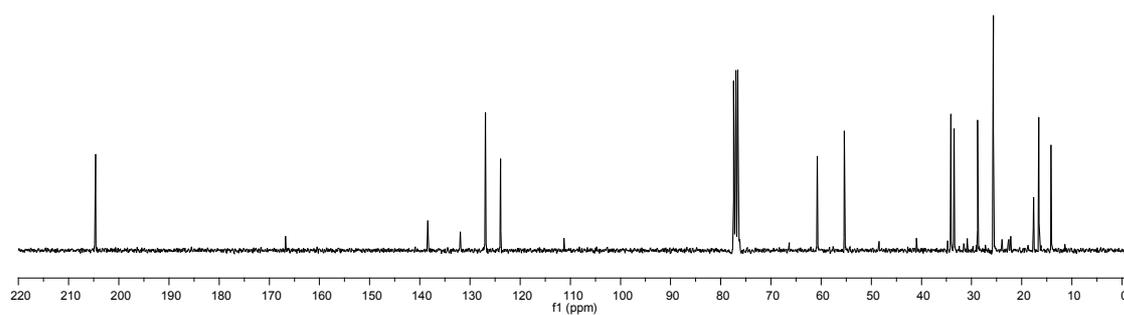


$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz)

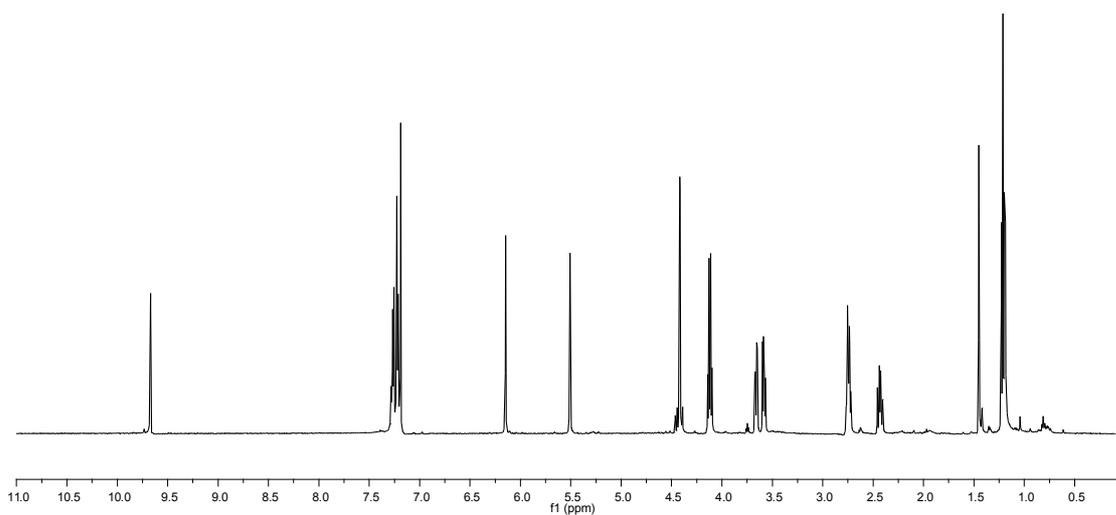
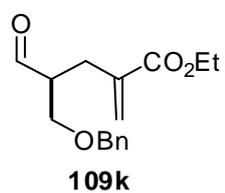


109j

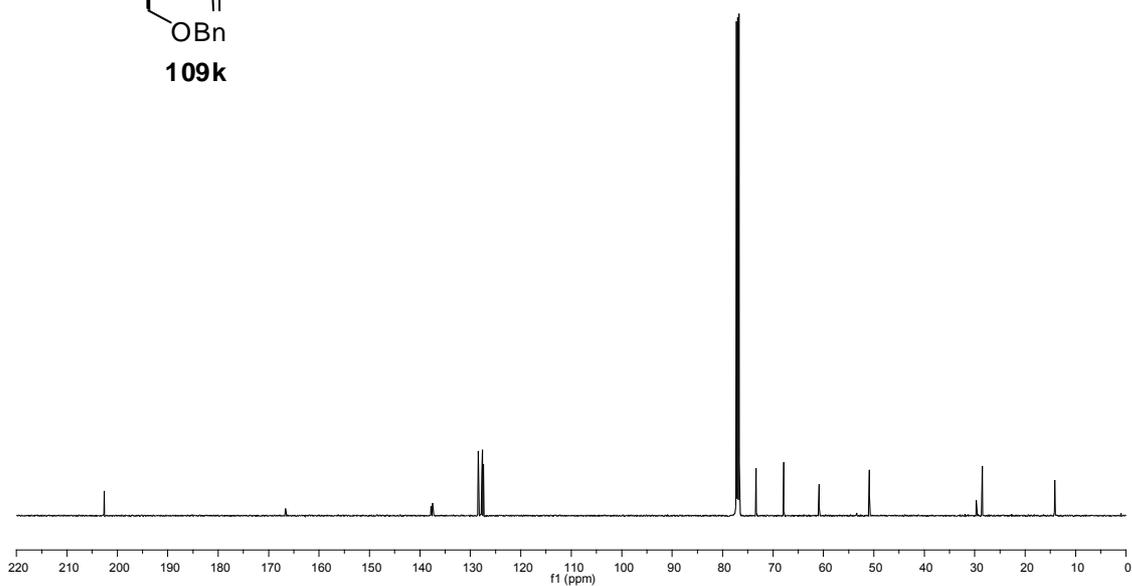
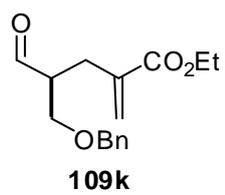
rd 97:3



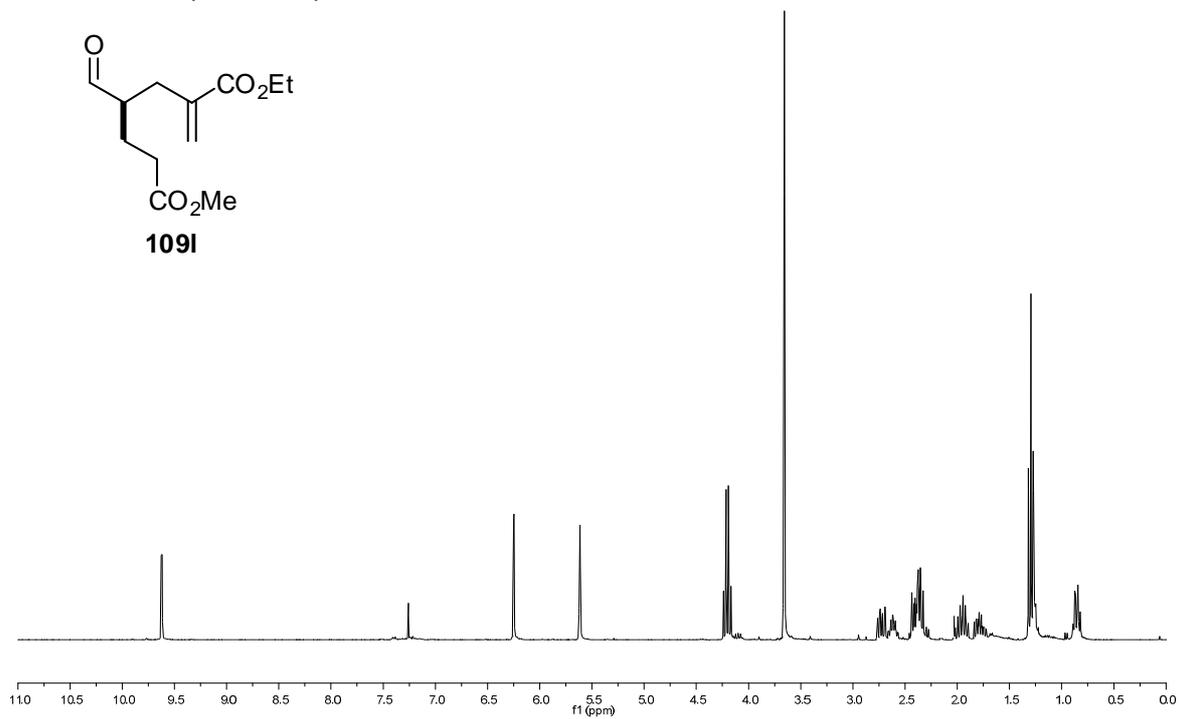
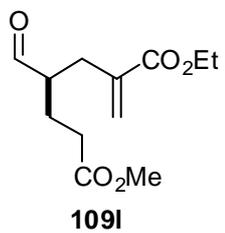
^1H -RMN (300 MHz)



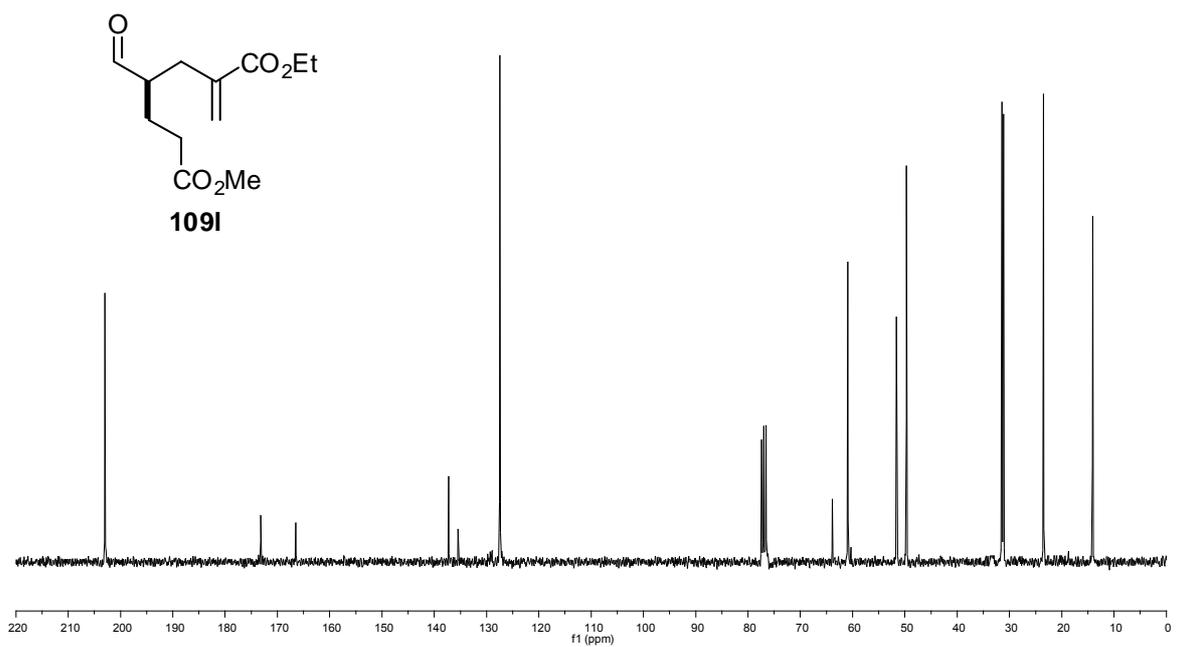
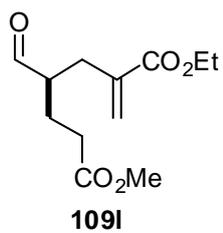
^{13}C -RMN (75 MHz)



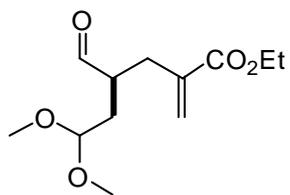
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz)



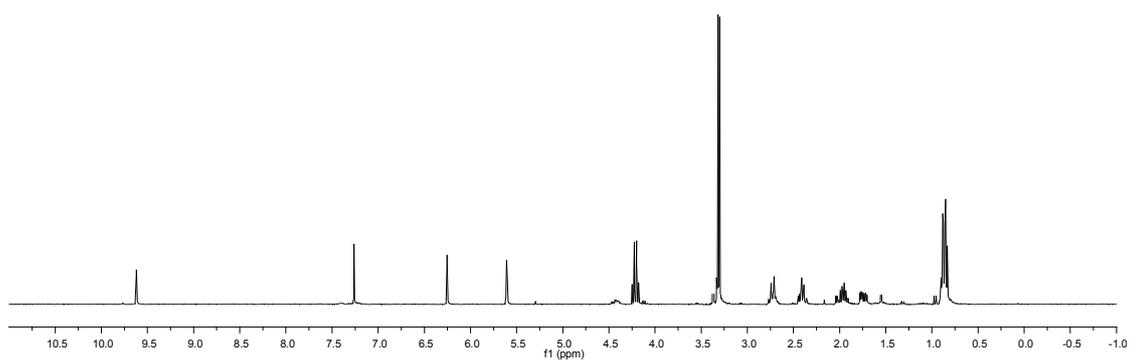
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz)



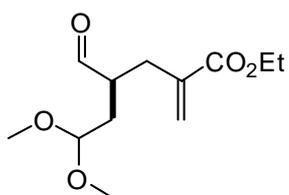
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz)



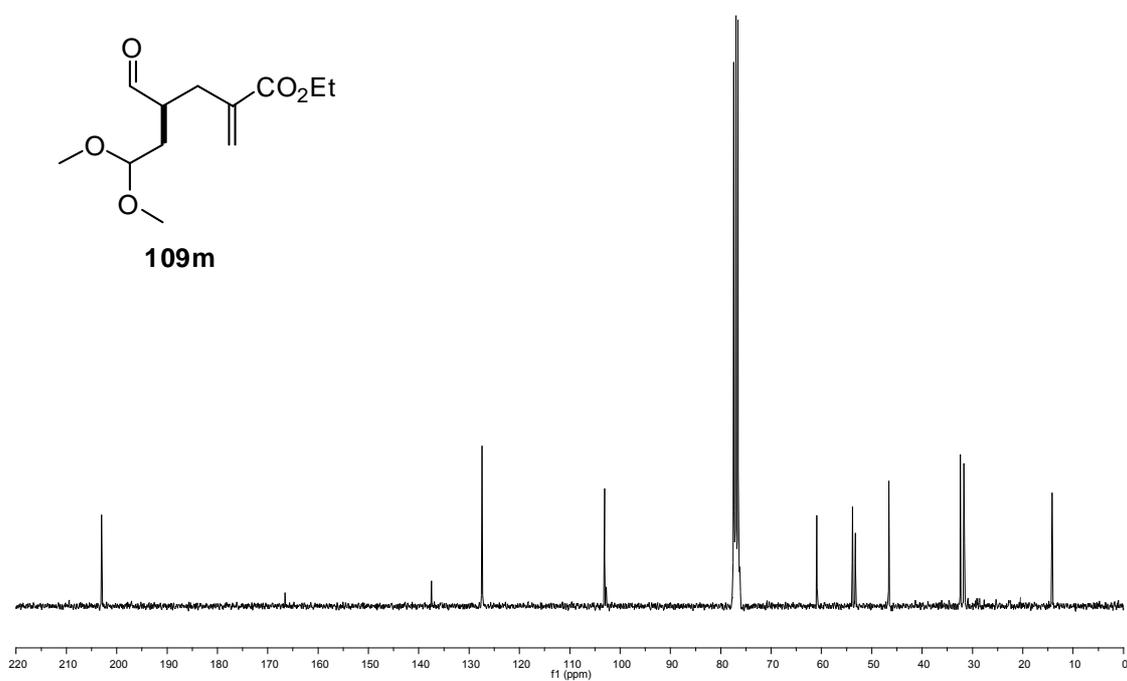
109m



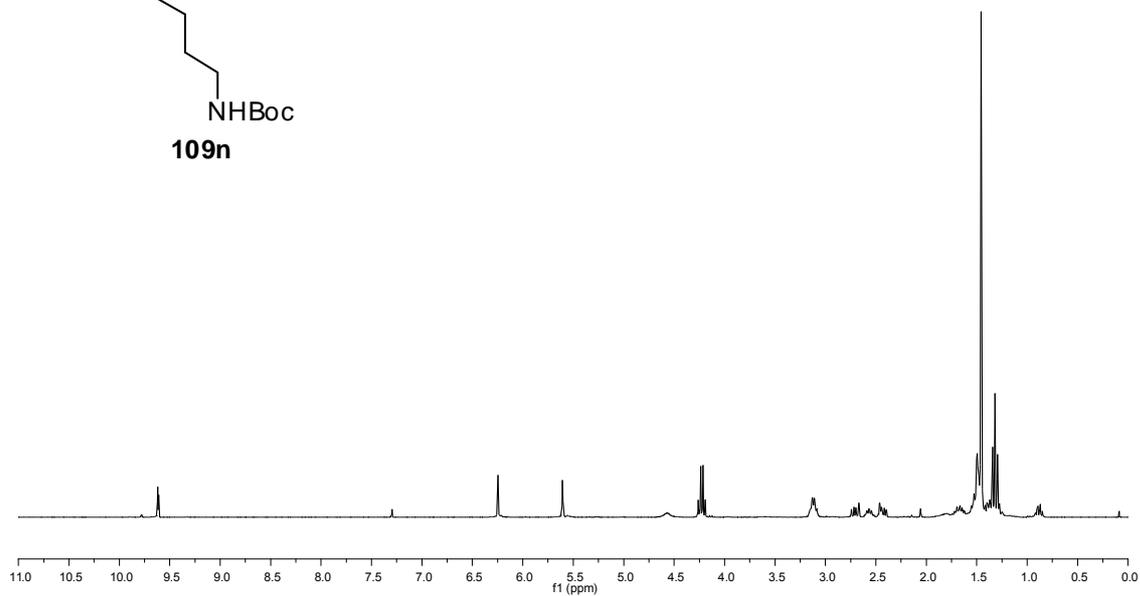
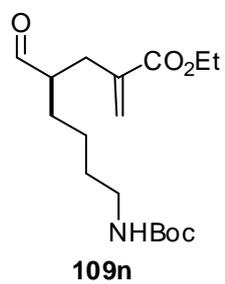
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz)



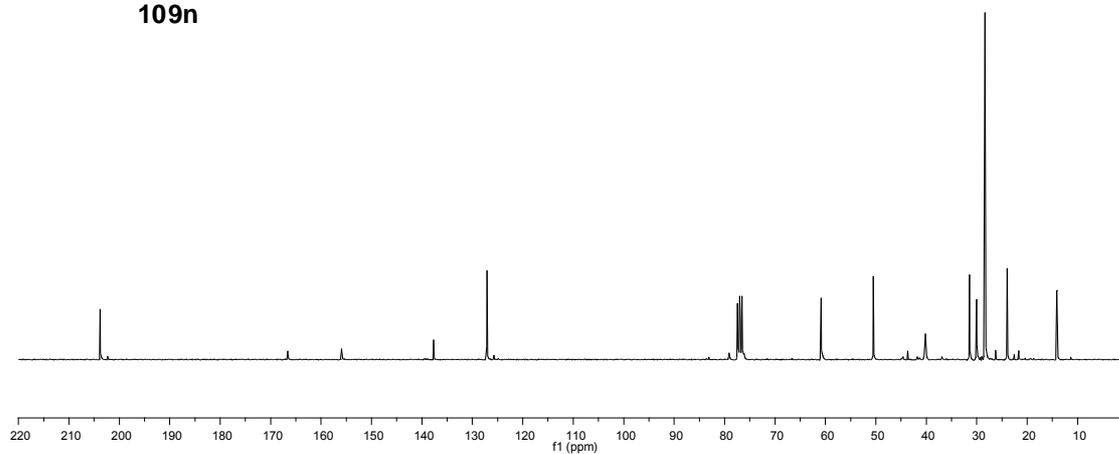
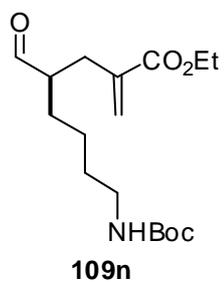
109m



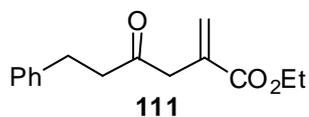
^1H -RMN (300 MHz)



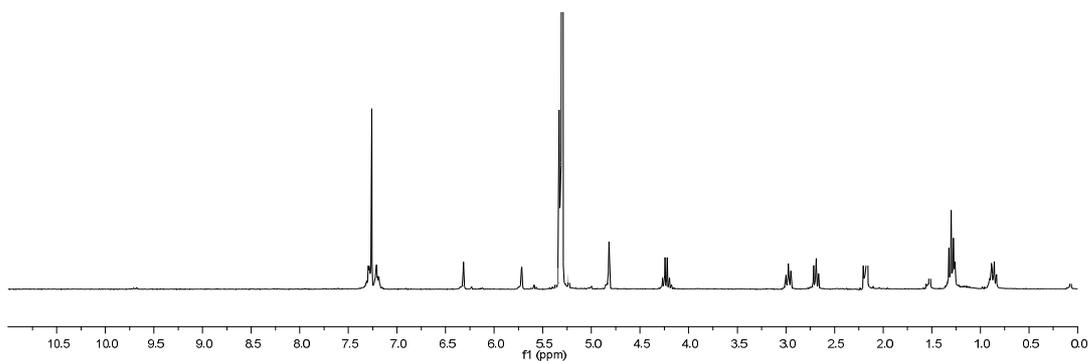
^{13}C -RMN (75 MHz)



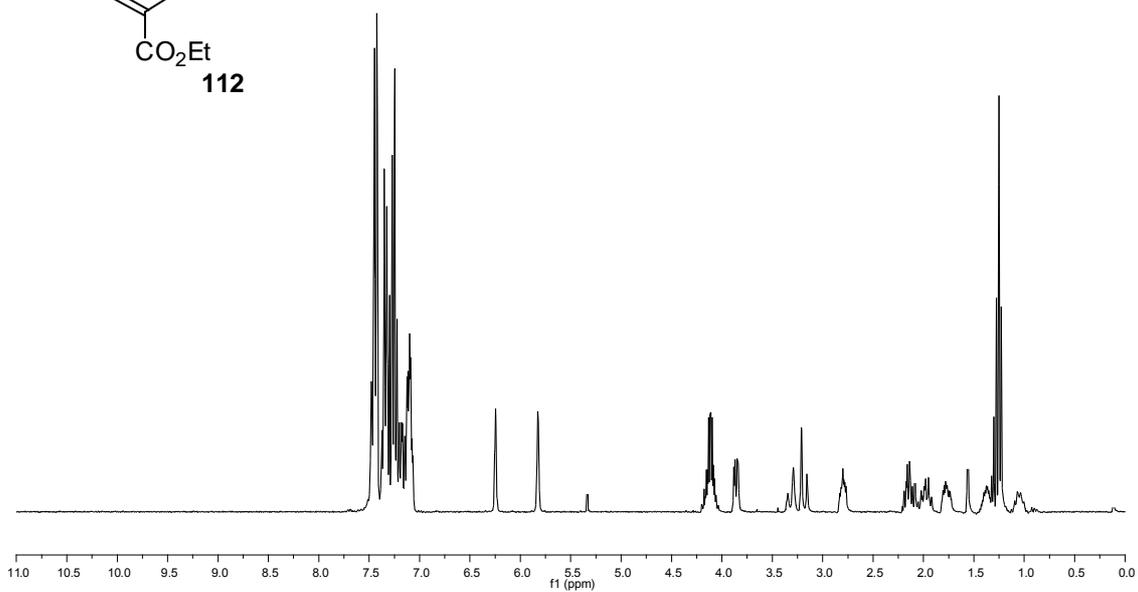
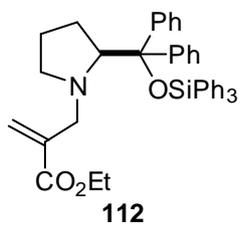
¹H-RMN (300 MHz)



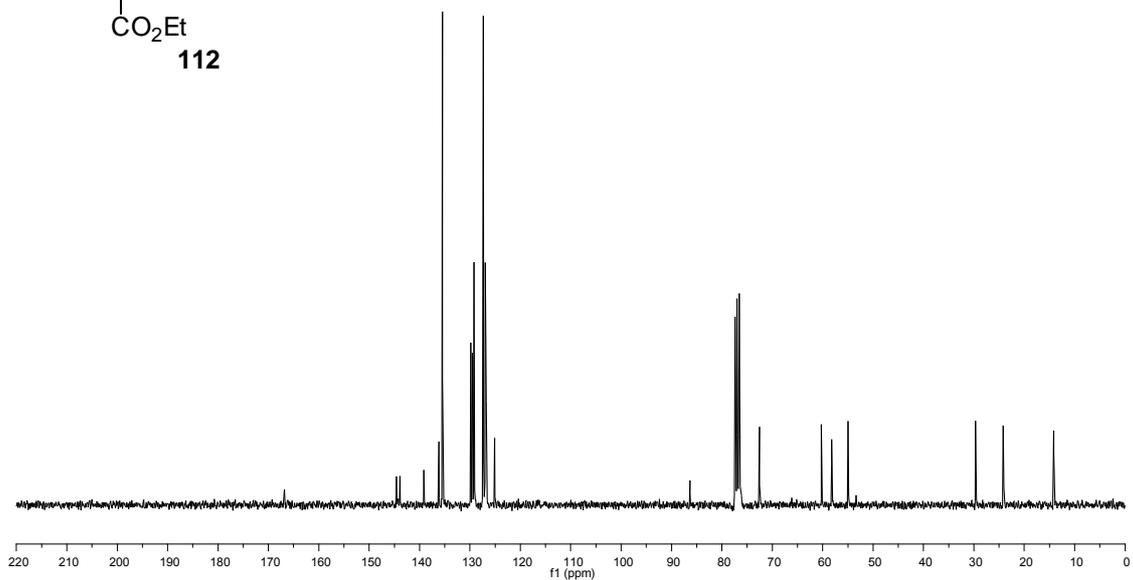
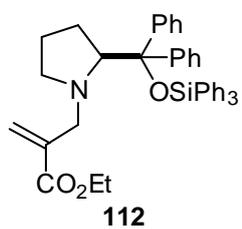
Aducto de Stetter
(impureza)



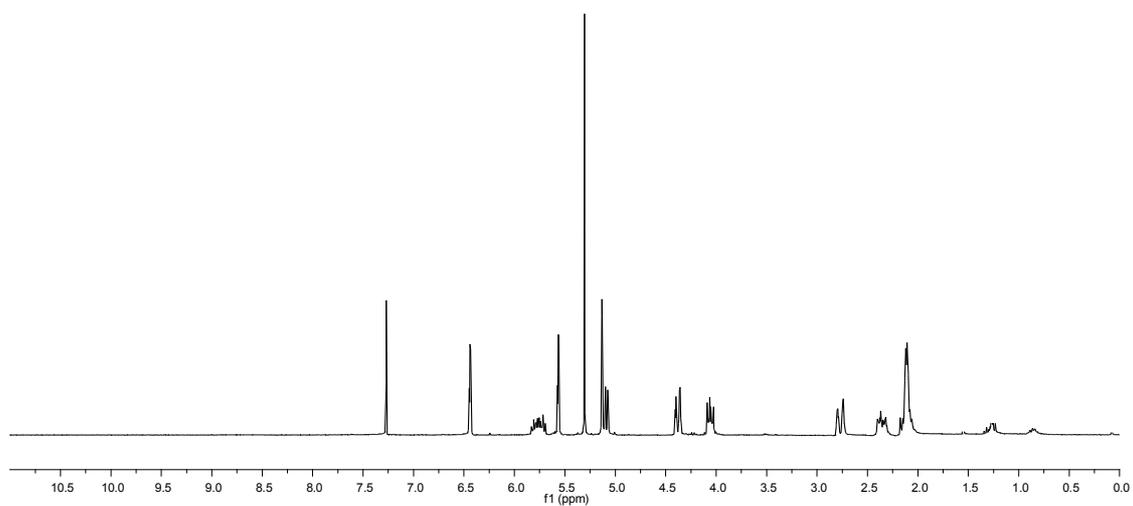
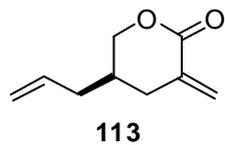
¹H-RMN (300 MHz)

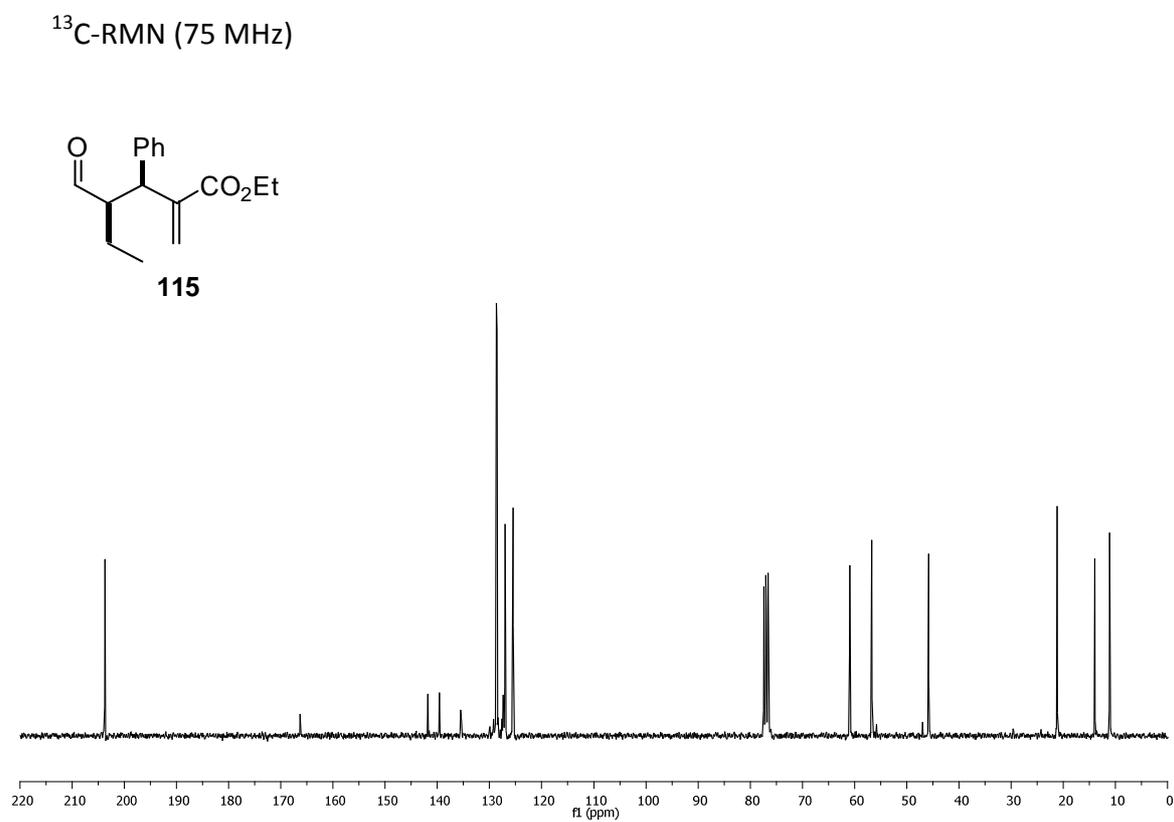
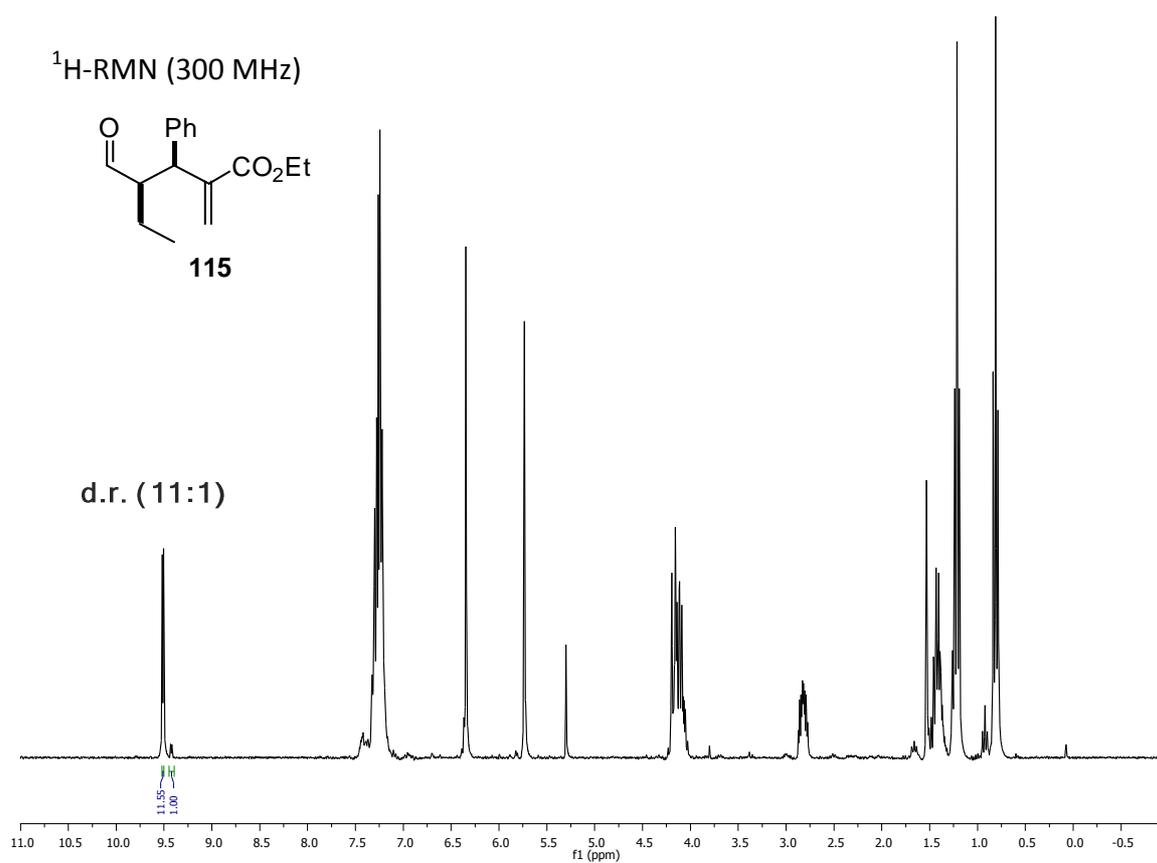


^{13}C -RMN (75 MHz)

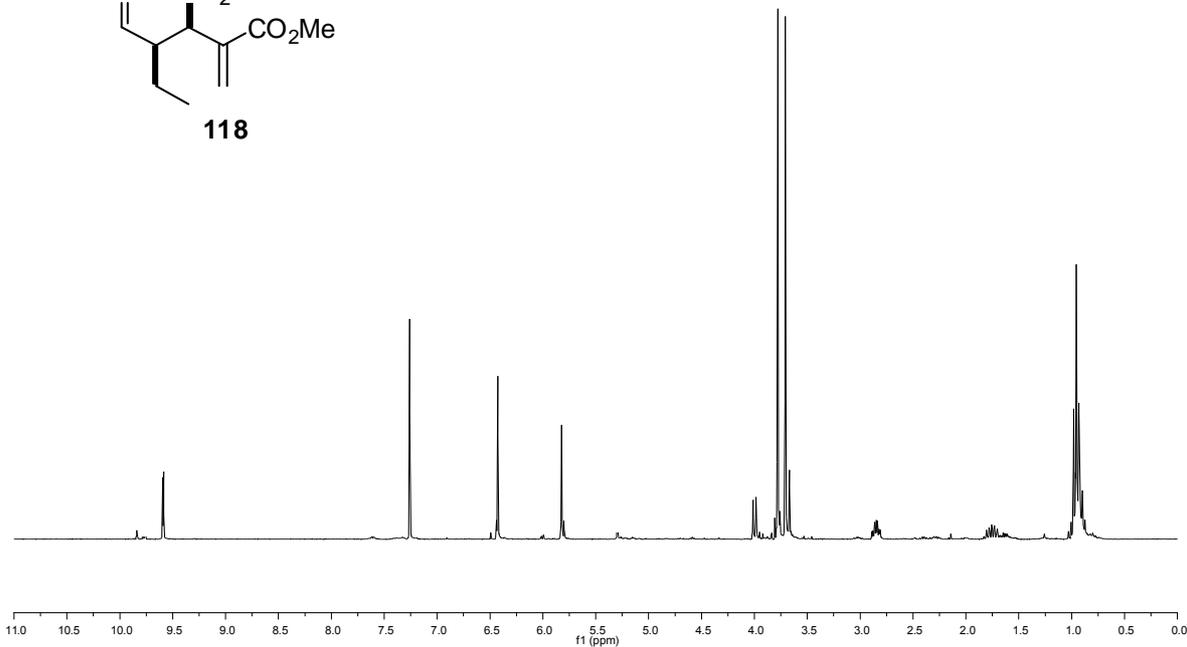
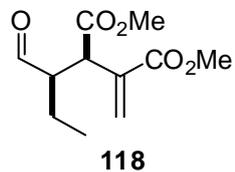


^1H -RMN (300 MHz)

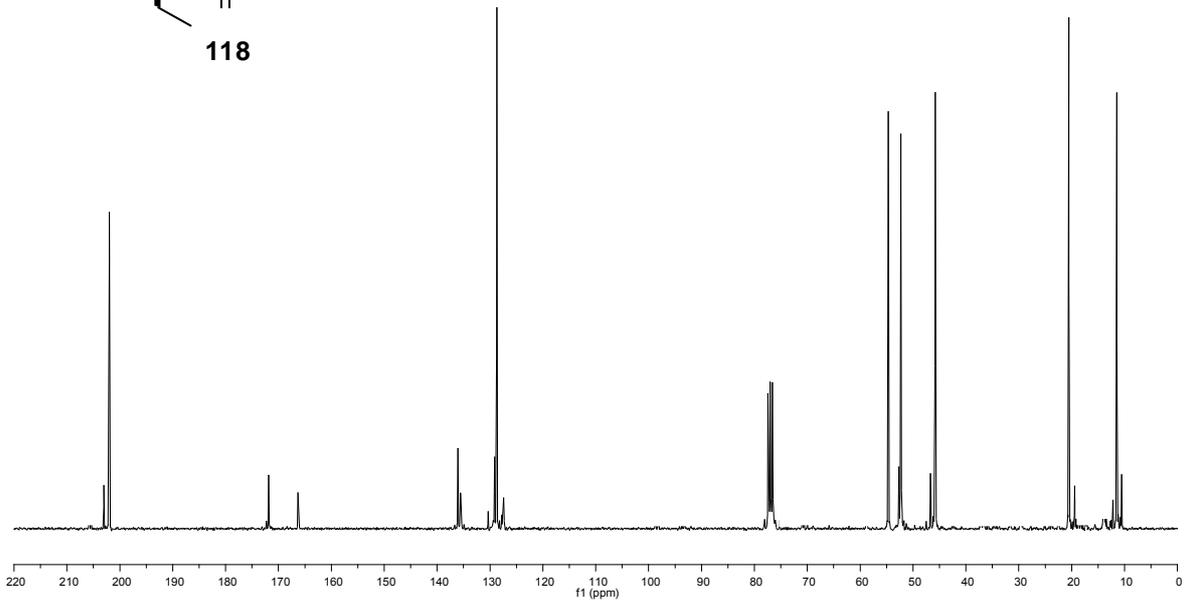
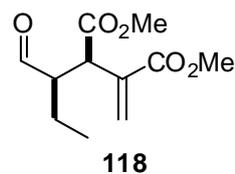




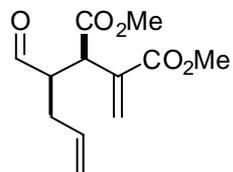
^1H -RMN (300 MHz)



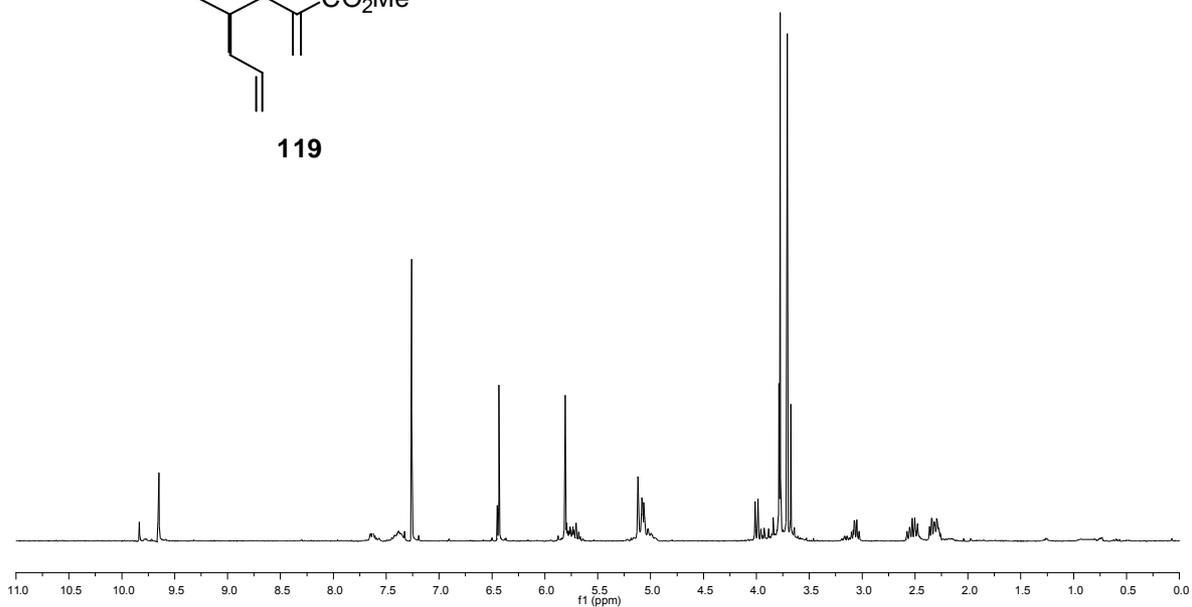
^{13}C -RMN (75 MHz)



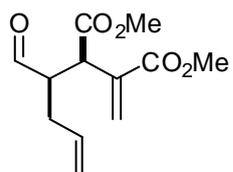
^1H -RMN (300 MHz)



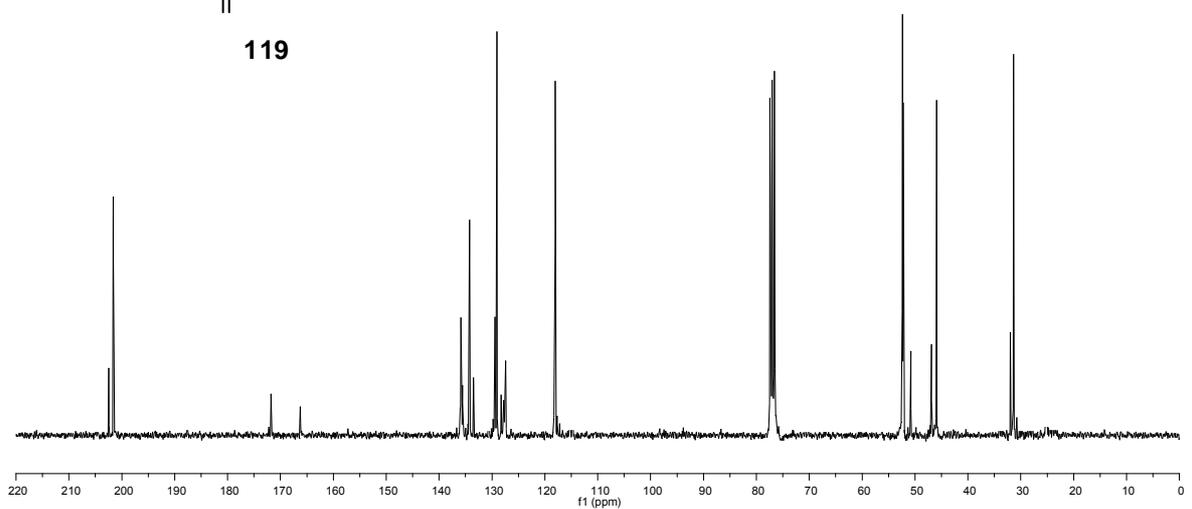
119



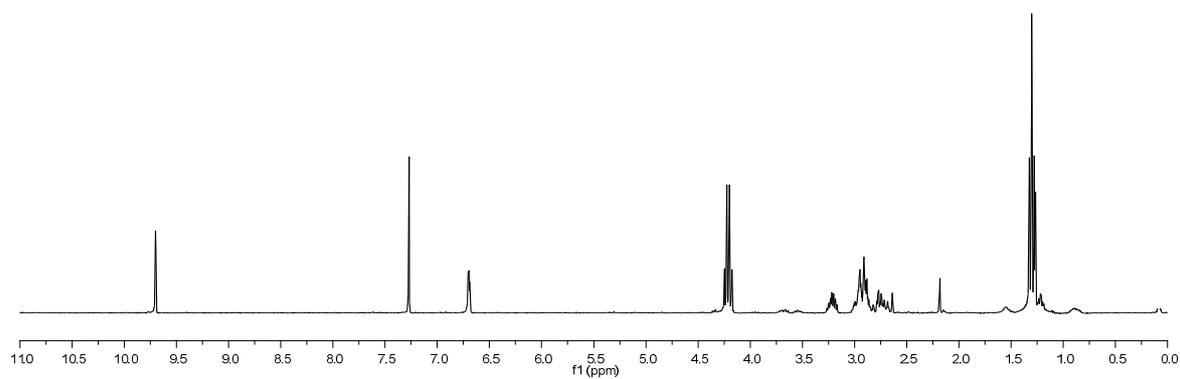
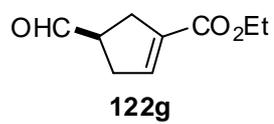
^{13}C -RMN (75 MHz)



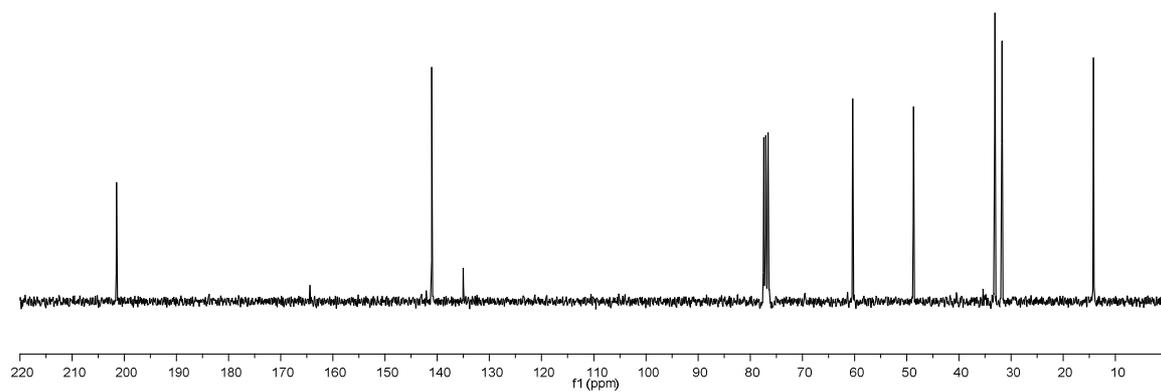
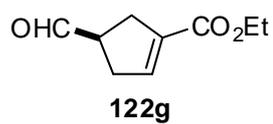
119



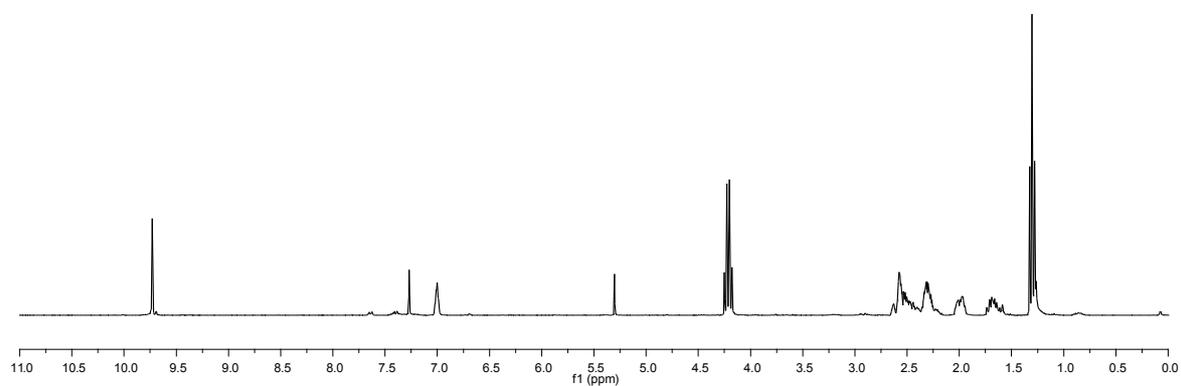
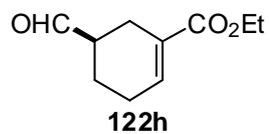
^1H -RMN (300 MHz)



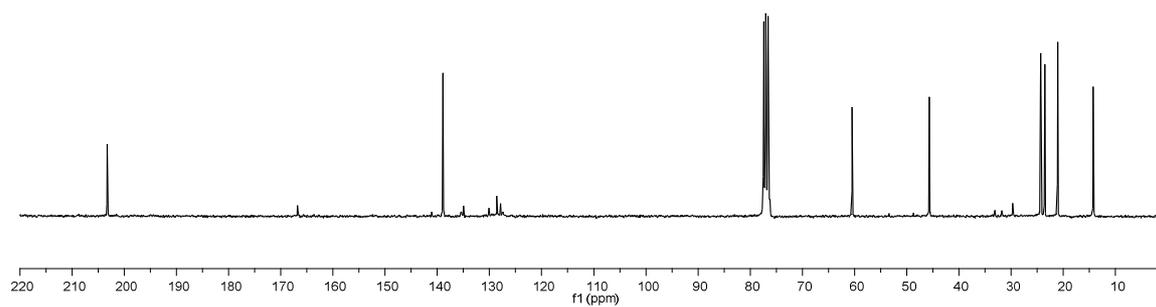
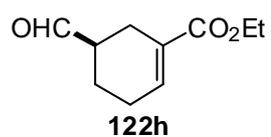
^{13}C -RMN (75 MHz)



$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz)

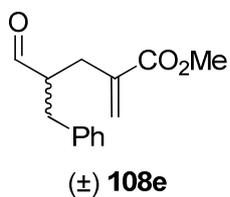


$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz)

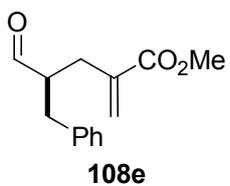
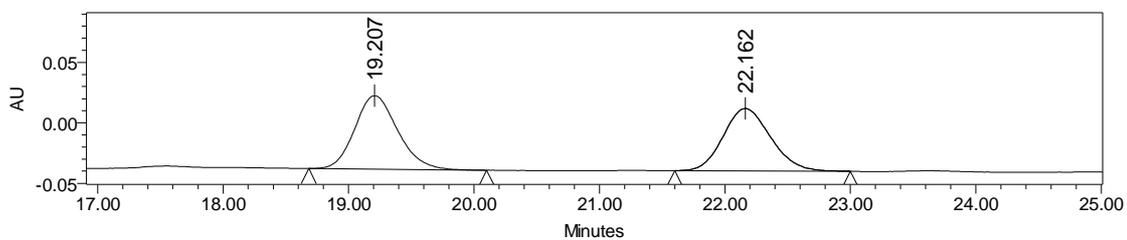


5.4.11 Selección de cromatogramas de HPLC

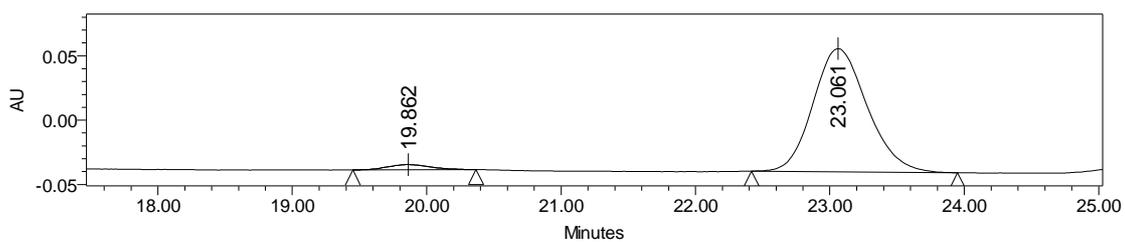
Chiralpak IC, hexano:ⁱPrOH, 85:15, 0.5mL/min, $\lambda=210$ nm



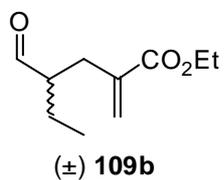
	Tiempo de retención	% Area
1	19.207	51.63
2	22.162	48.37



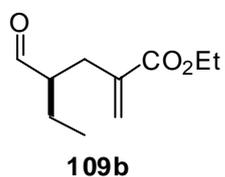
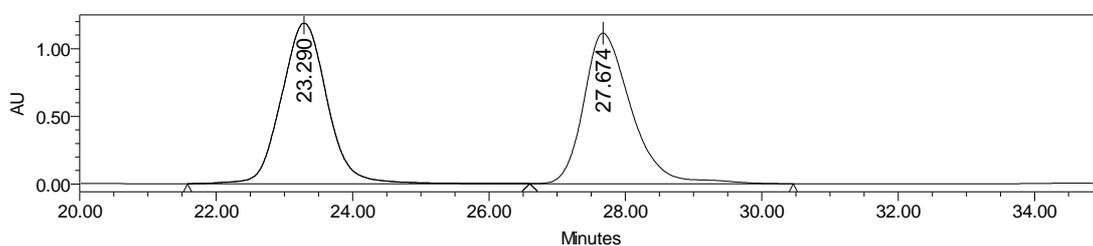
	Tiempo de retención	% Area
1	19.862	3.23
2	23.061	96.77



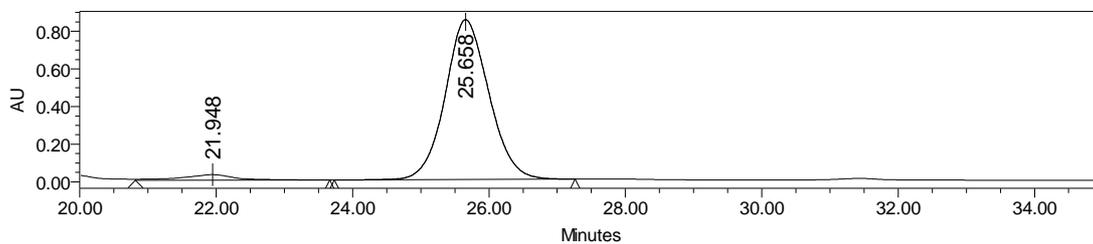
Chiralpak IC, hexano:PrOH, 95:5, 0.5mL/min, $\lambda=210$ nm



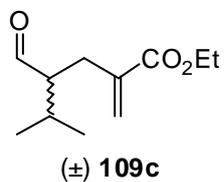
	Tiempo de retención	% Area
1	23.290	50.68
2	27.674	49.32



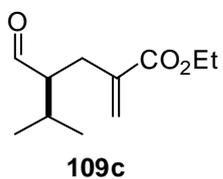
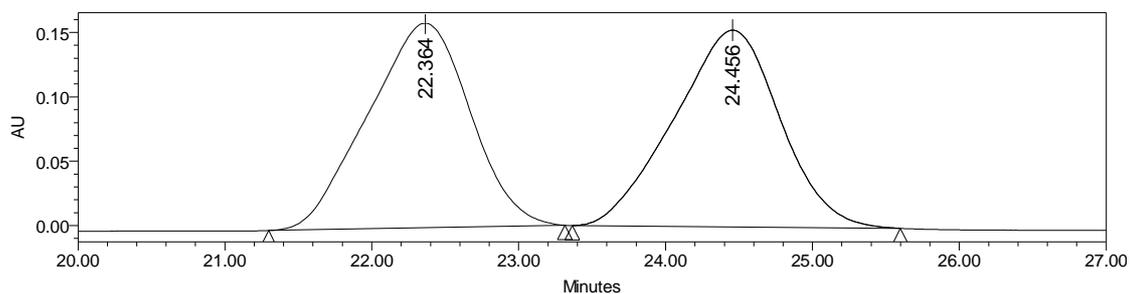
	Tiempo de retención	% Area
1	21.948	4.28
2	25.658	95.72



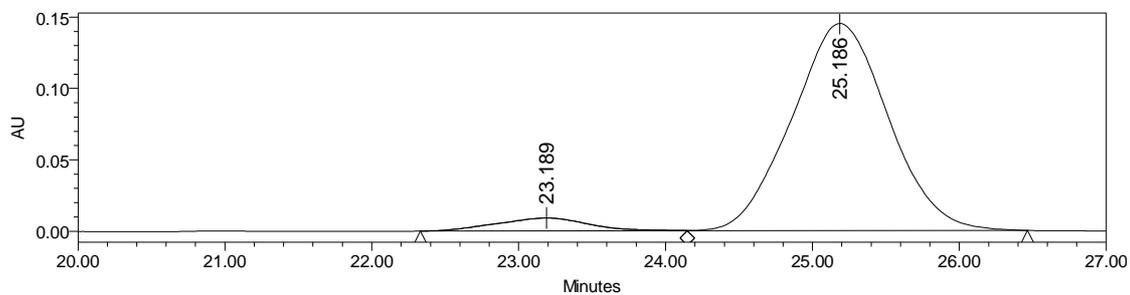
Chiralpak IC, hexano:PrOH, 95:5, 0.5mL/min, $\lambda=210$ nm



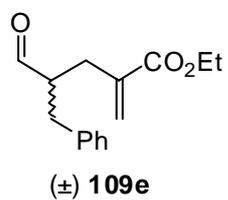
	Tiempo de retención	% Area
1	22.364	49.96
2	24.456	50.04



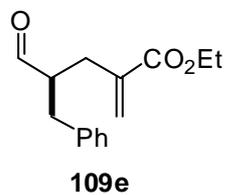
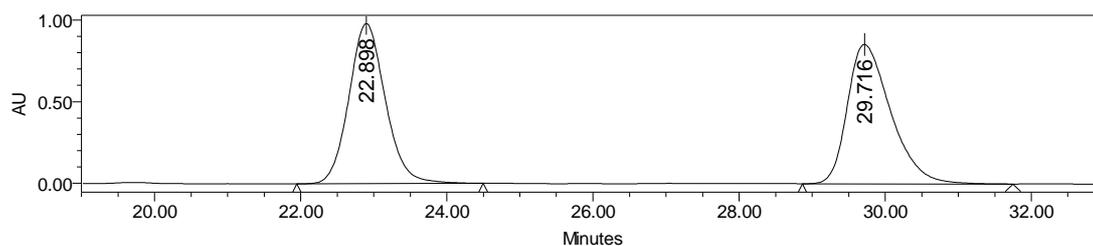
	Tiempo de retención	% Area
1	23.189	5.70
2	25.186	94.30



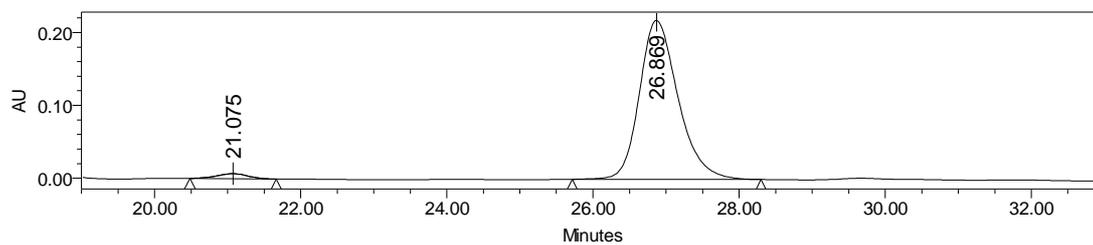
Chiralpak IC, hexano:PrOH, 90:10, 0.5mL/min, $\lambda=210$ nm



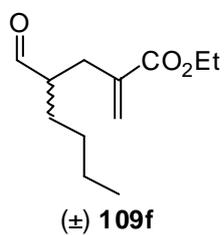
	Tiempo de retención	% Area
1	22.898	49.10
2	29.716	50.90



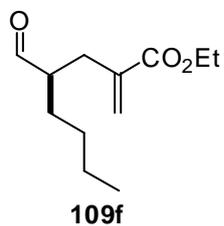
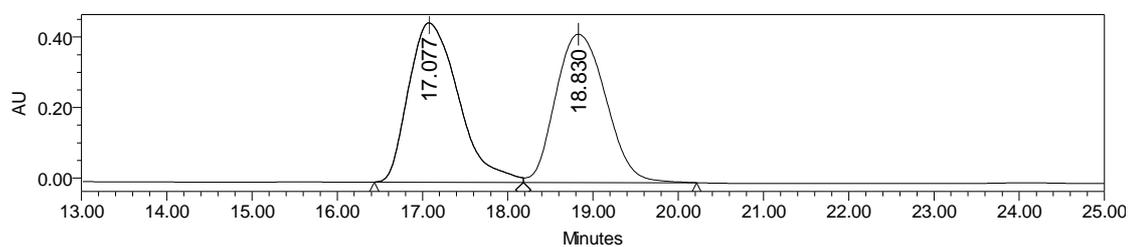
	Tiempo de retención	% Area
1	21.070	3.47
2	26.869	96.53



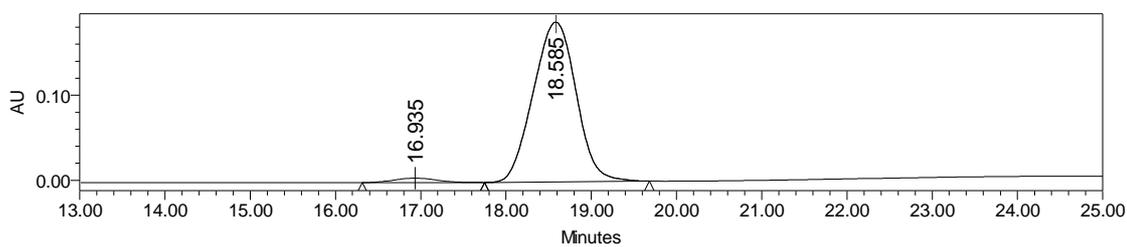
Chiralpak IC, hexano:PrOH, 90:10, 0.5mL/min, $\lambda=216$ nm



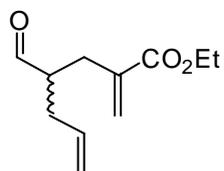
	Tiempo de retención	% Area
1	17.077	51.58
2	18.830	48.42



	Tiempo de retención	% Area
1	16.935	2.65
2	18.585	97.35

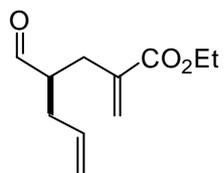
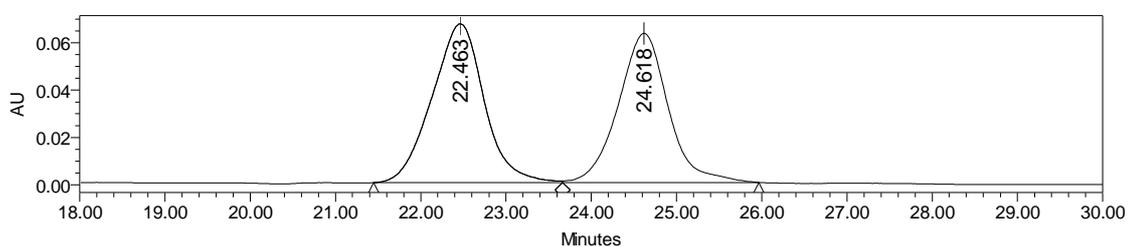


Chiralpak IC, hexano:PrOH, 95:5, 0.5mL/min, $\lambda=212$ nm



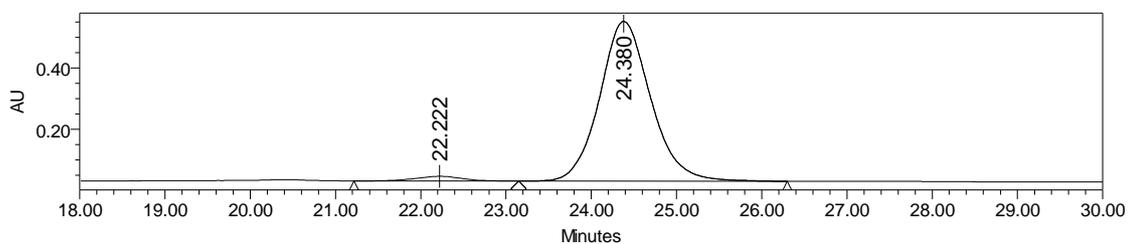
(±) 109g

	Tiempo de retención	% Area
1	22.463	52.72
2	24.618	47.28

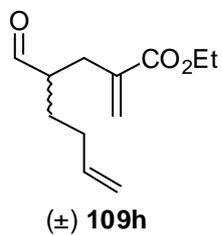


109g

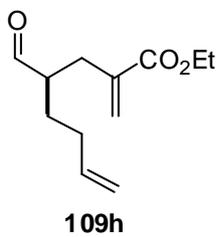
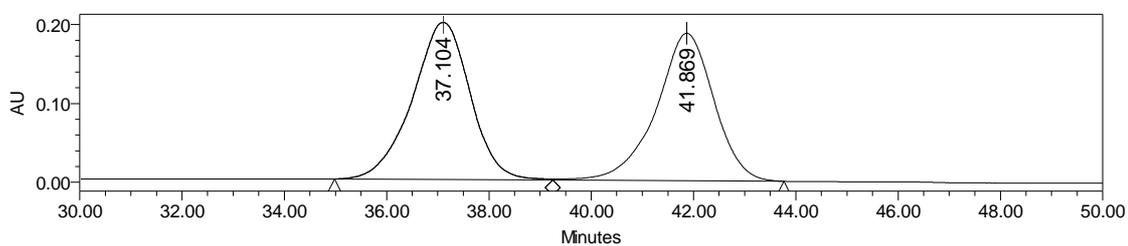
	Tiempo de retención	% Area
1	22.222	2.68
2	24.380	97.32



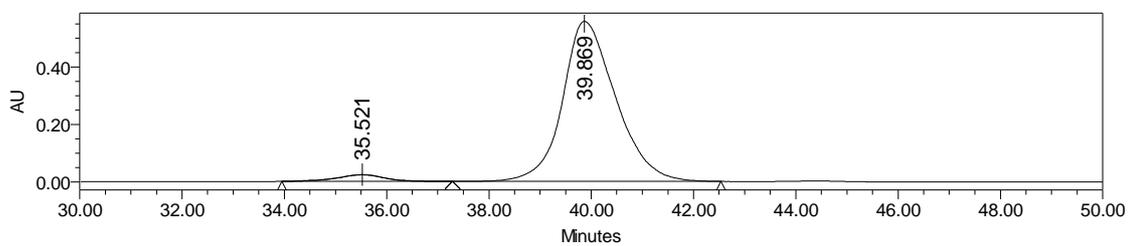
Chiralpak IC, hexano:ⁱPrOH, 99:1, 0.5mL/min, $\lambda=210$ nm



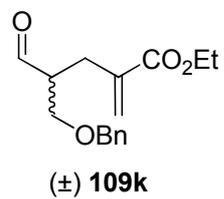
	Tiempo de retención	% Area
1	37.104	51.61
2	41.869	48.39



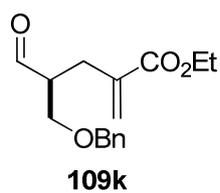
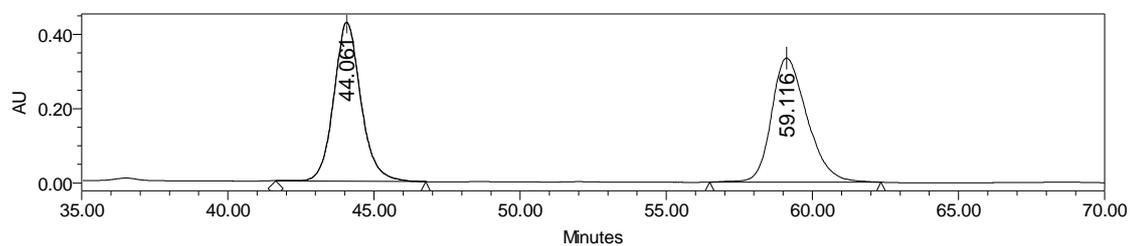
	Tiempo de retención	% Area
1	35.521	3.60
2	39.869	96.40



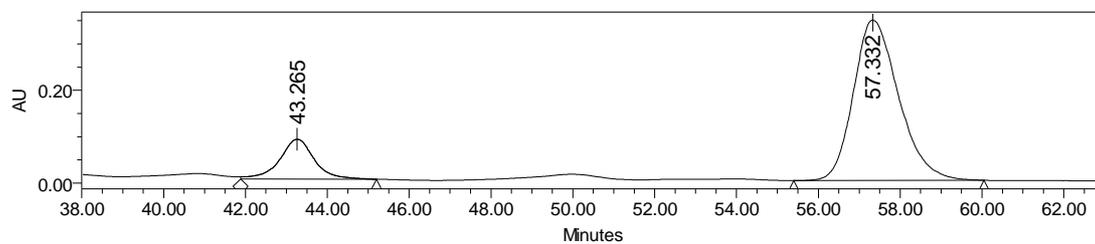
Chiralpak IC, hexano:PrOH, 95:5, 0.5mL/min, $\lambda=210$ nm



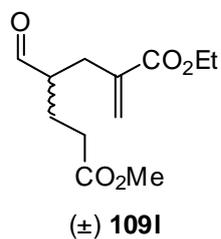
	Tiempo de retención	% Area
1	44.061	49.32
2	59.116	50.68



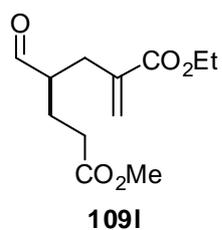
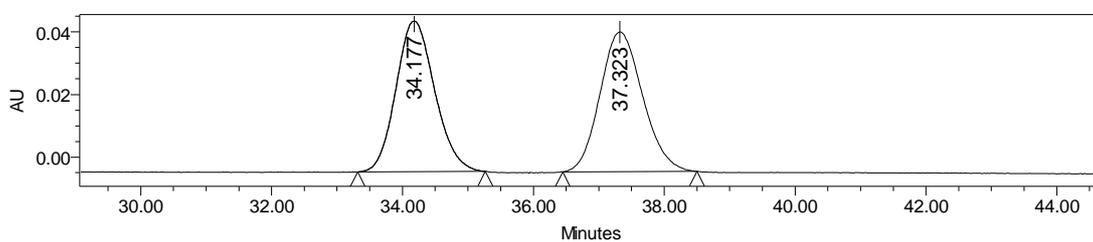
	Tiempo de retención	% Area
1	43.265	15.94
2	57.332	84.06



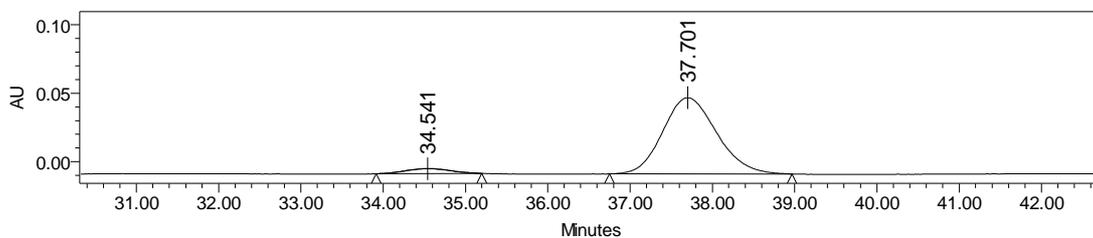
Chiralpak IC, hexano:PrOH, 80:20, 0.5mL/min, $\lambda=210$ nm



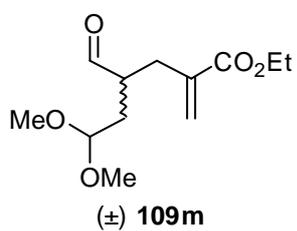
	Tiempo de retención	% Area
1	34.177	49.50
2	37.323	50.50



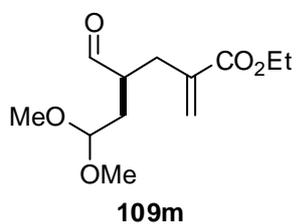
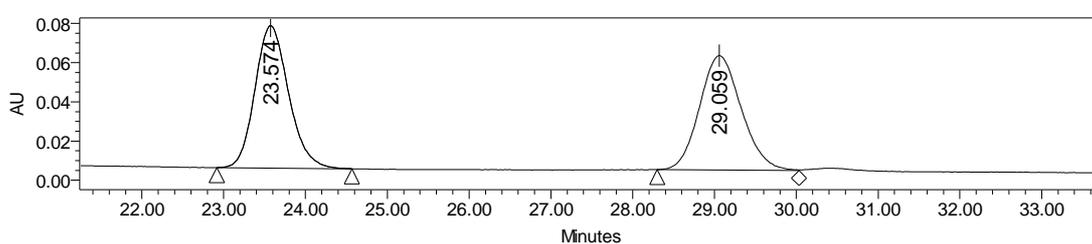
	Tiempo de retención	% Area
1	34.541	5.09
2	37.701	94.91



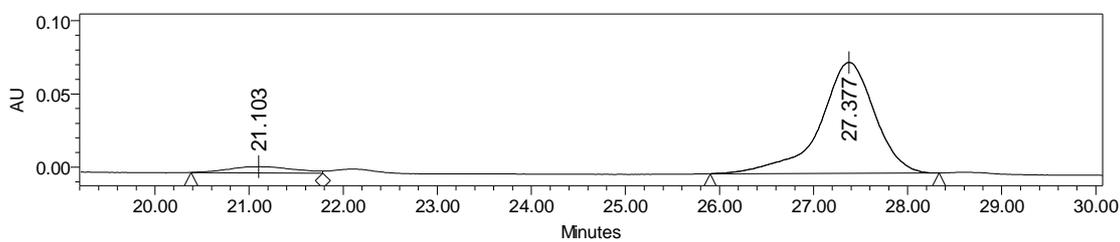
Chiralpak IC, hexano:PrOH, 80:20, 0.5mL/min, $\lambda=210$ nm



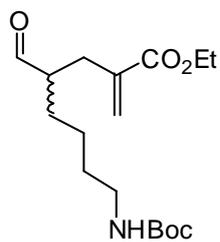
	Tiempo de retención	% Area
1	23.574	50.03
2	29.059	49.97



	Tiempo de retención	% Area
1	27.377	93.68
2	21.103	6.32

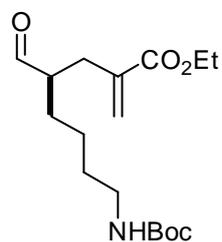
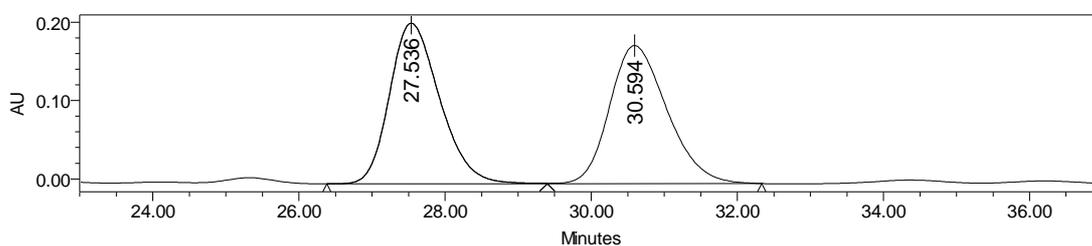


Chiralpak IC, hexano:PrOH, 70:30, 0.5mL/min, $\lambda=210$ nm



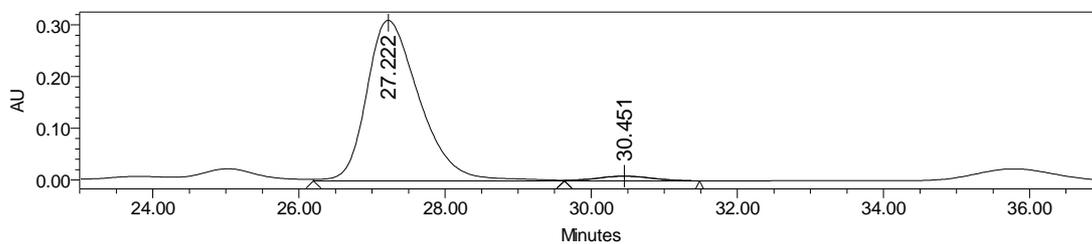
(±) **109n**

	Tiempo de retención	% Area
1	27.536	50.39
2	30.594	49.61

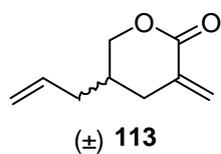


109n

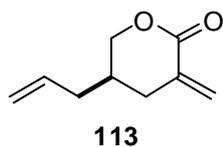
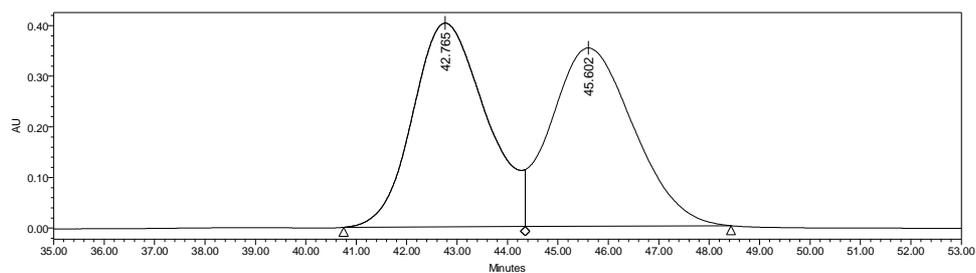
	Tiempo de retención	% Area
1	27.222	96.97
2	30.451	3.03



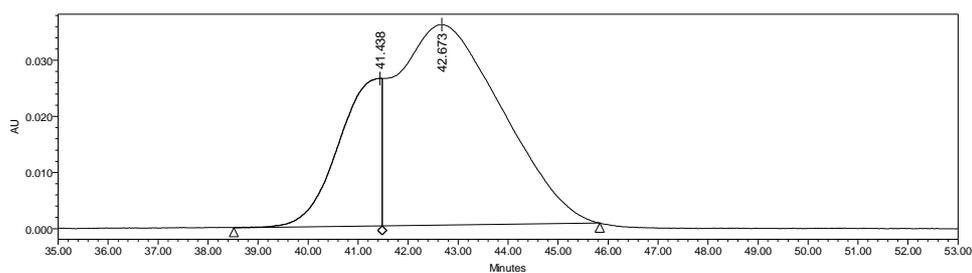
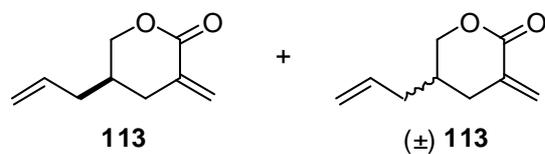
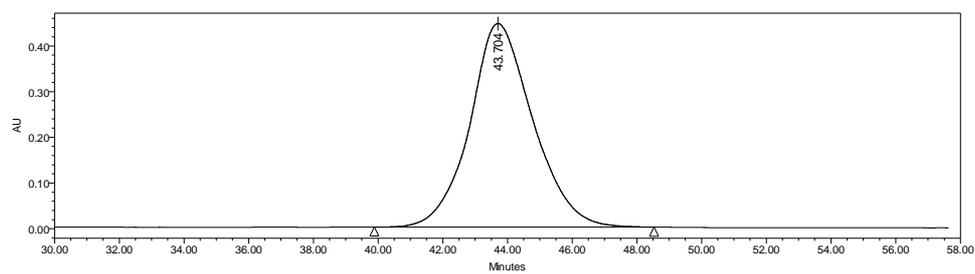
Chiralpak OD, hexano:ⁱPrOH, 99:1, 0.5mL/min, λ=214 nm



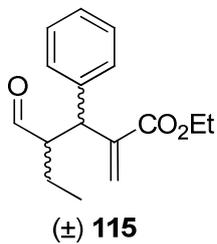
	Tiempo de retención	% Area
1	42.765	50.35
2	45.602	49.65



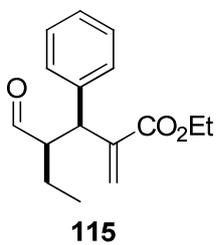
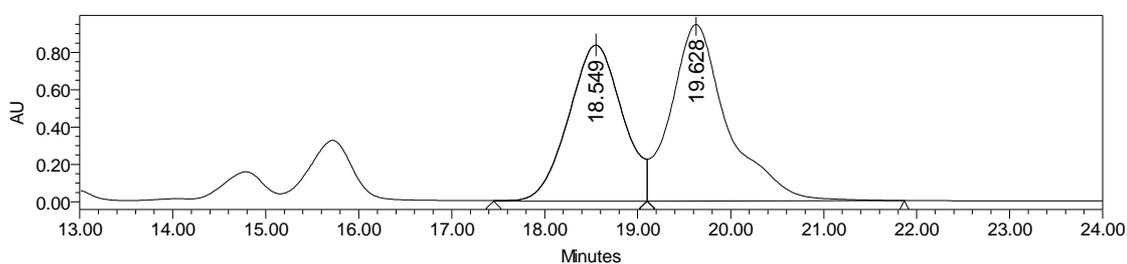
	Tiempo de retención	% Area
1	43.704	100.00



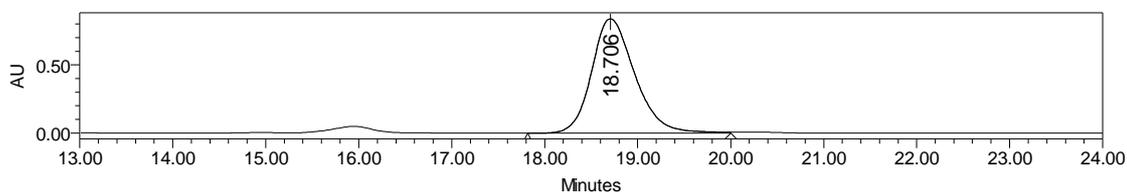
Chiralpak IC, hexano:PrOH, 90:10, 0.5mL/min, $\lambda=210$ nm



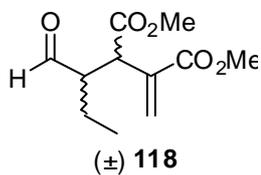
	Tiempo de retención	% Area
1	18.547	47.51
2	19.627	52.49



	Tiempo de retención	% Area
1	18.706	100.00

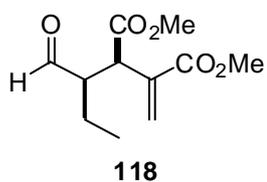
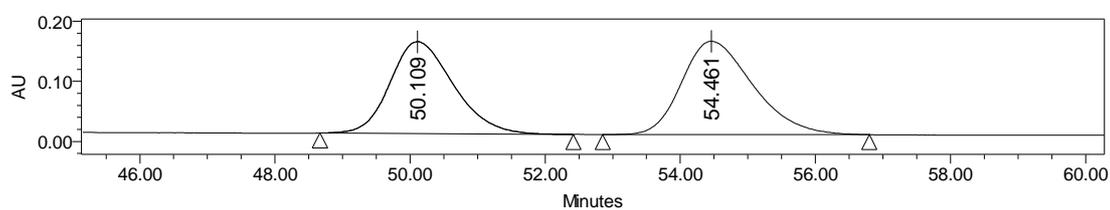


Chiralpack IC, hexano:PrOH, 90:10, 0.5 mL/min $\lambda=209.8\text{nm}$



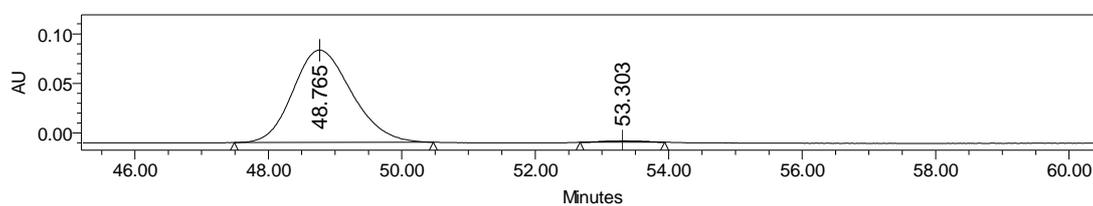
Processed Channel Descr.: PDA 209.8 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 209.8 nm	50.109	10000050	46.72	153098
2	PDA 209.8 nm	54.461	11402072	53.28	155496

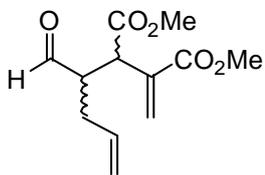


Processed Channel Descr.: PDA 209.8 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 209.8 nm	48.765	5701247	99.04	93142
2	PDA 209.8 nm	53.303	55182	0.96	1260



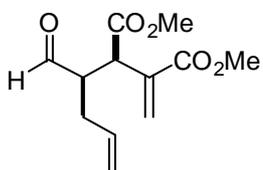
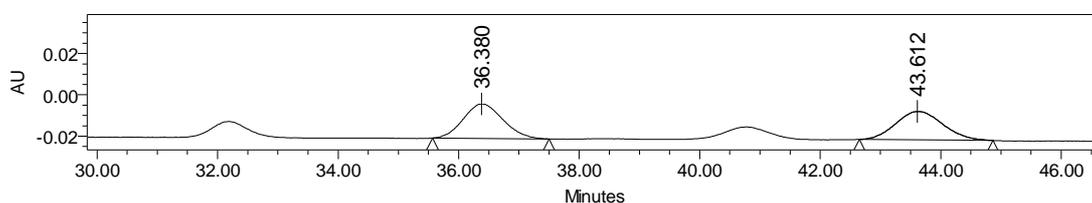
Chiralpack IC, hexano:ⁱPrOH, 90:10, 0.5 mL/min $\lambda=209.8\text{nm}$



(±) **119**

Processed Channel Descr.: PDA 209.8 nm

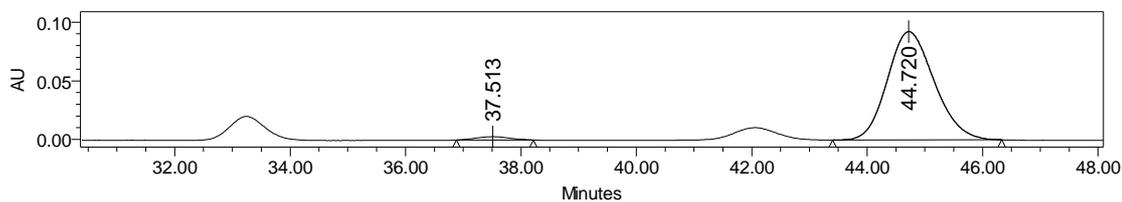
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 209.8 nm	36.380	764068	50.53	16702
2	PDA 209.8 nm	43.612	748004	49.47	13771



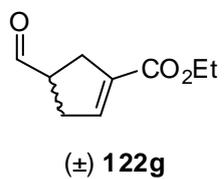
119

Processed Channel Descr.: PDA 209.8 nm

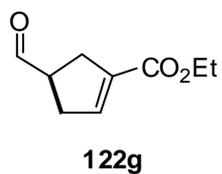
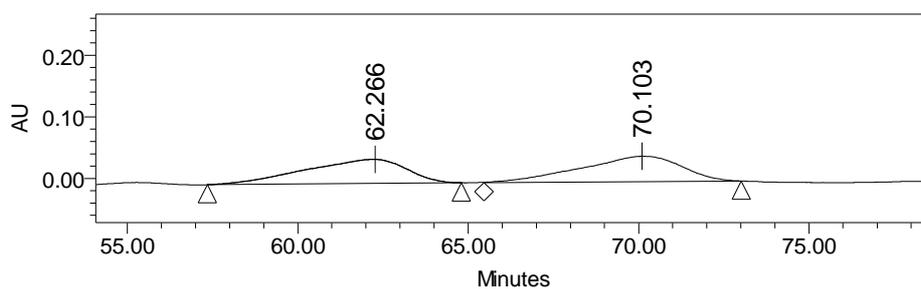
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 209.8 nm	37.513	112885	2.11	2788
2	PDA 209.8 nm	44.720	5228722	97.89	92485



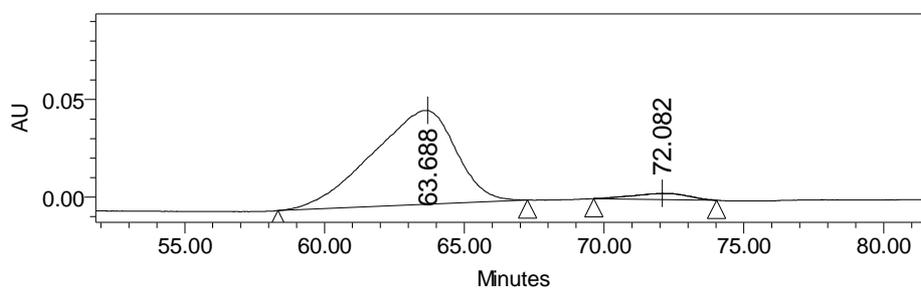
Chiralpak IC, hexano:ⁱPrOH:EtOH, 98:2, 0.5mL/min, $\lambda=210$ nm



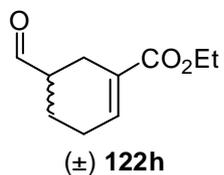
	Tiempo de retención	% Area
1	62.266	48.79
2	70.103	51.21



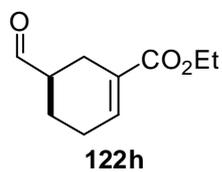
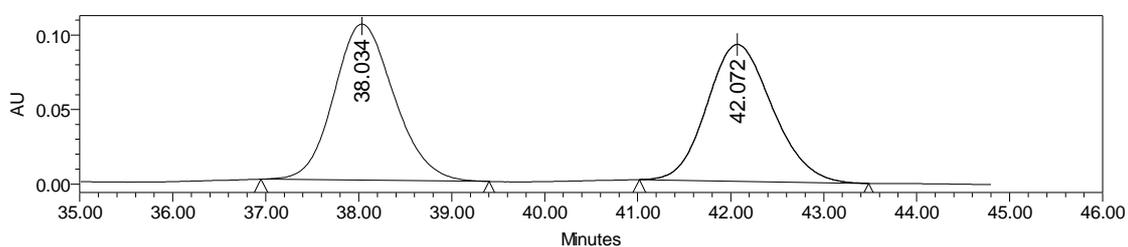
	Tiempo de retención	% Area
1	63.688	95.94
2	72.082	4.06



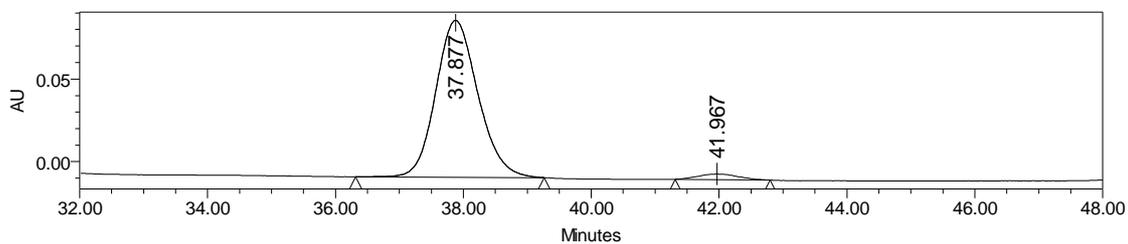
Chiralpak IC, hexano:ⁱPrOH, 85:15, 0.5mL/min, λ=210 nm



	Tiempo de retención	% Area
2	42.072	48.72
1	38.034	51.28

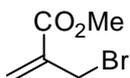


	Tiempo de retención	% Area
1	37.877	96.78
2	41.967	3.22



5.4.12 Estudio Computacional

Coordenadas cartesianas y energías absolutas de las estructuras mostradas en el texto general.



Standard orientation:

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-0.6050	-1.5370	1.3270
C	-0.4350	2.5460	0.5060
C	-0.7260	0.3890	-0.3950
C	-0.8350	-1.0720	-0.0730
C	-1.1590	-1.9100	-1.0670
H	-1.0730	-0.8950	2.0690
H	-0.9020	-2.5750	1.4670
H	-1.2540	-2.9790	-0.9030
H	-1.3290	-1.5310	-2.0690
H	0.4240	2.7570	-0.1360
H	-0.2920	2.9790	1.4960
H	-1.3380	2.9430	0.0360
O	-0.7950	0.8600	-1.5120
O	-0.5620	1.1310	0.7200
Br	1.3380	-1.4870	1.7960

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -2916.762979
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -2916.809088

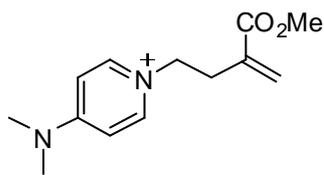
TS1

Standard orientation:

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	2.9225	-0.7085	1.4285
C	3.2685	3.4715	1.7185
C	2.7345	1.5625	0.4605
C	2.8405	0.0765	0.3415
C	2.7115	-0.4405	-1.0335
H	3.0135	-0.2865	2.4215
H	2.9395	-1.7915	1.3425
H	3.0685	-1.4335	-1.2575
H	2.6215	0.2575	-1.8475
H	3.7435	3.9715	0.8715
H	3.8085	3.6855	2.6415
H	2.2285	3.8015	1.7935
O	2.1175	2.2595	-0.3285
O	3.3395	2.0465	1.5565
N	0.8365	-0.9475	-1.1215

Br	5.1975	0.2165	-1.4435
C	-0.1135	0.0035	-1.1285
H	0.2435	1.0235	-1.0095
C	0.4635	-2.2255	-1.2715
H	1.2625	-2.9625	-1.2725
C	-1.4565	-0.2875	-1.2725
H	-2.1665	0.5295	-1.2685
C	-1.8795	-1.6335	-1.4225
C	-0.8545	-2.6155	-1.4195
H	-1.0775	-3.6675	-1.5365
N	-3.1965	-1.9665	-1.5635
C	-3.5845	-3.3615	-1.7325
H	-3.2755	-3.9715	-0.8735
H	-3.1485	-3.7955	-2.6415
H	-4.6695	-3.4225	-1.8155
C	-4.2165	-0.9245	-1.5795
H	-4.0715	-0.2285	-2.4165
H	-4.2165	-0.3475	-0.6455
H	-5.1975	-1.3875	-1.6895

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -3298.816030
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -3298.886938
 Frequency: 382.3i



Standard orientation:

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	4.2050	-0.5610	0.5550
C	2.7210	3.0370	2.1420
C	2.7590	1.4620	0.3860
C	3.3100	0.1670	-0.1240
C	2.8280	-0.2210	-1.5020
H	4.5640	-0.2440	1.5280
H	4.6170	-1.4830	0.1510
H	3.4010	-1.0680	-1.8870
H	2.9390	0.6120	-2.1990
H	3.0350	3.8600	1.4970
H	3.1800	3.1180	3.1270
H	1.6320	3.0280	2.2200
O	1.9940	2.1440	-0.2760
O	3.1920	1.7790	1.6070
N	1.3880	-0.6100	-1.5340
C	0.4350	0.2560	-1.9720
H	0.7850	1.2370	-2.2650
C	1.0100	-1.8440	-1.1020
H	1.8070	-2.4900	-0.7520
C	-0.8910	-0.0860	-2.0080
H	-1.5920	0.6530	-2.3710
C	-1.3240	-1.3740	-1.5730
C	-0.2960	-2.2510	-1.1070
H	-0.5190	-3.2490	-0.7550
N	-2.6180	-1.7420	-1.5980

C	-3.0220	-3.0760	-1.1400
H	-2.7630	-3.2260	-0.0860
H	-2.5500	-3.8600	-1.7420
H	-4.1020	-3.1730	-1.2410
C	-3.6440	-0.8110	-2.0840
H	-3.4610	-0.5330	-3.1270
H	-3.6760	0.0960	-1.4700
H	-4.6170	-1.2960	-2.0260

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -726.951067
Sum of electronic and thermal Free Energies= -727.014603

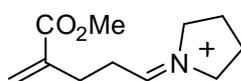
TS2

Standard orientation:

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	1.2360	0.5545	-1.4150
C	1.9460	1.7675	2.5300
C	5.6590	-1.7985	0.9200
C	4.8750	-0.6795	0.2140
C	1.3330	2.4165	0.3480
C	3.8990	-0.6055	-2.0640
C	1.1260	1.9715	-1.0740
C	4.8300	-2.7165	-1.1420
C	0.8000	2.9125	-1.9800
C	5.0750	-3.0915	0.3240
C	3.4810	0.7155	-2.0290
H	1.5340	-0.1685	-0.6770
H	1.0260	0.2225	-2.4190
H	0.6380	2.6675	-3.0260
H	0.7050	3.9495	-1.6780
H	3.9820	-0.3725	0.7720
H	4.0270	-3.2885	-1.6160
H	5.7410	-2.8385	-1.7420
H	3.8070	1.3695	-1.2280
H	5.7430	-3.9495	0.4240
H	4.1260	-3.3435	0.8110
H	2.7030	2.5495	2.6220
H	6.7240	-1.7185	0.6780
H	2.2690	0.8525	3.0260
H	5.5620	-1.7455	2.0070
H	1.0060	2.1275	2.9540
H	3.7110	-1.1965	-2.9600
H	5.4770	0.2175	0.0300
H	3.2580	1.1945	-2.9750
N	4.4680	-1.2855	-1.0680
O	1.1410	3.5465	0.7380
O	1.7620	1.4105	1.1420
N	-0.7790	0.0015	-0.8950
C	-0.9950	-1.2125	-0.3620
H	-0.1130	-1.8145	-0.1540
C	-1.8490	0.7645	-1.1630
H	-1.6460	1.7465	-1.5830
C	-3.1490	0.3645	-0.9200
H	-3.9570	1.0425	-1.1630
C	-2.2520	-1.7085	-0.0790

H	-2.3390	-2.6965	0.3530
C	-3.4010	-0.9165	-0.3560
N	-4.6600	-1.3555	-0.0960
C	-4.8710	-2.6795	0.4860
H	-4.3880	-2.7675	1.4670
H	-4.4860	-3.4715	-0.1680
H	-5.9400	-2.8425	0.6200
C	-5.8110	-0.5075	-0.3970
H	-5.8670	-0.2735	-1.4670
H	-5.7750	0.4315	0.1680
H	-6.7240	-1.0345	-0.1190

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1016.726193
Sum of electronic and thermal Free Energies= -1016.813039
Frequency: 422.4i



Standard orientation:

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	-1.6030	-0.9865	-0.7515
C	-0.9060	2.9845	0.4335
C	3.3070	-0.6205	1.2495
C	2.1010	-0.3485	0.3365
C	-2.2750	1.5265	-0.8225
C	0.6940	-1.9545	-0.9255
C	-2.5280	0.1075	-1.2355
C	2.5360	-2.7655	0.4955
C	-3.5920	-0.1335	-2.0105
C	3.0980	-2.0665	1.7335
C	-0.2240	-0.9405	-1.4965
H	-1.4300	-0.8785	0.3235
H	-2.0720	-1.9625	-0.9165
H	-3.8490	-1.1375	-2.3385
H	-4.2380	0.6805	-2.3245
H	1.2540	0.0975	0.8645
H	1.9340	-3.6545	0.6935
H	3.3270	-3.0165	-0.2205
H	0.1900	0.0665	-1.4265
H	4.0220	-2.5375	2.0765
H	2.3730	-2.1055	2.5535
H	-0.7350	3.6545	-0.4115
H	4.2380	-0.5385	0.6795
H	-0.0150	2.9095	1.0575
H	3.3550	0.0985	2.0695
H	-1.7540	3.3515	1.0155
H	0.5080	-3.0075	-1.1405
H	2.3360	0.2715	-0.5325
H	-0.3910	-1.1805	-2.5535
N	1.6790	-1.7105	-0.1325
O	-2.9620	2.4715	-1.1365
O	-1.1680	1.6415	-0.0355

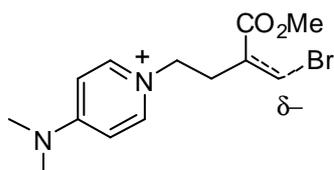
Sum of electronic and thermal Enthalpies= -634.671558
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -634.731413

TS3

Standard orientation:

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	3.1020	-0.4280	2.3075
C	3.3500	3.6780	1.4715
C	2.9250	1.5040	0.6545
C	2.8690	0.0890	0.9675
C	2.7040	-0.7910	-0.1265
H	3.0450	0.3150	3.0955
H	2.5450	-1.3270	2.5605
H	3.0920	-1.8010	-0.0055
H	2.8830	-0.3600	-1.1085
H	4.1020	3.8880	0.7055
H	3.6360	4.1400	2.4185
H	2.3890	4.0780	1.1295
O	2.6850	2.0060	-0.4415
O	3.2620	2.2790	1.7355
N	0.9720	-1.2570	-0.4235
Br	5.0620	-1.1880	2.6215
C	0.0120	-0.5420	0.1695
H	0.3790	0.2340	0.8405
C	0.6310	-2.2410	-1.2675
H	1.4530	-2.7850	-1.7265
C	-1.3300	-0.7810	-0.0455
H	-2.0570	-0.1640	0.4665
C	-1.7300	-1.8190	-0.9285
C	-0.6840	-2.5580	-1.5455
H	-0.8910	-3.3690	-2.2315
N	-3.0440	-2.0930	-1.1705
C	-3.4130	-3.1670	-2.0855
H	-3.0410	-4.1400	-1.7365
H	-3.0230	-2.9890	-3.0955
H	-4.5000	-3.2240	-2.1485
C	-4.0860	-1.3110	-0.5165
H	-4.0200	-0.2480	-0.7845
H	-4.0290	-1.3980	0.5755
H	-5.0620	-1.6800	-0.8345

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -3298.829108
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -3298.900497
 Frequency: 227.8i



Standard orientation:

 Atomic Coordinates (Angstroms)

Type	X	Y	Z
C	3.0230	-0.6640	1.4270
C	2.7390	3.5380	1.6830
C	2.4140	1.5620	0.4310
C	2.5270	0.1370	0.3770
C	2.2910	-0.4780	-0.9520
H	3.1810	-0.1830	2.3850
H	2.6640	-1.6850	1.5080
H	2.8940	-1.3810	-1.0830
H	2.5000	0.2210	-1.7650
H	3.2840	4.0490	0.8830
H	3.1560	3.8110	2.6540
H	1.6860	3.8340	1.6270
O	1.8910	2.2680	-0.4510
O	2.8860	2.1230	1.5850
N	0.8400	-0.9100	-1.1840
Br	5.1690	-1.4290	1.0660
C	-0.1250	0.0400	-1.1750
H	0.2420	1.0560	-1.0310
C	0.4920	-2.2050	-1.3320
H	1.3070	-2.9190	-1.3290
C	-1.4510	-0.2830	-1.3290
H	-2.1690	0.5250	-1.3170
C	-1.8640	-1.6390	-1.4820
C	-0.8180	-2.6020	-1.4740
H	-1.0080	-3.6610	-1.5810
N	-3.1790	-1.9550	-1.6260
C	-3.6920	-3.3170	-1.7220
H	-2.8890	-4.0490	-1.7110
H	-4.2560	-3.4450	-2.6540
H	-4.3590	-3.5340	-0.8780
C	-4.1930	-0.9020	-1.6260
H	-4.0150	-0.1770	-2.4290
H	-4.2240	-0.3690	-0.6680
H	-5.1690	-1.3590	-1.7930
Sum of electronic and thermal Enthalpies=			-3298.831826
Sum of electronic and thermal Free Energies=			-3298.901066

TS4

Standard orientation:

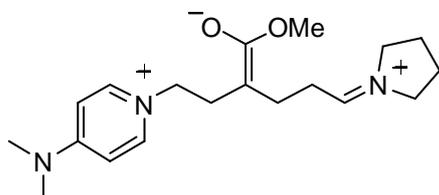
Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	1.3590	-1.2925	-0.2545
C	2.0840	2.7805	0.3915
C	6.4040	-0.0325	0.6825
C	5.1310	-0.2175	-0.1595
C	0.7240	1.1025	-0.5765
C	3.8910	-2.2795	-0.7585
C	0.4960	-0.3065	-0.7785
C	5.8100	-2.3575	0.8135
C	-0.6110	-0.6505	-1.7205
C	6.3760	-1.2175	1.6655
C	2.8770	-1.6415	-1.4915
H	1.9390	-1.0105	0.6185

H	0.9810	-2.3115	-0.2005
H	-0.4590	-1.6245	-2.1935
H	-0.7250	0.1035	-2.5035
H	4.2700	0.3325	0.2385
H	5.2940	-3.1295	1.3905
H	6.5970	-2.8385	0.2175
H	3.0610	-0.6245	-1.8215
H	7.3600	-1.4575	2.0755
H	5.7020	-1.0065	2.5035
H	2.1740	3.3575	-0.5325
H	7.2910	-0.0945	0.0425
H	3.0110	2.8285	0.9635
H	6.4250	0.9375	1.1855
H	1.2540	3.1835	0.9785
H	3.8460	-3.3575	-0.6075
H	5.2620	0.0815	-1.2055
H	2.3810	-2.2645	-2.2315
N	4.8580	-1.6685	-0.0835
O	-0.0280	2.0045	-0.9585
O	1.8770	1.3875	0.1065
N	-1.9840	-0.7415	-1.0705
C	-2.5870	0.3935	-0.6275
H	-2.0120	1.3035	-0.7735
C	-2.6140	-1.9295	-0.9085
H	-2.0930	-2.8025	-1.2845
C	-3.8450	-2.0325	-0.3105
H	-4.2880	-3.0145	-0.2195
C	-3.8190	0.3665	-0.0245
H	-4.2430	1.3065	0.3015
C	-4.5130	-0.8645	0.1625
N	-5.7280	-0.9225	0.7495
C	-6.3840	0.3025	1.2125
H	-6.5530	0.9995	0.3825
H	-5.7890	0.8045	1.9835
H	-7.3520	0.0465	1.6425
C	-6.4060	-2.2095	0.9215
H	-5.8110	-2.8915	1.5395
H	-6.6060	-2.6865	-0.0455
H	-7.3600	-2.0435	1.4215

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1016.759395

Sum of electronic and thermal Free Energies= -1016.841832

Frequency: 286.9i



Standard orientation:

Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	1.5030	-1.3085	-0.4085
C	2.2390	2.7375	0.3455
C	6.3590	-0.1715	0.8445
C	5.1270	-0.2785	-0.0705

C	0.8300	1.1085	-0.6515
C	3.8480	-2.2765	-0.7915
C	0.5870	-0.2705	-0.8915
C	5.7730	-2.4985	0.7455
C	-0.5350	-0.5825	-1.8075
C	6.2940	-1.4375	1.7185
C	2.7970	-1.5275	-1.4545
H	1.9490	-1.0455	0.5525
H	1.0330	-2.2935	-0.3135
H	-0.4060	-1.5335	-2.3335
H	-0.6950	0.2105	-2.5425
H	4.2490	0.2485	0.3145
H	5.2550	-3.3355	1.2175
H	6.5800	-2.8925	0.1155
H	3.1060	-0.5255	-1.7475
H	7.2610	-1.7125	2.1445
H	5.5840	-1.3045	2.5425
H	2.2970	3.3585	-0.5525
H	7.2760	-0.1715	0.2465
H	3.1860	2.7685	0.8885
H	6.3460	0.7495	1.4315
H	1.4310	3.1175	0.9775
H	3.7650	-3.3585	-0.7035
H	5.3150	0.0805	-1.0875
H	2.4100	-2.0715	-2.3175
N	4.8280	-1.7365	-0.1085
O	0.0840	2.0495	-0.9625
O	2.0250	1.3605	0.0105
N	-1.9050	-0.7225	-1.1165
C	-2.4260	0.3605	-0.4825
H	-1.8090	1.2555	-0.5255
C	-2.5950	-1.8845	-1.1145
H	-2.1350	-2.7135	-1.6415
C	-3.8110	-2.0175	-0.4895
H	-4.3050	-2.9785	-0.5275
C	-3.6410	0.3045	0.1545
H	-4.0040	1.2045	0.6315
C	-4.3970	-0.9035	0.1785
N	-5.5970	-0.9875	0.7965
C	-6.1690	0.1845	1.4615
H	-6.3280	1.0055	0.7535
H	-5.5210	0.5365	2.2735
H	-7.1330	-0.0855	1.8895
C	-6.3440	-2.2465	0.7905
H	-5.7770	-3.0475	1.2775
H	-6.5920	-2.5575	-0.2315
H	-7.2760	-2.1095	1.3385

 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1016.760349
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -1016.843614

TS5

Standard orientation:

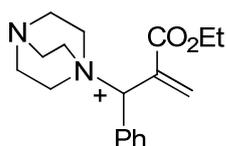
Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
	X	Y	Z
C	1.6450	-1.0460	-0.7685
C	2.5260	2.8390	0.5005

C	6.4030	-0.4680	1.1175
C	5.2430	-0.3100	0.1205
C	1.0380	1.4300	-0.6915
C	3.9410	-2.0440	-1.0775
C	0.7750	0.0950	-1.1795
C	5.7420	-2.6880	0.4835
C	-0.3100	-0.0710	-2.0495
C	6.2200	-1.8840	1.6945
C	2.9830	-1.1050	-1.6705
H	1.9610	-0.9570	0.2755
H	1.1260	-2.0040	-0.8775
H	-0.3490	-0.9650	-2.6695
H	-0.6920	0.8230	-2.5315
H	4.3560	0.1640	0.5515
H	5.1590	-3.5800	0.7235
H	6.5770	-2.9700	-0.1675
H	3.3780	-0.0910	-1.7275
H	7.1400	-2.2940	2.1165
H	5.4540	-1.8900	2.4775
H	2.5680	3.5800	-0.3015
H	7.3620	-0.3920	0.5945
H	3.4940	2.7620	0.9985
H	6.3800	0.3090	1.8845
H	1.7570	3.1430	1.2155
H	3.8040	-3.1140	-1.2285
H	5.5160	0.2420	-0.7825
H	2.6950	-1.4430	-2.6695
N	4.8870	-1.7140	-0.2525
O	0.3140	2.4110	-0.8215
O	2.2480	1.5310	-0.0235
N	-1.9700	-0.4490	-1.1825
C	-2.3620	0.3740	-0.1945
H	-1.6860	1.1940	0.0295
C	-2.7710	-1.4690	-1.5265
H	-2.4220	-2.1030	-2.3385
C	-3.9780	-1.7200	-0.9055
H	-4.5700	-2.5630	-1.2375
C	-3.5540	0.2090	0.4805
H	-3.8130	0.9170	1.2575
C	-4.4210	-0.8670	0.1425
N	-5.6040	-1.0690	0.7825
C	-6.0330	-0.1550	1.8385
H	-6.1520	0.8690	1.4615
H	-5.3180	-0.1410	2.6695
H	-6.9950	-0.4870	2.2275
C	-6.4740	-2.1730	0.3885
H	-5.9730	-3.1410	0.5125
H	-6.7980	-2.0780	-0.6565
H	-7.3620	-2.1700	1.0195

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -1016.755399

Sum of electronic and thermal Free Energies= -1016.839415

Frequency: 209.1i

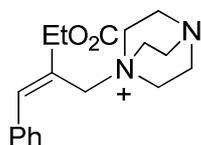


Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-0.117528	-0.446756	0.091087
2	6	0	3.950835	-1.379228	-0.582981
3	6	0	2.230749	-1.091205	1.038769
4	6	0	0.759234	-0.822267	1.280873
5	6	0	0.341954	-1.018940	2.539330
6	1	0	1.064700	-1.314016	3.293591
7	1	0	4.600638	-0.674572	-0.056924
8	1	0	4.147953	-2.378537	-0.186623
9	1	0	0.482813	-0.631889	-0.798263
10	1	0	-0.689996	-0.924572	2.852622
11	8	0	3.016426	-1.340882	1.924701
12	8	0	2.563080	-1.039625	-0.268296
13	7	0	-0.319098	1.124561	-0.014535
14	6	0	-1.200478	1.709901	1.072293
15	1	0	-0.796100	1.377032	2.029278
16	1	0	-2.192618	1.282176	0.933462
17	6	0	-1.209417	3.264405	0.934603
18	1	0	-0.673462	3.728476	1.767165
19	1	0	-2.239792	3.629650	0.959831
20	6	0	1.033629	1.826285	0.053232
21	1	0	1.696150	1.314576	-0.645940
22	1	0	1.412026	1.671386	1.064692
23	6	0	0.840928	3.336091	-0.277796
24	1	0	1.286637	3.578550	-1.246655
25	1	0	1.341426	3.947741	0.478031
26	6	0	-0.945807	1.455144	-1.362526
27	1	0	-1.854077	0.859536	-1.452167
28	1	0	-0.235120	1.118099	-2.121239
29	6	0	-1.214693	2.987222	-1.435447
30	1	0	-0.828120	3.388000	-2.376664
31	1	0	-2.288843	3.190484	-1.407365
32	7	0	-0.579347	3.685914	-0.317134
33	6	0	4.112863	-1.310746	-2.087296
34	1	0	3.915029	-0.302505	-2.466584
35	1	0	3.442549	-2.014579	-2.590542
36	1	0	5.141856	-1.573679	-2.352601
37	6	0	-1.409126	-1.231521	-0.089778
38	6	0	-3.679609	-2.831827	-0.581970
39	6	0	-2.462830	-1.293446	0.839647
40	6	0	-1.520748	-1.992879	-1.265550
41	6	0	-2.640397	-2.788014	-1.510260
42	6	0	-3.586513	-2.081003	0.591433
43	1	0	-2.427221	-0.737160	1.769234
44	1	0	-0.714321	-1.977198	-1.994875
45	1	0	-2.695736	-3.372305	-2.423709
46	1	0	-4.387893	-2.112510	1.323467
47	1	0	-4.553695	-3.448729	-0.766763

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -960.224978

Sum of electronic and thermal Free Energies= -960.295821



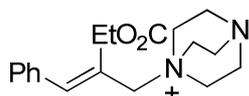
E

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-1.400129	1.073875	-0.041636
2	6	0	-4.118831	-2.098034	0.122311
3	6	0	-1.975069	-1.288466	-0.519128
4	6	0	-1.029388	-0.124199	-0.558541
5	6	0	0.261229	-0.416736	-1.280413
6	1	0	0.084737	-1.180351	-2.038895
7	1	0	-4.302217	-2.426119	-0.904265
8	1	0	-3.682189	-2.936304	0.673078
9	1	0	-2.355639	1.072565	0.479028
10	1	0	0.685193	0.468756	-1.747490
11	8	0	-1.694571	-2.372421	-1.009331
12	8	0	-3.134930	-1.019283	0.083666
13	6	0	-5.364911	-1.552991	0.788866
14	1	0	-5.778087	-0.711798	0.224075
15	1	0	-5.154951	-1.220577	1.810256
16	1	0	-6.124788	-2.339797	0.835064
17	7	0	1.407960	-0.973071	-0.412007
18	6	0	0.988571	-2.177916	0.419710
19	1	0	0.490842	-2.875846	-0.253172
20	1	0	0.249593	-1.812865	1.134897
21	6	0	2.530024	-1.407591	-1.344857
22	1	0	2.745381	-0.562422	-2.003381
23	1	0	2.127917	-2.223885	-1.949500
24	6	0	2.253058	-2.759782	1.118315
25	1	0	2.494589	-3.746444	0.713414
26	1	0	2.066603	-2.880141	2.189104
27	6	0	3.758643	-1.838624	-0.490610
28	1	0	4.587301	-1.138110	-0.626272
29	1	0	4.105039	-2.826363	-0.806628
30	6	0	1.947839	0.092977	0.527019
31	1	0	2.299594	0.914342	-0.101683
32	1	0	1.105590	0.453105	1.118757
33	6	0	3.081438	-0.534626	1.393410
34	1	0	3.977673	0.090067	1.344444
35	1	0	2.776281	-0.592489	2.441870
36	7	0	3.412088	-1.883563	0.930578
37	6	0	-0.711866	2.373043	-0.045412
38	6	0	0.528708	4.895721	0.071992
39	6	0	-0.044605	2.898605	-1.168998
40	6	0	-0.781148	3.158045	1.122207
41	6	0	-0.149472	4.397956	1.186873
42	6	0	0.565107	4.150041	-1.109411
43	1	0	-0.063991	2.363900	-2.114032
44	1	0	-1.328906	2.785820	1.984398

45	1	0	-0.203218	4.983647	2.099636
46	1	0	1.052908	4.553054	-1.992132
47	1	0	1.005241	5.870529	0.114565

 Sum of electronic and thermal Enthalpies= -960.248068
 Sum of electronic and thermal Free Energies= -960.320446



Z

Standard orientation:

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	0.906851	-0.851985	-0.847009
2	6	0	2.401387	3.130790	0.164326
3	6	0	0.607097	1.654542	-0.330722
4	6	0	0.171927	0.294988	-0.784176
5	6	0	-1.204823	0.303707	-1.401449
6	1	0	-1.448512	1.299519	-1.771587
7	1	0	2.011643	3.833124	-0.577258
8	1	0	1.981886	3.401170	1.137971
9	1	0	-1.277284	-0.416746	-2.219978
10	8	0	-0.193033	2.570260	-0.192052
11	8	0	1.922514	1.794500	-0.181471
12	6	0	3.915441	3.082694	0.176847
13	1	0	4.307831	2.802116	-0.805130
14	1	0	4.284709	2.365975	0.916470
15	1	0	4.306444	4.072773	0.433016
16	7	0	-2.383966	-0.063793	-0.466159
17	6	0	-2.368231	0.733171	0.830554
18	1	0	-2.258553	1.782771	0.560121
19	1	0	-1.464930	0.430498	1.362658
20	6	0	-3.680658	0.243736	-1.199788
21	1	0	-3.629016	-0.261774	-2.167494
22	1	0	-3.686976	1.322417	-1.372480
23	6	0	-3.667682	0.410414	1.625659
24	1	0	-4.310095	1.293444	1.684122
25	1	0	-3.417638	0.117061	2.648991
26	6	0	-4.880945	-0.234199	-0.328648
27	1	0	-5.401376	-1.065074	-0.812962
28	1	0	-5.599912	0.580199	-0.205244
29	6	0	-2.367988	-1.540393	-0.119705
30	1	0	-2.442313	-2.084457	-1.065192
31	1	0	-1.396176	-1.751902	0.328629
32	6	0	-3.558713	-1.843897	0.840575
33	1	0	-4.149126	-2.677569	0.450503
34	1	0	-3.189955	-2.133644	1.828292
35	7	0	-4.423549	-0.672964	0.990706
36	1	0	0.433532	-1.653293	-1.418869
37	6	0	2.198867	-1.261542	-0.302940
38	6	0	4.645649	-2.250278	0.663910
39	6	0	2.888099	-2.285343	-0.986572

40	6	0	2.746255	-0.769786	0.898843
41	6	0	3.953582	-1.265983	1.377214
42	6	0	4.110441	-2.759283	-0.521409
43	1	0	2.464139	-2.696308	-1.899726
44	1	0	2.214773	-0.016513	1.466918
45	1	0	4.356558	-0.890198	2.313067
46	1	0	4.636722	-3.532875	-1.072042
47	1	0	5.591056	-2.629603	1.040508

Sum of electronic and thermal Enthalpies= -960.243773
Sum of electronic and thermal Free Energies= -960.315467

Anexo

Publicaciones

Ezina ekinez egina

Catalytic asymmetric α -alkylation of aldehydes *via* a S_N2' -type addition-elimination pathway†

Enrique Gómez-Bengoia, Aitor Landa, Aitziber Lizarraga, Antonia Mielgo, Mikel Oiarbide and Claudio Palomo*

Received 30th July 2010, Accepted 22nd September 2010

DOI: 10.1039/c0sc00402b

A novel method for the direct, amine-catalyzed, highly enantioselective α -alkylation of aldehydes is described that is founded upon the use of electrondeficient allylic halides as alkylating agents and DABCO or DMAP as coadjuvant. Both experimental observations and DFT calculations, in support of a S_N2' -type addition-elimination pathway involving ammonium salt intermediates, are provided.

Introduction

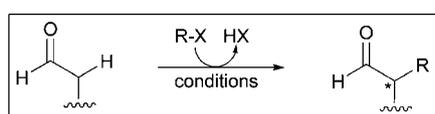
Alkylation of carbonyl compounds at the α carbon upon reaction with an alkyl halide (or equivalent alkylating reagent) is one of the most popular C–C bond forming reactions in organic chemistry. Highly reliable asymmetric variants of this transformation have been established and applied in synthesis, particularly for substrates in the carboxylic acid oxidation state. Most often these methods involve preformation of a discrete metal enolate, which is then treated with the pertinent alkyl halide.¹ However, metal enolates from aldehydes show promiscuous reactivity, leading to several competing undesired side reactions (self-aldol condensation, Cannizzaro and Tischenko reactions, among others).² Thus, the catalytic asymmetric α -alkylation of aldehydes remains a long-standing problem.³

Recent progress in this area has been made using the potential of aminocatalysis and its adaptability to specific reaction mechanisms, from intramolecular S_N2 to intermolecular radical, and S_N1 pathways (Scheme 1).⁴ In 2004, Vignola and List reported

α -methyl proline-catalyzed intramolecular reactions of ω -haloaldehydes to provide three and five member carbo- and heterocycles enantioselectively.^{5,6} More recent studies carried out independently by the groups of MacMillan,⁷ Melchiorre and Petrini,⁸ Cozzi,⁹ and Jacobsen,¹⁰ have not only provided novel methods for the aminocatalytic, asymmetric α -alkylation of aldehydes,¹¹ but have also demonstrated the compatibility of enamine activation with radical and cationic (S_N1) reaction pathways. These innovative methods represent a clear advance, but often require more sophisticated alkylating reagents/catalytic systems or are restricted to a certain class of alkylating electrophiles. In this Edge article, we describe an amine-catalyzed asymmetric α -alkylation of aldehydes that follows a distinct mechanism, based on the use of electrondeficient allylic bromides as alkylating reagents.

Results and discussions

A major problem for the development of a general, amine-catalyzed, α -alkylation of aldehydes with alkyl halides is catalyst inactivation through (i) acid–base neutralization effected by the evolving acid HX, or (ii) competitive irreversible N -alkylation of the catalyst.^{5a,11b} Problem (i) can be circumvented by carrying out the reaction in the presence of an acid scavenger (typically, a tertiary amine base), but problem (ii) does not have an obvious solution. Our assumption was that by using *soft* alkylating reagents, such as the electrondeficient allyl halides of type A (Scheme 2), the undesired N -alkylation of the catalyst could be rendered reversible or marginal. Accordingly, a threshold concentration of free amine catalyst should remain in solution so as to keep operative the enamine-mediated irreversible C–C bond



S_N2 (intramolecular)

- α -Me-proline catalyst (ref 5)
- as part of a tandem process (ref 6)

Radical

- merging photoredox and amine catalysis (ref 7a-7c)
- organo-SOMO catalysis (ref 7d-7g)

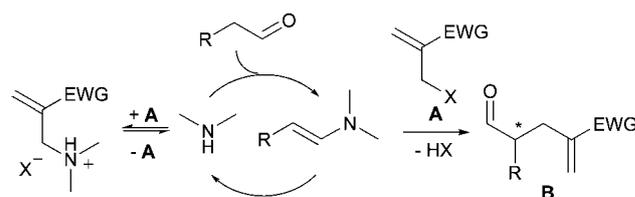
S_N1 (stabilized C^+ from:)

- indolyl sulfones (ref 8)
- diaryl carbinols (ref 9)
- diarylbromomethane (ref 10)

Scheme 1 Current, mechanistically complementary, solutions to the catalytic asymmetric α -alkylation of unmodified aldehydes.

Departamento de Química Orgánica I, Universidad del País Vasco, Apdo. 1072, 20080 San Sebastián, Spain. E-mail: claudio.palomo@ehu.es; Fax: (+) 943015270

† Electronic Supplementary Information (ESI) available: Experimental procedures, spectral data for all new compounds, stereochemical proofs, and detailed computational data. See DOI: 10.1039/c0sc00402b



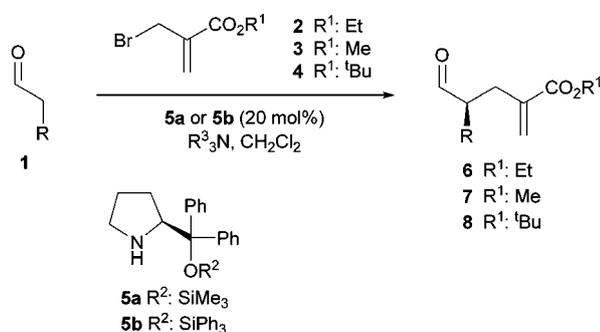
Scheme 2 Amine-catalyzed α -alkylation of aldehydes with allyl halides A, assuming a reversible N -alkylation side reaction (EWG: electron withdrawing group).

forming reaction to eventually provide the α -alkylated product **B** in a stereo-biased manner.¹² In addition, the use of reagent **A** is particularly attractive in that functionalized products are attainable, as illustrated in recent enantioselective cinchona alkaloid-catalyzed alkylation reactions of active methylenes and indoles.¹³

Initial attempts for experimental validation of the above hypothesis using 2-(halomethyl)acrylates unravelled two additional difficulties for this challenging transformation to overcome; namely (a) the inefficacy of simple acrylate esters towards the addition reaction of transient enamine species¹⁴ and (b) the known tendency of α -branched aldehydes to undergo base-promoted racemization. Thus, Scheme 3, attempted the reaction of hydrocinnamaldehyde **1a** ($R = \text{CH}_2\text{Ph}$) with allyl bromide **2**, catalyzed by the chiral pyrrolidine **5a**¹⁵ (20 mol %) in the absence of any base, or the presence of 1 equivalent triethylamine (TEA) or diisopropylethylamine (DIPEA) as acid scavengers, led to an unaltered starting aldehyde and halide (Table 1, entries 1–3).

Further screening of other stoichiometric amine bases eventually identified DBU as a successful promoter of the reaction, to afford the alkylated product **6a**, albeit as a racemic product (entry 4). The null enantioselection observed was primarily attributed to the strong basicity of DBU in connection to problem (b). Most importantly, the dramatic effect in reactivity observed, suggested that the actual alkylating agent under these reaction conditions might likely be the corresponding ammonium salt derived from halide **A** and DBU,¹⁶ rather than the halide itself. Based on this assumption, the alkylation reaction was examined using DABCO and DMAP, which have been shown by Mayr to possess optimal nucleophilicity/nucleofugacity while being less basic than DBU.¹⁷ Gratifyingly, when the above reaction was carried out in the presence of 1 equivalent of either DABCO or DMAP, the alkylated aldehyde **6a** was formed after 24 h at room temperature, with *ee*'s of 81% and 79%, respectively (entries 5 and 6). Further improvement of the *ee* was attained by decreasing the reaction temperature (0 °C, entry 7) or by shifting to the catalyst **5b** (entries 8 and 9).^{15c}

Exploration of the scope of the reaction with respect to the aldehyde substrate, revealed satisfactory results for a range of aldehydes with varying steric demand and functionality, Table 2. Thus, aldehydes with linear alkyl chains of variable length afforded good yields and *ee*'s uniformly above 90% (entries 1–6); slightly lower reactivity was shown by branched chain aldehydes, but still high selectivity was achieved (entry 7). Similarly, a range



Scheme 3 Direct enantioselective α -alkylation of aldehydes with 2-(bromomethyl) acrylates.

Table 1 Screening of amine base and catalyst for the reaction of **1a** ($R: \text{PhCH}_2$) with **2**.^a

Entry	R^3N	Cat	$T/^\circ\text{C}$	<i>t</i> /h	Conv. (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c
1	–	5a	20	24	NR	–
2	TEA	5a	20	24	NR	–
3	DIPEA	5a	20	24	NR	–
4	DBU	5a	20	24	>95	0
5	DABCO	5a	20	24	>95	81
6	DMAP	5a	20	24	>95	79
7	DMAP	5a	0	24	95	85
8	DMAP	5b	0	36	70	89
9	DMAP	5b	–10	48	>95	93

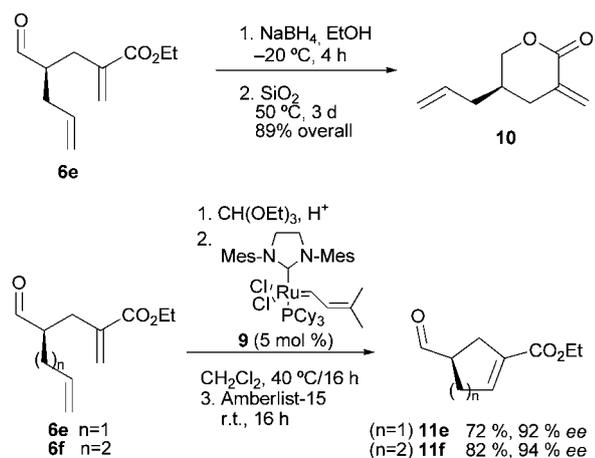
^a General conditions: **1a** (1.5 mmol), **2** (0.5 mmol), R^3N (0.51 mmol), catalyst **5** (20 mol %) were stirred in CH_2Cl_2 (2 mL) at the indicated temperature. ^b Determined by ^1H NMR. ^c Determined by chiral HPLC of crude product before chromatography. NR: no reaction.

of functional groups, including alkene, ether, ester, acetal, and carbamate, are tolerated (entries 8–15), although the alkoxy-aldehyde **1i** gave diminished *ee* for reasons not yet well understood (entry 12). In general, DABCO affords similar or even slightly higher *ee*'s than DMAP at r.t. or 0 °C, but at lower temperatures DMAP showed superior *ee*'s for most cases.¹⁸ Interestingly, α -alkylation of the chiral aldehyde citronellal took place with remarkable diastereoselectivity for the matched pair (entry 11). On the other hand, control experiments using the reaction adducts were informative with respect to their configurational robustness against acidic or basic conditions. For example, the measured values of the *ee* before and after silica gel chromatography for adduct **6a** were essentially identical. No appreciable variation of *ee* was either observed even after stirring a solution of **6a** in CH_2Cl_2 admixed with silica gel at room temperature for 16 h. In turn, while exposure of **6a** and **6d** to DMAP or DABCO (5 mol %) at 0 °C overnight did not affect their configurational integrity, essentially complete racemization took place in the presence of DBU (5 mol %) after 2–3 h at the

Table 2 Scope of the aldehydes alkylation using DMAP and catalyst **5b** to produce **6–8**

Entry	R	Product	$T/^\circ\text{C}$	<i>t</i> /h	Yield (%) ^d	<i>ee</i> (%) ^b
1	CH_2Ph	6a	0	48	56 (45)	90 (94)
2			–10	48	59	93
3	CH_2CH_3	6b	0	48	61 (50)	86 (91)
4			–10	48	63	92
5	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	6c	0	48	64 (49)	85 (92)
6			–10	48	61	94
7	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	6d	0	60	54	90
8	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	6e	–20	60	63	95
9	$(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$	6f	–20	60	69	93
10	(<i>R</i>)-Citronellal	6g	20	48	68	75 : 25 ^c
11	(<i>S</i>)-Citronellal	6h	20	48	70	97 : 3 ^c
12	CH_2OBn	6i	–10	60	59	68
13	$(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Me}$	6j	–10	60	62	90
14	$\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})_2$	6k	–10	60	58	87
15	$(\text{CH}_2)_4\text{NHBoc}$	6l	–10	60	62	94
16	CH_2Ph	7a	–10	60	57	95
17	CH_2Ph	8a	20	52	80 ^d (90) ^d	85 (79)

^a Yield of isolated product after chromatography. In parenthesis, results using DABCO instead of DMAP. ^b Determined by chiral HPLC. ^c Ratio of diastereomers. ^d Conversion after 52 h of reaction.



Scheme 4 Elaboration of adducts into hetero- and carbocycles.

same temperature. A brief exploration of the influence of the size of the ester group on the reaction outcome, indicated that methyl ester **3** is equally suitable than the parent ethyl ester (compare entries 1 and 16); however, the *tert*-butyl ester **4** showed reduced reactivity at $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ to produce **8a**, and at room temperature the reaction was feasible using either DMAP or DABCO, although at the expense of a selectivity decrease (entry 17).

The orthogonal functionality of the resulting alkylated adducts provides versatility to this catalytic methodology. For instance, Scheme 4, reduction of aldehyde **6e** and smooth lactonization of the resulting alcohol, afforded a known

compound **10**,¹⁹ which served to establish the stereochemistry of the catalytic reactions. Further potential of the method could be inferred from the ring closing metathesis of adducts **6e** and **6f**, using Grubbs' catalyst **9**,²⁰ to yield the corresponding 5- and 6-membered carbocycles **11e** and **11f**, in high enantioselectivity.²¹

Complementing these experiments, which serve as a proof of concept of the validity of halides of type **A** as suitable electrophiles for the difficult to control amine-catalyzed asymmetric α -alkylation of aldehydes,^{2,4} the reaction mechanism was briefly investigated computationally. In this respect, DFT calculations for the model reaction involving the methyl acrylate **3**, DMAP, and the enamine derived from acetaldehyde and pyrrolidine, suggest an asynchronous $\text{S}_{\text{N}}2'$ pathway for the initial step leading to the ammonium salt **12** (Fig. 1a), with the C–N bond formation preceding the C–Br bond breaking. For the subsequent reaction of **12** with the enamine, the energy profile (Fig. 1b) indicates a two step addition-elimination sequence, with **13** being the intermediate formed after the rate limiting addition step.^{23,24} The alternative direct displacement ($\text{S}_{\text{N}}2$) pathway for both the C–N and C–C bond forming processes was also calculated, resulting in much higher energy barriers in both cases.²⁵ Consistent with the above reaction scheme is the fact that treatment of butyraldehyde with the preformed ammonium salt from **2** and DMAP provided, in the presence of 20 mol% of catalyst **5b**, alkylated adduct **6b** in essentially the same yield and *ee* as in entry 3 of Table 2.

Finally, it was found that substitution at the β -position of the 2-(bromomethyl)acrylate exerts a notable effect upon reactivity. As the example in Scheme 5 shows, the reaction of butyraldehyde with **14** in the presence of DMAP was extremely slow, but with

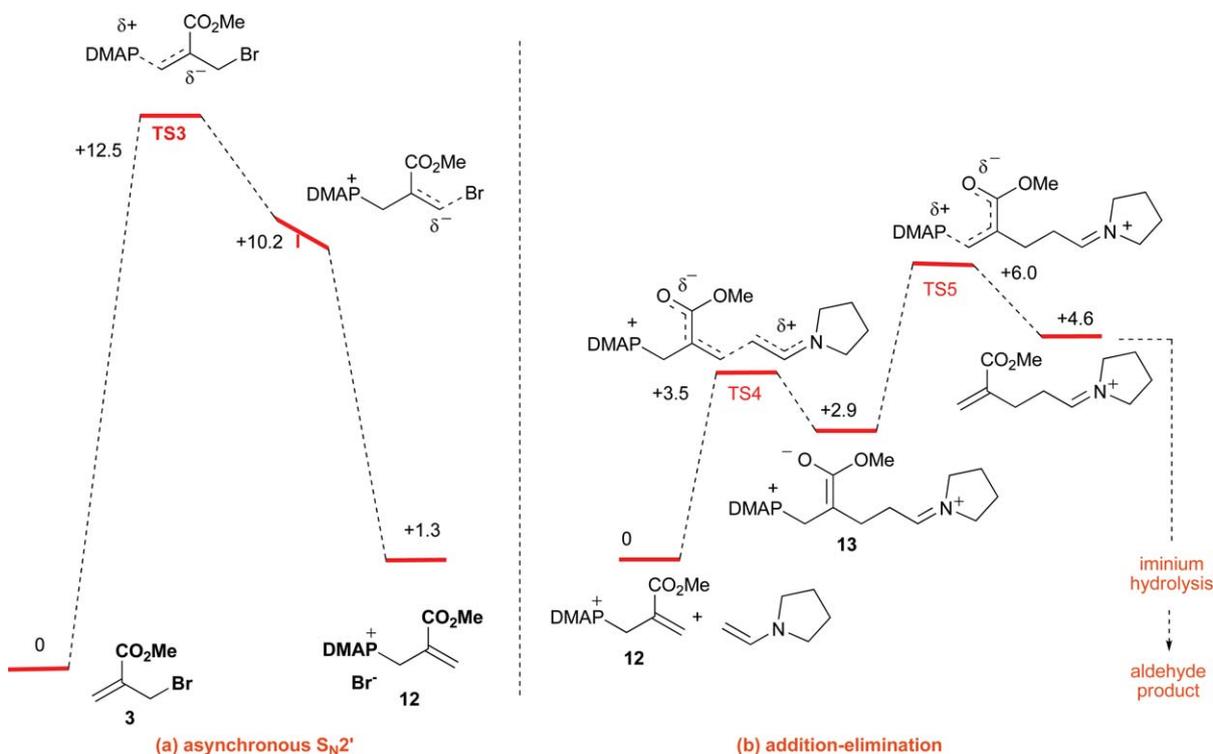
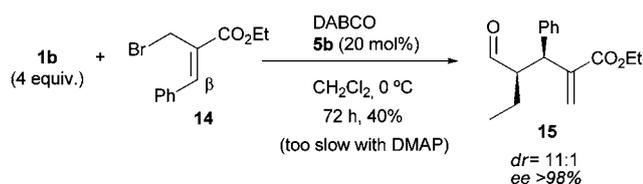


Fig. 1 Reaction Coordinate Diagram for the model reaction computed at the B3LYP/6–31* level (enthalpies given in kcal mol⁻¹) corresponding to: (a) initial formation of intermediate ammonium salt **12** (asynchronous $\text{S}_{\text{N}}2'$); (b) key C–C bond forming step (two-step addition-elimination $\text{S}_{\text{N}}2'$ -type mechanism).



Scheme 5 Regio-, diastereo-, and enantioselective α -alkylation of aldehydes with β -substituted α -bromomethyl acrylate **14**.

DABCO proceeded to give product **15** in moderate yield after prolonged reaction time. Significantly, **15** was the only regioisomer detected, which was obtained in remarkable diastereo- and enantioselectivity.²²

Conclusions

The present Edge article discloses the first enamine-mediated direct asymmetric α -alkylation of aldehydes, in which the key C–C bond forming event proceeds through a S_N2' -type addition-elimination mechanism, thus complementing the known S_N2 , S_N1 , and radical approaches. This method (i) is operationally simple (ii) needs no metal containing reagent or catalyst, (iii) shows wide functional group compatibility, and (iv) provides a rapid entry to useful carbo- and heterocycles. The validity of the method with related allylic electrophiles, as well as further synthetic application of the alkylated adducts are under investigation and the results will be reported in due course.

Acknowledgements

Financial support was provided by the University of the Basque Country (UPV/EHU), and Ministerio de Educación y Ciencia (MEC, Grant CTQ2007-68095-C02), Spain. A. L. thanks MEC and European Social Foundation for a Ramón y Cajal contract. A. L. thanks UPV/EHU for a fellowship. We also thank SGiker (UPV/EHU) for providing NMR, HRMS, and computational resources.

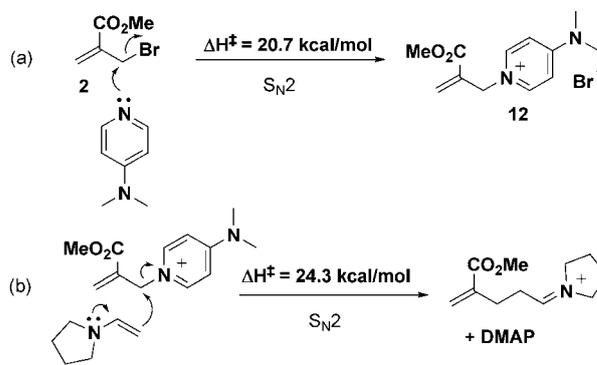
Notes and references

- 1 *Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry, Stereoselective Synthesis*, ed. G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, Thieme, Stuttgart-New York, 1996, vol 2 (E 21) pp 697–1015.
- 2 (a) G. Stork, A. Brizzolara, H. Landesman, J. Szmuszkovicz and R. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 207–222; (b) H. O. House, W. C. Liang and P. D. Weeks, *J. Org. Chem.*, 1974, **39**, 3102–3107.
- 3 (a) *Modern Carbonyl Chemistry*, ed. J. Otera, Wiley-VCH, Weinheim, 2000; (b) D. L. Hughes in *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, ed. E. N. Jacobsen, A. Pfaltz and H. Yamamoto, Springer-Verlag, Berlin, 1999, Vol. III pp. 1273–1294, and Supplement 1, 2004, pp. 161–169.
- 4 (a) P. Melchiorre, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 1360–1363; (b) A.-N. Alba, M. Viciano and R. Rios, *ChemCatChem*, 2009, **1**, 437–439.
- 5 (a) N. Vignola and B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 450–451. For a mechanistic insight, see: (b) A. Fu, B. List and W. Thiel, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 320–326.
- 6 For cascade reactions including intramolecular α -alkylation of aldehydes as a key step, see: (cyclopropanes) (a) J. Lv, J. Zhang, Z. Lin and Y. Wang, *Chem.–Eur. J.*, 2009, **15**, 972–979; (b) R. Rios, H. Sundén, J. Vesely, G.-L. Zhao, P. Dziejdzic and A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 1028–1032; (c) H. Xie, L. Zu, H. Li, J. Wang and W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 10886–10894; (d) V. Terrasson, A. Van der Lee, R. M. De Figueiredo and J. M. Campagne, *Chem.–Eur. J.*, 2010, **16**, 7875–7880

- (cyclopentanes); (e) I. Ibrahem, G.-L. Zhao, R. Rios, J. Vesely, H. Sundén, P. Dziejdzic and A. Córdova, *Chem.–Eur. J.*, 2008, **14**, 7867–7879; (f) R. Rios, J. Vesely, H. Sundén, I. Ibrahem, G.-L. Zhao and A. Córdova, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 5835–5839; (g) D. Enders, C. Wang and J. W. Bats, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 7539–7542.
- 7 Using α -bromo ketones/esters or trifluoromethyl iodide as an alkylating reagent and merging aminocatalysis with photoredox catalysis (Ru^{2+} , Ir^+ complexes) (a) D. A. Nicewicz and D. W. C. MacMillan, *Science*, 2008, **322**, 77–79; (b) D. A. Nagib, M. E. Scott and D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 10875–10877. See, also: (c) A. E. Allen and D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 4986–4987. α -Carbofunctionalization of aldehydes via a SOMO activation strategy and reagents other than halides; (d) T. D. Beeson, A. Mastracchio, J.-B. Hong, K. Ashton and D. W. C. MacMillan, *Science*, 2007, **316**, 582–585; (e) J. M. Um, O. Gutierrez, F. Schoenebeck, K. N. Houk and D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 6001–6005; and references therein. Also see: (f) K. C. Nicolaou, R. Reingruber, D. Sarlah and S. Bräse, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 2086–2087 (Correction: *J. Am. Chem. Soc.* 2009, **131**, 6640); (g) F. Benfatti, M. G. Capdevila, L. Zoli, E. Benedetto and P. G. Cozzi, *Chem. Commun.*, 2009, 5919–5921.
- 8 R. R. Shaikh, A. Mazzanti, M. Petrini, G. Bartoli and P. Melchiorre, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 8707–8710.
- 9 (a) P. G. Cozzi, F. Benfatti and L. Zoli, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 1313–1316; (b) F. Benfatti, E. Benedetto and P. G. Cozzi, *Chem.–Asian J.*, 2010, **5**, 2047–2052. For a similar approach applied to ketones; (c) L. Zhang, L. Cui, X. Li, J. Li, S. Luo and J.-P. Cheng, *Chem.–Eur. J.*, 2010, **16**, 2045–2049.
- 10 A. R. Brown, W.-H. Kuo and E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 9286–9288.
- 11 For α -allylation of aldehydes using combined metal/organocatalysis, see: (a) (Pd/Brønsted acid asymmetric catalysis) S. Mukherjee and B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 11336–11337; (b) (Pd/pyrrolidine catalysis) I. Ibrahem and A. Córdova, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 1952–1956; (c) (Intramolecular) F. Bihelovic, R. Matovic, B. Volovic and R. N. Saccic, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 5063–5066.
- 12 Recent work by Clive and co-workers described a general carbocyclization strategy based on an intramolecular alkylation of carbanions, mainly from active methylenes and CsCO_3 or DBU, tethered with an A-type moiety ($\text{X} = \text{OAc}$). The study includes an example of enamine-mediated intramolecular aldehyde α -allylation reaction, although the authors conclude the latter approach is clearly inferior and did not establish the *ee* of the cyclic aldehyde product: L. Wang, B. Prabhudas and D. L. J. Clive, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 6003–6012.
- 13 Cinchona alkaloid-catalyzed enantioselective allylation reactions with carbonates of type A ($\text{X} = \text{OBoc}$) wherein the control of the stereochemistry relies on the electrophilic component of the reaction (quinuclidine catalyst-containing chiral transient adduct), see: (active methylenes) (a) Y. Du, X. Han and X. Lu, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 4967–4971; (b) D. J. V. C. van Steenis, T. Marcelli, M. Lutz, A. L. Spek, J. H. van Maarseveen and H. Hiemstra, *Adv. Synth. Catal.*, 2007, **349**, 281–286; (c) H.-L. Cui, J. Peng, X. Feng, W. Du, K. Jiang and Y.-C. Chen, *Chem.–Eur. J.*, 2009, **15**, 1574–1577. (Indoles); (d) H.-L. Cui, J. Peng, J. Lei, K. Jiang and Y.-C. Chen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 5737–5740.
- 14 S. Zhu, Y. Wang and D. Ma, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 2563–2566.
- 15 (a) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach and K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 794–797; (b) Y. Hayashi, H. Gutoh, T. Hayashi and M. Shoji, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 4212–4215; (c) See, also: U. Grošelj, D. Seebach, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, I. Krossing, P. Klose, Y. Hayashi and T. Uchimar, *Helv. Chim. Acta*, 2009, **92**, 1225–1259.
- 16 Isolable ammonium salts from halides of type A and some selected tertiary amines and pyridines have recently been reported: M. Baidya, G. Y. Remennikov, P. Mayer and H. Mayr, *Chem.–Eur. J.*, 2010, **16**, 1365–1371.
- 17 (a) M. Baidya, S. Kobayashi, F. Brotzel, U. Schmidhammer, E. Riedel and H. Mayr, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 6176–6179; (b) M. Baidya and H. Mayr, *Chem. Commun.*, 2008, 1792–1794.

- 18 Whereas DMAP led to the α -alkylation product **6** cleanly, with DABCO as the coadjuvant, a small amount (2–5%) of the Stetter adduct was also produced. No product from N-alkylation catalyst was detected in either case. See ESI† for details.
- 19 L. Albrecht, B. Richter, H. Krawczyk and K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 8337–8343.
- 20 A. K. Chatterjee, J. P. Morgan, M. Scholl and R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 3783–3784.
- 21 Aldehyde protection was necessary, otherwise racemisation occurred during RCM.
- 22 See the ESI† for details.
- 23 For kinetic data and a mechanistic discussion on the reaction between stabilized metal carbanions and 2-(halomethyl) vinyl ketones mediated by ammonium salts, see ref. 16.
- 24 For examples of ammonium salts that first direct reaction manifolds while then acting as leaving groups, see: (a) S. France, D. J. Guerin, S. J. Miller and T. Lectka, *Chem. Rev.*, 2003, **103**, 2985–3012; (b) M. J. Gaunt and C. C. Johansson, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5596–5605.
- 25 Formation of **12** via a S_N2 process involving **2** and DMAP shows a 20.7 kcal mol⁻¹ energy barrier (see scheme below). Similarly, the

subsequent S_N2 attack of the enamine on **12** holds a high energy barrier of 24.3 kcal mol⁻¹. See the ESI† for details



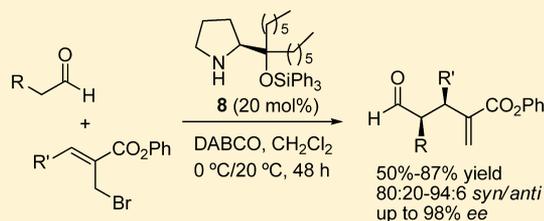
Enantio- and Diastereoselective Organocatalytic α -Alkylation of Aldehydes with 3-Substituted 2-(Bromomethyl)acrylates

Jacqueline Jiménez,[†] Aitor Landa, Aitziber Lizarraga, Miguel Maestro,[#] Antonia Mielgo, Mikel Oiarbide, Irene Velilla, and Claudio Palomo*

Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Química, Universidad del País Vasco, Apdo. 1072, 20080, San Sebastián, Spain

S Supporting Information

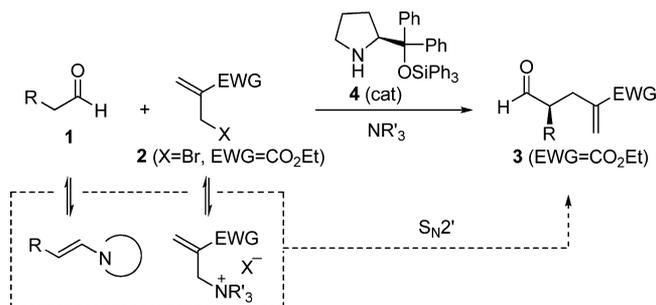
ABSTRACT: The catalytic direct α -alkylation of aldehydes with 2-(bromomethyl)acrylates has been accomplished, giving rise to α -branched and functionalized aldehydes of high diastereo- and enantiopurity. The influence of the nature of the ester group of the acrylates in reaction stereoselectivity and especially in reactivity is investigated. Optimum conditions implicate the use of phenyl acrylates in conjunction with organocatalyst **8**. Application of thus obtained adducts in synthesis is illustrated with a concise stereocontrolled preparation of trisubstituted cyclopentenes.



Forming new carbon–carbon bonds directly adjacent to a carbonyl group constitutes one of the most versatile tools during the construction of molecular complexity; therefore, direct, catalytic, and asymmetric methodologies for the α -alkylation of enolate equivalents are of great demand. While most traditional studies have been focused on the α -alkylation of carboxylic acid derivatives,¹ and also ketones,² recent works based on the in situ generation of enamines as nascent enolate equivalents,^{3,4} have allowed the realization of the direct α -alkylation of aldehydes using a variety of electrophilic alkylating reagents. Namely, ω -iodoaldehydes via an intramolecular S_N2 mechanism,^{5,6} vinyl trifluoroborates, olefins, nitroalkanes, allylsilanes, Togni's reagent, and active bromides and iodides via radical or organophotoredox mechanisms,⁷ or propargylic alcohols,⁸ diarylmethanols,⁹ 3-(1-arylsulfonylalkyl)indoles,¹⁰ and benzydryl halides¹¹ via a S_N1 pathway,¹² have been reported. In this context, and complementing the above developments, we have recently reported a mechanistically distinct enamine mediated asymmetric α -alkylation of aldehydes which relies on the use of 2-(bromomethyl)acrylates as the alkylating reagent and most likely proceeds via a S_N2' pathway.¹³ Our preliminary study was largely restricted to the use of **2**, a relatively reactive alkylating reagent since the acrylate β (or 3)-position remains unsubstituted. In contrast, initial experiments soon evidenced difficulties in extending this methodology to superior, 3-substituted 2-(bromomethyl)acrylates **5**, which logically exhibit attenuated reactivity. Furthermore, for β -substituted acrylates **5** control of the relative configuration of the resulting products becomes an additional concern of no obvious solution. Now, we have developed conditions that satisfactorily address these two limiting aspects thus expanding the range of alkylating reagents amenable for this direct and enantioselective aldehydes α -alkylation methodology.

At the outset, we were optimistic that the aldehydes alkylation protocol according to Scheme 1 would also be

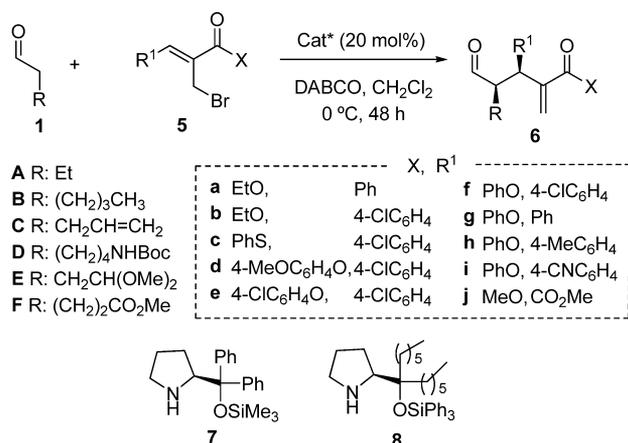
Scheme 1. S_N2' -Type Enamine-Mediated Asymmetric α -Alkylation of Aldehydes with 2-(Bromomethyl)acrylates



applicable to β -substituted acrylates, thus giving access to a relatively wide range of α -branched aldehyde products enantioselectively (Scheme 2). Unfortunately, this was not the case as, for example, the reaction of butyraldehyde **1A** with β -phenyl substituted acrylate **5a** in the presence of DABCO and a 20 mol % of catalyst **4** resulted unpractical (Table 1, entry 1) under several conditions examined. Reactions carried out in the presence of DMAP proceed even worse (entry 2). Similar constrains in reactivity were observed again with the ethyl acrylate **5b** which bears a *p*-chlorophenyl substituent. In this instance, however, the measured level of reaction stereoselectivity was highly promising regardless of the amine catalyst used (entries 3–5), an observation that prompted us to investigate several other reaction parameters. During the study it was eventually found that the ester group has a critical

Received: October 17, 2011

Published: December 2, 2011

Scheme 2. Organocatalytic α -Alkylation of Aldehydes with β -Substituted 2-(Bromomethyl)acrylates

influence. Thus while thioester **5c** did not lead to any significant improvement under these conditions (entries 6–7), a considerable increase in reaction conversion was observed when phenyl ester **5f** was the alkylating partner employed: less significant with catalyst **4** (34% yield after 48 h, entry 8), but notable with catalysts **7** and **8** (60% and 67% yield, respectively, entries 9–10). Moreover, the latter two reactions proceeded with good *syn/anti* selectivity and excellent enantioselectivity for the major *syn* isomer, apparently being catalyst **8** slightly superior. Finally, it was observed that variation of the electronic nature of the ester aryl group, as in aryl acrylates **5d** and **5e**, did not provide any significant improvement and generally led to deleterious reactivity and/or selectivity (entries 11 and 12).

With the new conditions set, based on the use of *O*-phenyl acrylates, catalyst **8**, and DABCO as the coadjuvant amine base, the reaction with several aldehydes and β -substituted acrylates **5f–j** was explored (Table 2). It was gratifying to observe that the reaction proceeded with generally good yields for aldehydes bearing alkyl or alkenyl side chains (compounds **1A–C**), including those aldehydes with a carbamate, acetal, or ester functionality (compounds **1D–F**). With respect to the β -substituent of the acrylate, not only aryl, but also the ester group was tolerated (entries 5 and 9). Importantly, for the range of aldehydes and β -substituted 2-(bromoethyl) acrylates screened, the level of reaction diastereoselectivity display only

minor fluctuations in the range from 80:20 to 94:6, with *ee*'s being around 95% or higher for the most cases. In general, a 6-fold excess aldehyde was used for optimum results; when using a 2-fold excess aldehyde reaction selectivity was maintained, but at expenses of an elapsed reaction time.

Regarding the reaction mechanism, previous work from this laboratory has provided theoretical as well as experimental evidence in support of a two step sequence for the alkylation reactions involving unsubstituted acrylate **2**. As outlined in Scheme 1, the first step would involve formation of the corresponding ammonium salt from **2** and DABCO or DMAP. Subsequent S_N2'-type displacement effected by in situ generated enamine species would then render product **3**. In the current examples with β -substituted acrylates **5**, formation of the corresponding ammonium salt **A** (Figure 1a) as reaction intermediate was confirmed in all cases by ¹H NMR monitoring of reaction aliquots. Interestingly, ammonium salts **B**, regioisomeric to **A**, were not observed within the limit of detection of ¹H NMR, a fact that further support a S_N2' type pathway for the subsequent C–C bond-forming step. On the other hand, NMR analysis also showed that both the *E*- and *Z*-configured ammonium salts **A**¹⁴ are formed in compositions ranging from 60:40 to around 80:20 ratio in favor of *E*-**A** in all cases studied and that this ratio remains essentially unchanged at different reaction conversions for each individual case (Supporting Information). These observations seem to indicate that the reactivity of both the *E* and the *Z* ammonium salts during the key S_N2' process, is comparable. Alternatively, a scenario with differences in reactivity between the *E* and *Z* isomers, but fast *E/Z* equilibration, cannot be ruled out. On the other hand, the observed stereochemical outcome of the reaction may be explained by invoking an open (*antiperiplanar*) transition state with the enamine in its most stable, *E/s-trans*, configuration. As the stereomodels in Figure 1b show, upon this assumption the *Si–Si* approach would be the most favorable in order to minimize severe *gauche* interactions, which would nicely predict the observed sense of stereoinduction.

In order to illustrate the utility of this catalytic reaction (eq 1), an aldehyde protection–Grubbs cyclization sequence was applied to adducts **6Cf** and **6Ch** which rendered trisubstituted cyclopentenes **9** and **10** as the only isolated diastereomers in good yield and excellent enantioselectivity. Both the absolute

Table 1. Screening of the Catalyst and the Ester Group X of **5** for the Alkylation of **1A**^a

entry	X	R ¹	product	cat.	yield (%)	<i>syn/anti</i> ^b	<i>ee</i> ^c (%)
1	EtO	Ph	6Aa	4	30	90:10	98
2					<5 ^d	ND	ND
3	EtO	4-ClC ₆ H ₄	6Ab	4	<10 ^e	81:19	99
4				7	20 ^e	88:12	95
5				8	<10 ^e	ND	ND
6	PhS	Ph	6Ac	4	24 ^e	70:30	98
7				8	20 ^e	70:30	95
8	PhO	4-ClC ₆ H ₄	6Ad	4	34 ^e	85:15	97
9				7	60	87:13	98
10				8	67	91:9	95
11	4-MeOC ₆ H ₄ O		6Ad	4	<10 ^e	ND	ND
12	4-ClC ₆ H ₄ O		6Ae	4	62	85:15	ND

^aReactions carried out on a 0.3 mmol scale. General conditions: aldehyde (1.8 mmol), bromide (0.3 mmol), DABCO (0.3 mmol), and catalyst (20 mol %) were stirred in CH₂Cl₂ at 0 °C for 48 h. ^bDetermined by ¹H NMR. ^c*ee* of major (*syn*) diastereomer determined by chiral HPLC of crude product before chromatography. ^dUsing DMAP. ^eIncomplete reaction after 48 h.

Table 2. Scope of the Aldehyde and the β -Substituted 2-(Bromomethyl)acrylate^a

entry	aldehyde	acrylate	R ¹	product	T (°C)	yield (%)	syn/anti ^b	ee ^c (%)
1	1A	5f	4-ClC ₆ H ₄	6Af	0	67 ^d	91:9	95
2		5g	Ph	6Ag	0	60	94:6	98
3		5h	4-MeC ₆ H ₄	6Ah	20	83	89:11	95
4		5i	4-CNC ₆ H ₄	6Ai	0	65	87:13	97
5		5j	CO ₂ Me	6Aj	0	66	87:13	98
6	1B	5f	4-ClC ₆ H ₄	6Bf	0	50	92:8	98
7	1C	5f	4-ClC ₆ H ₄	6Cf	0	78 ^e	91:9	95
8		5h	4-MeC ₆ H ₄	6Ch	0	62	92:8	96
9		5j	CO ₂ Me	6Cj	0	64	82:18	96
10	1D	5f	4-ClC ₆ H ₄	6Df	20	87	90:10	94
11	1E	5f	4-ClC ₆ H ₄	6Ef	20	69	81:19	90
12	1F	5f	4-ClC ₆ H ₄	6Ff	20	65	80:20	87

^aReactions carried out on a 0.3 mmol scale. General conditions: aldehyde (1.8 mmol), 2-(bromomethyl)acrylate (0.3 mmol), DABCO (0.3 mmol), and catalyst **8** (20 mol %) were stirred in CH₂Cl₂ for 48 h at the indicated temperature. ^bDetermined by ¹H NMR. ^cee of major (*syn*) diastereomer determined by HPLC of crude product before chromatography. ^dUsing catalyst **7**. ^eReactions carried out at 1.4 mmol scale.

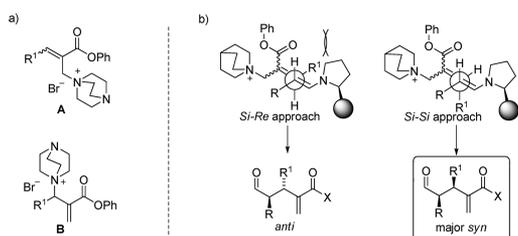
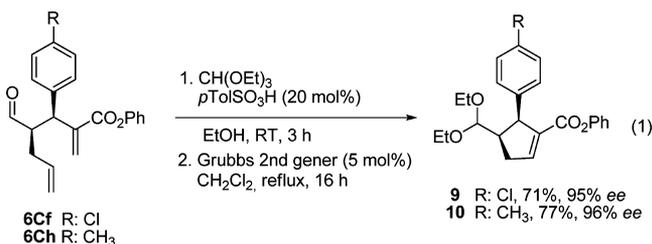


Figure 1. (a) Two possible regioisomeric ammonium salt intermediates and (b) proposed transition state models that would account for the formation of *syn* and *anti* products from **A**.



and the relative configuration of **9** were unequivocally established by X-ray structure analysis. Thus configurational assignment of the precursor **6Cf** was made by correlation and for the remaining adducts by analogy assuming a uniform reaction mechanism.

In conclusion, the present catalytic system introduces an operationally simple protocol for the α -alkylation of aldehydes with β -substituted α -(bromomethyl)acrylates. A distinguishing feature of the method is that the C–C bond forming step proceeds with concomitant generation of two contiguous stereocenters with high diastereo- and enantioselectivity. The method, moreover, provides a quick entry for the stereocontrolled synthesis of trisubstituted 5-membered carbocycles, an important class of products for further elaboration.¹⁵

EXPERIMENTAL SECTION

General and Materials. All solvents were of p.a. quality and were dried by standard procedures prior to use when necessary. Materials were obtained from commercial sources and used without purification unless otherwise specified. Aldehydes were obtained from commercial sources or prepared through known procedures, purified by distillation and stored in the refrigerator at -30 °C under argon. Aldehydes **1E** and **1F** were prepared according to the procedures of Tanaka¹⁶ and

Watanabe,¹⁷ respectively. Aldehyde **1D** was prepared as described below. Catalyst **7** was obtained from commercial sources and immediately before use was dissolved in CH₂Cl₂ and washed with saturated NaHCO₃ aqueous solution. Catalysts **4** and **8** were prepared following previously reported methods.^{13,18} ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded at 300 and 75 MHz instruments. Chemical shifts are reported in ppm relative to CDCl₃ ($\delta = 7.26$) for ¹H NMR and to the central resonances of CDCl₃ ($\delta = 77.0$) for ¹³C NMR. Analytical high performance liquid chromatography (HPLC), optical rotations, and MS spectra were recorded on standard instruments. Purification of reaction products was carried out by flash column chromatography using silica gel 60 (0.040–0.063 mm, 230–400 mesh). Visualization (TLC) was accomplished with a solution of phosphomolybdic acid (1 g) in 100 mL of ethanol (limited lifetime), followed by heating.

Preparation of Aldehyde 1D. The following procedure adapted from Cushman et al.¹⁹ was employed. CH₂Cl₂ (100 mL) and (COCl)₂ (3.9 mL, 46 mmol, 1.5 equiv) were successively placed in an oven-dried three-necked flask, and the solution was cooled to -60 °C under dry Ar. DMSO (4.8 mL, 68 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL) was added at a rate where a temperature below -60 °C was maintained. The mixture was then stirred for ca. 5 min followed by dropwise addition of a solution of the *N*-Boc amino hexanol (31 mmol) in CH₂Cl₂ (25 mL) over a period of ca. 5 min. The mixture was stirred for an additional 25 min, then rapidly quenched with Et₃N (22 mL, 0.16 mol). The obtained white slurry was stirred for ca. 5 min and then allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was washed with water (300 mL) and the aqueous layer was extracted with Et₂O (300 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 \times 200 mL). The residue was subjected to flash chromatography (eluent: *n*-hexane/ethyl acetate 5:1), yielding a colorless oil (yield 90%) with physical and spectroscopic data coincident with previously reported.¹⁹

Preparation of 2-(Bromomethyl)acrylates 5e–i. A three-step sequence was applied following procedures adapted from literature.^{20,21} Acryloylchloride (7.28 g, 80 mmol) in dichloromethane (10 mL) was added within 0.5 h to a solution of the corresponding aryl alcohol (80 mmol) and triethylamine (10.1 g, 100 mmol) in dichloromethane (20 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, then washed with water (2 \times 30 mL) and extracted with dichloromethane (2 \times 10 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel chromatography (hexane/EtOAc 95:5) to give the aryl acrylate as a colorless oil. Ten mmol of this acrylate was added to a solution of DABCO (360 mg, 3 mmol) and the corresponding aldehyde (5 mmol) in DMF (5 mL), and the reaction mixture was stirred at room temperature for 60 h. The reaction product was extracted with dichloromethane (100 mL) and washed with water (3 \times 100 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash

silica gel column chromatography (hexane/EtOAc 8:2) to give the corresponding Baylis–Hillman adducts. To a solution of thus obtained adduct (3 mmol) in dichloromethane (10 mL) LiBr (6 mmol) and previously prepared $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{SiO}_2^{22}$ (300 mg) were added. The mixture was stirred at room temperature and the reaction was monitored by TLC. On completion the mixture was filtered and the filtrate was concentrated and subjected to flash column chromatography over silica gel (hexane/EtOAc 95:5 to 90:10).

Data of 5e. Starting from 4-chlorophenol (step 1, 10 mmol) and 4-chlorobenzaldehyde (step 2): overall yield 65%; white solid; mp 70.8 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.16 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.45 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 164.3, 149.2, 143.1, 139.2, 136.2, 132.3, 131.0, 130.4, 129.3, 128.5, 122.9, 26.0; HRMS $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrCl}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd 386.9380, found 386.9377.

Data of 5f. Starting from phenol (step 1, 30 mmol) and 4-chlorobenzaldehyde (step 2): overall yield 65%; white solid; mp 77 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.52–7.35 (m, 4H), 7.33–7.21 (m, 3H), 4.49 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 164.4, 150.7, 142.7, 138.8, 136.0, 132.4, 131.0, 129.4, 129.2, 125.9, 121.5, 26.9; HRMS $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrClO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd 352.9780, found 352.9766.

Data of 5g. Starting from phenol (step 1, 10 mmol) and benzaldehyde (step 2): overall yield 58%; white solid; mp 58–60 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.54–7.40 (m, 5H), 7.30–7.20 (m, 3H), 4.51 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 164.7, 150.8, 144.3, 134.0, 128.9, 125.9, 121.6, 26.6; HRMS $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BrO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd 317.0177, found 317.0180.

Data of 5h. Starting from phenol (step 1, 10 mmol) and 4-methylbenzaldehyde (step 2): overall yield 63%; white solid; mp 68 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J = 7.83$ Hz, 2H), 7.36–7.20 (m, 5H), 4.56 (s, 2H), 2.44 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 164.9, 150.9, 144.5, 140.5, 131.2, 130.0, 129.7, 129.4, 127.4, 125.8, 121.6, 26.9, 21.4; HRMS $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd 331.0332, found 331.0334.

Data of 5i. Starting from phenol (step 1, 10 mmol) and 4-cyanobenzaldehyde (step 2): overall yield 14%; white solid; mp 106.3 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (s, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.4$, 20.9 Hz, 4H), 7.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.33–7.18 (m, 3H), 4.41 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 164.1, 150.7, 141.5, 138.5, 132.6, 131.3, 129.9, 129.6, 126.2, 121.4, 118.1, 115.3, 113.3, 25.2; HRMS $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd 342.0144, found 342.0130.

Preparation of 5j. (Adapted from the literature.²³) A mixture of dimethyl methylmaleate (1.58 g, 10 mmol), *N*-bromosuccinimide (2.67 g, 15 mmol), and a catalytic amount of AIBN (33 mg, 0.20 mmol) in carbon tetrachloride (50 mL) was gently refluxed for 12 h in a 100 mL round-bottom flask. The mixture was left overnight at room temperature and then filtered. The residue was washed with CCl_4 (4 mL \times 2); the combined organic layer was washed with water (15 mL) and brine (10 mL) and then dried over Na_2SO_4 . The organic layer was concentrated in vacuo to furnish a thick yellow oil, which was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate 90:10). The product's physical and chemical characterization data were coincident with the reported data.²³

General Procedure for the Catalytic α -Alkylation of Aldehydes with 5. A solution of the corresponding 2-(bromomethyl)-3-(aryl)acrylate **5** (0.3 mmol) and DABCO (39 mg, 0.315 mmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) was stirred at room temperature for 30 min and then was cooled to the specified temperature (Table 2). To this cooled solution were successively added freshly distilled aldehyde **1** (6 equiv) and catalyst **8** (0.06 mmol, 20 mol %). The mixture was stirred at specified temperature and time (see below), then diluted with dichloromethane (10 mL), washed with H_2O (10 mL), HCl 1 N (10 mL) and brine (10 mL), and dried with anhydrous MgSO_4 . The solvent was evaporated under vacuum and the crude material was purified by flash chromatography (eluent EtOAc/Hex from 2:98 to 10:90).

(3S,4R)-Phenyl 3-(4-chlorophenyl)-4-formyl-2-methylenehexanoate (6Af) (Entry 1, Table 2). Starting from (*Z*)-phenyl 2-(bromomethyl)-3-(4-chlorophenyl)acrylate (106 mg, 0.3 mmol),

DABCO (39 mg, 0.315 mmol), and butanal (0.16 mL, 1.8 mmol), the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 95/5) to give the title compound as a colorless oil. Yield: 67% (69 mg). Spectroscopic data of the major diastereomer: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.61 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.39–7.21 (m, 7H), 7.01–6.99 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.25 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.98–2.88 (m, 1H), 1.53–1.43 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 203.2, 164.8, 150.6, 141.0, 137.9, 130.0, 128.9, 125.9, 121.5, 56.3, 45.4, 21.2, 11.0. The diastereomeric ratio (91:9) was determined by $^1\text{H NMR}$. The enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralpack IC column at 254 nm (hexane/*i*PrOH in the ratio of 90/10, flow rate = 0.5 mL/min, $t_R = 15.8$ min (minor), $t_R = 16.6$ min (major)); HRMS $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{ClO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd 343.1101, found 343.1089.

(3S,4R)-Phenyl 4-Formyl-2-methylene-3-phenylhexanoate (6Ag) (Entry 2, Table 2). Starting from (*Z*)-phenyl 2-(bromomethyl)-3-phenylacrylate (95 mg, 0.3 mmol), DABCO (39 mg, 0.315 mmol), and butanal (0.16 mL, 1.8 mmol), the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 95/5) to give the title compound as a colorless oil. Yield: 60% (55 mg). Spectroscopic data of the major diastereomer: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.59 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.35–7.17 (m, 7H), 7.21–7.18 (m, 1H), 6.96 (d, 2H, $J = 7.6$ Hz), 6.57 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.25 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz), 2.95–2.89 (m, 1H), 1.50–1.43 (m, 2H), 0.83 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 203.7, 165.0, 150.7, 141.3, 139.3, 129.4, 128.7, 127.2, 125.8, 121.5, 56.7, 46.0, 21.2, 11.1. The diastereomeric ratio (94:6) was determined by $^1\text{H NMR}$. The enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralpack AS-H column at 210 nm (hexane/*i*PrOH in the ratio of 98/2, flow rate = 0.5 mL/min, $t_R = 19.9$ major, $t_R = 22.0$ min); HRMS $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd 309.1491, found 309.1504.

(3S,4R)-Phenyl 4-Formyl-2-methylene-3-*p*-tolylhexanoate (6Ah) (Entry 3, Table 2). Starting from (*Z*)-phenyl 2-(bromomethyl)-3-*p*-tolylacrylate (99 mg, 0.3 mmol), DABCO (39 mg, 0.315 mmol), and butanal (0.16 mL, 1.8 mmol), the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 95/5) to give the title compound as a colorless oil. Yield: 83% (80 mg). Spectroscopic data of the major diastereomer: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.59 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.41–7.30 (m, 2H), 7.28–7.10 (m, 5H), 7.02–6.95 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.23 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.97–2.85 (m, 1H), 2.34 (s, 3H) 1.53–1.41 (m, 2H), 0.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 203.8, 165.0, 150.8, 141.5, 136.8, 136.2, 129.3, 128.5, 126.9, 125.7, 121.5, 56.6, 45.6, 21.1, 21.0, 11.1. The diastereomeric ratio (89:11) was determined by $^1\text{H NMR}$. The enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralpack AS-H column at 254 nm (hexane/*i*PrOH in the ratio of 95:5, flow rate = 0.5 mL/min $t_R = 18.5$ min (major), $t_R = 21.0$ min (minor)); HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd 322.1569, found 322.1584.

(3S,4R)-Phenyl 3-(4-cyanophenyl)-4-formyl-2-methylenehexanoate (6Ai) (Entry 4, Table 2). Starting from (*Z*)-phenyl 2-(bromomethyl)-3-(4-cyanophenyl)acrylate (103 mg, 0.3 mmol), DABCO (39 mg, 0.315 mmol), and butanal (0.16 mL, 1.8 mmol), the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 95/5) to give the title compound as a colorless oil. Yield: 65% (65 mg). Spectroscopic data of the major diastereomer: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J = 1.7$, 6.6 Hz, 2H), 7.47–7.17 (m, 5H), 6.97 (dd, $J = 1.1$, 7.5 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.31 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.03–2.92 (m, 1H), 1.55–1.36 (m, 2H), 0.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 202.5, 164.5, 150.4, 145.0, 140.2, 135.5, 132.4, 129.5, 128.0, 126.0, 121.3, 118.5, 111.2, 55.8, 46.0, 21.1, 10.9. The diastereomeric ratio (87:13) was determined by $^1\text{H NMR}$. The enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralpack AD-H column at 254 nm (hexane/*i*PrOH in the ratio of 90:10, flow rate = 0.5 mL/min, $t_R = 40.2$ min (major), $t_R = 45.4$ min (minor)); HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd 334.1443, found 334.1436.

(3R,4R)-Methyl 3-(Methoxycarbonyl)-4-formyl-2-methylenehexanoate (6Aj) (Entry 5, Table 2). Starting from dimethyl

bromomethylfumarate (72 mg, 0.3 mmol), DABCO (39 mg, 0.315 mmol), and butanal (0.16 mL, 1.8 mmol), the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 90/10) to give the title compound as a colorless oil. Yield: 66% (45 mg). Spectroscopic data of the major diastereomer: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.59 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.90–2.80 (m, 1H), 1.81–1.69 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 3.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 202.0, 171.9, 166.3, 136.1, 128.7, 54.7, 52.3, 45.8, 20.5, 11.5. The diastereomeric ratio (87:13) was determined by ^1H NMR. The enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralpack IC column at 209.8 nm (hexane/ $^i\text{PrOH}$ in the ratio of 90/10, flow rate = 0.5 mL/min, $t_{\text{R}} = 48.8$ min (major), $t_{\text{R}} = 53.3$ min (minor)); HRMS $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd 229.1076, found 229.1075.

(3S,4R)-Phenyl 3-(4-Chlorophenyl)-4-formyl-2-methyleneoctanoate (6Bf) (Entry 6, Table 2). Starting from (*Z*)-phenyl 2-(bromomethyl)-3-(4-chlorophenyl)acrylate (106 mg, 0.3 mmol), DABCO (39 mg, 0.315 mmol), and hexanal (0.22 mL, 1.8 mmol), the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 98/2) to give the title compound as a yellow oil. Yield: 50% (57 mg). Spectroscopic data of the major diastereomer: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.56 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.36–7.18 (m, 7H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.91 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.20 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.01–2.91 (m, 1H), 1.38–1.06 (m, 6H), 0.92–0.86 (m, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 203.3, 150.6, 141.0, 138.0, 133.1, 130.1, 126.0, 121.5, 54.9, 45.8, 28.7, 22.5, 13.7. The diastereomeric ratio (92:8) was determined by ^1H NMR. The enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralpack IB column at 210 nm (hexane/ $^i\text{PrOH}$ in the ratio of 99/1, flow rate = 0.5 mL/min, $t_{\text{R}} = 15.9$ min, $t_{\text{R}} = 18.2$ major); HRMS $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClO}_3$ $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_6\text{H}_5\text{O}]^+$ calcd 277.0995, found 277.1002.

(3S,4R)-Phenyl 3-(4-Chlorophenyl)-4-formyl-2-methylenehept-6-enoate (6Cf) (Entry 7, Table 2). Starting from (*Z*)-phenyl 2-(bromomethyl)-3-(4-chlorophenyl)acrylate (106 mg, 0.3 mmol), DABCO (39 mg, 0.315 mmol), and 4-pentenal (0.18 mL, 1.8 mmol), the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 95/5) to give the title compound as a yellow oil. Yield: 78% (84 mg). Spectroscopic data of the major diastereomer: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.63 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.39–7.29 (m, 4H), 7.25–7.18 (m, 3H), 7.00–6.96 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 5.91 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.63 (dt, $J = 8.5, 8.5$, 17.1 Hz, 1H), 5.08–4.92 (m, 2H), 4.28 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.14 (dd, $J = 3.6, 11.4$ Hz, 1H), 2.19 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 202.8, 164.7, 150.6, 140.8, 137.6, 135.6, 133.3, 130.0, 129.4, 128.9, 127.3, 125.9, 121.4, 118.1, 54.1, 45.3, 32.5. The diastereomeric ratio (91:9) was determined by ^1H NMR. The enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralpack IC column at 254 nm (hexane/ $^i\text{PrOH}$ in the ratio of 95/5, flow rate = 0.5 mL/min, $t_{\text{R}} = 22.0$ min, $t_{\text{R}} = 25.1$ major); HRMS $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClO}_3$ $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_6\text{H}_5\text{O}]^+$ calcd 261.0682, found 261.0682.

(3S,4R)-Phenyl 4-Formyl-2-methylene-3-*p*-tolylhept-6-enoate (6Ch) (Entry 8, Table 2). Starting from (*Z*)-phenyl 2-(bromomethyl)-3-*p*-tolylacrylate (99 mg, 0.3 mmol), DABCO (39 mg, 0.315 mmol), and 4-pentenal (0.18 mL, 1.8 mmol), the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 95/5) to give the title compound as a colorless oil. Yield: 62% (62 mg). Spectroscopic data of the major diastereomer: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.63 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.22–7.11 (m, 4H), 7.00–6.96 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.90 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.65 (dt, $J = 8.6, 17.2$ Hz, 1H), 4.98 (dd, $J = 6.1, 26.2$ Hz, 2H), 4.25 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 3.9, 11.3$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.38–2.30 (m, 1H), 2.21 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 203.5, 165.0, 150.7, 141.4, 133.9, 129.5, 125.8, 121.5, 120.8, 117.8, 115.3, 54.6, 45.6, 32.7, 21.0. The diastereomeric ratio (92:8) was determined by ^1H NMR. The enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralpack AD-H column at 254 nm (hexane/ $^i\text{PrOH}$ in the ratio of

97/3, flow rate = 0.5 mL/min, $t_{\text{R}} = 15.5$ min, $t_{\text{R}} = 19.2$ major); HRMS $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd 335.1647, found 335.1663.

(3R,4R)-Methyl 4-Formyl-3-methoxycarbonyl-2-methylenehept-6-enoate (6Cj) (Entry 9, Table 2). Starting from dimethyl bromomethylfumarate (72 mg, 0.3 mmol), DABCO (39 mg, 0.315 mmol), and 4-pentenal (0.18 mL, 1.8 mmol), the crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 98/2) to give the title compound as a colorless oil. Yield: 64% (46 mg). Spectroscopic data of the major diastereomer: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.65 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.78–5.65 (m, 1H), 5.07 (dd, $J = 1.5, 5.3$ Hz, 2H), 4.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.10–3.02 (m, 1H), 2.57–2.50 (m, 1H), 2.37–2.31 (m, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 201.6, 171.8, 166.1, 135.8, 134.2, 129.1, 127.4, 118.1, 52.4, 45.9, 31.3. The diastereomeric ratio (82:18) was determined by ^1H NMR. The enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralpack IC column at 209.8 nm (hexane/ $^i\text{PrOH}$ in the ratio of 90/10, flow rate = 0.5 mL/min, $t_{\text{R}} = 37.5$ min (minor), $t_{\text{R}} = 44.7$ min (major)); HRMS $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd 241.1076, found 241.1083.

(3S,4R)-Phenyl 8-(tert-Butoxycarbonylamino)-3-(4-chlorophenyl)-4-formyl-2-methyleneoctanoate (6Df) (Entry 10, Table 2). Starting from (*Z*)-phenyl 2-(bromomethyl)-3-(4-chlorophenyl)acrylate (106 mg, 0.3 mmol), DABCO (39 mg, 0.315 mmol) and 6-(*N*-Boc-amino)hexanal (387 mg, 1.8 mmol). The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 90/10) to give the title compound as a yellow oil. Yield: 87% (127 mg). Spectroscopic data of the major diastereomer: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.60 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.38–7.23 (m, 7H), 7.00 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.23 (d, $J = 11.5$ Hz), 3.18–3.09 (m, 1H), 3.07–2.96 (m, 2H), 1.51–1.48 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.41–1.31 (m, 4H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 202.0, 164.7, 155.9, 150.6, 140.9, 137.8, 133.2, 129.4, 129.0, 127.6, 126.0, 121.4, 70.8, 54.8, 45.8, 40.1, 30.0, 28.4, 27.7, 23.8. The diastereomeric ratio (90:10) was determined by ^1H NMR. The enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralpack IC column at 254 nm (hexane/ $^i\text{PrOH}$ in the ratio of 80/20, flow rate = 0.5 mL/min, $t_{\text{R}} = 42.5$ min (major), $t_{\text{R}} = 46.2$ min (minor); HRMS $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClNO}_5$ $[\text{M} + \text{H} - \text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2]^+$ calcd 368.1417, found 368.1416.

(3S,4R)-Phenyl 3-(4-Chlorophenyl)-4-formyl-6,6-dimethoxy-2-methylenehexanoate (6Ef) (Entry 11, Table 2). Starting from 4,4-dimethoxybutanal (3 mmol, 3 equiv), (*Z*)-phenyl 2-(bromomethyl)-3-(4-chlorophenyl)acrylate (176 mg, 0.5 mmol), and DABCO (56.1 mg, 0.51 mmol) at room temperature for 60 h according to the general procedure: yield 69% (140 mg) (diastereomeric ratio 5:1); ^1H NMR (major diastereoisomer) (300 MHz, CDCl_3) δ 9.67 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.40–7.18 (m, 7H), 7.00–6.96 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.97 (d, 1H, $J = 0.9$ Hz), 4.26–4.20 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.90–1.80 (m, 2H), 1.63–1.53 (m, 1H); ^{13}C NMR (major diastereoisomer) (75 MHz, CDCl_3) δ 202.5, 164.6, 150.6, 140.6, 137.8, 133.2, 130.0, 129.9, 129.4, 128.9, 127.5, 125.9, 121.4, 103.0, 54.2, 53.3, 50.2, 46.1, 32.5. The diastereomeric ratio (81:19) was determined by ^1H NMR. The enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralpack IA column at 254 nm (hexane/ $^i\text{PrOH}$ in the ratio of 98/2, flow rate = 0.5 mL/min, $t_{\text{R}} = 31.9$ min (major), $t_{\text{R}} = 46.7$ min (minor)).

(3S,4R)-7-Methyl 1-Phenyl 3-(4-chlorophenyl)-4-formyl-2-methyleneheptanedioate (6Ff) (Entry 12, Table 2). Starting from methyl 5-oxopentanoate (3 mmol, 3 equiv), (*Z*)-phenyl 2-(bromomethyl)-3-(4-chlorophenyl)acrylate (176 mg, 0.5 mmol), and DABCO (56.1 mg, 0.51 mmol) at room temperature for 60 h according to the general procedure: yield 65% (132 mg) (diastereomeric ratio 4:1); ^1H NMR (major diastereoisomer) (300 MHz, CDCl_3) δ 9.59 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.37–7.30 (m, 3H), 7.27–7.21 (m, 4H), 6.99 (dd, $J = 8.4, 9.7$ Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.24–4.21 (m, 1H), 4.08 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.44–2.38 (m, 2H), 1.74–1.70 (m, 2H); ^{13}C NMR (major diastereoisomer) (75 MHz, CDCl_3) δ 202.4, 172.8, 164.6, 150.5, 140.6, 137.3, 133.3, 129.0, 121.4, 63.9, 53.8, 51.6, 51.5, 46.0, 30.8, 28.0, 22.9, 21.4, 20.1. The diastereomeric ratio (80:20) was determined by ^1H NMR. The

enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralpack AS-H column at 210 nm (hexane/ⁱPrOH in the ratio of 95/5, flow rate = 0.5 mL/min, t_R = 53.3 min (major), t_R = 60.0 min (minor)); HRMS $C_{22}H_{21}ClO_5$ [$M + H - C_6H_5O$]⁺ calcd 308.0815, found 308.0794.

Ring-Closing Metathesis. Synthesis of Cyclopentenes 9 and 10. Triethyl orthoformate (429 μ L, 2.58 mmol) and *p*TsOH·H₂O (32.7 mg, 0.17 mmol, 20 mol %) were added to a solution of the corresponding adduct 6C (0.86 mmol) in EtOH (6 mL). The mixture was stirred for 3 h at room temperature. After dilution with dichloromethane (10 mL), the mixture was washed with 1% aqueous NaOH (10 mL) and brine (10 mL), and the aqueous layer was extracted with dichloromethane (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄), and evaporation of the solvent under reduced pressure gave a brown oil of protected adduct, which was used as such in the next step. To a solution of this diethyl acetal protected aldehyde (0.8 mmol) in dry dichloromethane (6 mL) and under argon atmosphere was added Grubbs' second-generation catalyst (35 mg, 5 mol %). The reaction mixture was refluxed for 12 h (50 °C), diluted with dichloromethane (10 mL), and filtered through a small pad of silica gel (with dichloromethane rinsing). Evaporation of the solvent under reduced pressure gave an oil that was purified through column chromatography (eluent EtOAc/hexane 1:9).

(4R,5S)-Phenyl 5-(4-chlorophenyl)-4-(diethoxymethyl)-cyclopent-1-enecarboxylate (9): overall yield from 6Cf (0.86 mmol) 322 mg, 71%; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.33–7.11 (m, 8H), 6.94–6.90 (m, 1H), 4.26 (dd, *J* = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 3.90 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 3.55–3.42 (m, 3H), 3.12–3.00 (m, 1H), 2.96–2.86 (m, 1H), 2.71–2.54 (m, 2H), 1.15 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.11 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.2, 150.5, 145.6, 139.3, 137.5, 132.4, 130.0, 129.1, 128.1, 125.5, 121.3, 103.2, 62.1, 60.4, 50.5, 46.5, 34.3, 15.4, 15.0. The enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralpack AY-H column at 254 nm (hexane/ⁱPrOH in the ratio of 95/5, flow rate = 0.5 mL/min, t_R = 16.3 min (major), t_R = 26.2 min (minor)); HRMS $C_{23}H_{25}ClO_4$ [$M - C_2H_5O$]⁺ calcd 355.1101, found 355.1098.

(4R,5S)-Phenyl 4-(diethoxymethyl)-5-*p*-tolylcyclopent-1-enecarboxylate (10): overall yield from 6Ch (0.62 mmol): 173 mg, 77%; mp 81–83 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7.31–7.22 (m, 2H), 7.17–7.03 (m, 5H), 6.95–6.90 (m, 2H), 4.24 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 3.91 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 3.56–3.40 (m, 3H), 3.09–2.97 (m, 1H), 2.90 (dq, 1H, *J* = 7.1, 14.1 Hz), 2.64–2.59 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.16–1.08 (m, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.4, 150.6, 145.1, 139.8, 135.5, 128.7, 125.4, 121.5, 103.5, 62.1, 60.3, 50.7, 46.7, 34.4, 21.0, 15.5, 15.1. The enantiomeric excess was determined by HPLC with Chiralpack IC column at 254 nm (hexane/ⁱPrOH in the ratio of 95/5, flow rate = 0.5 mL/min, t_R = 15.5 min (major), t_R = 19.2 min (minor)); HRMS $C_{24}H_{28}O_4$ [$M - C_2H_5O$]⁺ calcd 335.1647, found 335.1631.

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

Selected NMR spectra, HPLC chromatograms, and X-ray data (CIF). This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: claudio.palomo@ehu.es.

Present Addresses

[†]Centro de Investigación, Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Mexico.

[#](X-ray analysis) Departamento de Química Fundamental, Facultad de Ciencias, Universidade da Coruña, Campus Zapateira s/n, 15071, A Coruña, Spain.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was financially supported by the University of the Basque Country (UPV/EHU) and Ministerio de Educación y Ciencia (Grant CTQ2007-68095-C02). J.J. thanks CONACYT (México) and A.L. and I.V. thank UPV/EHU for fellowships. A.L. thanks MEC and the European Social Foundation for a Ramón y Cajal contract.

REFERENCES

- (1) (a) *Modern Carbonyl Chemistry*; Otera, J., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000. (b) Hughes, D. L. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer-Verlag: Berlin, 1999; Vol. III, pp 1273–1294, and Supplement 1, 2004, p. 161–169.
- (2) Job, A.; Janeck, C. F.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2253–2329.
- (3) Highlights: (a) Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1360–1363. (b) Alba, A. N.; Viciano, M.; Rios, R. *Chem. Cat. Chem.* **2009**, *1*, 437–439.
- (4) Catalytic asymmetric allylic alkylation of preformed enamines: (a) Weix, D. J.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7720–7721. For α -allylation of aldehydes using combined metal/organocatalysis, see: (b) Pd/Bronsted acid asymmetric catalysis: Mukherjee, S.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11336–11337. (c) Pd/pyrrolidine catalysis: Ibrahim, I.; Córdova, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1952–1956.
- (5) (a) Vignola, N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 450–451. For a mechanistic insight, see: (b) Fu, A.; List, B.; Thiel, W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 320–326.
- (6) For selected cascade reactions including intramolecular α -alkylation of aldehydes as a key step, see: Cyclopropanes: (a) Lv, J.; Zhang, J.; Lin, Z.; Wang, Y. *Chem.—Eur. J.* **2009**, *15*, 972–979. (b) Rios, R.; Sundén, H.; Vesely, J.; Zhao, G.-L.; Dziedzic, P.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1028–1032. (c) Xie, H.; Zu, L.; Li, H.; Wang, J.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10886–10894. (d) Terrasson, V.; Van der Lee, A.; De Figueiredo, R. M.; Campagne, J. M. *Chem.—Eur. J.* **2010**, *16*, 7875–7880. Cyclopentanes: (e) Ibrahim, I.; Zhao, G.-L.; Rios, R.; Vesely, J.; Sundén, H.; Dziedzic, P.; Córdova, A. *Chem.—Eur. J.* **2008**, *14*, 7867–7879. (f) Enders, D.; Wang, C.; Bats, J. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7539–7542.
- (7) Using α -bromo ketones/esters or trifluoromethyl iodide as alkylating reagent and merging aminocatalysis with photoredox catalysis (Ru²⁺, Ir⁺ complexes): (a) Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322*, 77–79. (b) Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875–10877. α -Carbofunctionalization of aldehydes via a SOMO activation strategy and reagents other than halides: (c) Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.-B.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, *316*, 582–585. (d) Um, J. M.; Gutierrez, O.; Schoenebeck, F.; Houk, K. N.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6001–6005, and references cited therein. (e) Nicolaou, K. C.; Reingruber, R.; Sarlah, D.; Bräse, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2086–2087. Also see: (f) Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4260–4263. (g) Benfatti, F.; Capdevila, M. G.; Zoli, L.; Benedetto, E.; Cozzi, P. G. *Chem. Commun.* **2009**, 5919–5921. (h) Neumann, M.; Fildner, S.; König, B.; Zeitler, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 951–954. (i) Zhang, B.; Xiang, S.-K.; Zhang, L.-H.; Cui, Y.; Jiao, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5212–5215.
- (8) (a) Ikeda, M.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7289–7293. (b) Sinisi, R.; Vita, M. V.; Gualandi, A.; Emer, E.; Cozzi, P. G. *Chem.—Eur. J.* **2011**, *17*, 7404–7408. (c) Yoshida, A.; Ikeda, M.; Hattori, G.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 592–595.
- (9) (a) Cozzi, P. G.; Benfatti, F.; Zoli, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1313–1316. (b) Zhang, L.; Cui, Y.; Li, X.; Li, J.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *Chem.—Eur. J.* **2010**, *16*, 2045–2049. (c) Xiang, S.-K.; Zhang, B.; Zhang, L. H.; Cui, Y.; Jiao, N. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5007–5009.

(d) Stiller, J.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P.; Fröhlich, R.; Strohman, C.; Christman, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 70–73. For γ -alkylation, see: (e) Bergonzini, G.; Vera, S.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9685–9688. Also see: (f) Gualandi, A.; Emer, E.; Capdevila, M. G.; Cozzi, P. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7842–7846.

(10) Shaikh, R. R.; Mazzanti, A.; Petrini, M.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8707–8710.

(11) Brown, A. R.; Kuo, W.-H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9286–9288.

(12) Review: Emer, E.; Sinisi, R.; Capdevilla, M. G.; Petruzzello, D.; DeVincentiis, F.; Cozzi, P. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 647–666.

(13) Gómez-Bengoa, E.; Landa, A.; Lizarraga, A.; Mielgo, A.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 353–357.

(14) Elucidation of structure **A** versus **B** was made on the basis of NMR analysis (chemical shift and multiplicity) as illustrated in the Supporting Information. Isolable ammonium salts obtained from halides of type **2** and some selected tertiary amines and pyridines have recently been reported: Baidya, M.; Remennikov, G. Y.; Mayer, P.; Mayr, H. *Chem.—Eur. J.* **2010**, *16*, 1365–1371.

(15) Healey, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1477–1489.

(16) Takeishi, K.; Sugishima, K.; Sasaki, K.; Tanaka, K. *Chem.—Eur. J.* **2004**, *10*, 5681–5688.

(17) Kai, K.; Takeuchi, J.; Kataoka, T.; Yokoyama, M.; Watanabe, N. *Tetrahedron* **2008**, 6760–6769.

(18) Palomo, C.; Landa, A.; Mielgo, A.; Oiarbide, M.; Puente, A.; Vera, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8431–8435.

(19) Xiao, X.; Antony, S.; Kohlhagen, G.; Pommierb, Y.; Cushman, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 5147–5160.

(20) Shi, M.; Li, C.-Q.; Jiang, J.-K. *Molecules* **2002**, *7*, 721–733.

(21) Das, B.; Banerjee, J.; Ravindranath, N. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8357–8361.

(22) Breton, G. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8952–8954.

(23) Kar, A.; Argade, N. P. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2991–2998.

Más lejos, tenéis que ir más lejos
de los árboles caídos que os aprisionan.
Y cuando los hayáis ganado
tened bien presente no deteneros.
Más lejos, siempre id más lejos,
más lejos del presente que ahora os encadena.
Y cuando estaréis liberados
volved a empezar nuevos pasos.
Más lejos, siempre mucho más lejos,
más lejos, del mañana que ya se acerca.
Y cuando creáis que habéis llegado, sabed
encontrar nuevas sendas.

Viaje a Ítaca. **Konstantinos Kavafis**

