

**Reacción de Mannich *anti*-selectiva
de aldehídos con iminas promovida
por pirrolidinas quirales. Una
aproximación al problema de la
reactividad y estereoselectividad.**



Tesis Doctoral

Itziar Otazo Aseguinolaza

2013

CONFORMIDAD DEL DEPARTAMENTO


El Consejo del Departamento de **Química Orgánica I** en reunión celebrada el día 30 de enero de 2013 ha acordado dar la conformidad a la admisión a trámite de presentación de la Tesis Doctoral titulada: “ **Reacción de Mannich anti-selectiva de aldehídos con iminas promovida por pirrolidinas quirales. Una aproximación al problema de la reactividad y estereoselectividad.**” dirigida por el **Dr. Claudio Palomo Nicolau** y la **Dra. M^a Antonia Mielgo Vicente** y presentada por Doña. **Itziar Otazo Aseguinolaza** ante este Departamento.

En Donostia a 1 de febrero de 2013

Vº Bº DIRECTOR/A DEL DEPARTAMENTO

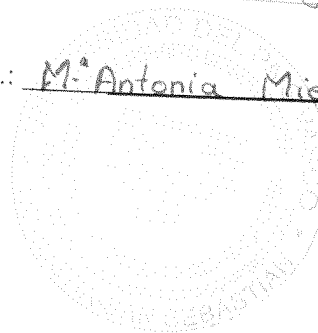
SECRETARIO/A DEL DEPARTAMENTO





Fdo.: CLAUDIO PACOMO NICOLAU

Fdo.: M.ª Antonia Mielgo



**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:
"Reacción de Mannich *anti*-selectiva de aldehídos con iminas promovida por pirrolidinas
quirales. Una aproximación al problema de la reactividad y estereoselectividad" realizada
en el Departamento de Química Orgánica I por el Doctorando Doña. Itziar Otazo
Aseguinolaza, autorizo la presentación de la citada Tesis Doctoral, dado que reúne las
condiciones necesarias para su defensa.

En Donostia a 4 de 02 de 2013

EL/LA DIRECTOR/A DE LA TESIS



Fdo.: Claudio Palomo Nicolau



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

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

Dra. M^a Antonia Mielgo Vicente con N.I.F.15995379-Y como Directora de la Tesis Doctoral: _
“Reacción de Mannich *anti*-selectiva de aldehídos con iminas promovida por pirrolidinas
quirales. Una aproximación al problema de la reactividad y estereoselectividad” realizada
en el Departamento de Química Orgánica I por el Doctorando Doña. Itziar Otazo
Aseguinolaza autorizo la presentación de la citada Tesis Doctoral, dado que reúne las
condiciones necesarias para su defensa.

En Donostia a 1 de 2 de 2013

EL/LA DIRECTOR/A DE LA TESIS

M.^a Antonia Mielgo

Fdo.: M^a Antonia Mielgo Vicente

ACTA DE GRADO DE DOCTOR O DOCTORA
ACTA DE DEFENSA DE TESIS DOCTORAL

DOCTORANDO/A DON/DÑA. **Itziar Otazo Aseguinolaza**

TITULO DE LA TESIS: **Reacción de Mannich *anti*-selectiva de aldehídos con iminas promovida por pirrolidinas quirales. Una aproximación al problema de la reactividad y estereoselectividad.**

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

--

APTO o NO APTO

Idioma/s de defensa (en caso de más de un idioma, especificar apartados o porcentaje defendido en cada idioma): _____

En Donostia a _____ de ____ de 2013

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

Mediante estas líneas deseo agradecer a los directores de mi tesis Prof. Claudio Palomo y Dra. M^a Antonia Mielgo, por su dedicación y el esfuerzo realizados a lo largo de estos últimos años, así como al resto del grupo de profesores que comprenden este departamento.

La financiación de este trabajo ha provenido de una beca predoctoral del Gobierno Vasco (BOPV2007245.) así como de los programas SAIOTEK (Gobierno Vasco) y MICIN (Ministerio de Ciencia y Tecnología) para la financiación de proyectos de investigación, entidades a las cuales también quiero agradecer.

Finalmente, aunque no menos importantes, son todos aquellos que me han apoyado durante el transcurso de este trabajo, y más aún los que me han acompañado a lo largo de mi vida, habéis sido toda una inspiración para mí y un muy buen salva vidas! Munduko eskerrik haundiena zuentzako!

Eta noski, bihotz-bihotzez eta inoiz baino altuago munduko famili mundialenari! Azken urteetan pasatako gora-behera alai eta triste guztietan ondoan egon zaretelako, kandela fabrika guztiak hustu dituzuelako, ostegun gauetako “kit-kat” momentuengatik, izeba onena izateko aukera emateagatik, malkoak jasotzeko sorbalda jartzeagatik, San Bartolomeko restauranteagatik etab. luze bategatik. Mosketeroak bezela “ *uno para todos, y todos para uno!*”.

Abreviaturas

ác	Ácido
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AL	Ácido de Lewis
Alif	Alifático
Ar	Aromático
BA	Ácido benzoico
BINOL	1,1'-Bi-2-naftol
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
Bz	Benzoilo
Cat	Catalizador
Cbz	Benciloxicarbonilo
CDI	1,1-Carbonildiimidazol
DCM	Diclorometano
DFT	Teoría del funcional de la densidad (siglas de <i>Density functional theory</i>)
DIPEA	Di-isopropiletilamina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Dpp	Difenilfosfinoil
dr	Relación diastereomérica
E	Electrófilo
ee	Exceso enantiomérico
EWG	Grupo atractor de electrones
EPC	Compuestos enantioméricamente puros
EtOH	Etanol
Equiv.	Equivalente
HOMO	Orbital molecular ocupado de mayor energía
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
<i>i</i> Bu	Isobutilo

<i>i</i> Pr	Isopropilo
<i>i</i> PrOH	Isopropanol
IPy ₂ BF ₄	bis-Piridin-iodonio tetrafluoroborato
IR	Espectro infra rojo
Ln	Ligando
P.f.	Punto de fusión
M	Metal
MS	Tamiz molecular/ Espectrometría de masas
Naf	Naftilo
ⁿ Bu	Butilo (lineal)
ⁿ Hex	Hexilo (lineal)
NMP	<i>N</i> -Metil-2-pirrolidona
Ns	Nosilo
ⁿ Pent	Pentilo (lineal)
ⁿ Pr	Propilo (lineal)
Nu	Nucleófilo
ORTEP	Diagrama de estructuras moleculares
PG	Grupo protector
PMP	<i>p</i> -Metoxifenilo
PNBA	Ácido <i>p</i> -nitrobenzoico
PNP	<i>p</i> -Nitrofenilo
PTC	Catálisis por transferencia de fase
Pyr	Piridina
<i>rac</i>	Racémico
Rto.	Rendimiento químico
ref.	Referencia
RMN	Resonancia magnética nuclear
^t Bu	<i>terc</i> -Butilo
tr	Tiempo de retención
t.a.	Temperatura ambiente
TBDPS	<i>terc</i> -Butildifenilsililo
TBDMS	<i>terc</i> -Butildimetilsililo
TEA	Trietilamina

THF	Tetrahidrofurano
Tf	Triflato
TLC	Cromatografía de capa fina
TMS	Trimetilsililo
Tos	Tosilo
TPS	Trifenilsililo
TS	Estado de transición
<i>p</i> -TosOH	Ácido <i>p</i> -Toluensulfónico
UV	Ultravioleta
VAPOL	2,2'-Difenil-(4-bifenantrol)

Las figuras, tablas y citas bibliográficas de la presente Memoria seguirán una numeración correlativa. Los catalizadores, por su parte, en el primer capítulo serán nombrados con números romanos, mientras que los catalizadores utilizados en nuestro estudio (los del 2º capítulo) serán independientes y serán nombrados según el sistema **Cnúmero** (ej. **C1**, **C2**...).

<i>Resumen</i>	1
1. Introducción	5
1.1. La reacción de Mannich en química orgánica	6
1.2. Estrategias para la obtención de productos enantioméricamente puros en la reacción de Mannich	15
1.2.1. Consideraciones generales.....	15
1.2.2. Reacción de Mannich catalítica indirecta y asimétrica	21
1.2.3. Reacción de Mannich catalítica directa y asimétrica	27
1.2.3.1. Reacción asimétrica directa de Mannich catalizada por metales.....	28
1.2.3.2. Reacción asimétrica directa de Mannich vía organocatálisis	34
a) Catálisis no covalente.....	35
<i>Catálisis por transferencia de fase</i>	35
<i>Catálisis promovida por bases de Brønsted</i>	39
<i>Catálisis promovida por ácidos de Brønsted</i>	45
b) Catálisis covalente.....	50
<i>Reacción de Mannich asimétrica y directa sin-selectiva vía enamina</i>	52
<i>Reacción de Mannich asimétrica y directa anti-selectiva vía enamina</i>	58
1.3. Limitaciones y objetivos	66
2. Reacción de Mannich directa, organocatalítica y <i>anti</i>-selectiva de aldehídos con iminas de diferente naturaleza	73
2.1. Reacción de Mannich <i>anti</i>-selectiva de aldehídos con <i>N</i>-sulfonil iminas	73
2.1.1. Resultados y discusión	76
2.1.1.1. Optimización de condiciones de reacción	76
2.1.1.2. Reacción con <i>N</i> -tosil iminas enolizables	85
2.1.1.3. Cálculos computacionales.....	88
2.1.2. Conclusiones	90
2.2. Reacción de Mannich <i>anti</i>-selectiva de aldehídos con <i>N</i>-aril iminas derivadas de aldehídos aromáticos	91
2.2.1. Precedentes.....	92
2.2.2. Resultados y discusión	95
2.2.2.1. Optimización de la reacción.....	96
2.2.2.2. Alcance de la reacción.....	102
2.2.2.3. Determinación de la configuración relativa de los aductos.....	103

2.2.3. Conclusiones	107
2.3. Reacción de Mannich <i>anti</i>-selectiva de aldehídos con N-aril iminas propargílicas	108
2.3.1. Resultados y discusión	112
2.3.1.1. Búsqueda de condiciones de reacción	112
2.3.1.2. Alcance de la reacción.....	117
2.3.1.3. Aplicaciones	119
2.3.1.5. Estudios computacionales	128
2.3.2. Conclusiones	133
2.4. Exploración de la reacción aldólica de aldehídos enolizables con aldehídos propargílicos	134
2.4.1. Resultados y discusión	139
2.4.1.1. Estudio del sistema catalítico.....	139
2.4.1.2. Alcance de la reacción.....	141
2.4.1.3. Reacción con aldehídos α,β -insaturados	144
2.4.1.4. Elaboración de los aldoles: Hidrogenaciones parciales y totales	145
2.4.1.5. Determinación de la configuración relativa y absoluta de los aductos.....	146
Configuración relativa	146
Configuración absoluta	149
2.4.1.6. Determinación de la configuración absoluta y relativa del aducto 38 por análisis de Rayos-X	152
2.4.2. Conclusiones	153
3. Conclusiones	161
4. Desarrollo experimental	165
4.1. Materiales y métodos.....	165
4.1.1. Reactivos	165
4.1.2. Disolventes	165
4.1.3. Condiciones de reacción	166
4.1.4. Cromatografía	166
4.1.5. Resonancia magnética nuclear (RMN)	167
4.1.6. Espectrometría de Masas de Alta Resolución (HRMS).....	168
4.1.7. Análisis por difracción de Rayos X.....	168
4.1.8. Polarimetría y puntos de fusión	168

4.1.9. Determinaciones estereoquímicas.....	168
4.1.10. Estudios mediante métodos computacionales	169
4.2. Síntesis de catalizadores	170
4.2.1. Derivados de la 4-hidroxi-L-Prolina	172
4.2.2. Derivados de la -L-Prolina	177
4.3. Preparación de aldehídos	196
4.3.1. Preparación de 6-(Boc-amino)-1-hexanal (1G)	196
4.3.2. Preparación de 4,4-dimetoxibutiraldehído (1H)	196
4.3.3. Preparación de 5-(oxo)- pentanoato de <i>terc</i> -butilo (1I)	197
4.3.4. Preparación de aldehídos propargílicos.....	199
4.4. Preparación de iminas	201
4.4.1. Preparación de <i>N</i> -nosil iminas aromáticas.....	201
4.4.2. Preparació de <i>N</i> -tosil iminas alifáticas	203
4.4.3. Síntesis de <i>N</i> -aril iminas aromáticas y propargílicas	205
4.5. Reacción de Mannich <i>anti</i>-selectiva de aldehídos con N-sulfonil iminas.....	210
4.5.1. Procedimiento general:.....	210
4.5.2. Preparación de muestras racémicas	214
4.5.3. Eliminación del grupo nosilo	214
4.5.4. Determinación de la configuración absoluta	215
4.5.5. Selección de espectros de ¹ H y ¹³ C-RMN.....	217
4.5.6. Selección de cromatogramas de HPLC.....	223
4.5.7. Métodos computacionales.....	228
4.6. Reacción de Mannich de aldehídos con <i>N</i>-aril iminas aromáticas.....	239
4.6.1. Procedimiento general	239
4.6.2. Preparación de muestras racémicas	245
4.6.3. Selección de espectros de RMN	246
4.6.4. Selección de cromatogramas de HPLC.....	254
4.7. Reacción de Mannich de aldehídos con <i>N</i>-aril iminas propargílicas.....	262
4.7.1. Procedimiento general	262
4.7.2. Preparación de muestras racémicas	272
4.7.3. Reducciones parciales y totales de los aductos de Mannich	273

4.7.4. Heterociclación del aducto 17Ab	277
4.7.5. Determinación de las estructuras de 24 y 25 mediante experimentos COSY	280
4.7.6. Carbociclación de los aductos de Mannich. Síntesis de los aductos 26 , 27 , 28 y 29	282
4.7.7. Selección de espectros RMN:.....	287
4.7.8. Selección de cromatogramas de HPLC.....	312
4.7.9. Diagrama ORTEP de los compuestos 27 y 29	324
4.8. Reacción aldólica de aldehídos enolizables con aldehídos propargílicos	332
4.8.1. Procedimiento general	332
4.8.2. Preparación de muestras racémicas	341
4.8.3. Hidrogenación total de los aductos 32Aa y 32Dc	341
4.8.4. Hidrogenación parcial de 33Fa	342
4.8.6. Selección de espectros de RMN	344
4.8.7. Selección de cromatogramas de HPLC.....	360
5. Anexo: publicaciones	373

Resumen

Entre las reacciones fundamentales de formación de enlaces C-C la reacción de Mannich constituye una herramienta de gran utilidad, ya que además de generar un nuevo enlace C-C introduce simultáneamente una funcionalidad nitrogenada. A pesar del progreso experimentado durante los últimos años, esta transformación presenta todavía ciertas limitaciones y cuestiones sin resolver, como son:

- i) El control de la estereoselectividad *anti*.
- ii) La escasez de procedimientos para iminas poco reactivas.
- iii) La prácticamente nula efectividad con iminas derivadas de aldehídos enolizables.

La presente Tesis Doctoral ha abordado algunos de estos problemas utilizando como pronucleófilos aldehídos enolizables y como promotores de la reacción pirrolidinas quirales y un ácido de Brønsted externo.

El nuevo sistema catalítico se ha ampliado también a la reacción aldólica de aldehídos enolizables con aldehídos propargílicos.

Capítulo 1

Introducción

1. Introducción

El carbono es el elemento fundamental para la existencia de la vida. Gran parte de los compuestos químicos conocidos y la práctica totalidad de las sustancias aisladas de fuentes naturales contienen carbono (compuestos orgánicos). La singularidad del átomo de carbono se debe en gran medida a su extraordinaria capacidad para formar enlaces tanto consigo mismo (enlaces C-C), como con otros átomos de la tabla periódica, para dar lugar a moléculas estables con una variedad fascinante de tamaños y formas estructurales, que a su vez exhiben un amplísimo repertorio de propiedades físicas y biológicas.

La gran demanda social de compuestos orgánicos de interés (fármacos, plásticos, fibras textiles, combustibles, cosméticos, compuestos agroquímicos, nanomateriales, etc.) obliga a la permanente evolución y perfeccionamiento de los métodos actuales de formación de enlaces C-C, de forma que los procesos sintéticos transcurran de la manera más eficaz y con el menor coste medioambiental posible. La construcción de compuestos con esqueletos carbonados complejos se lleva a cabo a partir de moléculas más sencillas a las que se les van “acoplando piezas” mediante formaciones sucesivas de enlaces C-C. Entre los diferentes procesos desarrollados para la formación de estos enlaces, destaca la denominada reacción de Mannich que, además de crear un enlace C-C, introduce simultáneamente un grupo funcional nitrogenado. Una gran variedad de productos contienen nitrógeno en su estructura como fármacos o dianas farmacéuticas,¹ productos naturales,² como alcaloides³ y nucleótidos, y péptidos con propiedades estructurales únicas; de ahí que se hayan desarrollado distintas variantes de la reacción de Mannich con el fin de acceder a compuestos nitrogenados de gran variedad estructural. La Figura 1

¹ E. Juaristi, *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, **1997**, Ed.; Wiley-VCH: New York.

² Para los primeros ejemplos de síntesis de productos naturales mediante la reacción de Mannich, ver: a) E. F. Kleinmann, *Comprehensive Organic Synthesis*, 1991, B. M. Trost, I. Fleming, Eds.; Pergamon Press: New York Vol. 2, Chapter 4.1R. b) R. Robinson, *J. Chem. Soc.* 1917, 762-768.

³ a) E. Wenkert, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 98-102. b) H. Conroy, *Tetrahedron Lett.* **1960**, 1, 34-37. c) E. E. Van Tamelen, R. L. Foltz, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2400-2400. d) E. Leete, *Tetrahedron* **1958**, 3, 313-314.

muestra una pequeña selección de algunos compuestos⁴ con actividad biológica relevante en cuya síntesis se emplea esta reacción.

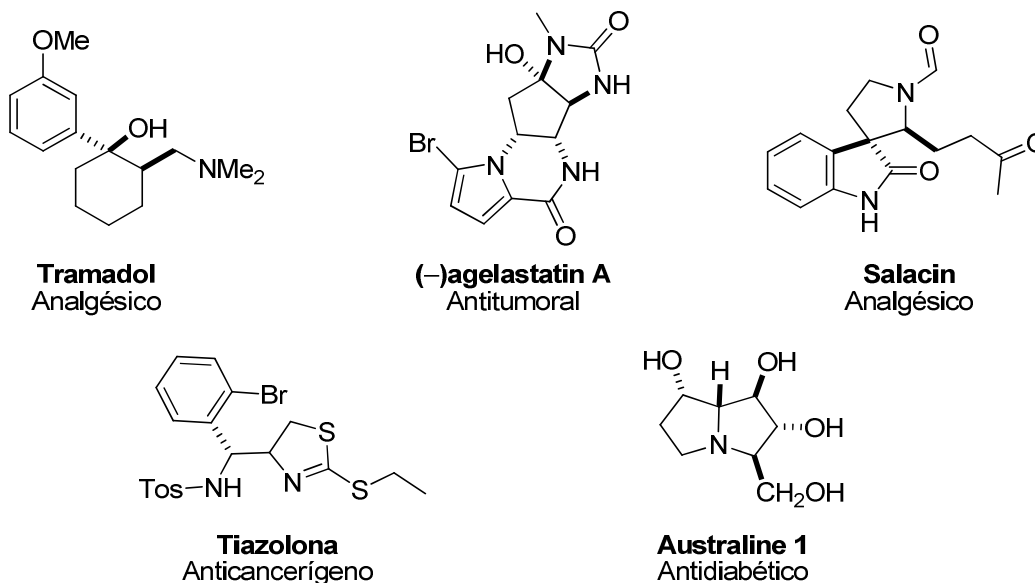


Figura 1: Aplicación de aductos de Mannich y sus derivados en la síntesis de compuestos con propiedades biológicas.

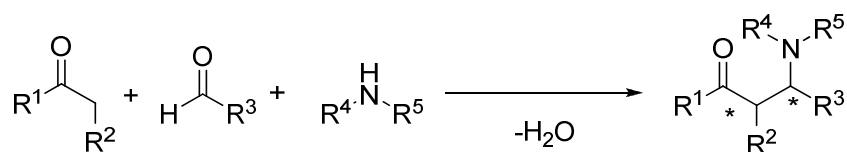
1.1. La reacción de Mannich en química orgánica

En su acepción clásica la reacción de Mannich⁵ se trata de la condensación de un compuesto carbonílico enolizable con formaldehído y dimetilamina. El producto de reacción resultante, un compuesto β -amino carbonílico, se conoce como base de Mannich. Con posterioridad se han utilizado, además del formaldehído y la dimetilamina, otro tipo de aldehídos y aminas (Esquema 1) Por extensión, también se denomina reacción de Mannich a aquella que utiliza iminas preformadas (Esquema 4, pag.10).⁶

⁴ Para la síntesis del Tramadol, ver: a) P. Blaney, R. Grigg, Z. Rankovic, M. Thoroughgood, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6639-6642. Para la síntesis de (-) agelastatin A, ver: b) T. Kano, R. Sakamoto, M. Akakura, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7516-7520. Para la síntesis del Salacin, ver: c) L. Cheng, L. Liu, H. Jia, D. Wang, Y.-J. Chen, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4650-4653. Para la síntesis de Tiazolona, ver: d) X. Liv, L. Deng, H. Song, H. Jia, R. Wang. *Org. Lett.*, **2011**, 13, 1494-1497. Para la síntesis de Australine 1, ver: e) S. G. Pyne, C. W. G. Au, A. S. Davis, I. R. Morgan, T. Rittwigram, A. Yazici. *Pure Appl. Chem.*, **2008**, 80, 751-762.

⁵ C. Mannich, W. Krosche, *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647-667.

⁶ Para monografías sobre el tema, ver: a) L. E. Overman, G. P. Humphreys, S. G. Welimaker, *Organic Reactions*, **2011**, 75, 747-820, ed.; Wiley & Sons: N. J. b) N-Z. Burns, W. N. Jacobsen, *Science of Synthesis, Stereoselective Synthesis*, **2011**, 2, 785-834. c) M.B. Smith, J. March, *March's Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure*, **2007**, 6th ed.; Wiley & Sons; New York. d) J. J. Li, *Name Reactions. A Collection of Detailed Reaction Mechanisms*, **2006**, 3rd ed.; Springer: New York. e) T. Laue, A. Plagens, *Named Organic*

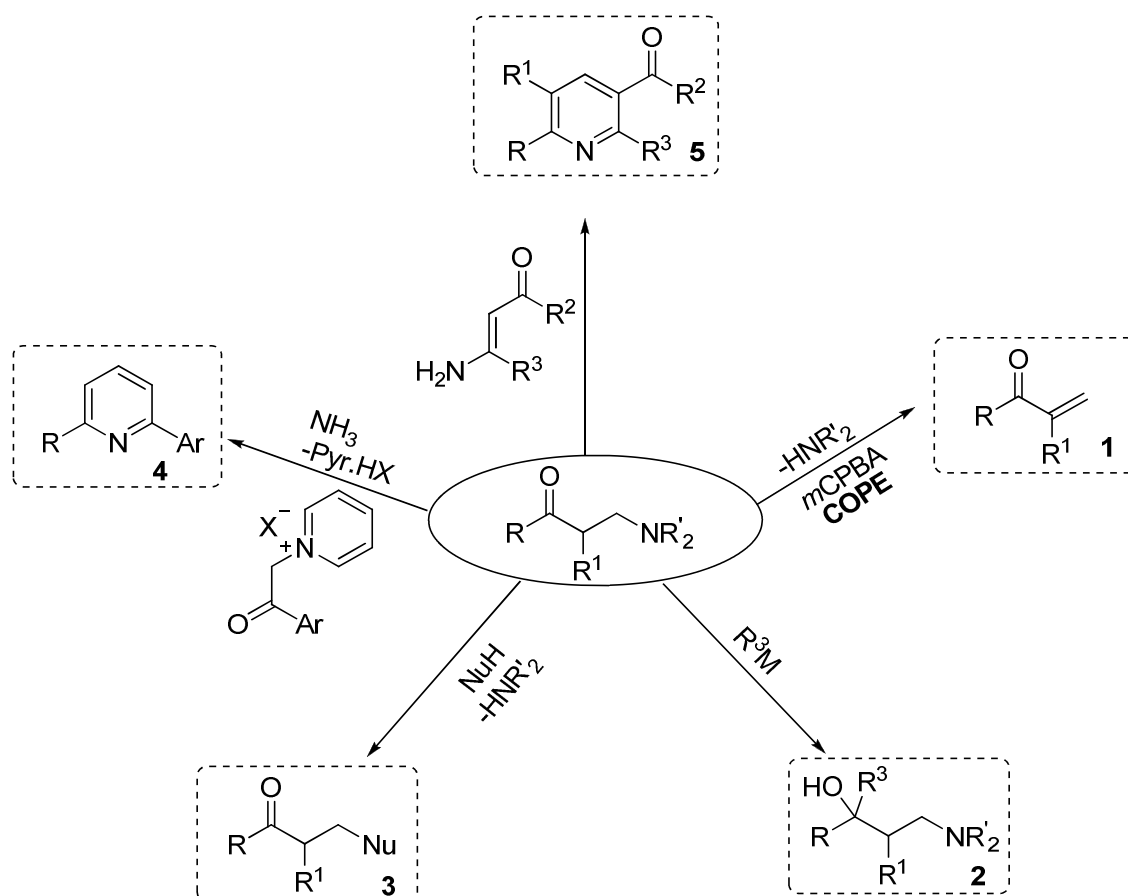


Esquema 1: Esquema de reacción clásica de Mannich.

Por otra parte, los aductos de Mannich son intermediarios sintéticos muy versátiles que pueden ser posteriormente transformados en una serie de derivados⁷ (Esquema 2) como los aceptores de Michael **1** (por eliminación de HNR_2), 1,3-amino alcoholes **2** (por reducción del carbonilo o adición de compuestos organometálicos), compuestos carbonílicos funcionalizados de tipo **3** (reemplazando el grupo NR_2 por un nucleófilo), y heterociclos de seis miembros como las piridinas **4** ó **5** (por eliminación de la amina, reacción con las cetonas adecuadas y posterior ciclación de la dicetona resultante).

Reactions, **2005**, 2nd ed.; Wiley & Sons: New York. f) B. P. Mundy, M. G. Ellerd, F. G. Favaloro, Jr., *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, **2005**, 2nd ed.; Wiley & Sons: New York. g) M. Tramontini, L. Angiolini, *Mannich bases: Chemistry and uses*. CRC press, Boca Ratón, Florida, **1994**.

⁷ Síntesis de β -aminoácidos: a) B. Sen, J. N. Johnston, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4397-4400. Síntesis de dihidropirimidonas: b) S. Lou, P. Dai, S. E. Schaus, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9998-10008. Síntesis de fármacos anticancerígenos: c) S. Hata, K. Tomioka, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8514-8520. Síntesis de piperidinas: d) P. Etayo, R. Badorrey, M. D. Díaz-de-Villegas, J. A. Gálvez, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2812-2819.



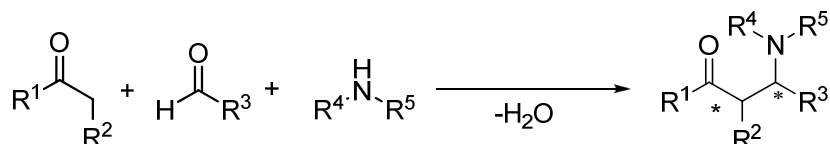
Esquema 2: Aductos de Mannich como intermediarios sintéticos.

Dependiendo del modo en que se utilice el dador (el compuesto carbonílico de partida) en estas transformaciones pueden diferenciarse por un lado las reacciones de *Mannich directas* donde el dador se utiliza inalterado, y por otro las *reacciones indirectas* donde el dador es previamente transformado en un enolato o equivalente. En general, en las reacciones directas, ambas especies, nucleófilo y electrófilo, se encuentran en concentraciones muy bajas en el equilibrio por lo que, en ausencia de un promotor (catalizador) la reacción requiere normalmente condiciones drásticas y tiempos prolongados. Por otra parte, los enolatos preformados (Mannich indirecta) son significativamente mejores nucleófilos que los correspondientes derivados carbonílicos permitiendo suavizar las condiciones de reacción (temperaturas y tiempos de reacción menores).

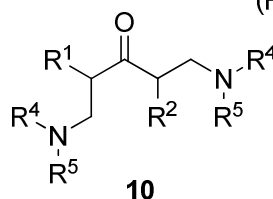
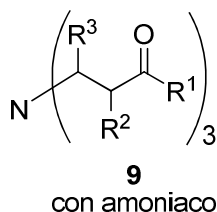
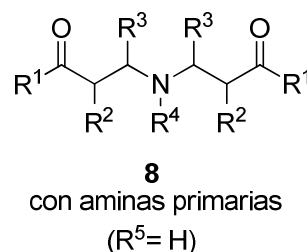
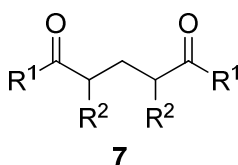
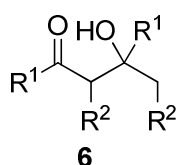
La reacción, fue descrita inicialmente como un proceso de tres componentes: un compuesto carbonílico enolizable, un compuesto carbonílico

no enolizable y una amina (Esquema 3); de forma que se produce así una adición nucleofílica entre el tautómero enólico del aldehído enolizable (dador) y el azometino formado “*in situ*” como resultado de la condensación entre la amina y el aldehído aceptor no enolizable.

REACCIÓN DE TRES COMPONENTES



Tipo de subproductos detectados en esta reacción



Esquema 3: Reacción de Mannich de tres componentes y tipos de subproductos detectados en esta reacción.

La reacción en su versión clásica de tres componentes⁸ presenta varios problemas.⁹ Por un lado requiere condiciones de reacción drásticas y tiempos de reacción prolongados ya que el nucleófilo y el azometino se generan *in situ* y se encuentran en concentraciones muy bajas en el equilibrio. Por otro lado, se ha demostrado que debido a los tiempos de reacción prolongados esta

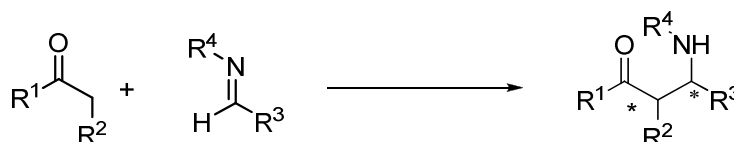
⁸ Para revisiones generales sobre la reacción de Mannich en las que se incluyen ejemplos de tres componentes, ver: a) P. S. Bhadury, B.-A. Song, *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 1989-2006. b) M. Syamala, *Org. Prep. Procc. Int.* **2009**, 41, 1-68. c) J. M. M. Verkade, L. J. C. van Hemert, P. J. L. M. Quaedflieg, F. P. J. T. Rutjes, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 29-41. d) A. Ting, S. E. Schaus, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797-5815. e) M. M. B. Marques, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 348-352. f) ref.6g.

⁹ M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1044-1070.

versión genera varios subproductos. El Esquema 3 recoge las estructuras de los subproductos más representativos identificados al utilizar esta vía. Entre éstos se ha detectado la formación de productos de tipo **6**, provenientes de la dimerización aldólica, así como de aductos metilen biscetona de tipo **7** obtenidos tras deaminación del aducto de Mannich. Además cuando se utilizan aminas primarias o amoniaco la reacción podría continuar hasta reemplazar todos los hidrógenos por aminas para dar otros aductos de Mannich tipo **8** ó **9**. Por otra parte, las cetonas con dos posiciones reactivas en α deben utilizarse en exceso para evitar productos bis-Mannich como el **10** (Esquema 3), mientras que la utilización de cetonas no simétricas conlleva problemas en el control de la regioselectividad que depende estrechamente de las condiciones de reacción. A su vez, reacciones de tres componentes de este tipo sólo pueden ser utilizadas con aldehídos o cetonas pero no con otro tipo de compuestos carbonílicos como ácidos carboxílicos y derivados.

Dado el interés sintético de los aductos de Mannich, se han realizado grandes esfuerzos para encontrar rutas sintéticas alternativas que no generen los inconvenientes del procedimiento clásico. Por un lado se ha desarrollado la reacción indirecta preformando el nucleófilo, y por otro, la reacción de dos componentes que conlleva la formación del componente azometínico o aceptor en una etapa previa. Estos azometinos preformados evitan la reacción competitiva de adición aldólica y garantizan una mayor concentración del electrófilo, permitiendo temperaturas y tiempos de reacción menores, y evitando por tanto muchas de las reacciones laterales no deseadas.

REACCIÓN DE MANNICH DE DOS COMPONENTES



Esquema 4: Esquema de reacción de Mannich de dos componentes.

La Figura 2 muestra los aceptores más representativos utilizados en la reacción de Mannich y comprenden aminaes como los aminaes de

benzotriazol,¹⁰ *N,O*-acetales como los dialquilamino alcóxidos de triclorotitanio,¹¹ precursores de iminas como las α -amidosulfonas,¹² que por reacción con una base generan las correspondientes iminas *in situ*, sales de iminio,¹³ (incluidos los iones *N*-aciliminio),¹⁴ e iminas (aldiminas o cetiminas).¹⁵

¹⁰ Para un ejemplo concreto de la utilización de benzotriazoles en la reacción de Mannich, ver: A. R. Katritzky, P. A. Harris, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 987-996.

¹¹ Para un ejemplo de la utilización de estos derivados, ver: D. Seebach, C. Betschart, M. Schiess, *Helv. Chim. Acta* **1984**, *67*, 1593-1597.

¹² Para revisiones sobre α -amidosulfonas, ver: a) B. Yin, Y. Zhang, Li.-W. Xu, *Synthesis* **2010**, 3583-3595. b) M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3049-3977.

¹³ Para revisiones sobre sales de iminio, ver: a) B. Merla, N. Risch, *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 472-476. b) N. Risch, M. Arend, *Stereoselective synthesis (Houben-Weyl)*, Vol E21/3. (Eds. G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann.) Thieme, Stuttgart, **1996**. c) E. F. Kleinman, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol 2, (Eds. B. M. Trost, I. Fleming) Pergamon, Oxford **1991**. Para un ejemplo reciente, ver: d) M. Shimizu, T. Kusunoki, M. Yoshida, K. Kondo, I. Mizota, *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 351-353.

¹⁴ Para revisiones sobre iones *N*-acil iminio, ver: a) A. Yazici, S. G. Pyne, *Synthesis*, **2009**, 339-368. b) A. Yazici, S. G. Pyne, *Synthesis* **2009**, 513-541. c) B. E. Maryanoff, H.-C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi, C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431-1628. d) H. Koning, W. N. Speckamp, *Stereoselective synthesis (Houben-Weyl)*, Vol E21/3. (Eds. G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann) Thieme, Stuttgart, **1996**. e) H. Hiemstra, W. N. Speckamp, *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol 2, (Eds. B.M. Trost, I. Fleming) Pergamon, Oxford **1991**. Para un ejemplo reciente, ver f) S.-H. Lee, S. T. Kadan, *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2011**, *32*, 3738-3742.

¹⁵ Para una revisión sobre *N*-sulfonil iminas, ver: a) M. Weinreb, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *190*, 131-184. Para una revisión sobre sulfiniliminas, ver: b) F. A. Davis, P. Zhou and B.-C. Chen *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 13-18. Para una revisión sobre *N*-acil iminas, ver: c) M. Petrini, E. Torregiani, *Synthesis* **2007**, 159-186. Para ejemplos con *N*-acil iminas ver: d) J. Luo, H. Wang, F. Zhong, J. Kwiatkowski, L.-W. Xu, Y. Lu, *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 4707-4709. Para una revisión sobre fosfinoil iminias, ver: e) S. M. Weinreb, R. K. Orr, *Synthesis* **2005**, *8*, 1205-1227.

AMINALES, *N,O*-ACETALES Y α -AMIDOSULFONAS

SALES DE IMINIO

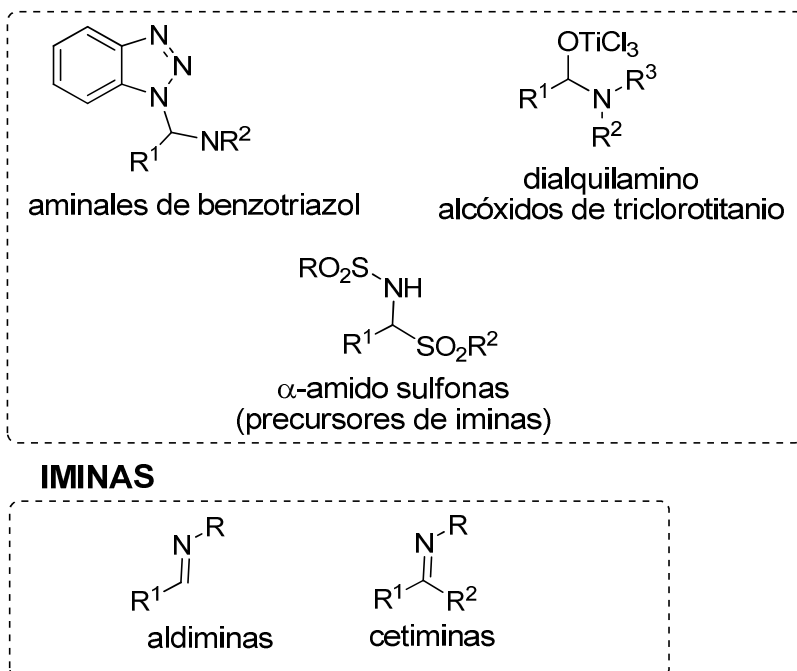
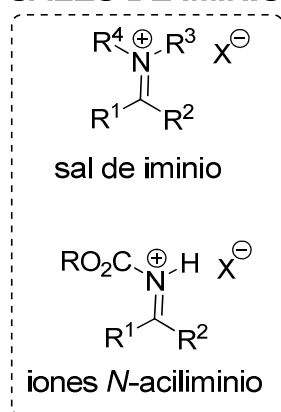


Figura 2: Aceptores representativos utilizados en reacciones de Mannich.

Las sales de iminio son los reactivos de Mannich comúnmente más utilizados debido a su mayor carácter electrófilo en comparación con las iminas, aminales y *N,O*-acetales. Por su parte los aminales y *N,O*-acetales se asemejan en electrofilia a las iminas, y por ello normalmente requieren de la activación por parte de un ácido de Lewis para promover su reacción ante un nucleófilo. En este contexto se ha postulado la formación de intermedios iminio mediante reacciones de tipo *S_N1*. Los aminales y *N,O*-acetales derivados de aldehídos enolizables han resultado ser poco estables debido a su tendencia a la descomposición con el calor o bajo catálisis ácida.

Por su parte, las iminas son menos electrófilas que los aldehídos, limitación que ha podido superarse mediante el empleo de ácidos de Lewis o ácidos de Brønsted, así como mediante la introducción de grupos activantes tanto en el nitrógeno como en el carbono imínico.

La Figura 3 recoge una muestra representativa del tipo de iminas utilizadas en la reacción de Mannich e incluye iminas reactivas portadoras de un grupo atractor de electrones en el nitrógeno, en el carbono imínico o en

ambos (iminas **A**, **B** y **C**) e iminas carentes de estos grupos (iminas **D**). Estas últimas son menos reactivas y en consecuencia han sido comparativamente menos utilizadas.

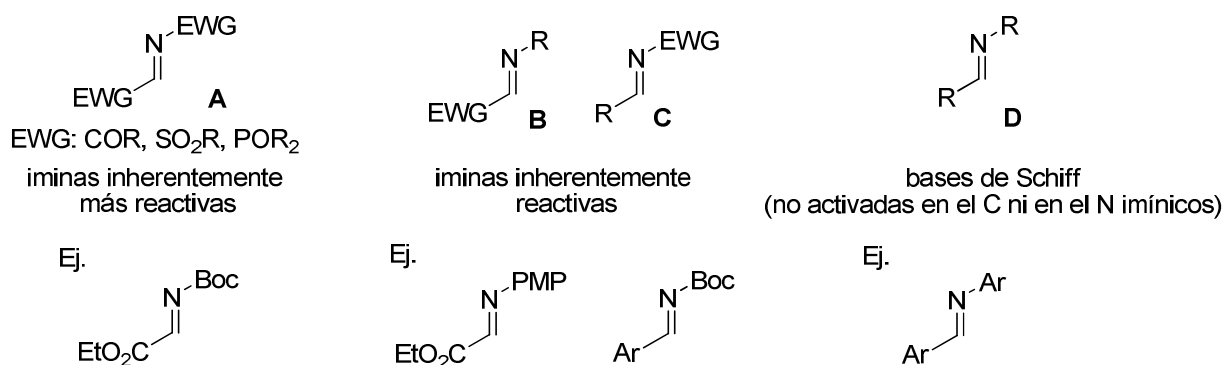


Figura 3: Distintas iminas utilizadas en la reacción de Mannich.

Por otra parte, las iminas derivadas de aldehídos enolizables también han sido poco utilizadas en la reacción de Mannich. El principal problema de este tipo de iminas es su inherente inestabilidad y su tendencia a la isomerización imina/enamina.¹⁶

Finalmente, y en relación al componente nucleofílico las primeras aproximaciones utilizaron compuestos carbonílicos activados como enol éteres de alquilo,¹⁷ acetal cetenas de trialquilsililo,¹⁸ enol éteres de trialquilsililo,¹⁹ enolatos metálicos, particularmente enol éteres de boro²⁰ entre otros, y enaminas²¹ (Figura 4).

¹⁶ Para más información sobre este problema, ver: a) M. Shimizu, I. Hachiya, I. Mizota, *Chem. Commun.* **2009**, 874-889. b) T. Mecozzi, M. Petrini, *Synlett*, **2000**, 1, 73-74. c) S. E. Denmark, O. J. C. Nicaise, *Chem. Comm.* **1996**, 999-1004.

¹⁷ Para contribuciones representativas, ver: a) A. R. Katritzky, S. El-Zemity, H. Lang, E. A. Kadous, A. M. El-Shazly, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 357-365. b) S. Kobayashi, H. Ishitani, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1379-1379.

¹⁸ Para algunas contribuciones, ver: a) R. Mounné, B. Denise, A. Parlier, S. Lavielle, H. Rudler, P. Karoyan, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8277-8280. b) R. Muller, H. Goesmann, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 184-187.

¹⁹ Para una revisión sobre el tema, ver: a) S. Kobayashi, K. Manabe, H. Ishitani, J.-I. Matsuo, *Sci. Synth.* **2002**, 4, 317-369. Para contribuciones más recientes, ver: b) Y. Yang, D. P. Phillips, S. Pan, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1549-1552. c) T. Ollevier, E. Nadeau, J.-C. Eguillon, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2080-2084.

²⁰ Para una revisión sobre el tema, ver: a) M. Sugimoto, *Pure Appl. Chem.* **2006**, 78, 1377-1387. Para contribuciones más recientes, ver: b) Y. Luan, S. E. Schaus, *Org. Lett.* **2011**, 13,

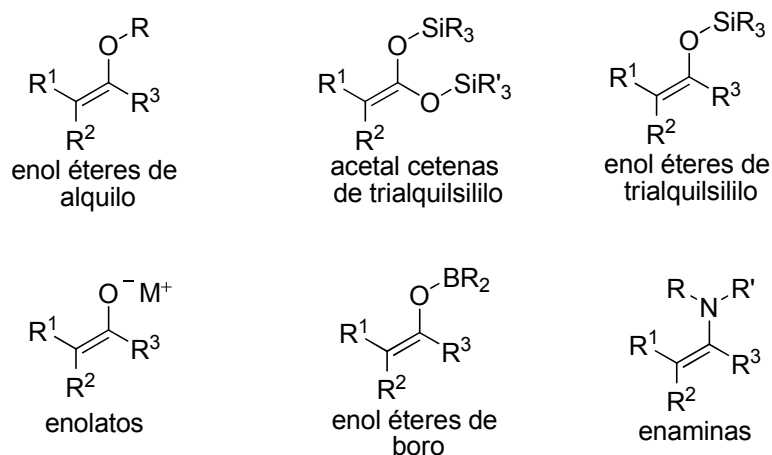


Figura 4: Dadores representativos utilizados en reacciones de Mannich.

Dependiendo de la naturaleza del dador (componente carbonílico) y del aceptor (azometino) en la reacción de Mannich, pueden generarse hasta dos centros estereogénicos por lo que el control tanto de la configuración absoluta (enantioselectividad) como la relativa (diastereoselectividad *sin/anti*) constituye otro de los retos más significativos de esta reacción (Figura 5).

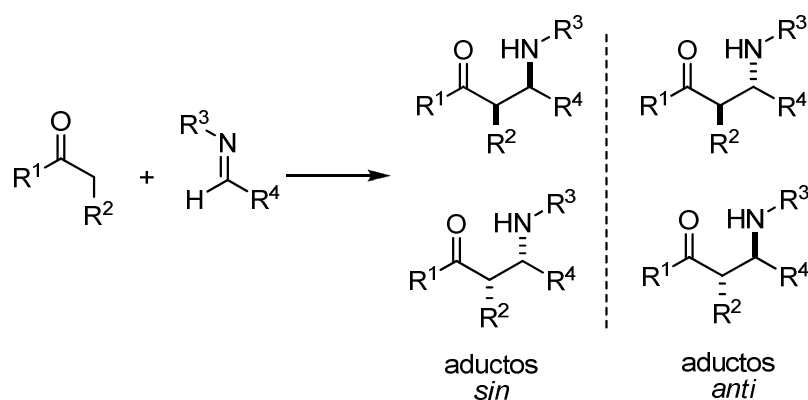


Figura 5: Posibles estereoisómeros que resultan de la reacción de Mannich.

2510-1513. c) M. Suginone, L. Uehlin, A. Yamamoto, M. Murakami, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1167-1169.

²¹ Para ejemplos concretos sobre el uso de enaminas en este tipo de transformación, ver: a) N. Risch, M. Arend, *Angew. Chem. Int. Ed* **1994**, 33, 2422-2423. b) A. Katritzky, S. Rachwal, B. Racwal, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 812-813. c) R. W. M. Aben, R. Smit, J. W. Scheeren, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 365-370. d) T. Shono, Y. Matsumura, K. Inoue, H. Ohmizu, S. Kashimura, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5753-5757. e) H. H. Wasserman, M. S. Baird, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 11, 1729-1730. f) S. Tomoda, Y. Takeuchi, Y. Nomura, *Tetrahedron Lett.* **1969**, 10, 3549-3551.

1.2. Estrategias para la obtención de productos enantioméricamente puros en la reacción de Mannich

1.2.1. Consideraciones generales

*“Celui qui n'éclate pas de rire, lorsqu'il se penche pour regarder ses pieds nus, celui -là n'a soit aucun sens de l'humour, soit aucun sens de la symétrie”*²²-**René Descartes (1596-1650)**-

Fue con esta frase cuando el filósofo y matemático francés René Descartes expresó, sin nombrar, el fenómeno de la quiralidad.

El físico Lord Kelvin²³ (1824-1907) definió este fenómeno como la propiedad de un objeto tridimensional de no ser superponible con su imagen especular. Así, existen dos formas posibles de un mismo objeto, llamadas enantiómeros. A nivel molecular, los enantiómeros poseen casi idénticas propiedades físicas como tiempos de retención en cromatografía, espectros de IR o RMN, etc. Sin embargo, hay una propiedad donde los enantiómeros difieren el uno del otro, esta propiedad es la dirección en la que giran el plano de la luz polarizada. Así, aquellos que rotan el plano de esta luz hacia la derecha se denominan *dextrógiros* mientras que los que lo rotan a la izquierda se conocen como *levógiros*.

A nivel molecular, la quiralidad, entendida como la no superponibilidad entre una entidad química y su imagen especular, 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

²² “Aquel que no rompe a reír cuando se inclina para mirar sus pies desnudos, o no tiene ningún sentido del humor, o no tiene ningún sentido de la simetría”.

²³ a) Lord Kelvin, *Baltimore Lectures on Molecular Dynamics and the Wave Theory of Light*, 1904, C. J. Clay and Sons, Cambridge University Press Warehouse, London. Para artículos relacionados, ver: 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, RCS Publishing, Cambridge, UK. c) M. Avalos, R. Babiano, P. Cintas, J. I. Jiménez, J. Palacios, *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, 11, 2845-2874. Para información sobre la utilización en el lenguaje químico actual del término quiralidad, ver: d) P. Cintas, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2007, 46, 4016-4024.

uno de los enantiómeros puede presentar propiedades biológicas diferentes. Por ejemplo, el (*R*)-propanolol se emplea como anticonceptivo mientras que su enantiómero, de configuración *S*, actúa como antidepresivo (Figura 6).

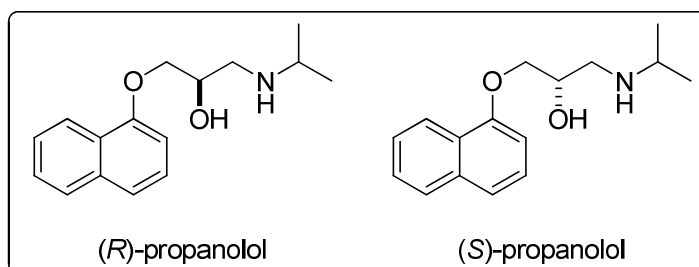


Figura 6: Enantiómeros del propanolol.

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 7). 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.²⁴ 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 en el enantiómero *S*.²⁵ Este y otros ejemplos han forzado a la industria,²⁶ 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).

²⁴ a) T. Stephens, R. Brynner, *Dark Remedy: The Impact of Thalidomide and Its Revival as a Vital Medicine*, **2001**, Cambridge, MA, Perseus. b) W. H. De Camp, *Chirality*, **1989**, 1, 2-6.

²⁵ 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.

²⁶ a) V. Farina, J. T. Reeves, C. H. Senanayake, J. J. Song, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2734-2793. b) J. M. Hawkins, T. J. N. Watson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3224-3228. c) M. Breuer, K. Ditrach, T. Habicher, B. Hauer, M. Kebeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 788-824. d) H. U. Blaster, E. Schmidt, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale-Challenges, Approaches and Solutions*, **2004**, Wiley-VCH. e) A. M. Rouchi, *Chem. Eng. New.* **2002**, 80, 43-50.

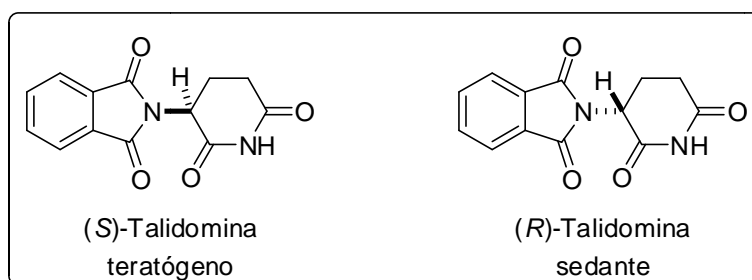
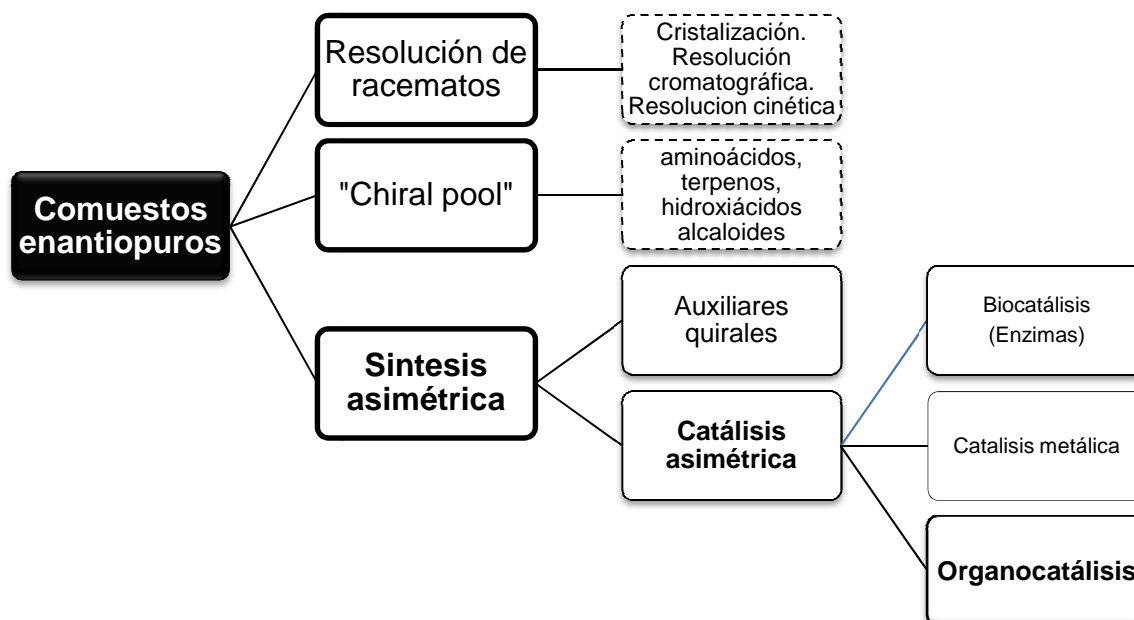


Figura 7: Enantiómeros de la talidomida.

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.

La mayoría de las reacciones fundamentales en química orgánica se basan en la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo y en la mayoría de los casos se genera algún centro o elemento estereogénico. Por tanto el control de la configuración de este nuevo elemento estereogénico es de vital importancia. Para ello los químicos a lo largo de los años han desarrollado diferentes estrategias,²⁷ que se resumen en el Esquema 5.



Esquema 5: Estrategias para la obtención de productos enantioquímicamente puros.

²⁷ Para más información sobre estas estrategias, ver: G. Beck, *Synlett*, **2002**, 6, 837-850.

Aunque hoy en día la variedad de métodos para la obtención de compuestos ópticamente puros es más amplia, hasta la década de 1970, la resolución clásica de racematos²⁸ fue el principal método utilizado para este fin. La **resolución**²⁹ puede efectuarse mediante cristalización (la resolución clásica), mediante cromatografía en fases estacionarias quirales o bien mediante resolución cinética, que se basa en la diferente velocidad de reacción de dos enantiómeros ante un reactivo quiral. Así uno de los enantiómeros se transforma en el producto deseado mientras que el otro se recoge inalterado. Aunque desde el punto de vista químico la resolución de racematos no es del todo eficiente, ya que por lo menos el 50% del material se desecha (o en los mejores casos se recicla), es un método muy utilizado a gran escala.

Otro tipo de resolución, pero en este caso más ventajoso que la anterior, es la *resolución cinética dinámica*³⁰ que combina el procedimiento de la resolución cinética con una racemización *in situ* de un sustrato quiral que debe suceder a velocidades relativamente elevadas. De esta manera todo el sustrato puede transformarse en un solo isómero con un 100% de rendimiento.

Otra opción para la obtención de compuestos enantioméricamente puros es aquella que hace uso de la denominada **“chiral pool”**,³¹ donde una materia de partida enantioméricamente pura de origen natural se somete a diferentes transformaciones estereoselectivas que permiten obtener productos enantioméricamente puros. Estos compuestos de partida suelen ser aminoácidos,³² hidroxiaácidos,³³ terpenos,³⁴ carbohidratos³⁵ o alcaloides.^{31d} Esta

²⁸ L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.* **1853**, 38, 437-483.

²⁹ Para una revisión actualizada sobre métodos resolutivos, ver: N. G. Anderson, *Org. Proc. Res. Dep.* **2005**, 9, 800-813.

³⁰ Para una revisión sobre el tema, ver: B. M. Matute, *An. Quim.* **2006**, 102, 46-52.

³¹ Para más información sobre la denominada “chiral pool”, ver: a) K. C. Nicolaou, S. A. Syder, *Classics in Total Synthesis II*, **2003**, Wiley-VCH. b) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, **1996**, Wiley-VCH. c) S. Hanessian, *Pure Appl. Chem.* **1993**, 65, 1189-1204. d) H. U. Blaser, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 935-952.

³² Para una monografía sobre el tema, ver: a) *Asymmetric synthesis, Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids*. G. M. Coppola, H. F. Shuster, Edts. John Wiley: New York, 1982. Revisión: b) F. J. Sardina, H. Rapoport, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1825-1872.

³³ Para una monografía sobre el tema, ver: *α -Hydroxy Acids in Enantioselective Synthesis* Wiley-VCH: Weinheim, G. M. Cippola, H. F. Schuster Eds. **2009**

³⁴ W. Liu, *Handbook of Chiral Chemicals*, 2ª Edición, Ed.: David Ager, CRC Press **2005**, 59-74.

³⁵ Para una monografía sobre el tema, ver: a) K. Tatsuta, *Carbohydrate Synthons in Natural Products Chemistry*, Chapter 9, 157-179 ACS Symposium Series, Vol. 841. Para revisiones sobre el tema, ver: b) T. Lehnert, G. Özüdü, H. Grugel, F. Albrecht, S. M. Telligmann, M. M. K. Boysen, *Synthesis* **2011**, 17, 2685-2708. c) M. Dieguez, O. Pamies, A. Ruiz, Y. Diaz, S. Castillon, C. Claver, *Coor. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2165-2192.

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.

Una tercera aproximación a la hora de preparar compuestos enantioméricamente puros es la **síntesis asimétrica**³⁶ que se define como un proceso en el cual partiendo de moléculas aquirales se obtienen moléculas quirales mediante inducción quiral.

Dentro de la síntesis asimétrica destaca la utilización de auxiliares quirales³⁷ de los cuales los más representativos y de mayor impacto son las oxazolidinonas de Evans,³⁸ la canforsultama de Oppolzer³⁹ y las SAM/RAM hidracinas de Enders.⁴⁰

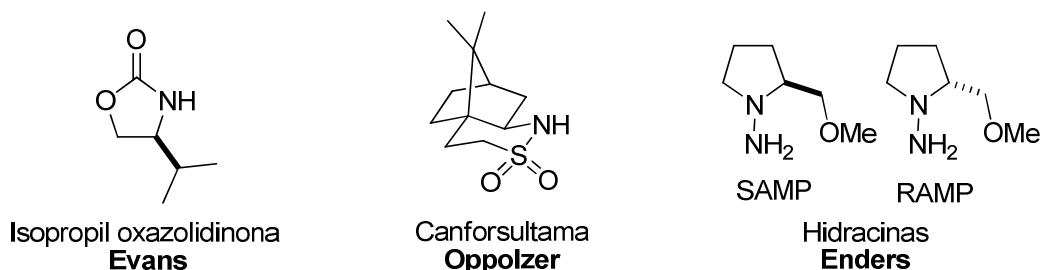


Figura 8: Auxiliares quirales más representativos a lo largo de la historia.

³⁶ Para más información sobre la síntesis asimétrica, ver: a) D. Enders, K.-E. Jaeger, *Asymmetric Synthesis with Chemical and Biological Methods*, **2007**, Wiley-VHC. b) M. Christmann, S. Bräse, *Asymmetric Synthesis: The Essentials*, **2007**, Wiley-VCH: New York. c) G.-Q. Lin, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, **2001**, Eds. John Wiley & Sons: New York.

³⁷ Para más información sobre auxiliares quirales, ver: a) D. A. Evans, G. Helmchen, M. Rüping, J. Wolfgang: *Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis* (2nd Edition) (**2008**), 1-9. b) D. A. Evans, G. Helmchen, M. Rüping, *Asymmetric Synthesis; The Essentials (Part I. Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis)*, **2007**, Wiley-VCH, Weinheim-Alemania. c) Y. Gnani, F. Glorius, *Synthesis*, **2006**, 12, 1899-1930. d) G. Roos, *Compendium of Chiral Auxiliary Applications*, 2002, Academic Press, New York. e) L. A. Paquette, *Handbook of reagents for organic synthesis: Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis*, **2003**, Wiley, New York. f) S. D. Bull, S. G. Davies, D. J. Fox, A. C. Garner, T. G. R. Seller; *Pure & App. Chem.* 1998, **70**, 1501-1506. g) J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, 1995, Wiley, New York. h) G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, *Houben-Weyl Methods in Organic Chemistry, Stereoselective Synthesis*, 1995, Thieme-Verlag, Stuttgart, Alemania. Para una revisión específica sobre reacciones en las que intervienen enolatos con auxiliares quirales, ver: i) P. Arya, H. Qin, *Tetrahedron*, **2000**, **56**, 917-947.

³⁸ Para una revisión sobre métodos de síntesis de oxazolidinonas, ver: a) G. Zappia, E. Gacs-Baitz, G. Delle Monache, D. Misiti, L. Bevola, B. Botta, *Current Organic Synthesis* **2007**, **4**, 81-135.

³⁹ Para revisiones sobre sultamas, ver: a) W. Oppolzer, *Pure Appl. Chem.* **1990**, **62**, 1241-1250. b) W. Oppolzer, *Tetrahedron* **1987**, **43**, 1969-2004.

⁴⁰ Para una revisión sobre auxiliares tipo hidracina, ver: A. Job, C. F. Janecek, W. Bettray, R. Peters, D. Enders, *Tetrahedron* **2002**, **58**, 2253-2329.

Si bien todos estos procedimientos son de gran utilidad en síntesis, los métodos más modernos están constituidos por los procesos catalíticos,⁴¹ donde, a diferencia de los anteriores, una cantidad subestequiométrica de catalizador es capaz de promover la reacción y la transferencia de información estereoquímica, lo cual representa una gran ventaja desde el punto de vista de economía de átomo.⁴²

Dependiendo del tipo de catalizador utilizado en la reacción encontramos tres áreas fundamentales; la *biocatálisis*,⁴³ o catálisis enzimática que consiste en el empleo de transformaciones enzimáticas o microbiológicas, la *catálisis metálica*,⁴⁴ donde se emplean complejos metal-ligando orgánico quirál o la *organocatálisis*,⁴⁵ donde los catalizadores están libres de metal.

A continuación se describe brevemente la evolución experimentada por la reacción de Mannich dentro del campo de la catálisis asimétrica.

⁴¹ Para revisiones sobre la catálisis asimétrica, ver: a) *Asymmetric Synthesis-The Essentials*, Eds.: M. Christmann, S. Bräse, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**. b) *Asymmetric Synthesis-The Essentials*, Eds.: M. Christmann, S. Bräse, Wiley-VCH, New York, **2007**. c) *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, K. Mikami, M. Lautens, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**. d) B. M. Trost, *Proc. Natl Acad. Sci., USA* **2004**, *101*, 5348-5355. e) *Multimetallic catalysts in Organic Synthesis*, Eds.: M. Shibasaki, Y. Yamamoto, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**. f) *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, G.-Q. Lin, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, Eds. John Wiley & Sons: New York, **2001**. g) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed., Ed.: I. Ojima, Wiley, New York, **2000**.

⁴² Para más información sobre el concepto *economía de átomo*, ver: a) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 259-281. b) B. M. Trost, *Science* **1991**, *34*, 259-281.

⁴³ Para profundizar en la biocatálisis, ver: a) 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. b) *Catalytic Antibodies*, (Ed.: E. Keinan), Wiley-VCH, Weinheim **2005**. c) N. Zagrebelsky, *Russ. Chem. Rev.* **2005**, *74*, 285-296. d) M. T. Reetz, B. Brunner, F. Schnerider, C. M. Schulz, M. M. Clouthier, M. Kayser; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4075-4078. e) J. W. Saalfrank, J. F. Maier *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2028-2031. f) A. S. Bommaris, B. R. Biebel, *Biocatalysis*, **2004**, Wiley-VCH, Weinheim. g) M. T. Reetz, B. Brunner, F. Schnerider, C. M. Schulz, M. M. Clouthier, M. Kayser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4075-4078.

⁴⁴ Para revisiones generales sobre catálisis metálica, ver: a) M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, **2004**, 2ª edición, Wiley-VCH, Weinheim. b) J.-A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566-4583. c) Edición especial "Catalytic Asymmetric Synthesis", *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 323-440. d) I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, **2000**, 2ª edición, Wiley-VCH, New York. e) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, **1999**, vol. I-III, Springer, Berlín.

⁴⁵ Para revisiones recientes sobre organocatálisis, ver: a) F. Giacalone, M. Gruttadauria, P. Agrigento, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406-2447. b) E. N. Jacobsen, D. W. C. MacMillan, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 20618-20619. c) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178-2189. d) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138-6171. e) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638-4660. f) P. I. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis*, **2007**, Wiley-VCH, Weinheim. g) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267-9331. h) B. List, *Science* **2006**, *313*, 1584-1586.

1.2.2. Reacción de Mannich catalítica indirecta y asimétrica

El desarrollo de metodologías asimétricas para la reacción de Mannich que permitan la obtención de aductos de Mannich enantiopuros de manera eficiente y selectiva es crucial y ha sido objeto de numerosas investigaciones durante los últimos años. La Figura 9 recoge las principales estrategias asimétricas tanto no catalíticas (empleo de auxiliares quirales) como catalíticas descritas para las versiones indirecta y directa de la reacción de Mannich, con las aportaciones pioneras de cada metodología. Las primeras aproximaciones desarrolladas para tal fin fueron metodologías indirectas; es decir, implicaban la formación previa de un enolato o equivalente. La inducción de quiralidad en estos casos se efectúa bien mediante el empleo de auxiliares quirales, o bien mediante catálisis asimétrica,⁴⁶ dentro de cuyo campo se encuentran ejemplos tanto de catálisis metálica como de organocatálisis. Las contribuciones más relevantes de cada metodología se exponen a continuación.

⁴⁶ Para revisiones sobre reacciones de Mannich catalíticas asimétricas, ver: a) C. X. Hua, G. Hui, X. Bing *Eur. J. Chem.* **2012**, 2, 258-266. b) S. J. Greco, V. Lacerda, R. B. do Santos, *Aldrichimica Acta* **2011**, 4, 15-24. c) R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1940-1948. d) G. K. Friestad, A. K. Mathies, *Tetrahedron* **2007**, 63, 2541-2569. e) M. M. B. Marques, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 348-352. f) A. Córdova, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 102-112. g) M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 4, 563-572.

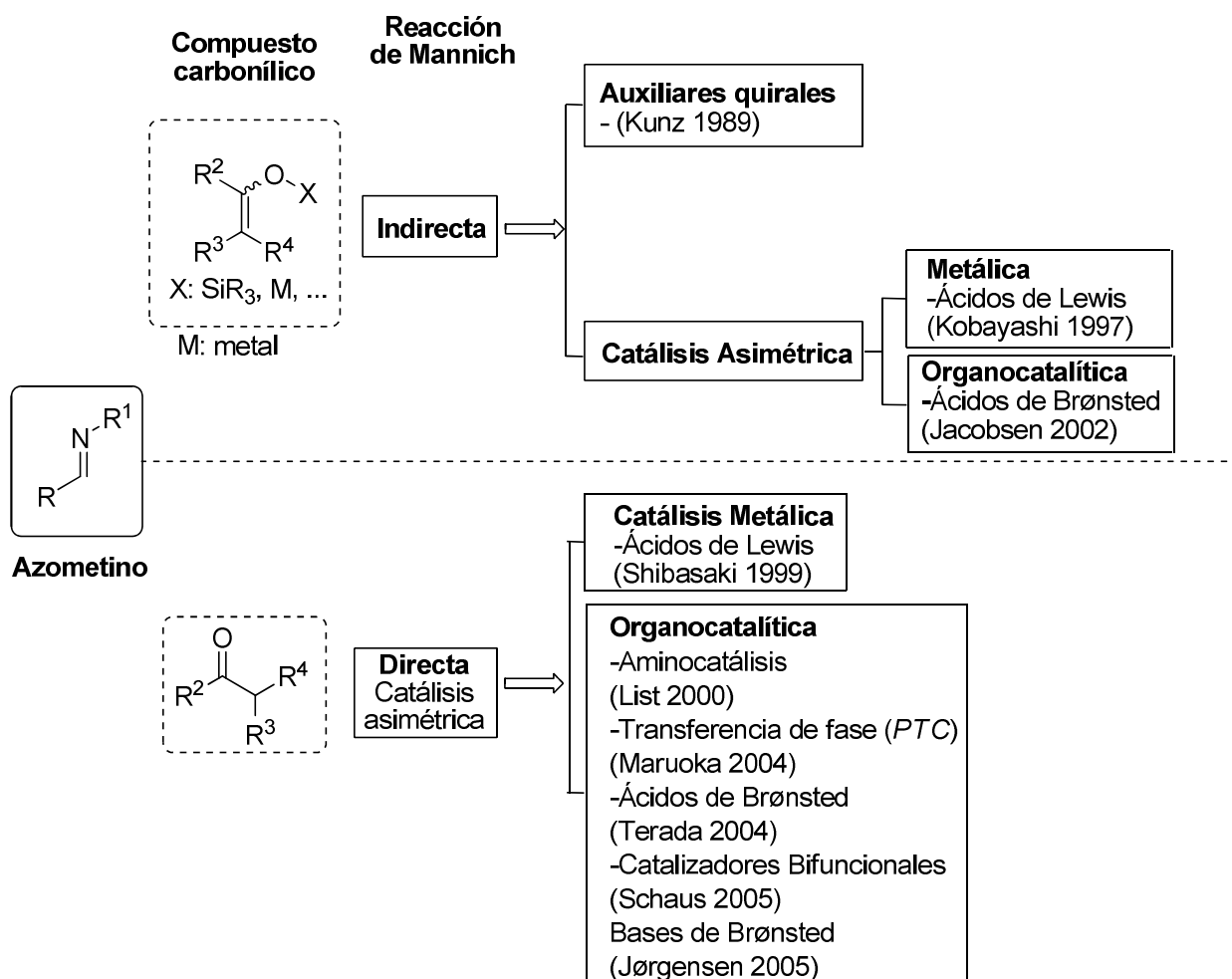


Figura 9: Estrategias asimétricas descritas para la reacción de Mannich asimétrica.

Al igual que ha ocurrido con la evolución histórica de otras reacciones asimétricas de formación de enlaces C-C, los primeros ejemplos descritos de reacción de Mannich asimétrica se basaron en la utilización en cantidad estequiométrica de un auxiliar quiral,⁴⁷ unido covalentemente a la imina⁴⁸ o al

⁴⁷Para revisiones sobre auxiliares quirales en reacciones de Mannich asimétricas, ver: para *N*-acil hidrazonas como auxiliares quirales: a) G. K. Friestad, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 15, 3157-3172. Para *N*-sulfinil iminas: b) P. Zhou, B. Chen, F. A. Davis, *Tetrahedron* **2004**, 60, 8003-8030. Para SAMP/RAMP hidrazonas, ver: c) A. Job, C. F. Janec, W. Bettray, R. Peters, D. Enders, *Tetrahedron* **2002**, 58, 2253-2329. Para *N*-terc-butanosulfinil iminas: d) J. E. Ellman, T. D. Owens, T. P. Tang, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 984-995. Para ariletilaminas: e) G. Alvaro, D. Savoia *Synlett* **2002**, 5, 651-673. f) R. Bloch, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407-1438.

⁴⁸Para contribuciones representativas de auxiliares quirales anclados al componente azometino, ver: Un ejmplo con *D*-galactosilamina como auxiliar quiral: a) J. Yu, Z. Miao, R. Chen, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 1756-1762. Para un ejemplo con *N,N*-ftaloil-*terc*-leucina como auxiliar quiral: b) R. Müller, H. Röttele, H. Henke, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2000**, 6, 2032-2043. Para un ejemplo de derivados del ciclohexilo como auxiliares quirales: c) M. G. M. D'Oca, R. A. Pilli, I. Vencato, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9709-9712. Para un ejemplo de

pronucleófilo.^{49,50} Estos procedimientos han permitido el acceso a una gran variedad de compuestos β -aminocarbonílicos con una elevada eficiencia química y estereoquímica.

Sin embargo, una característica común a todos estos procedimientos es la necesidad de emplear cantidades estequiométricas del auxiliar quiral. Además, se requieren dos etapas adicionales de anclaje del auxiliar y otra de escisión del mismo. Una alternativa ventajosa la ofrece la catálisis asimétrica que utiliza cantidades subestequiométricas de un compuesto quiral, sea orgánico o un complejo metal-ligando, para promover la reacción. Los primeros métodos catalíticos asimétricos desarrollados para la reacción de Mannich fueron métodos indirectos, que implicaban la formación previa del enolato o equivalente.

En los métodos catalíticos promovidos por metales el metal se coordina temporalmente tanto con los compuestos de partida como con el ligando quiral portador de funciones coordinantes modificando tanto la reactividad como la selectividad de la transformación. De esta forma se produce una transmisión de información estereoquímica durante la reacción desde el ligando quiral al centro o elemento estereogénico generado. A diferencia de las reacciones biocatalizadas en donde la estabilidad enzima-sustrato es imprescindible, en las reacciones organometálicas el complejo catalizador-sustrato termodinámicamente favorecido no tiene por qué ser el responsable de la transformación química. La verdadera especie catalizadora tiene en general un tiempo de vida corto y aparece en bajas concentraciones por lo que las reacciones conducen a productos cinéticos.

pirrolidin-piperacin-dionas como auxiliar quiral: e) F. Guenoun, T. Zair, F. Lamaty, M. Pierrot, R. Lazaro, P. Viallefont, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1563-1566.

⁴⁹ Para ejemplos representativos de reacciones de Mannich que emplean auxiliares quirales anclados al pronucleófilo, ver: Para ejemplos con pseudoefedrinas como auxiliar quiral: a) M. Ocejo, L. Carrillo, J. L. Vicario, D. Badía, E. Reyes, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 460-470. b) D. A. Kummer, W. J. Chain, M. R. Morales, O. Quiroga, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 13231-13233. Para un ejemplo del alcanfor como auxiliar quiral: c) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Landa, M. C. González-Rego, J. M. García, A. González, J. M. Odriozola, M. Martín-Pastor, A. Linden, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8637-8643. Para un ejemplo de 2,6-bis(2-isopropilfenil)-3,5-dimetilfenol como auxiliar quiral: d) S. Saito, K. Hatanaka, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **2001**, 57, 875-887.

⁵⁰ En este ámbito se excluye el empleo de iminas quirales, dadores quirales y la utilización de ambos.

Uno de los principales problemas que presenta la utilización de complejos metálicos (ácidos de Lewis) en reacciones de Mannich es que éste puede ser desactivado e incluso en algunos casos descompuesto por interacción ácido/base con los átomos de nitrógeno de los productos de partida (iminas) o de los aductos finales. Por esta razón suele ser necesaria la utilización de una cantidad superior a la estequiométrica de ácido de Lewis. Pero el principal de los problemas viene de la flexibilidad que presentan los complejos aldimina-ácido de Lewis (entre ellos la isomería *E/Z*), lo que lleva a numerosos estados de transición y en consecuencia a una pobre selectividad.⁵¹ Principalmente por este hecho podemos constatar que muchas de las metodologías catalíticas promovidas por metales utilizan iminas con grupos coordinantes para formar complejos más rígidos que faciliten un proceso más selectivo. En este contexto, las iminas derivadas de glioxilatos han sido muy empleadas, no solo porque cumplen con el requisito anterior sino también porque presentan mayor reactividad.

En lo que se refiere al control de la estereoquímica de estos procesos indirectos catalizados por metales algunos autores utilizan el control de la geometría de los enolatos (*E/Z*) para modificar la estereoselectividad de la reacción.⁵² En general los enolatos *Z* generan aductos *sin* mientras que los *E* forman aductos *anti*.

Algunos de los catalizadores más representativos descritos en esta área para la reacción de Mannich indirecta han sido presentados por los grupos de Kobayashi,⁵³ Sodeoka,⁵⁴ Lectka,⁵⁵ Jacobsen,⁵⁶ Hoveyda⁵⁷ y Nakamura⁵⁸ y

⁵¹ H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153-7154.

⁵² Para un ejemplo representativo, ver: T. Hamada, K. Manabe, S. Kobayashi, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1205-1215.

⁵³ a) Y. Ihori, Y. Yamashita, H. Ishitani, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15528-16635. b) H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8180-8186. c) ver ref.51.

⁵⁴ a) A. Fuji, E. Hagiwara, M. Sodeoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5450-5458. b) E. Hagiwara, A. Fuji, M. Sodeoka *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2474-2475.

⁵⁵ a) D. Ferraris, B. Young, C. Cox, T. Dudding, W. J. Drury, L. Ryzkhov, T. Taggi, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 67-77. b) D. Ferraris, B. Young, T. Dudding, T. A. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4548-4549.

⁵⁶ A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964-12965.

⁵⁷ N. S. Josephson, E. L. Carswell, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2711-2713.

⁵⁸ S. Nakamura, H. Sano, H. Nakashima, K. Kubo, N. Shibata, T. Toru, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5565-5568.

consisten en reacciones entre enolatos de silicio e iminas catalizadas por diferentes ácidos de Lewis (Figura 10).

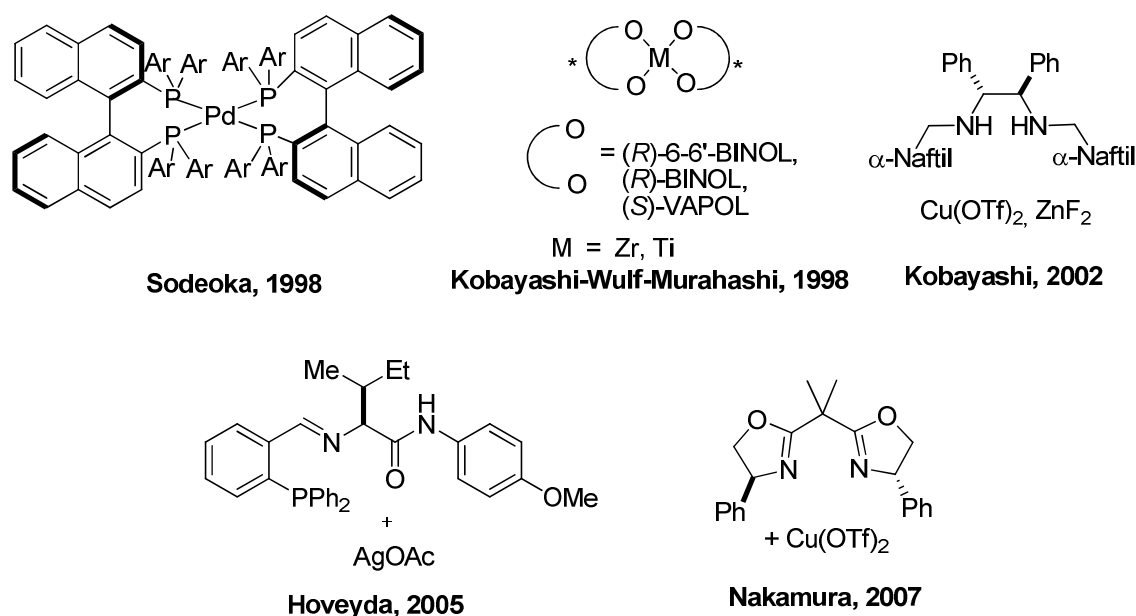


Figura 10: Ácidos de Lewis quirales representativos utilizados como catalizadores en la reacción de Mannich asimétrica indirecta.

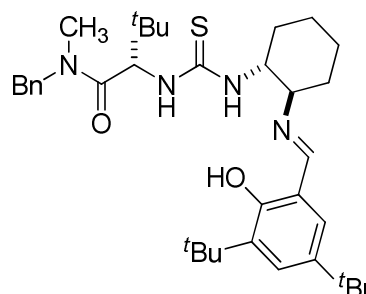
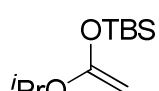
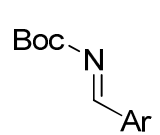
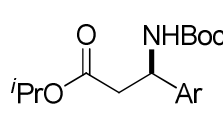
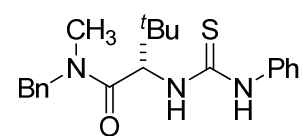
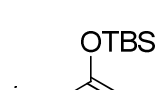
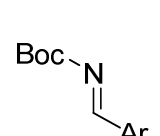
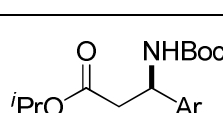
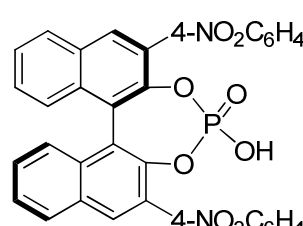
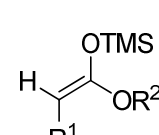
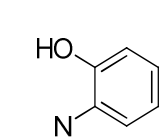
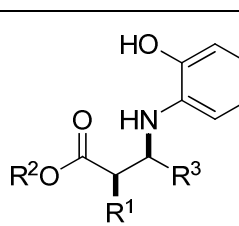
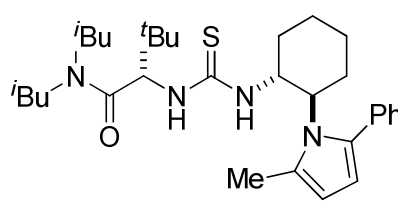
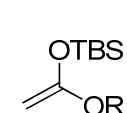
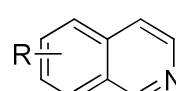
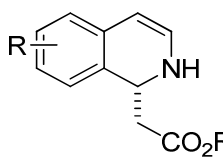
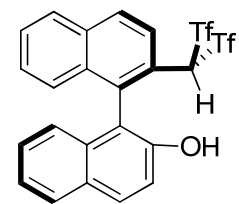
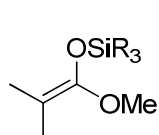
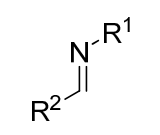
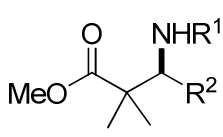
También se han desarrollado reacciones de Mannich indirectas promovidas por organocatalizadores (catalizadores libres de metales), entre los cuales destacan las tioureas descritas por Jacobsen,⁵⁹ el ácido fosfórico de Akiyama⁶⁰ y el derivado del naftol de Yamamoto⁶¹ que contiene el grupo bis(trifil)metilo (Tabla 1). Estos catalizadores se coordinan con el nitrógeno imínico mediante enlaces de hidrógeno incrementando la electrofilia de la imina y proporcionando a su vez un entorno quiral adecuado para el control de la selectividad.

⁵⁹ a) M. S. Taylor, N. Tokunaga, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6700-6704. b) A. G. Wenzel, M. P. Lalonde, E. N. Jacobsen, *Synlett* **2003**, 12, 1919-1922. c) ver ref. 56.

⁶⁰ T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566-1568.

⁶¹ A. Hasegawa, Y. Naganawa, M. Fushimi, K. Ishihara, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2006**, 15, 3175-3178.

Tabla 1: Organocatalizadores más representativos utilizados en la reacción asimétrica e indirecta de Mannich.

Catalizador	Dador	Aceptor	Producto
 <p>Jacobsen,⁵⁶ 2002</p>			 <p>Rdto. 84–99% 86–98 % ee</p>
 <p>Jacobsen,^{59b} 2003</p>			 <p>conv. 100% 94 % ee</p>
 <p>Akiyama,⁶⁰ 2004</p>	 <p>R¹: Me, Bn, OSiPh₃ R²: Et, Me</p>	 <p>R³: Ar, CH=CHPh</p>	 <p>Rdto. 65–100% dr <i>sin:anti</i> 87:13–100:0 81–96 % ee</p>
 <p>Jacobsen,^{59a} 2005</p>	 <p>R: Me, <i>i</i>Pr</p>		 <p>Rdto. 67–96% 60–92 % ee</p>
 <p>Yamamoto,⁶² 2006</p>	 <p>R: Me, Et</p>	 <p>R¹: Ar, CHPh₂ R²: Ar</p>	 <p>Rdto. 21–>97% 76–>99 % ee</p>

⁶² A. Hasegawa, Y. Naganawa, M. Fushimi, K. Ishiara, H. Yamamoto, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3175–3178.

Las iminas utilizadas en todos estos casos son derivadas de aldehídos aromáticos y heterocíclicos. No se describe ningún caso de iminas alifáticas y/o enolizables y los enolatos provienen de cetonas. El único ejemplo que implica la formación de dos centros estereogénicos es el descrito por Akiyama con 2-hidroxifenil iminas aromáticas y acetal cetenas de trialkylsililo en presencia de un derivado del ácido fosfórico que conducen a aductos de configuración *sin*.

Los procesos catalíticos indirectos presentan todavía algunos problemas; por un lado la necesidad de formar el enolato en una etapa previa; por otro, en relación a la naturaleza de las iminas utilizadas, la mayoría de ellas son reactivas, aunque dependiendo del ácido de Lewis utilizado, en algunos casos se ha logrado llevar a cabo reacciones con iminas menos reactivas, pero en ningún caso se ha podido abordar el problema de las iminas enolizables. Además el control de la estereoquímica requiere el uso de iminas con grupos coordinantes.

En contraposición a los métodos catalíticos indirectos, los métodos directos no requieren la generación previa de un enolato o equivalente en una etapa separada e independiente, sino que se caracterizan por la utilización de iminas preformadas (o sus precursores) con compuestos carbonílicos no modificados en presencia bien de catalizadores metálicos o bien de organocatalizadores. En la actualidad se han descrito numerosos protocolos directos para la reacción de Mannich que transcurren en condiciones de reacción cada vez menos drásticas y que han demostrado ser excepcionalmente eficaces en términos de estereocontrol. Las contribuciones más relevantes de esta estrategia se describen a continuación.

1.2.3. Reacción de Mannich catalítica directa y asimétrica

La reacción de Mannich en su versión catalítica asimétrica directa se ha desarrollado posteriormente a la versión indirecta, y tal y como se ha comentado anteriormente, presenta diferentes ventajas al no requerir la síntesis y manipulación de los enolatos metálicos o equivalentes. La reacción catalítica asimétrica directa, puede ser catalizada bien por metales, o bien por sustratos libres de metal denominados organocatalizadores.

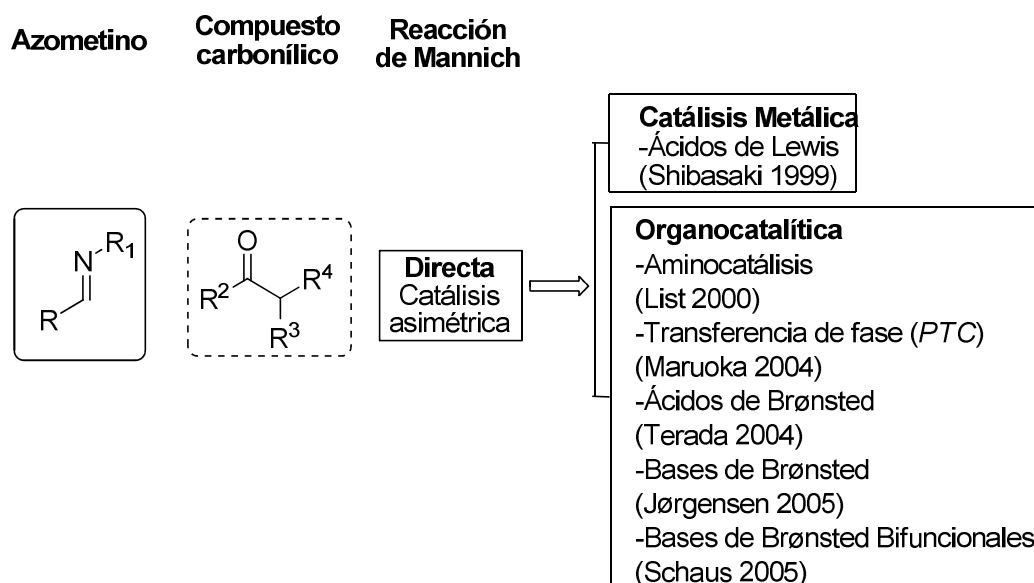
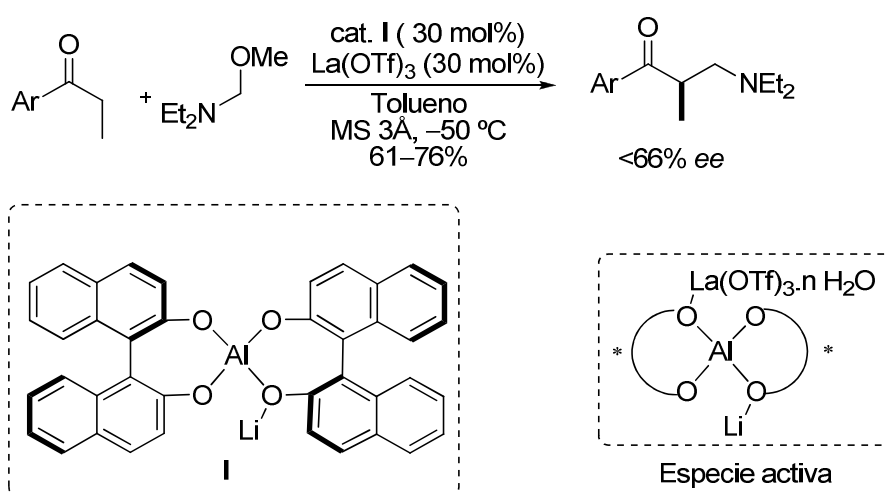


Figura 11: Primeras estrategias asimétricas descritas para la reacción de Mannich asimétrica directa.

1.2.3.1. Reacción asimétrica directa de Mannich catalizada por metales

Los complejos metálicos, aunque generalmente necesiten condiciones de reacción anaeróbicas y libres de humedad, presentan unas características muy interesantes como una gran diversidad estructural y molecular, y un amplio rango de patrones de reactividad que pueden ser fácilmente modificados mediante el diseño de ligandos de diferente naturaleza y variando el metal. Además, en muchos casos, se pueden emplear en cantidades catalíticas inferiores al 1% con un elevado “turnover” lo que representa una importante ventaja en términos de escalado. En este contexto, tanto para la reacción de Mannich como para otras, inicialmente los catalizadores metálicos fueron los primeros que se desarrollaron. Sin embargo, y tal y como se ha comentado anteriormente, la utilización de ácidos de Lewis como catalizadores en la reacción de Mannich ha resultado complicada debido a que el catalizador debe ser capaz de activar las iminas por coordinación con las mismas a la vez que debe ser resistente a una posible inhibición por coordinación con los productos de reacción.

El primer ejemplo de catálisis metálica enantioselectiva y directa fue desarrollado por el grupo de Shibasaki⁶³ en 1999 para la reacción de cetonas con aminometil éteres empleando catalizadores heterobimetálicos o bifuncionales⁶⁴ que son capaces de activar simultáneamente tanto al electrófilo o azometino (mediante un centro ácido de Lewis) como al pronucleófilo (mediante un centro básico de Brønsted). Los valores de enantioselectividad obtenidos fueron bastante bajos, pero fue el primer caso en el que se pudo llevar a cabo la reacción de Mannich con cetonas no modificadas (Esquema 6).



Esquema 6: Primer ejemplo de reacción Mannich asimétrica directa. **Shibasaki 1999.**
Catálisis metálica.

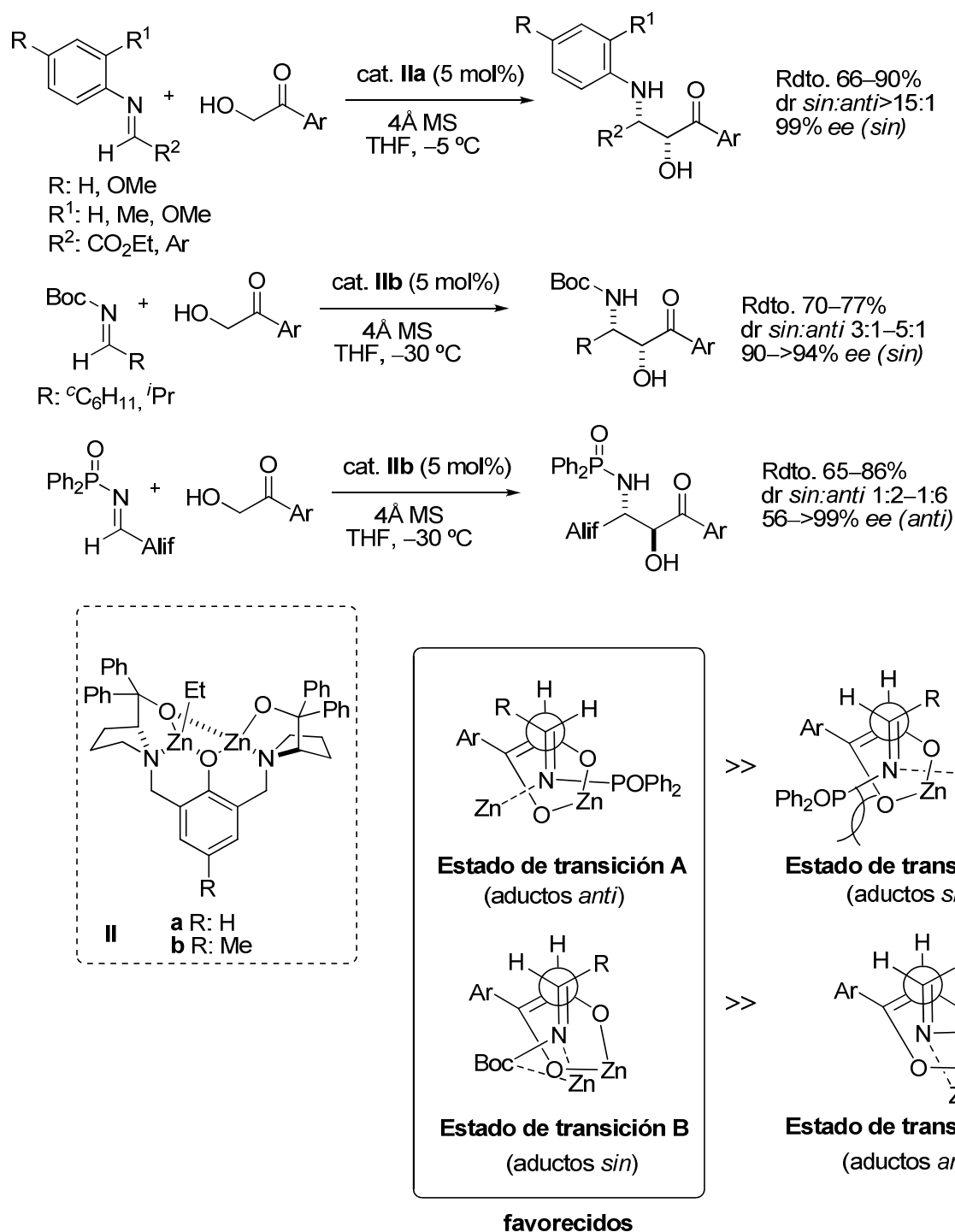
Posteriormente el grupo de Trost presentó como alternativa un complejo binuclear de Zn para la reacción entre α-hidroxicetonas e iminas *orto*-metoxi sustituidas (Esquema 7).⁶⁵ La presencia de este grupo *orto*-metoxi en la imina es importante dado que el complejo se forma por quelatación tanto con el grupo metoxi en esta posición como con el nitrógeno imínico, formando una

⁶³ S. Yamasaki, T. Iida, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 307-310.

⁶⁴ Para revisiones sobre catalizadores bifuncionales metálicos, ver: a) M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga, N. Kumagai *Top. Organomet. Chem.* **2011**, 37, 1–30. b) M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga, N. Kumagai, *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 1117-1127. c) M. Shibasaki, S. Matsunaga, N. Kumagai, *Synlett* **2008**, 11, 1583-1602.

⁶⁵ a) B. M. Trost, J. Jaratjaroonthong, V. Reutrakul, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2778-2779. b) B. M. Trost, L. M. Terrell, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 338-339. Para precedentes sobre el uso de este mismo catalizador en la reacción aldólica, ver: c) B. M. Trost, H. Itoh, E. R. Silcoff, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3367-3368. d) B. M. Trost, E. R. Silcoff, H. Itoh, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2497-2500. e) B. M. Trost, H. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12003-12004.

estructura más rígida y en consecuencia dificultando la isomerización E/Z de la imina. El catalizador tiene un carácter bifuncional ya que uno de los centros de Zn genera el enolato, mientras que el segundo funciona como ácido de Lewis coordinándose con la imina.^{65a,b} Otra característica importante de este catalizador es su capacidad para generar aductos *sin* y aductos *anti*, dependiendo del grupo protector de la imina.



Esquema 7: Reacción catalizada por un complejo binuclear de Zn. **Trost, 2003-2006.**

Para explicar los resultados los autores proponen los modelos A y B representados en el Esquema 7. Asumiendo que las *N*-Dpp (difenilfosfinoil) iminas son más voluminosas que las *N*-Boc iminas, con las primeras el estado de transición favorecido es aquel en el que la repulsión estérica entre el enolato

de Zn y el grupo Dpp es mínimo, (estado de transición A, que genera los aductos de configuración *anti*), mientras que con *N*-Boc iminas, al ser el grupo Boc más pequeño, prevalece la repulsión estérica con el grupo R siendo en este caso el estado de transición B el más estable, que conduce a los aductos de configuración *sin*.

Otras aportaciones posteriores en este campo han implicado la utilización de complejos de cobre,⁶⁶ zinc,⁶⁷ paladio,⁶⁸ lantánidos⁶⁹ y magnesio⁷⁰, níquel,⁷¹ escandio⁷² o Cu-Fesulfos.⁷³ Las características comunes que presentan todos estos métodos directos metálicos en la reacción de Mannich son la utilización de iminas provenientes de aldehídos aromáticos y portadoras de un grupo activante en el nitrógeno (generalmente, Boc, Dpp, Tos). En lo referente a iminas alifáticas sólo existe el ejemplo de Jørgensen,^{66a} en cuyo caso las iminas utilizadas son derivadas de isopropanal, ciclohexanal y butanal y reaccionan con ésteres alquílicos en presencia de un complejo quiral de Cu(I) (Esquema 8). Los aductos se obtienen con buenos rendimientos (61-85%) y excelentes diastereoselectividades (>95:5). En cuanto a la enantioselectividad, mientras que en el caso de isopropil o ciclohexil iminas se obtienen resultados excelentes (92-98 % ee), en el caso de la imina derivada del butanal el exceso baja hasta el 88 % ee.

⁶⁶ Para ejemplos representativos con Cu como metal central, ver: a) L. Bernadi, A. S. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2583-2591. b) K. Juhl, N. Gathergood, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2995-2997.

⁶⁷ Para ejemplos representativos con Zn como metal central, ver: a) S. Matsunaga, T. Yoshida, H. Morimoto, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8777-8785. Cambiando el Et₂Zn por In(O^{*i*}-Pr)₃ se puede llevar a cabo la reacción *sin*-selectiva con *N*-tosil iminas; ver: b) M. Shibasaki, S. Matsunaga, *J. Organometallic Chem.* **2006**, *691*, 2089-2100.

⁶⁸ Y. Hamashina, N. Sasamoto, D. Hotta, H. Somei, N. Umebayashi, M. Sodeoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1525-1529.

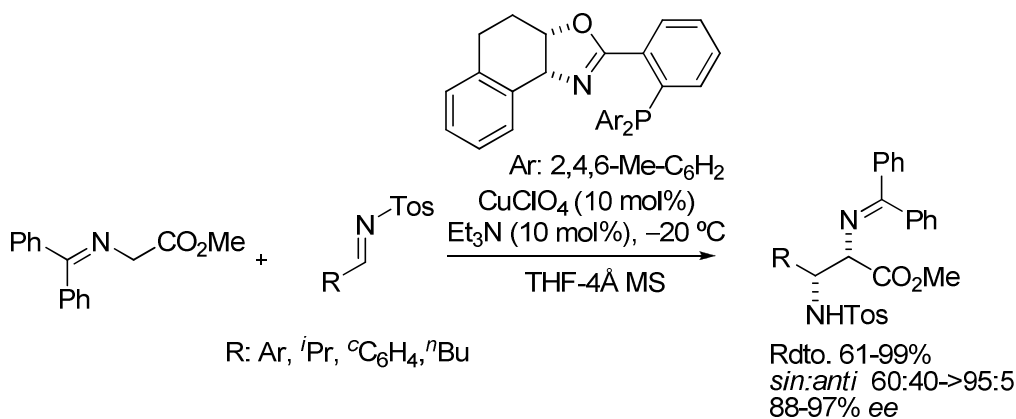
⁶⁹ H. Morimoto, T. Yoshino, T. Yukawa, G. Lu, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9125-9129.

⁷⁰ Para ejemplos representativos con Mg como metal central, ver: a) G. Lu, T. Yoshino, H. Morimoto, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4382-4385. b) S. Matsunaga, T. Yoshino, *The Chemical Record*, **2011**, *11*, 260-268. c) G.A. Cutting, N. E. Stainforth, M. P. John, G. K. Khn, M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10632-10633.

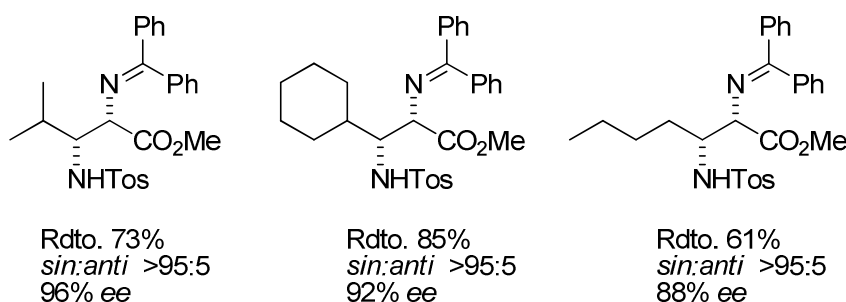
⁷¹ Para ejemplos representativos con Ni como metal central, ver: a) Z. Cen, H. Morimoto, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2170-2171. b) Z. Chen, H. Morimoto, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3239-3242.

⁷² A. Nojiri, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5630-5631.

⁷³ J. Hernández-Toribio, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16150-16151.



Ejemplos alifáticos de la reacción:



Esquema 8: Reacción de Mannich *sin*-selectiva de ésteres alquílicos con *N*-tosil iminas aromáticas y alifáticas. Jørgensen, 2003.

Por otra parte, un análisis de los dadores utilizados en todas estas reacciones directas promovidas por catalizadores metálicos revela que en todos los casos se trata de cetonas portadoras en la posición α de grupos atractores de electrones como OH, CN, u otros con objeto de facilitar la enolización. Por otro lado, no existe ningún ejemplo que utilice aldehídos como sustratos dadores, posiblemente debido a la reacción aldólica que podría ocurrir en competencia. Precisamente algunos de estos catalizadores han sido anteriormente utilizados eficientemente en la reacción aldólica, como son los catalizadores Zn + BINOL de Shibasaki⁷⁴ o el complejo binuclear de Zn (Esquema 7) descrito por Trost.^{65c-e}

⁷⁴ a) N. Kumagai, S. Matsunaga, T. Kinoshita, S. Harada, S. Okada, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2169-2178. b) N. Kumagai, S. Matsunaga, N. Yoshikawa, T. Ohshima, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1539-1542. c) N. Yoshikawa, N. Kumagai, S. Matsunaga, G. Moll, T. Ohshima, T. Suzuki, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 2466-2467.

1.2.3.2. Reacción asimétrica directa de Mannich vía organocatálisis

Una segunda vía para la obtención de aductos de Mannich de manera directa catalítica y enantioselectiva es la utilización de organocatalizadores⁴⁵ que consiste en la catálisis promovida por pequeñas moléculas orgánicas libres de metal. Una de las ventajas de estas moléculas orgánicas es que no son sensibles al aire o a la humedad lo que hace que sean más fáciles de manipular.

En los últimos años se ha estudiado ampliamente la reacción de Mannich por vía organocatalítica⁷⁵ y las metodologías descritas han resultado ser un complemento eficiente a los métodos catalíticos basados en metales.

Los organocatalizadores cumplen dos funciones:

i) Activan al nucleófilo, al electrófilo o a ambos. En este último caso, se denominan catalizadores bifuncionales.⁷⁶

ii) Controlan la aproximación del nucleófilo al electrófilo que determina la estereoselectividad de la reacción.

La clasificación más extendida de este tipo de catalizadores está relacionada con el tipo de interacción que tiene lugar entre el catalizador y el sustrato.⁷⁷ Existen, por un lado, catalizadores y sustratos que interaccionan exclusivamente a través de interacciones débiles (no covalentes) que no alcanzan las 4 Kcal/mol; y por otro, aquellos donde la interacción entre el sustrato y el catalizador ocurre a través de enlaces covalentes, en los que la energía de enlace sustrato-catalizador supera las 15 Kcal/mol.

⁷⁵ Para revisiones sobre la reacción de Mannich organocatalítica, ver: a) L. Bernardi, A. Ricci, M. C. Franchini, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2210-2226. b) P. S. Bhadury, B.-A. Song, *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 1989-2006. c) *Recent Developments in Asymmetric Organocatalysis*, H. Pellisier, RSC Publishing, **2010**, Chapter 3, p. 123-135. d) Y. Hayashi, T. Okano, T. Itoh, T. Urushima, H. Ishikawa, T. Uchimaru, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9053-9058. e) ver ref. 8c. f) A. Ting, S. E. Schaus, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797-5815.

⁷⁶ 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.

⁷⁷ Clasificación propuesta por Langebek en 1994. Para más información, ver: a) 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. b) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis. From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis (Capítulo 2)*, **2005**, Wiley-VHC. 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.

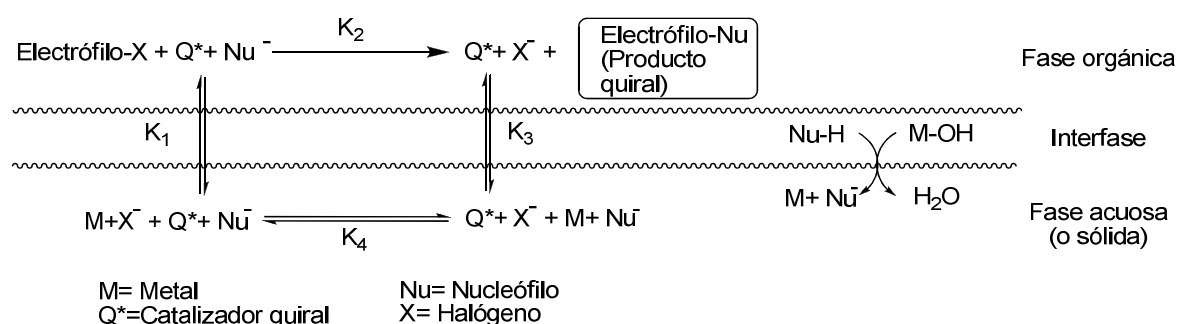
a) Catálisis no covalente

Este tipo de catálisis comprende interacciones neutras o bien asociaciones ácido/base, recordando a los modos en que muchas enzimas catalizan las reacciones en medios biológicos. Dentro de la catálisis no covalente destacan la catálisis por transferencia de fase y las promovidas por bases de Brønsted, por bases de Brønsted bifuncionales y por ácidos de Brønsted.

Catálisis por transferencia de fase

La catálisis por transferencia de fase (PTC)⁷⁸ es un procedimiento que se utiliza para provocar una aceleración en sistemas bifásicos (líquido/líquido o sólido/líquido) mediante la acción de un agente de transferencia. Este agente o catalizador, forma un par iónico con especies químicas de la fase acuosa o sólida extrayéndolas a la fase orgánica y haciéndolas reaccionar con el sustrato allí presente.

Los ciclos catalíticos en la transferencia de fase líquido-líquido o sólido-líquido comprenden los siguientes pasos análogos: transporte del anión reactivo de la fase sólida/acuosa a la orgánica mediante el catalizador, reacción del anión con el reactivo, presente en la fase orgánica, y finalmente, transporte del anión resultante a la fase sólida/acuosa mediante la formación de un par iónico con el catión del catalizador (Esquema 9).

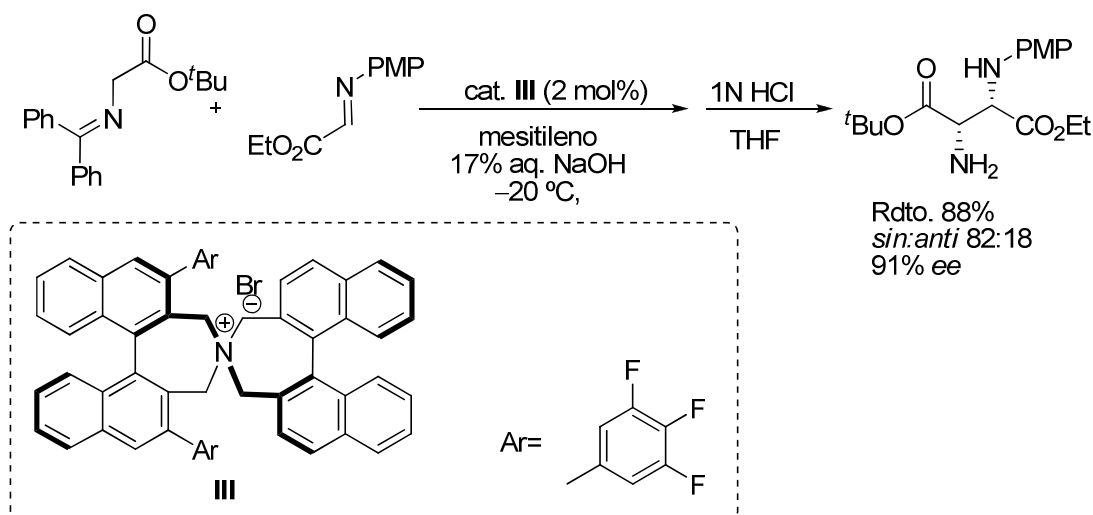


Esquema 9: Representación del mecanismo secuencial de la catálisis por transferencia de fase.

⁷⁸Para revisiones sobre el tema, ver: a) D. Enders, T. V. Nguyen, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 5327-5531. b) K. Maruoka, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 679-697.

Los catalizadores más utilizados en estos procedimientos son sales quirales de amonio cuaternarias especialmente derivados de cinconas, si bien en estos últimos años han aparecido otros catalizadores de naturaleza diferente como sales quirales de fosfonio cuaternarias.

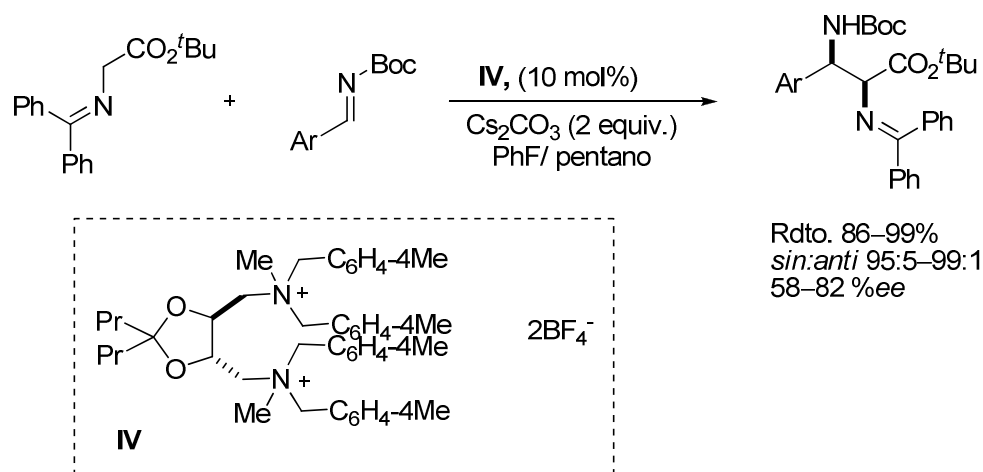
Se han descrito relativamente pocos ejemplos de reacción de Mannich por catálisis de transferencia de fase. El primero de ellos fue publicado en el año 2004 por Maruoka y consiste en la reacción entre bases de Schiff derivadas de la glicina y *N*-*p*-metoxifenil (PMP) iminas derivadas del glicoxilato de etilo en presencia de la amina cuaternaria **III** que cataliza la reacción en condiciones de transferencia de fase. Así, bajo las condiciones mostradas en el Esquema 10 se obtienen los correspondientes aductos de Mannich de configuración *sin* con buen diastereo- y enantiocontrol.⁷⁹



Esquema 10: Reacción de Mannich *sin*-selectiva catalizada por una amina cuaternaria en condiciones de transferencia de fase. **Maruoka, 2004.**

Posteriormente Ohshima y Shibasaki^{79b} desarrollaron esta misma transformación con *N*-Boc iminas aromáticas utilizando la sal **IV**, que se prepara fácilmente a partir del ácido tartárico en breves etapas. Los aductos resultantes se obtienen con muy buenos rendimientos y diastereoselectividades, pero enantioselectividades moderadas.

⁷⁹ a) T. Ooi, M. Kameda, J.-I. Fujii, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2397-2399. Para otro ejemplo de la reacción de Mannich *sin*-selectiva por transferencia de fase, ver: b) A. Okada, T. Shibuguchi, T. Ohshima, H. Masu, K. Yamaguchi, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4564-4567.

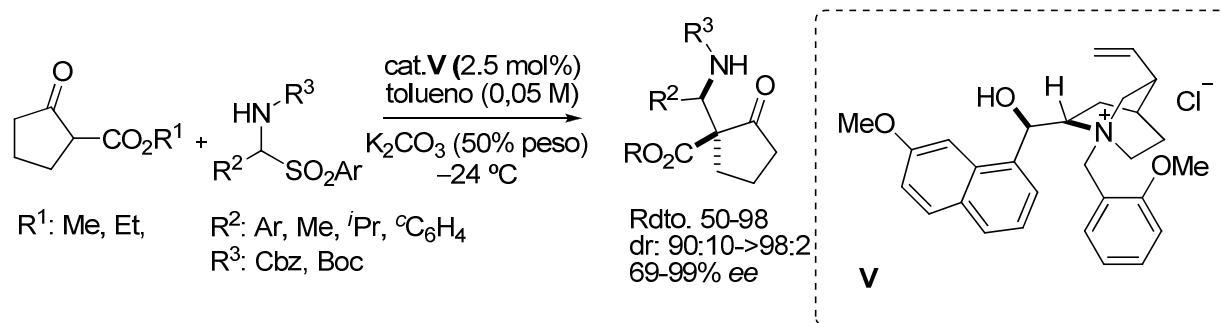


Esquema 11: Reacción de Mannich *sin*-selectiva en condiciones de transferencia de fase.
Shibasaki, 2005.

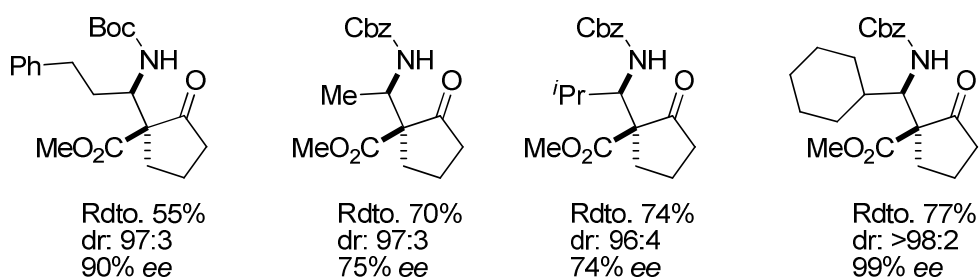
En el año 2006 el grupo de Ricci introdujo por primera vez la utilización de los derivados de cincona en la reacción de Mannich en condiciones de transferencia de fase entre α -amidosulfonas y malonatos generando aductos de Mannich portadores de un solo nuevo estereocentro.⁸⁰ Más recientemente, el mismo grupo, amplió este estudio a la utilización de β -cetoésteres con α -amidosulfonas tanto aromáticas como alifáticas obteniendo aductos con un centro cuaternario con buenos rendimientos y buenas diastereoselectividades pero enantioselectividades variables (Esquema 12).⁸¹ Así, tal y como se recoge en el Esquema 12 las iminas derivadas de aldehídos alifáticos conducen en algunos casos a valores de enantioselectividad excelentes, mientras que en otros casos los valores son más moderados.

⁸⁰ F. Fini, L. Bernardi, R. P. Herrera, D. Pettersen, A. Ricci, V. Sgarzani, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2043-2046.

⁸¹ O. Marianacci, G. Micheletti, L. Bernardi, F. Fini, M. Fochi, D. Pettersen, V. Sgarzani, A. Ricci, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 8338-8351.



Ejemplos con iminas alifáticas en esta reacción:



Esquema 12: Reacción de Mannich entre *N*-acil iminas generadas *in situ* y β -cetoésteres catalizada por un derivado de cincona por transferencia de fase. **Ricci, 2007.**

De los casos anteriormente expuestos, podemos concluir que las reacciones de Mannich llevadas a cabo en condiciones de transferencia de fase están limitadas a la utilización de metilenos activos como dadores (bases de Schiff derivadas de glicina, malonatos o β -cetoésteres). Sistemas menos activos, no son sustratos adecuados en estas transformaciones, particularmente las cetonas y aldehídos ya que pueden experimentar reacciones de homodimerización, autocondensación, y/o polimerización. Por su parte, las iminas utilizadas son principalmente aromáticas y todas ellas activadas bien en el carbono imínico mediante grupos éster, o bien en el nitrógeno mediante grupos atractores de electrones. Los escasos ejemplos de *N*-acil iminas alifáticas han sido descritos por el grupo de Ricci y generan los correspondientes aductos con buenos rendimientos, aunque con enantioselectividades variables, (74-99% ee).

Catálisis promovida por bases de Brønsted

Otro tipo de catálisis no covalente es la promovida por bases de Brønsted.⁸² En estos casos se produce la abstracción de un protón de la especie pronucleófila 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 12 se muestra el ciclo catalítico seguido en este tipo de reacciones. Los sustratos pronucleófilos generalmente empleados en esta estrategia contienen grupos C-H relativamente ácidos (metilenos activos) como son los compuestos 1,3-dicarbonílicos, β -cianoésteres, malononitrilos, nitroalcanos, etc.

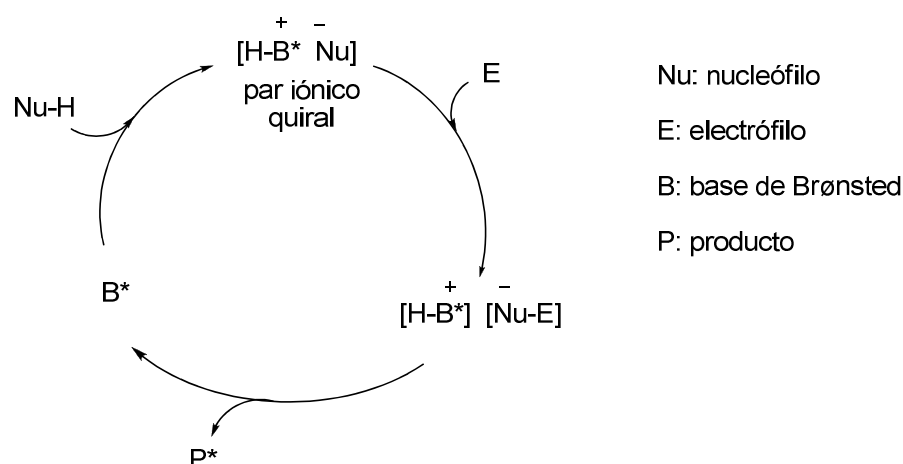


Figura 12. Ciclo catalítico promovido por bases de Brønsted.

Las bases de Brønsted más generales utilizadas en reacciones organocatalíticas asimétricas son aminas terciarias, destacando entre éstas los

⁸² Para revisiones sobre catálisis asimétrica mediante bases de Brønsted, ver: a) A. Tiang, J. M. Goss, N. T. McDougal, S. E. Schaus, *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291, 145-200. b) C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 632-653. c) S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1560-1638. d) R. P. Wurz, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5570-5595. e) S. France, D. J. Guerin, S. J. Miller, T. Lectka, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2985-3012.

alcaloides del tipo cincona con sus formas pseudoenantioméricas como son la quinina, quinidina, cincona y cinconidina (Figura 13).⁸³

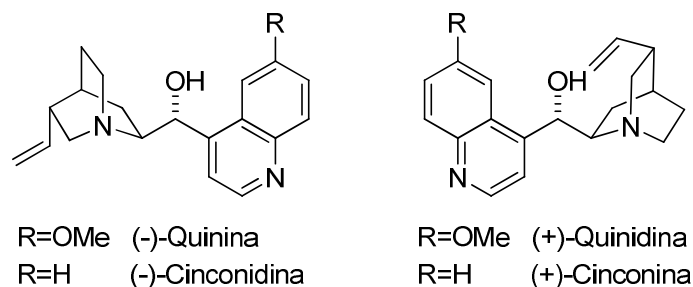


Figura 13. Alcaloides de tipo cincona con sus formas pseudoenantioméricas.

También se han utilizado, aunque en menor extensión, amidinas⁸⁴ y guanidinas.^{84,85} Algunos de estos catalizadores pueden actuar de forma bifuncional⁷⁶ si son portadores de grupos dadores de hidrógeno (hidroxilo, tiourea) permitiendo así activar tanto al electrófilo como al pronucleófilo.

Esta idea fue introducida por primera vez por Takemoto en el año 2003 quien describió la utilización la tiourea **VI** derivada de la 1,2-*trans*-ciclohexildiamina (Figura 14) en la reacción de Michael de dimetilmalonatos a nitroalquenos.⁸⁶ Con posterioridad y basándose en estos resultados, los grupos de Chen,⁸⁷ Soós,⁸⁸ Connon⁸⁹ y Dixon⁹⁰ desarrollaron de manera independiente

⁸³ Para revisiones sobre alcaloides de cinconas en organocatálisis, ver: a) E. M. O. Yeboah, S. O. Yeboah, G. S. Singh, *Tetrahedron* **2011**, 67, 1725-1762. b) T. Marcelli, H. Hiermstra, *Synthesis* **2010**, 8, 1229-1279. c) C. E. Song, *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis: Ligands, Immobilization and Organocatalysis*, **2009**, Wiley-VCH. d) S. J. Connon, *Chem. Commun.* **2008**, 22, 2499-2510. e) C. O. Dalaigh, *Synlett* **2005**, 5, 875-876. Para ejemplos concretos de la reacción de Mannich sobre el uso de catalizadores derivados de alcaloides tipo cincona, ver: f) A. Ting, S. Lou, S. E. Schaus, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2003-2006. g) S. Lou, B. M. Taoka, A. Ting, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11256-11257.

⁸⁴ Para revisiones sobre amidinas y guanidinas, ver: a) J. E. Taylor, S. D. Bull, J. M. J. Williams, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 2109-2121. b) F. T. Edelmann, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2253-2268. c) T. Ishikawa, T. Kumamoto, *Superbases for Organic Synthesis: Guanidines, Amidines, Phosphazenes and Related Organocatalysts*, Ed. T. Ishikawa, **2009**, Wiley & Sons.

⁸⁵ Para revisiones sobre catálisis con guanidinas, ver: a) D. Leow, C. H. Tan, *Synlett* **2010**, 11, 1589-1605. b) T. Ishikawa, *Superbases for Organic Synthesis* **2009**, Wiley. c) D. Leow, C.-H. Tan, *Chem. Asian J.* **2009**, 4, 488-507. d) T. Ishikawa, T. Kumamoto, *Synthesis* **2006**, 5, 737-752. Para estudios mecanísticos en reacciones catalizadas por guanidinas, ver: e) X. Fu, C.-H. Tan, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 8210-8222. Para un ejemplo sobre la utilización de guanidinas en la reacción de Mannich, ver: f) Y. Pan, Y. Zao, T. Ma, Y. Yang, H. Liu, Z. Jiang, C.-H. Tan, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 779-782.

⁸⁶ a) T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672-12673. Para revisiones sobre este tipo de catalizador, ver: b) W.-Y. Siau, J. Wang, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, 1, 1298-1310. c) S. J. Connon, *Chem. Commun.* **2008**, 2499-2510. c) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5418-5427.

⁸⁷ B.-J. Li, L. Jiang, M. Liu, Y.-C. Chen, L.-S. Ding, Y. Wu, *Synlett*, **2005**, 603-606.

en 2005 las tioureas **VII-XII** para su aplicación en diferentes reacciones de Michael organocatalíticas (Figura 14).

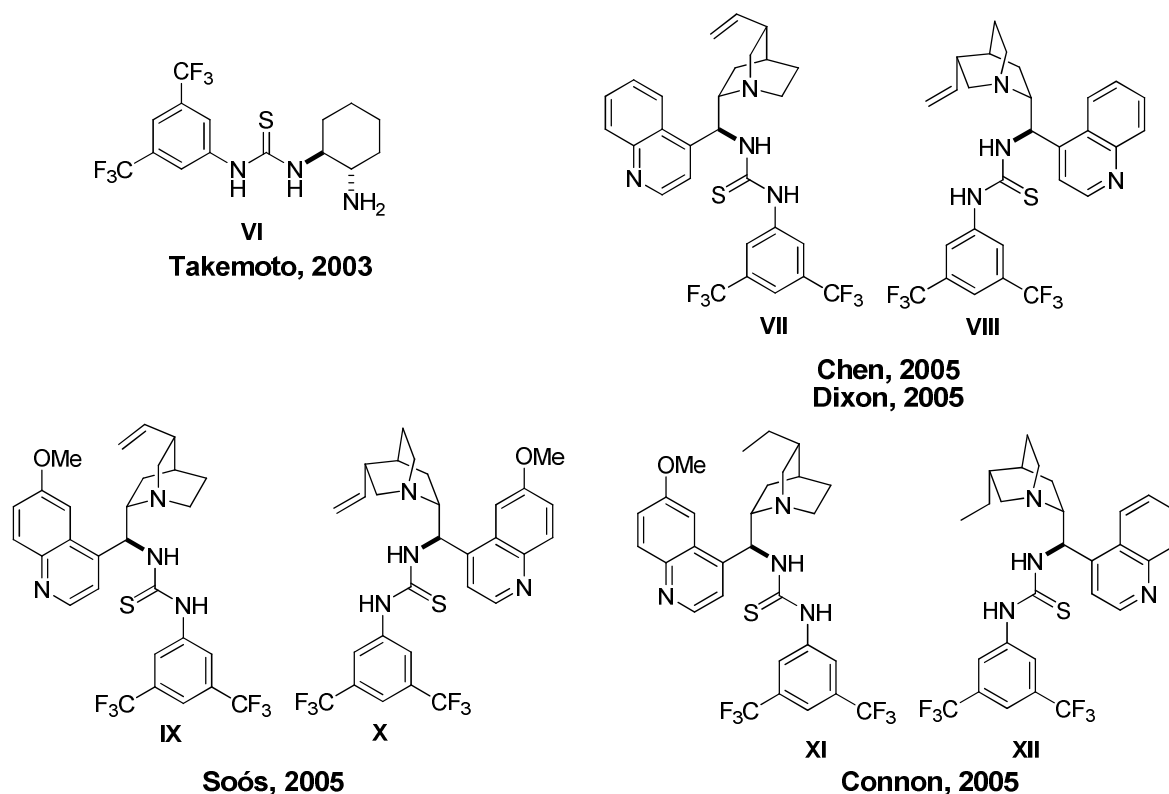


Figura 14: Primeros catalizadores bifuncionales que combinan una amina terciaria con un grupo tiourea empleados en reacciones organocatalíticas.

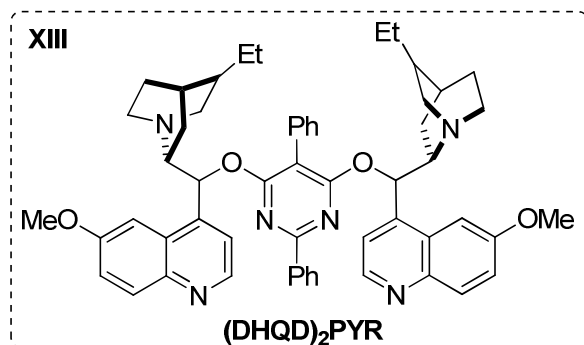
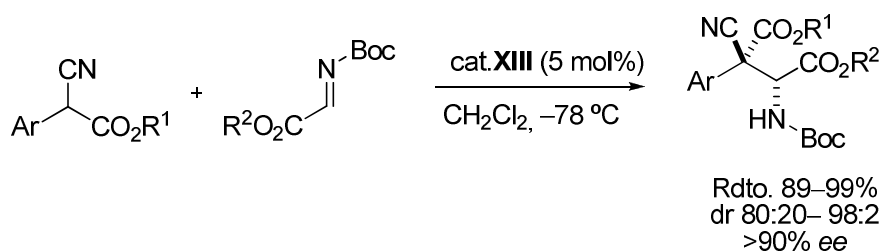
El primer ejemplo de reacción de Mannich directa promovida por bases de Brønsted fue descrito por el grupo de Jørgensen para la reacción de cianoacetatos α -aril sustituidos con *N*-Boc iminas derivadas del glicilato de etilo, en presencia del catalizador **XIII**.⁹¹ Se trata de un catalizador monofuncional que genera los aductos de Mannich con buenos resultados tanto químicos como estereoquímicos.

⁸⁸ B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1967-1969.

⁸⁹ S. H. McCooey, S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6367-6370.

⁹⁰ J. Ye, D. J. Dixon, P. S. Hynes, *Chem. Commun.* **2005**, 4481-4483.

⁹¹ T. Poulsen, C. Alemparte, S. Saaby, M. Bella, K.A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2896-2899.

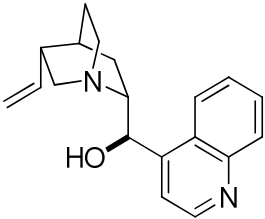
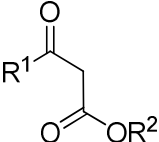
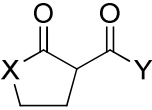
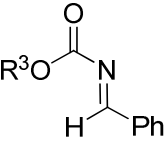
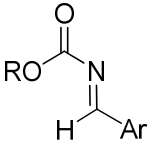
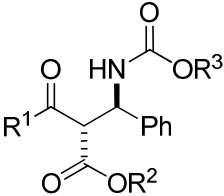
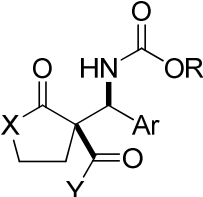
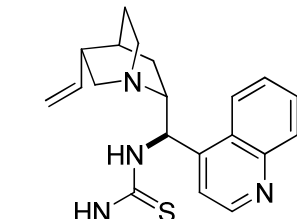
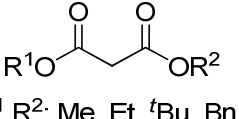
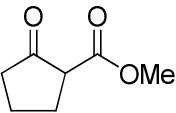
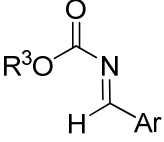
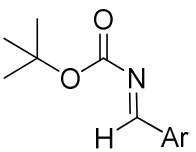
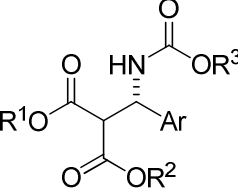
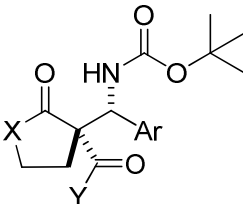


Esquema 13: Primer ejemplo de catálisis promovida por bases de Brønsted en la reacción de Mannich. **Jørgensen, 2005.**

Posteriormente se han desarrollado diferentes catalizadores para esta misma reacción que se recogen en la Tabla 2. La mayoría de ellos (cat. **XIV** al **XIX**) tienen, como hemos comentando anteriormente, un carácter bifuncional, mientras que la guanidina **XX** y el derivado de la cincona hidroxi protegida **XXI** son monofuncionales.

En relación a los dadores, en todos los casos se trata de metilenos o metinos activados por la acción de grupos atractores de electrones y los aceptores son *N*-acil y *N*-tosil iminas derivadas de aldehídos aromáticos, aunque también hay unos pocos ejemplos limitados de iminas derivadas de aldehídos enolizables. En estos casos, sin embargo, los rendimientos y la estereoselectividad de la reacción son generalmente bajos. Al igual que ocurría en la catálisis por transferencia de fase esta estrategia tampoco es aplicable a aldehídos y cetonas ya que en estas condiciones básicas pueden experimentar reacciones de homodimerización, autocondensación, y/o polimerización.

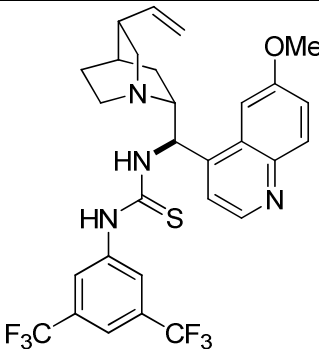
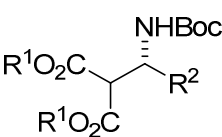
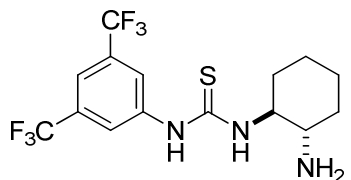
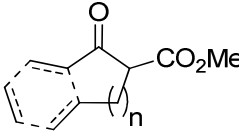
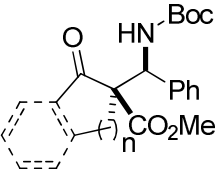
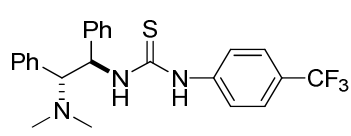
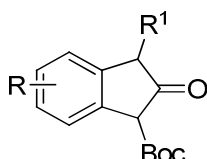
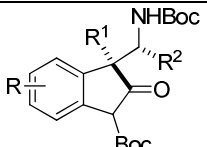
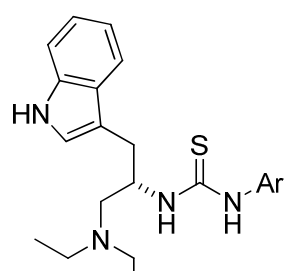
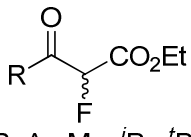
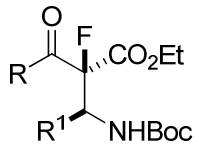
Tabla 2: Bases de Brønsted utilizadas para catalizar la reacción de Mannich de metilenos activos con *N*-acil y *N*-tosil iminas.

Catalizador	Dador	Imina	Aducto
 <p>XIV Schaus,⁹² 2005</p>	 <p>$R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{alilo}$ $R^1 = \text{CH}_3, R^2 = \text{CH}_3$</p>  <p>$X = \text{CH}_2, Y = \text{OCH}_3$ $X = \text{CH}_2, Y = \text{OCH}_2\text{CH}_3$ $X = \text{CH}_2, Y = \text{CH}_3$ $X = \text{O}, Y = \text{CH}_3$</p>	 <p>$R^3 = t\text{Bu}, \text{Et}, \text{CH}_3, \text{alilo}$</p>  <p>$R = \text{CH}_3, \text{alilo}$</p>	 <p>Rdto 85–99% <i>sin:anti</i> 1:1–1:20 60–94% ee</p>  <p>Rdto 78–98% 39–99 % de 91–99% ee</p>
 <p>XV Dixon,⁹³ 2006</p>	 <p>$R^1, R^2: \text{Me}, \text{Et}, t\text{Bu}, \text{Bn}$</p> 	 <p>$R^3 = t\text{Bu}, \text{Bn}$</p>  <p>Ar: Ph, 2-Naftil, 2-Furanil</p>	 <p>Rdto 76–99% 7–92% ee</p>  <p>Rdto 70–97% <i>dr</i> 16:1–20:1 91–99% ee</p>

⁹² Para un ejemplo del empleo de este catalizador con β -cetoésteres lineales, ver: a) S. L. Brandon, M. Taoka, A. Ting, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 11256–11257. Para un ejemplo del empleo de este catalizador con β -cetoésteres cíclicos, ver: b) A. Ting, S. Lou, S. E. Schaus, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2003–2006.

⁹³ A. L. Tillman, J. Ye, D. J. Dixon, *Chem. Commun.* **2006**, 1191–1193.

Continuación de la Tabla 2: Bases de Brønsted utilizadas para catalizar la reacción de Mannich de metilenos activos con *N*-acil y *N*-tosil iminas.

Catalizador	Dador	Imina	Aducto
 <p>XVI Deng,⁹⁴ 2006</p>	$R^1O_2C-CH_2-CO_2R^1$ $R^1: \text{Me, Bn, Alilo}$	$R^2-N=Boc$ $R^2: \text{Ar, Et, } ^n\text{Bu, } ^o\text{C}_6\text{H}_4$	 <p>Rdto. 81–99% 96–99 % ee $R^1: \text{Et, } ^n\text{Bu, } ^o\text{C}_6\text{H}_4$ Rto. 55–64% 88–92 % ee</p>
 <p>XVII Takemoto,⁹⁵ 2007</p>		$R^2-N=Boc$ $\text{Ph}-CH=H$	 <p>$n = 1, 2, 3$ Rdto. 67–98% dr 54:46–99:1 56–92 % ee</p>
 <p>XVIII Chen,⁹⁶ 2008</p>	 <p>$R^1: \text{Bn, } p\text{-FPhCH}_2, \text{ } o\text{-ClPhCH}_2, \text{ } p\text{-OMePhCH}_2, \text{ tienilmetilo, } ^n\text{Pr, } ^i\text{Pr, Ph}$</p>	$R^2-N=Boc$ $R^2: \text{Ar, } ^i\text{Pr}$	 <p>Rdto. 40–95% dr 8:1–19:1 82–95 % ee $R^2: ^i\text{Pr: Rto. 75% dr 15:1 <5 % ee}$</p>
 <p>XIX Lu,⁹⁷ 2009</p>	 <p>$R: \text{Ar, Me, } ^i\text{Pr, } ^t\text{Bu}$</p>	$R^1-N=Boc$ $R^1: \text{Ar, Me, } ^i\text{Pr, } ^t\text{Bu, } ^n\text{Bu, } ^o\text{C}_6\text{H}_4$	 <p>$R: \text{Ar; Rdto. 92–96% dr 4:1–12:1 92–99% ee}$ $R: \text{Alif; Rdto. 70–90% dr 1:1–19:1 81–96% ee}$</p>

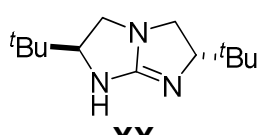
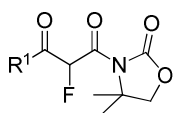
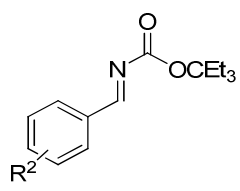
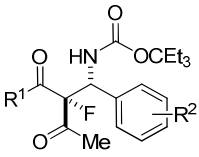
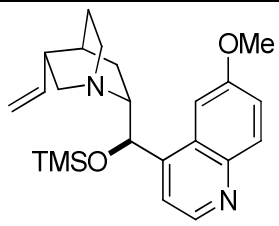
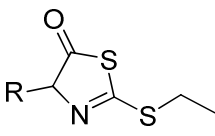
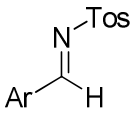
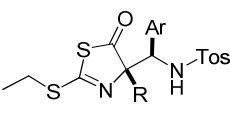
⁹⁴ J. Song, Y. Wang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6048–6049.

⁹⁵ Y. Yamaoka, H. Miyabe, Y. Yasui, Y. Takemoto, *Synthesis* **2007**, 16, 2571–2575.

⁹⁶ X. Tian, K. Jiang, J. Peng, W. Du, Y.-C. Chen, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3583–3586.

⁹⁷ X. Han, J. Kwiatkowski, F. Xue, K.-W. Huang, Y. Lu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 7604–7607.

Continuación de la Tabla 2: Bases de Brønsted utilizadas para catalizar la reacción de Mannich de metilenos activos con *N*-acil y *N*-tosil iminas.

Catalizador	Dador	Imina	Aducto
 XX Jiang,⁹⁸ 2010	 R^1 : Me, <i>n</i> Pr, Bn PhCH ₂ CH ₂ , (CH ₃) ₂ C=CH	 R^1 : X, 2Naft, 4-MeO	 Rdto. 90–99% dr 92:8–98:2 95–>99% ee
 XXI Wang,⁹⁹ 2011	 R : <i>i</i> Pr, <i>i</i> Bu		 Rdto. 67–94% dr 75:25–>98:2 80–>99% ee

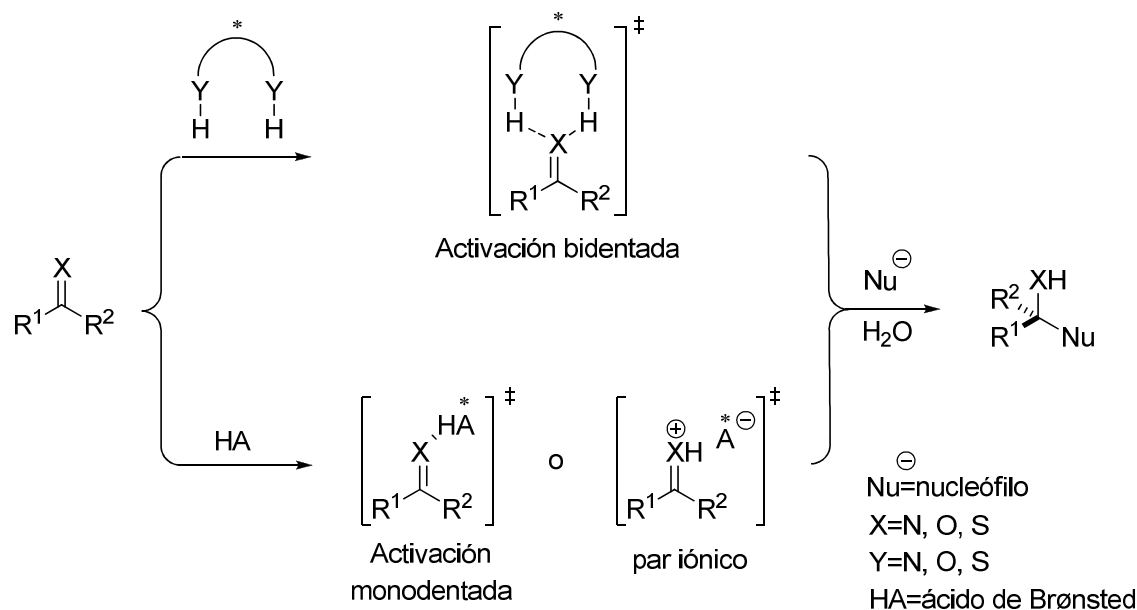
Catálisis promovida por ácidos de Brønsted

La catálisis ácida se basa en la formación de enlaces de hidrógeno, y/o en la formación de pares iónicos entre el catalizador y la especie activada. Así 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,¹⁰⁰ e incluso con la formación de pares iónicos cuando hay protonación neta del sustrato por acción del ácido de Brønsted (Esquema 14).

⁹⁸ Y. Pan, Y. Zhao, T. Ma, Y. Yang, H. Liu, Z. Jiang, C.-H. Tan, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 779-782.

⁹⁹ X. Liu, L. Deng, H. Song, H. Jia, R. Wang, *Org. Lett.* **2011**, 13, 1494-1497.

¹⁰⁰ P. M. Pihko, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2062-2064.



Esquema 14: Modo de activación de un sustrato electrofílico por enlace de hidrógeno.

Los compuestos más representativos de este tipo de organocatálisis son las ureas y tioureas,¹⁰¹ escuaramidas,¹⁰² ácidos fosfóricos,¹⁰³ dioles quirales (TADDOL),¹⁰⁴ y otros, que pueden formar enlaces de hidrógeno y que se han utilizado en un gran número de reacciones como reacciones de Diels Alder,¹⁰⁵ de Mannich,¹⁰⁶ de Henry,¹⁰⁷ de Michael¹⁰⁸ y otras (Figura 15).

¹⁰¹ Para revisiones sobre organocatálisis el empleo derivados de urea y tioureas, ver: a) W.-Y. Siau, J. Wang, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298-1310. b) H. Miyabe, T. Takemoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 785-795. c) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418-5427. d) E. Marqués-López, R. P. Herrera, *An. Quim.* **2009**, *105*, 5-12.

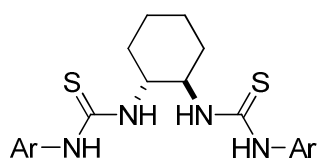
¹⁰² Para una revisión sobre escuaramidas, ver: J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890-6889.

¹⁰³ Para revisiones sobre el uso de ácidos fosfóricos, ver: a) M. Terada, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2227-2256. b) S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3909-3912;

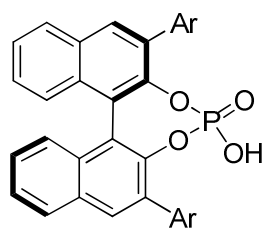
¹⁰⁴ Para revisiones generales sobre el uso de binaftol y derivados, ver: a) J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, PR1-PR45. b) J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857-897. c) G. Bringmann, A. J. P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384-5427. d) P. Kočovský, S. Vyskočil, M. Smrčina, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3213-3245. e) Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155-3211. f) M. McCarthy, P. J. Guiry, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 3809-3844. 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.

¹⁰⁵ Para un ejemplo representativo de esta reacción, ver: A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407-414.

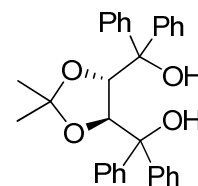
¹⁰⁶ Para ejemplos representativos de esta reacción, ver: a) P. Merino, E. Marqués-Lopez, T. Tejero, R. P. Herrera, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1219-1234. b) A. Córdova, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 102-112.



Tiourea quiral



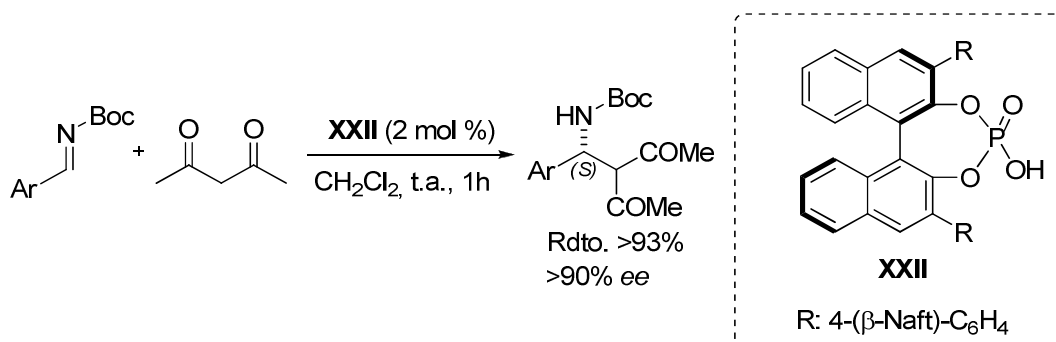
Ácido fosfórico quiral



Diol quiral (TADDOL)

Figura 15: Catalizadores utilizados en catálisis por enlace de hidrógeno.

El primer ejemplo de este tipo de catálisis en la reacción de Mannich lo describieron en el año 2004 Terada y colaboradores. Así la reacción de acetil acetona con *N*-Boc iminas derivadas de aldehídos aromáticos transcurre con excelentes resultados tanto químicos como estereoquímicos en presencia del derivado de ácido fosfórico **XXII** como catalizador (Esquema 15).¹⁰⁹

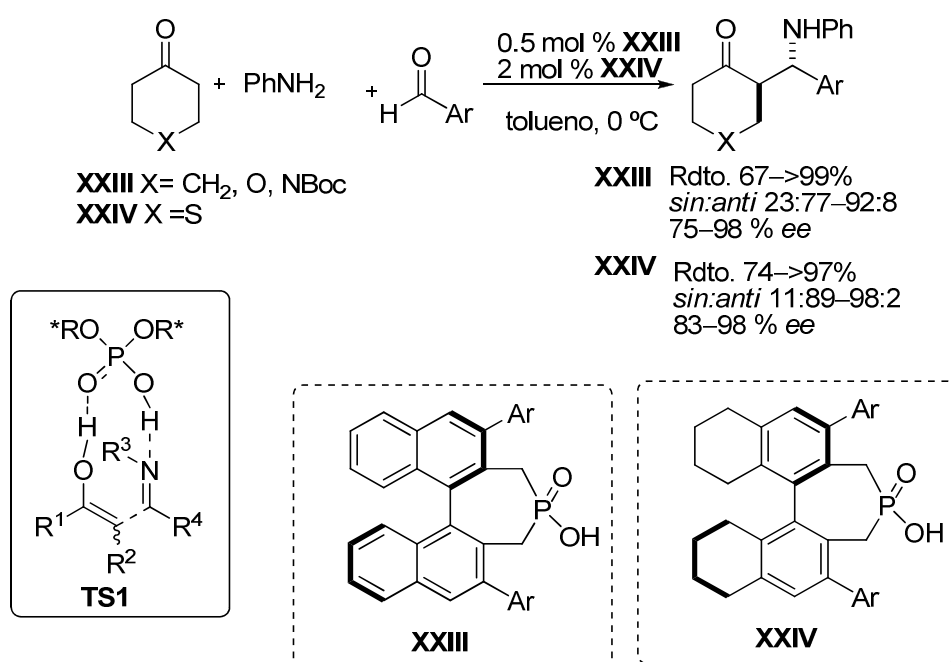
**Esquema 15:** Primera reacción de Mannich directa catalizada por un ácido de Brønsted quiral. **Terada, 2004.**

¹⁰⁷ Para ejemplos representativos de esta reacción, ver: a) J. Boruwa, N. Gogoi, P.P. Saikia, N. C. Barua, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 3315- 3326. b) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, R. Lopez J. *Am Chem Soc.* **2005**, 127, 17622-17623.

¹⁰⁸ Para ejemplos representativos de esta reacción, ver: a) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, E. Reyes, *Organocatalytic Enantioselective Conjugate Addition Reaction. A Powerful Tool for the Stereocontrolled Synthesis of Complex Molecules*; RSC, **2010**. b) D. A. Alonso, C. Nájera, *Tetrahedron Asymmetry*, **2007**, 18, 299- 365. c) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Synthesis* **2007**, 2065-2092.

¹⁰⁹ D. Uruguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5356-5357.

Posteriormente Gong,¹¹⁰ ha demostrado la eficiencia de ácidos de Brønsted de tipo ácido fosfórico para la reacción de Mannich de tres componentes. En este caso se presume que el compuesto carbonílico que posee hidrógenos en alfa se enoliza, y el enol formado reacciona con la aldimina protonada generada *in situ* a partir de un aldehído aromático y una amina primaria en presencia del ácido. Así, la reacción entre cetonas, aldehídos aromáticos y anilina transcurre eficientemente en presencia del catalizador **XXIII** ó **XXIV** para generar los aductos de Mannich con buenos resultados tanto químicos como estereoquímicos.



Esquema 16: Reacción de Mannich *anti*- selectiva catalizada por ácidos de Brønsted, **Gong 2007**.

Aunque existen otros precedentes de reacciones de Mannich asimétricas catalizadas por ácidos de Brønsted, la mayoría son indirectas,¹¹¹ emplean sobre todo enol éteres de trialquilsililo, o implican únicamente la formación de un sólo estereocentro,¹¹² y no serán comentadas.

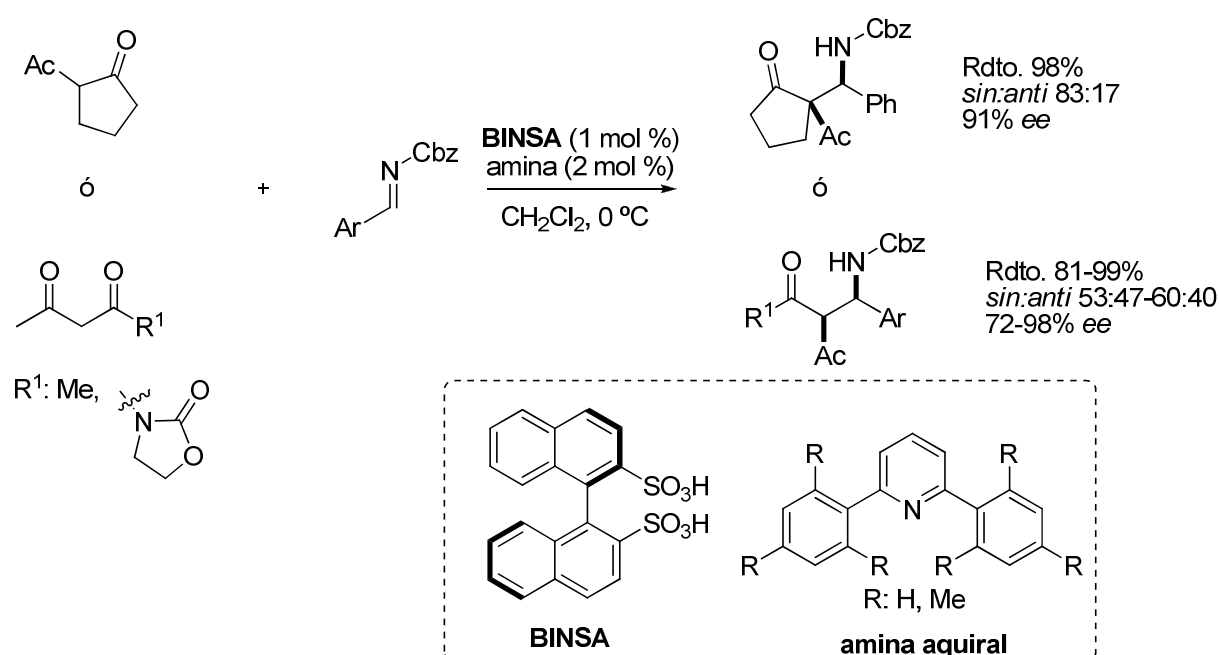
Con posterioridad a estos trabajos Ishitara describió la utilización como catalizador para la reacción de Mannich de una sal resultante de la

¹¹⁰ Q.-X. Guo, H. Liu, C. Guo, S.-W. Luo, Y. Gu, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3790-3791

¹¹¹ Para un ejemplo representativo ver ref. 60.

¹¹² Para un ejemplo representativo, ver: M. Rueping, E. Sugiono, F. R. Schoepke, *Synlett* **2007**, 9, 1441-1445.

combinación de un ácido de Brønsted con una base de Brønsted. Así la combinación del ácido 1,1'-binaftil-2,2'-disulfónico (BINSA) con una 2,6-diarilpiridina permite efectuar la reacción de 1,3-dicetonas con *N*-Cbz iminas derivadas de aldehídos aromáticos. Los aductos resultantes se obtienen con bajas o moderadas diastereoselectividad y buenos rendimientos y enantioselectividades¹¹³ (Esquema 17). Una de las ventajas de estas sales con respecto a los catalizadores constituídos por una única molécula es la flexibilidad en el diseño ya que tanto la acidez del ácido de Brønsted como su impedimento estérico pueden ser fácilmente controlados mediante la complejación con aminas.¹¹⁴



Esquema 17: Reacción de Mannich directa promovida por ácidos de Brønsted. **Ishihara, 2008.**

Como puede observarse las reacciones de Mannich desarrolladas en base a la catálisis no covalente presentan ciertas características comunes. En

¹¹³ M. Hatano, T. Maki, K. Moriyama, M. Arinobe, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16858-16860.

¹¹⁴ Para revisiones sobre la química ácido-base, ver: a) K. Ishihara, A. Sakakura, M. Hatano, *Synlett* **2007**, 686-703. b) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79-87. c) S.-K. Tian, Y. Cen, J. ang, L. Tang, P. Mcdaid, L. Deng, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621-631. d) W. Zotz, F. Tanaka, C. F. BarbasIII, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580-591. e) K. Maruoka, T. Ooi, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3013-3028. f) M. Shibasaki, N. Yoshikawa, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187-2210. g) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573-5590. Para más información en libro de texto, ver: h) H. Berkessel, H. GRöger, Eds. *Asymmetric Organocatalysis*; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.

todos los casos se utilizan metilenos activos como dadores. Por otro lado y probablemente por razones de reactividad, las iminas utilizadas son generalmente iminas inherentemente reactivas, portadoras de grupos atractores de electrones en el nitrógeno imínico o en el carbono imínico siendo la única excepción la utilización de *N*-fenil iminas aromáticas en la reacción catalizada por ácidos de Brønsted. Además, y en general, todos los ejemplos utilizan iminas aromáticas, aunque se han descrito ejemplos limitados de iminas alifáticas que conducen a rendimientos y enantioselectividades moderadas.

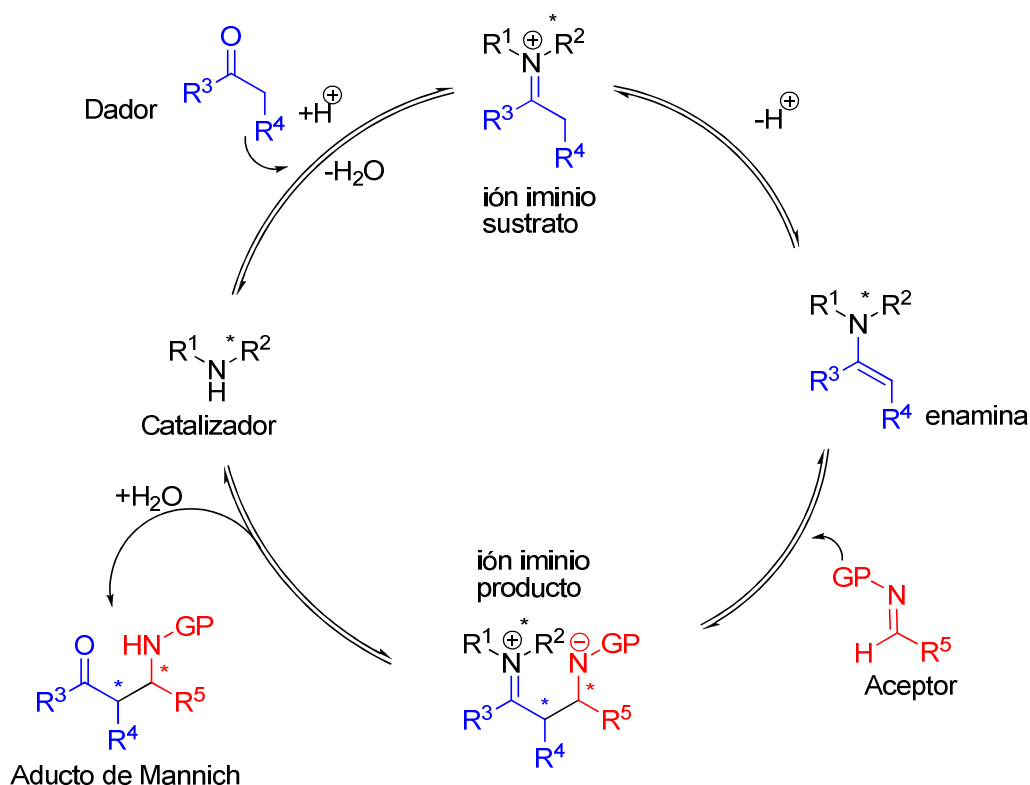
b) Catálisis covalente

Dentro de la catálisis covalente destacan las aminas primarias y secundarias (también denominadas aminocatalizadores¹¹⁵) que promueven la activación de aldehídos o cetonas mediante la formación de enaminas o iones iminio. Aunque la activación de compuestos carbonílicos vía transformación estequiométrica e irreversible de éstos en enaminas o iones iminio es conocida desde hace algunas décadas,¹¹⁶ las versiones catalíticas, que conllevan la generación reversible y transitoria de estas especies han sido publicadas sólo recientemente.

Como veremos más detalladamente a continuación, la reacción de Mannich vía aminocatálisis ha sido desarrollada, tanto con aminas primarias como secundarias por activación vía enamina. Este tipo de estrategia implica la activación del orbital HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) y permite la obtención de compuestos carbonílicos α -funcionalizados. Estos catalizadores actúan tal y como se representa de forma descriptiva en el Esquema 18.

¹¹⁵ Para revisiones sobre aminocatálisis, ver: a) M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 632-649. b) B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1730-1734. c) J. Alemán, S. Cabrera, *An. Quím.* **2009**, 105, 189-197. d) C. F. Barbas III, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 42-47. e) X. Yu, W. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 2037-2046. También, ver revisiones recientes sobre organocatálisis en la ref. 45.

¹¹⁶ Para un ejemplo representativo, ver: G. Stork, A. Brizzola, H. Landesman, J. Szmuskowicz, R. Teller, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 207-222.



Esquema 18: Ciclo catalítico mediante catálisis vía enamina en reacciones de Mannich.

El ciclo catalítico se inicia con la condensación del aminocatalizador quiral y el aldehído para generar un ion iminio. El ión iminio eleva la acidez de los protones más cercanos facilitando a la desprotonación del correspondiente carbono para formar un intermedio reactivo nucleofílico (enamina). Este intermedio puede reaccionar con una imina generando un ión iminio que tras la hidrólisis libera el aducto de Mannich y el aminocatalizador que puede volver a participar en el ciclo catalítico.

Como se ha comentado anteriormente, en la reacción de Mannich pueden llegar a formarse hasta dos estereocentros, y el control de la configuración tanto absoluta como relativa de éstos es de gran relevancia a la hora de desarrollar metodologías eficientes. En este contexto se han descrito diferentes tipo de aminas como catalizadores para esta transformación y entre todas ellas las que mayor éxito han proporcionado son las de tipo pirrolidínico. En estos casos las configuraciones tanto absoluta como relativas de los nuevos estereocentros dependen de los siguientes elementos de estereocontrol:

- 1) Configuración *E* ó *Z* del doble enlace enamínico (Figura 16). De manera general y para el caso de aldehídos, la enamina *E* es más estable que la *Z*.

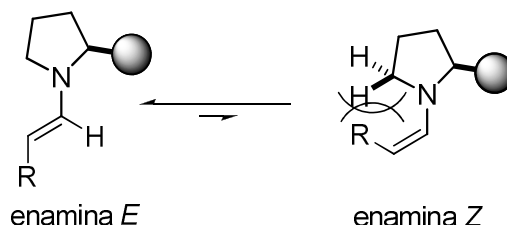


Figura 16: Isómeros configuracionales de enaminas provenientes de aldehídos.

- 2) Disposición (conformación/rotamería) *sin* ó *anti* del sustituyente pirrolidínico con respecto al doble enlace carbono-carbono de la enamina (Figura 17). Por lo general, para enaminas provenientes de aldehídos, la disposición *E-anti* es más estable.

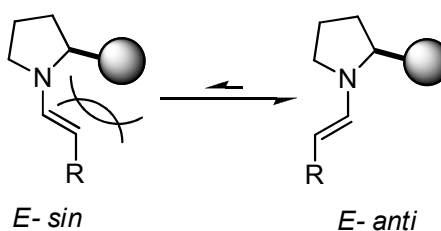


Figura 17: Rotamería *sin/anti* en enaminas provenientes de aldehídos.

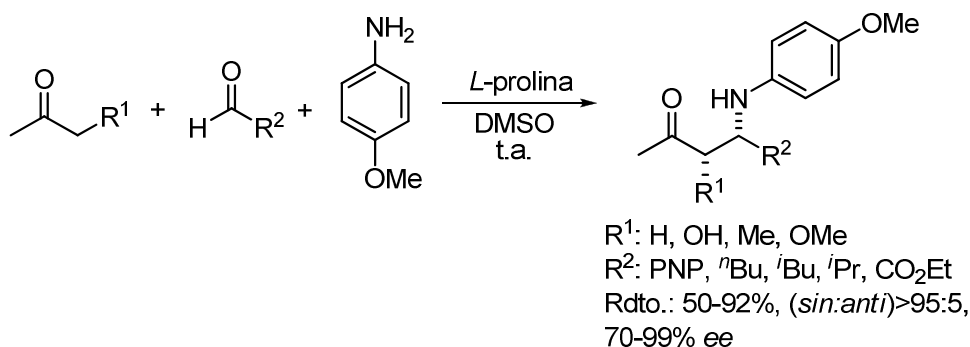
- 3) Carácter coordinante o no (presencia o ausencia de dadores de H) en α al nitrógeno pirrolidínico.

Reacción de Mannich asimétrica y directa sin-selectiva vía enamina

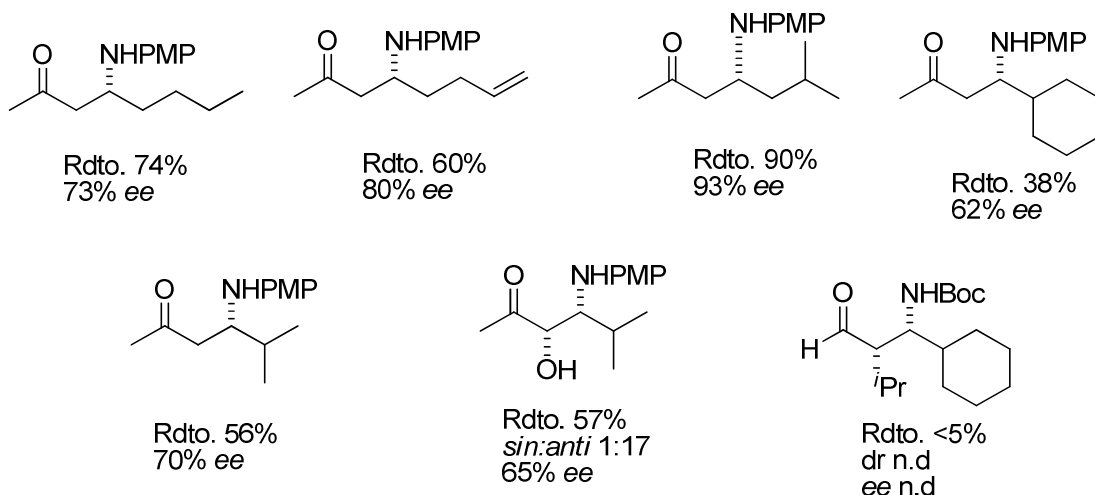
La reacción de Mannich *sin*-selectiva vía organocatálisis está amplia y comparativamente más explorada que la *anti*.

List y colaboradores describieron la primera reacción catalítica de Mannich directa vía enamina, basándose en los excelentes resultados

obtenidos por el aminoácido *L*-Prolina en la reacción aldólica directa.¹¹⁷ Se trata de una reacción de tres componentes entre cetonas enolizables e iminas generadas *in situ* a partir de aldehídos tanto aromáticos como alifáticos, promovida por la *L*-Prolina. Los correspondientes compuestos β -aminocarbonílicos de configuración *sin* se obtienen con excelentes enantio- y diastereoselectividades. Sin embargo, los ejemplos con iminas enolizables generan los aductos de Mannich con rendimientos y selectividades moderados probablemente debido a la posible descomposición de las iminas y problemas de isomerización de las mismas. En la mayoría de los ejemplos descritos para estos casos el dador es la acetona. En aquellos casos en los que se emplea un aldehído como dador sólo se detectan trazas del aducto de Mannich.



Ejemplos seleccionados para la reacción de Mannich con iminas enolizables:



Esquema 19: Primera reacción de Mannich directa y *sin*-selectiva vía organocatálisis. **List, 2000. Barbas III, 2000.**

¹¹⁷ a) B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395-2396. b) W. Notz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7386-7387.

Los mismos autores han propuesto distintos estados de transición para explicar la estereoquímica de los aductos obtenidos en esta transformación.^{118,119} Estos modelos postulan la reacción entre la imina (*Z*) y la enamina derivada de la cetona y de la prolina según unos estados de transición de tipo silla y bote, en los cuales se detecta la transferencia del protón carboxílico de la prolina a los átomos de nitrógeno imínico (a y b en Figura 18). Posteriormente se propuso un estado de transición que no incluía enlaces de H entre el protón del ácido carboxílico y el nitrógeno pirrolidínico (c en Figura 18).

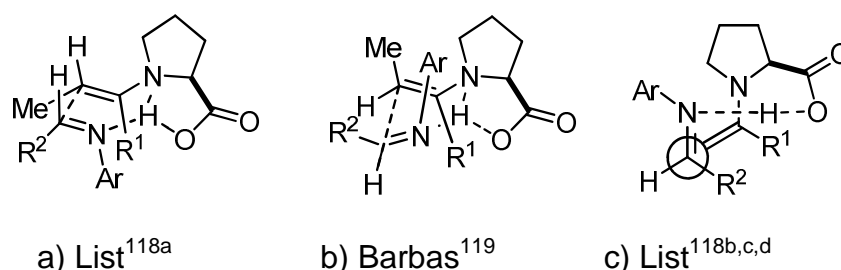


Figura 18: Posibles estados de transición de la reacción de Mannich catalizada por *L*-Prolina.

Con posterioridad a estos estudios muchos investigadores han utilizado la *L*-Prolina para este tipo de reacciones; por ejemplo un año más tarde Barbas III y colaboradores presentaron esta misma reacción pero con aldehídos e iminas preformadas derivadas del glioxilato de etilo obteniendo muy buenos resultados.¹²⁰ Para explicar la selectividad hacen uso de las hipótesis presentadas anteriormente por List.^{118a}

En 2003 Houk y colaboradores realizaron cálculos computacionales para elucidar la estereoquímica resultante de las reacciones aldólica y de Mannich promovidas por la *L*-Prolina.¹²¹ Acorde con las pruebas experimentales

¹¹⁸ a) B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 827-833. b) ver ref. 114g. c) B. List, *Synlett* **2001**, 11, 1675-1686. d) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336-9337.

¹¹⁹ a) A. Córdova, W. Notz, G. Zhong, J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1842-1843. b) A. Córdova, S. Watanabe, F. Tanaka, W. Notz, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1866-1867. c) W. Notz, K. Sathivel, T. Bui, G. Zhong, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 199-201. d) K. Sathivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5260-5267.

¹²⁰ A. Córdova, W. Notz, G. Zhong, J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1844-1845.

¹²¹ S. Bahmanyar, K. N. Houk, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1249-1251.

existentes de que las iminas (*E*) son mucho más estables que las (*Z*),¹²² los modelos de estados de transición estudiados para estas últimas resultaron mucho menos favorables energéticamente. De entre todos los estados de transición posibles, el de menor energía de activación resultó ser el modelo a) representado en la Figura 19, que explica satisfactoriamente la estereoquímica observada experimentalmente. Este mismo estudio aplicado al propanal (Figura 19, b) predice la formación preferente del diastereómero *sin*.

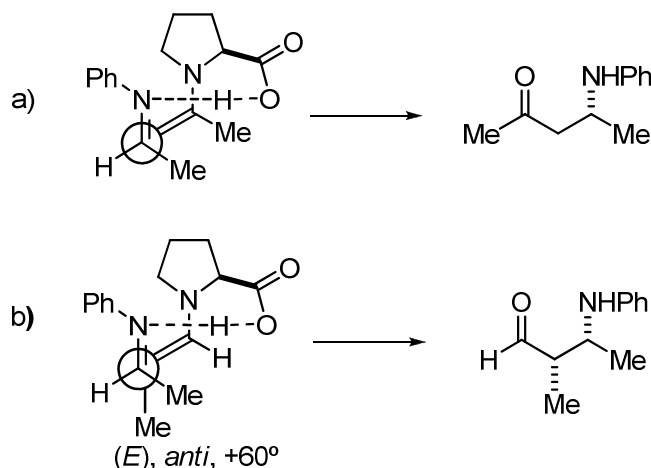


Figura 19: Justificación de la estereoquímica obtenida para la reacción de Mannich con la *L*-prolina. Houk, 2003.

La *L*-Prolina ha sido el catalizador más explotado en la reacción de Mannich organocatalítica. Se ha utilizado para reacciones tanto de tres componentes como con iminas preformadas, tanto con aldehídos como con cetonas, así como con iminas de diferente naturaleza como las derivadas del glioxilato de etilo, de aldehídos aromáticos y alifáticos, *N*-Boc iminas, *N*-*p*-metoxifenil iminas y *N*-aril iminas. Los aductos resultantes se han empleado con éxito en diferentes transformaciones y en la síntesis de azúcares y productos naturales.¹²³ Sin embargo la *L*-prolina presenta diferentes

¹²² H. J. C. Yeh, H. Ziffer, D. M. Jerina, D. R. Boyd, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 2741-2743.

¹²³ Para reacciones de Mannich llevadas a cabo con la prolina como catalizador, ver: a) J. W. Yang, M. Stadler, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 609-611. b) J. Vesely, R. Rios, I. Ibrahim, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 421-425. c) D. Enders, C. Grondal, M. Vrettou, *Synthesis* **2006**, 21, 3597-3604. d) I. Ibrahim, W. Zou, Y. Xu, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 211-222. e) I. Ibrahim, W. Zou, M. Enqvist, Y. Xu, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 7024-7029. f) D. Enders, C. Grondal, M. Vrettou, G. Raabe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4079-4083. g) B. Westermann, C. Neuhaus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4077-4079. h) S. Fustero, D. Jiménez, J. F. Sanz-Cervera, M. Sánchez-Roselió, E. Esteban, A. Simón-Fuentes, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3433-3436. i) Y. Hayashi, T. Urushima, M. Shin, M. Shoji, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 11393-11404. j) ver ref.114d. k) A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10,

limitaciones. Por ejemplo, además de la alta carga de catalizador requerida (20-30 mol%), la reacción de Mannich se tiene que llevar a cabo siempre en disolventes extremadamente polares, como DMSO o DMF, debido a la baja solubilidad del aminoácido en la mayoría de disolventes típicos de las reacciones orgánicas (más apolares). Es por ello que a partir de estos primeros trabajos y con el fin de superar las limitaciones de la prolina se han descrito diferentes alternativas.

Así, Ley,¹²⁴ Hayashi¹²⁵ y Wang¹²⁶ y más recientemente Carter¹²⁷ han identificado otros organocatalizadores de bajo peso molecular derivados de la L-prolina (Figura 20), que son efectivos en disolventes más apolares como el diclorometano, además de requerir menores cargas catalíticas para obtener resultados similares a los de la prolina. Por ejemplo, el catalizador **XXV** (Figura 20) de Ley promueve la reacción entre la dietilcetona y la imina derivada del glioxilato de etilo y la *p*-anisidina en diclorometano. Dicho catalizador presenta en lugar del grupo carboxílico de la prolina una unidad de tetrazol, con lo que se mejora su solubilidad en disolventes más apolares. Es de destacar que 1 mol% de este catalizador conduce a resultados similares a los obtenidos con un 20 mol% de prolina. En el caso del catalizador **XXIX**, la diferencia con la L-prolina es la presencia de un grupo sililoxilo en la posición γ y de la pirrolidina, lo que la hace más soluble y reactiva.

1987-1997. I) Y. Hayashi, W. Tsuboi, I. Ashimine, T. Urushima, M. Shoji, K. Sakai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3677-3680.

¹²⁴ a) A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, J. B. Gold, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 84-96. b) A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, S. V. Ley, *Synlett* **2004**, 558-560. Para posteriores contribuciones a la reacción de Mannich con el catalizador **XXV**, ver: c) P. Galzerano, D. Agostino, G. Bencivenni, L. Sambri, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6069-6076. d) N. S. Chowdari, M. Ahmad, K. Albertshofer, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2839-2842.

¹²⁵ Y. Hayashi, J. Yamaguchi, K. Hibino, T. Sumiya, T. Urushima, M. Shoji, D. Hashizume, H. Koshino, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1435-1439.

¹²⁶ W. Wang, J. Wang, H. Li, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7243-746.

¹²⁷ H. Yang, R. G. Carter, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2246-2249.

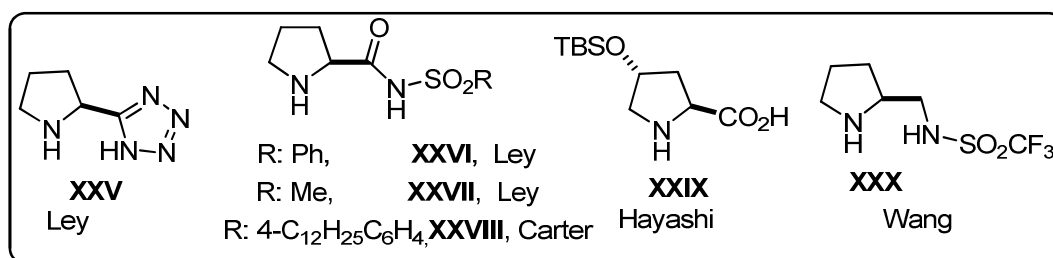
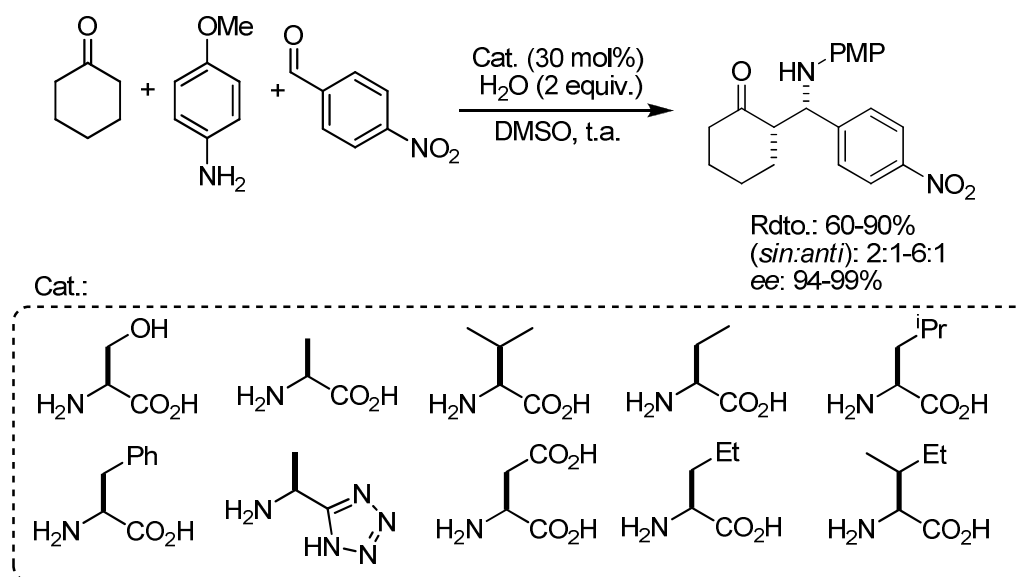


Figura 20: Derivados de la *L*-prolina descritos para la reacción de Mannich *sin*-selectiva. Hayashi, 2004,¹²⁵ Wang, 2004,¹²⁶ Ley, 2005,¹²⁴ Carter, 2010.¹²⁷

Además de la prolina y otras aminas secundarias como las anteriormente comentadas, también se ha descrito el uso de aminoácidos acíclicos (aminas primarias) en la reacción de Mannich vía enamina. Entre todos ellos la (*S*)-serina ha resultado el más eficaz en la reacción de Mannich de tres componentes entre la ciclohexanona, el 4-nitrobenzaldehído y la *p*-anisidina en DMSO como disolvente. Los correspondientes aductos de Mannich de configuración *sin* se obtienen con buen control de la diastereo- y enantioselectividad y con buenos rendimientos¹²⁸ (Esquema 20).



Esquema 20: Aminas primarias como catalizadores para la reacción de Mannich *sin*-selectiva. Córdova, 2005.

Como se puede observar, todos los catalizadores pirrolidínicos que promueven la reacción *sin*-selectiva siguen los mismos patrones en el control de la estereoselectividad. Todos ellos poseen un dador de hidrógeno en la

¹²⁸ I. Ibrahem, W. Zou, M. Engqvist, Y. Xu, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 7024.

posición α del nitrógeno pirrolidínico que es crucial en la aproximación del electrófilo y en consecuencia determinante para el estereocontrol de la reacción. Este modelo implica la utilización de una única entidad catalítica (pirrolidina quiral) que activa tanto al electrófilo como al nucleófilo y constituye un ejemplo de los denominados catalizadores bifuncionales (Figura 21, modelo I).¹²⁹

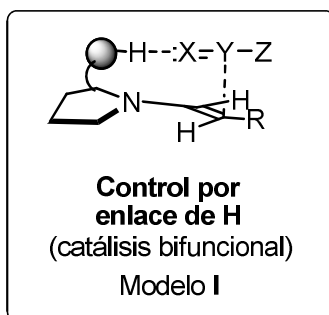


Figura 21: Aproximación controlada por enlace de hidrógeno.

Todos estos catalizadores son eficientes con iminas de diferente naturaleza, tales como aquellas más reactivas portadoras de grupos activantes, como con bases de Schiff derivadas de aldehídos aromáticos, que son menos reactivas. Se han descrito también casos limitados del uso de iminas derivadas de aldehídos enolizables.

Reacción de Mannich asimétrica y directa anti-selectiva vía enamina

En comparación con los métodos organocatalíticos directos que transcurren a través del modelo I bifuncional y que rinden mayoritariamente aductos de Mannich de configuración relativa *syn*, los métodos disponibles para la obtención de aductos *anti* son más escasos y limitados. Los primeros ejemplos aminocatalíticos de reacciones de Mannich *anti*-selectivas emplearon pirrolidinas no coordinantes que controlan la aproximación de la imina siguiendo el modelo II (Figura 22). Este tipo de catalizadores activan al dador mediante la formación de la enamina y además poseen grupos voluminosos que bloquean una de las caras de ésta, induciendo el acercamiento del

¹²⁹ Para revisiones sobre organocatálisis bifuncional, ver: b) L.-Q. Lu, X.-L. An, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Synlett* **2012**, 23, 490-508.

electrófilo por la cara opuesta y conduciendo, en general, a aductos de configuración *anti*.

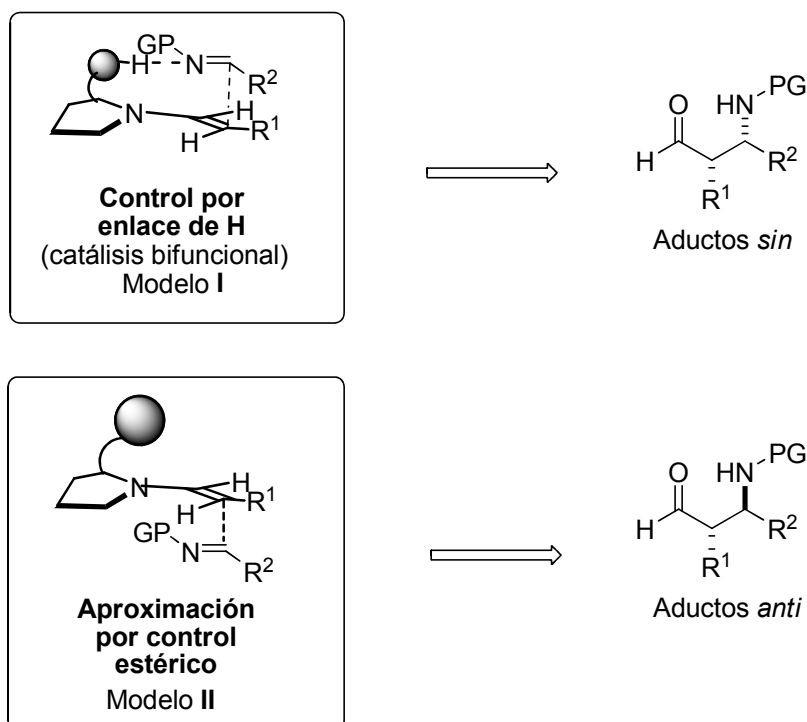
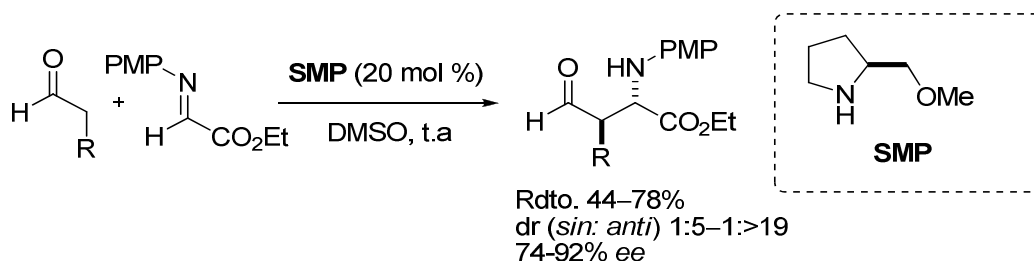


Figura 22: Modos representativos de control de la aproximación de la imina en reacciones de Mannich promovidas por pirrolidinas quirales.

Barbas y Córdova describieron la primera reacción de Mannich directa *anti*-selectiva catalizada por el derivado de la prolina, SMP ((*S*)-2-metoximetil pirrolidina) que sigue el patrón del modelo II de la Figura 22 (aproximación por control estérico). Este catalizador promueve mayoritariamente la formación de los aductos de configuración *anti*, aunque con rendimientos moderados y diastereo- y enantioselectividades de moderadas a buenas (Esquema 21).¹³⁰



Esquema 21: Primera reacción *anti*-selectiva aminocatalítica. Barbas, 2002.

¹³⁰ A. Córdova, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7749-7752.

En 2005 Jørgensen¹³¹ y colaboradores mejoraron los resultados estereoquímicos de la reacción anterior utilizando el α,α -diarilprolinol **XXXI** como catalizador. Así consiguieron relaciones diastereoméricas superiores a 98:2 y enantioselectividades comprendidas entre el 94-98% (Figura 23). Basándose en este mismo modelo, Córdova describió la eficiencia del α,α -diarilprolinol **XXXII** para la misma transformación con resultados similares a los obtenidos con el catalizador **XXXI** anterior (Figura 23).¹³²

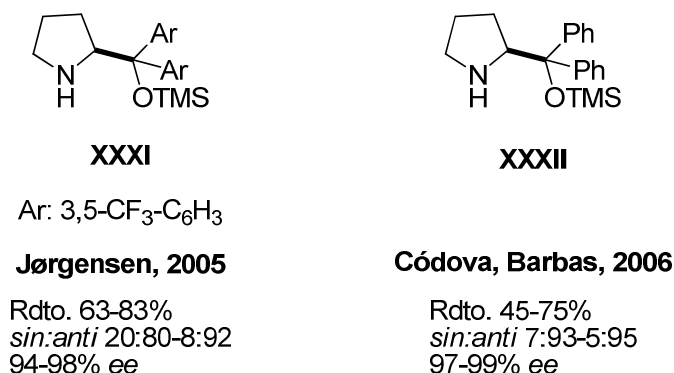


Figura 23: Catalizadores para la reacción de Mannich *anti*-selectiva que funcionan por control estérico.

De nuevo, en estos dos casos, los estados de transición propuestos para esta reacción comprenden un ataque de la cara *Re* de la enamina quiral *E-anti* sobre la cara *Si* de la imina, conduciendo así al correspondiente aducto *anti*. El modelo general que explica esta selectividad es el modelo II (Figura 24). Este modelo II puede también verse reforzado cuando existe un grupo dador de H estratégicamente colocado en la pirrolidina como en el modelo III (Figura 24).

¹³¹ J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18296-18304.

¹³² a) I. Ibrahem, A. Córdova, *Chem. Commun.* **2006**, 1760-1762. b) 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.

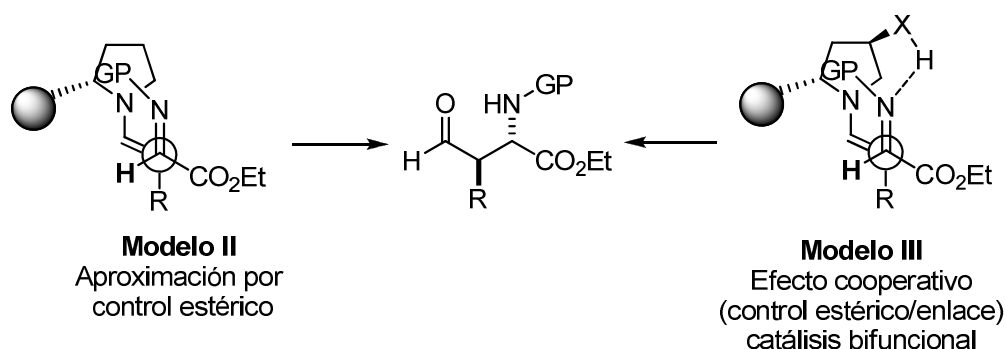


Figura 24: Justificación de la estereoquímica obtenida para la reacción de Mannich *anti*-selectiva catalizada por pirrolidinas que funcionan por bloqueo estérico (II) y bloqueo estérico + control por enlace de hidrógeno (III). GP: grupo protector.

Un ejemplo de catalizador que funciona según el modelo III es el descrito por Barbas en el año 2006 (Tabla 3, entrada 1). Con posterioridad éste y otros autores han demostrado que la presencia de un dador de hidrógeno en posición β al nitrógeno es suficiente para proporcionar los aductos *anti*-Mannich con elevada eficiencia química y estereoquímica (Tabla 3, entradas 2-4). El modo de acción de los catalizadores de estas últimas contribuciones se ajustaría al modelo IV (Figura 25). Como se observa en la Tabla 3 y en todos los precedentes anteriormente mencionados, todos estos métodos *anti*-selectivos se restringen al empleo de iminas inherentemente reactivas, como aquéllas derivadas del glioxilato. La extensión del método a iminas menos reactivas se ha mostrado problemática y tardía.

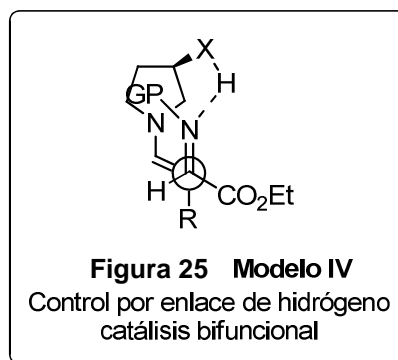
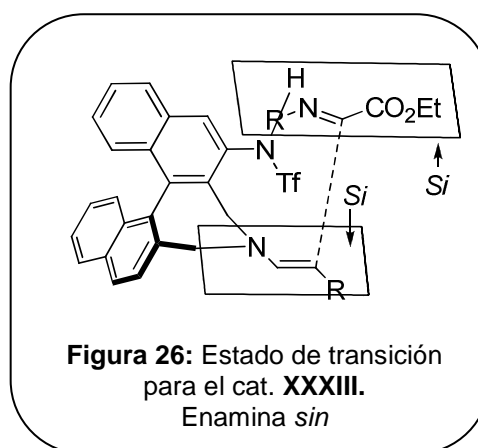


Tabla 3: Otras pirrolidinas descritas para la reacción de Mannich *anti*-selectiva anteriores a nuestro trabajo.^{132b, 133}

Entr.	Autor (año)	Cat.	Dadores	R ³	Rdto.(%)	d.r.(A:B)	ee(%)
1	Barbas (2006) ^{132b}		Aldehídos	CO ₂ R	54-92	94:5-98:2	98-99
2	Maruoka (2006) ^{133e} (2008) ^{133b}		Aldehídos, Cetonas	CO ₂ Et	56-99	83:17-95:5*	90-99
3	Blanchet (2008) ^{133d}		Aldehídos, Cetonas	CO ₂ Et	56-95	80:20-95:5	60-99
4	Barbas (2008) ^{133c}		Aldehídos, Cetonas	CO ₂ R	65-96	90:10-95:5	82-99

*Enantiómero mayoritario *anti* (2*S*, 3*R*)

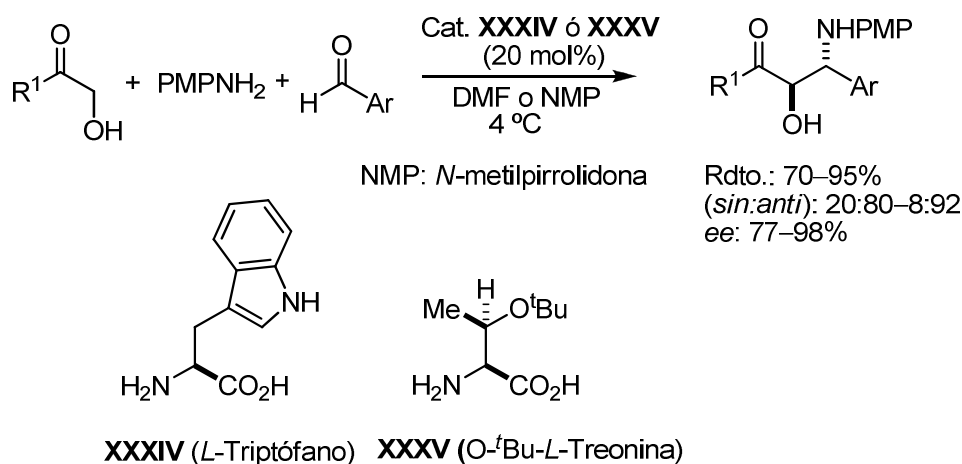
Se han descrito también aminas secundarias no pirrolidínicas para esta transformación. Entre ellas, en el año 2005 el grupo de Maruoka presentó una nueva amina secundaria quiral derivada del binaftol (**XXXIII**) y portadora de un grupo triflamida para generar los productos *anti*-Mannich en la reacción de aldehídos con



¹³³ a) ver ref.124c. b) T. Kano, Y. Hato, A. Yamamoto, K. Maruoka, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1197-1203. c) H. Zhang, S. Mitsumori, N. Utsumi, M. Imai, N. García-Delgado, M. Mifsud, K. Albertshofer, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 875-886. d) M. Pouliquen, J. Blanchet, M.-C. Lasne, J. Rouden, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1029-1032. e) T. Kano, Y. Hato, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8467-8469. f) ver ref. 124d.

α -imino ésteres.¹³⁴ Este catalizador proporciona valores de diastereoselectividad superiores a 90:10, y es eficaz en todos los casos con una carga de tan solo 1 mol%. La Figura 26 muestra el estado de transición propuesto para este caso en el que la enamina por su cara *Si* se aproxima a la cara *Si* de la imina debido a la presencia del grupo triflamida, que es el que dirige la aproximación. Una limitación de este catalizador son los bajos rendimientos con aldehídos estéricamente muy impedidos, probablemente debido a la baja nucleofilia del catalizador.

Por otra parte, recientemente Barbas III y colaboradores han descrito reacciones de Mannich *anti*-selectivas utilizando como catalizadores aminas primarias, tales como aminoácidos naturales o derivados (Esquema 22).¹³⁵ Las iminas utilizadas en este caso son aromáticas, siendo éste uno de los pocos ejemplos descritos con iminas no derivadas del glioxilato.



Esquema 22: Aminas primarias que catalizan la reacción de Mannich *anti*-selectiva de tres componentes. **Barbas III, 2007.**¹³⁵

Tras el inicio de nuestros estudios en la materia, se han publicado diferentes trabajos que describen reacciones de Mannich *anti*-selectivas asimétricas promovidas por aminocatalizadores.¹³⁶

¹³⁴ T. Kano, Y. Hato, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8467-8469.

¹³⁵ S. S. V. Ramasastry, H. Zhang, F. Tanaka, C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 288-289.

¹³⁶ Para estudios paralelos o posteriores a la presente Tesis sobre la reacción de Mannich *anti*-selectiva asimétrica con iminas derivadas de glioxilatos, ver: a) R. Martín-Rapun, X. Fan, S. Sayalero, M. Bahramnejad, F. Cuevas, M. A. Pericás, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 8780-8783. b) J. Pietruszka, R. C. Simon, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 14534-14544. c) J. Pietruszka, R. C. Simon,

Así, en 2008 Melchiorre describió la primera reacción de Mannich *anti*-selectiva de aldehídos con *N*-Boc y *N*-Cbz-iminas aromáticas, que se generan *in situ* a partir de las correspondientes α -amidosulfonas. La reacción se produce en presencia del catalizador **XXXII** (Tabla 4, entrada 2) y 5 equivalentes de KF como base, con buena diastereoselectividad y excelente enantioselectividad^{136a} (Tabla 4).

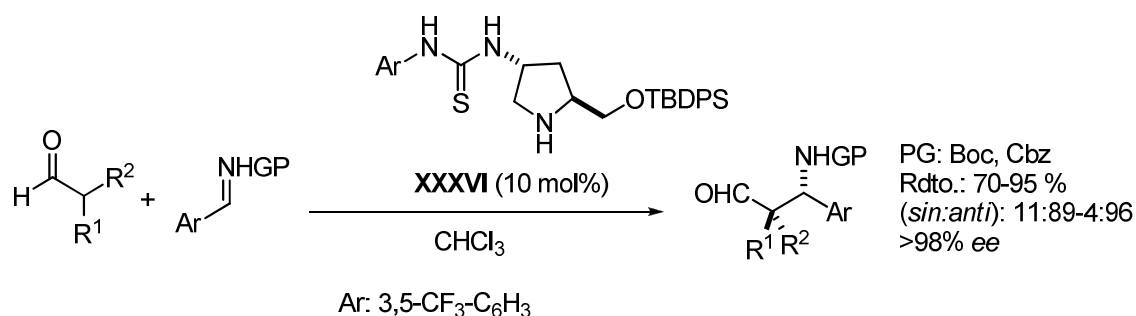
Poco más tarde, el mismo grupo extendió el trabajo a diferentes *N*-Boc-iminas aromáticas y aldehídos, esta vez en presencia del catalizador **XXXI** (Tabla 4, entrada 1).^{124c} Cabe resaltar que los mejores resultados de diastereoselectividad se obtienen al llevar a cabo la reacción con el aldehído ramificado (R= ⁱPr).

Chem. Eur. J. **2010**, *16*, 14534-14544. d) H. Zhang, Y. Chuan, Z. Li, Y. Peng, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2288-2294. e) C. Gianelli, L. Sambri, A. Carlone, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1-4. Para estudios paralelos o posteriores a la presente Tesis sobre la reacción de Mannich *anti*-selectiva asimétrica con *N*-acil iminas, ver: f) ref.4b. g) G. Kumaraswamy, N. Yayaprakash, B. Sridhar, *J Org. Chem.* **2010**, *75*, 2745-2747. Para estudios paralelos o posteriores a la presente Tesis sobre la reacción de Mannich *anti*-selectiva asimétrica con *N*-aril iminas derivadas de aldehídos aromáticos, ver: h) C. Wu, X. Fu, S. Li, *Tetrahedron* **2011**, 1063-1073. i) C. Wu, X. Fu, X. Ma, S. Li, C. Li, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 5775-5777.

Tabla 4: Reacción de Mannich *anti*-selectiva entre *N*-Boc y *N*-Cbz-iminas y aldehídos catalizada por **XXXI** y **XXXII**. Melchiorre, 2008.^{136, 137}

Entr.	Catalizador	R	GP	Rdto. (%)	dr(<i>sin:anti</i>)	ee (%)
1	 XXXI (10 mol%) ^{136a} Ar: 3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃	Me	Boc	87	8:92	98
		Me	Cbz	94	14:86	94
2	 XXXII (10-20 mol%) ¹³⁷	Me, Bu, Bn	Boc	76–94	17:83	76–96
		ⁱ Pr	Boc, Cbz	60–95	14:86–8:92	84–99

Resultados parecidos han sido descritos por Peng, para la misma reacción pero con las iminas preformadas y aldehídos ramificados como dadores, utilizando la pirrolidina bifuncional **XXXVI** como catalizador (Esquema 23).¹³⁸

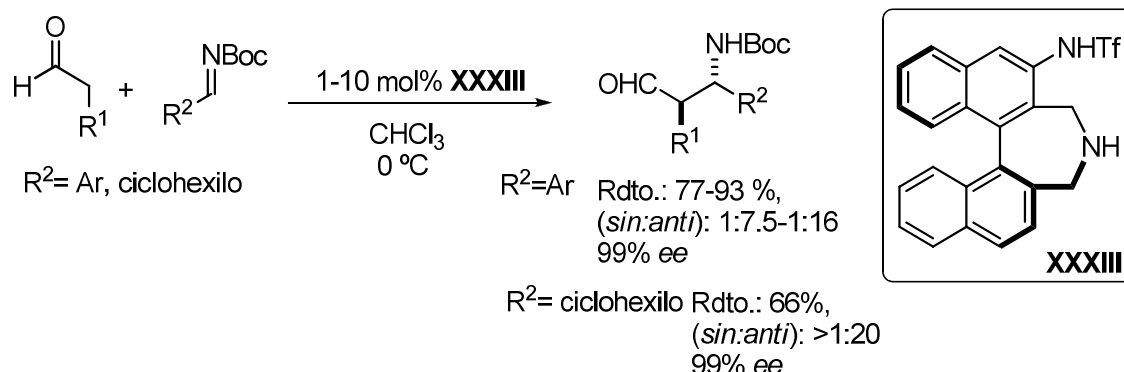
**Esquema 23:** Reacción de Mannich *anti*-selectiva entre *N*-Boc y *N*-Cbz-iminas y aldehídos ramificados catalizada por **XXXVI**. Peng, 2011.¹³⁸

Por su parte, el grupo de Maruoka describió en 2009 la reacción de Mannich *anti*-selectiva entre aldehídos y *N*-Boc-iminas aromáticas, incluyendo un primer ejemplo para una *N*-Boc-imina enolizable. En estos casos, se utiliza

¹³⁷ P. Galzerano, D. Agostino, G. Bencivenni, L. Sambri, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6069-6076.

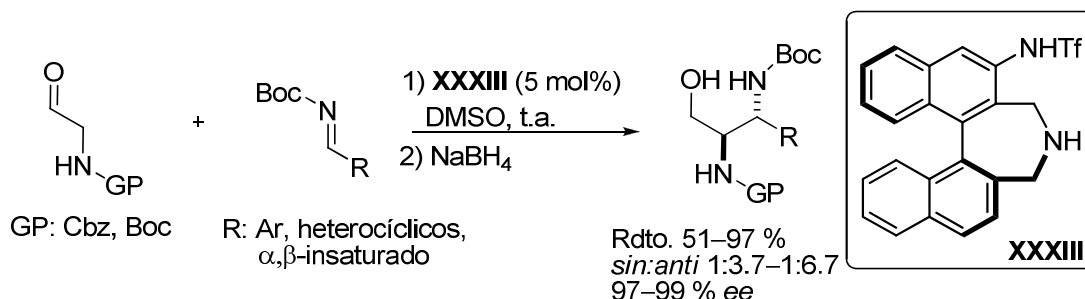
¹³⁸ a) J. Gao, Y. Chuan, J. Li, F. Xie, Y. Peng, *Org. Biom. Chem.* **2012**, *10*, 3730-3738. b) Y.-M. Chuan, G.-H. Chen, J.-Z. Gao, H. Zhang, Y.-G. Peng, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3260-3262.

como catalizador la amina secundaria derivada del binaftol **XXXIII** (Esquema 24),¹³⁹ que ya había sido efectiva con iminoésteres (Figura 26).



Esquema 24: Reacción de Mannich *anti*-selectiva entre *N*-Boc iminas y aldehídos catalizada por **XXXIII**. Maruoka, 2009.¹³⁹

Muy recientemente el grupo de Maruoka ha presentado también la reacción de Mannich entre aminoacetaldehídos *N*-Boc o *N*-Cbz protegidos y *N*-Boc iminas catalizada por esta misma aminosulfonamida quiral **XXXIII** para obtener aductos con diaminas vecinales con selectividad *anti*.^{4b}



Esquema 25: Reacción de Mannich *anti*-selectiva entre *N*-Boc iminas y aminoacetaldehídos *N*-protegidos catalizada por **XXXIII**. Maruoka, 2012.^{4b}

1.3. Limitaciones y objetivos

Los precedentes anteriormente mostrados revelan que la prolina y otros catalizadores similares son capaces de promover vía aminocatálisis reacciones de Mannich *sin*-selectivas con un rango de iminas de diferente naturaleza mediante un modo de acción bifuncional (Figura 27, modelo I). Este modelo

¹³⁹ T. Kano, Y. Yamaguchi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1-4.

implica una activación del aldehído dador vía enamina junto con una activación simultánea de la imina vía enlace de hidrógeno a través de un dador de hidrógeno situado en α al nitrógeno pirrolidínico.

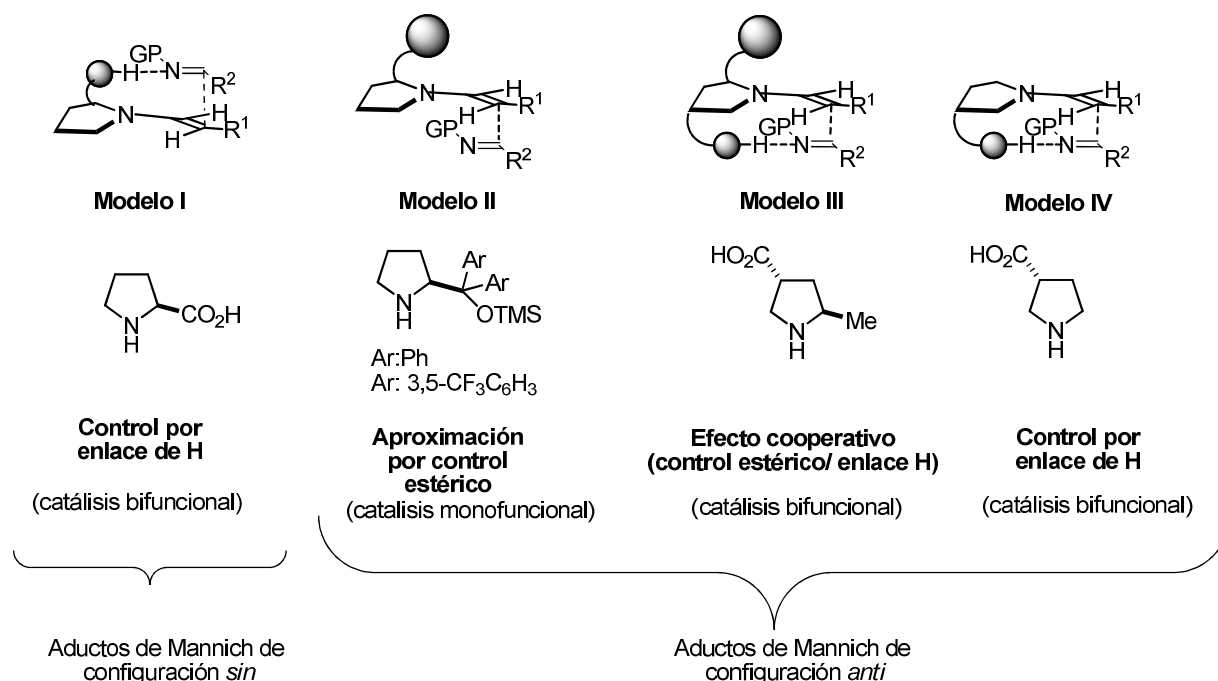


Figura 27: Modos de control de la estereoquímica en reacciones de Mannich promovidas por pirrolidinas quirales.

En contraste, los procedimientos aminocatalíticos para la obtención de aductos de Mannich *anti* son más escasos y menos generales en cuanto a la naturaleza del aceptor. En estos casos la estereoquímica de la transformación es controlada de acuerdo a los modelos II, III y IV (Figura 27). Los catalizadores que funcionan según el modelo II lo hacen por control estérico ejercido por un grupo voluminoso situado en α al nitrógeno pirrolidínico. Los catalizadores que siguen el patrón III poseen además de un grupo voluminoso en α al nitrógeno de la pirrolidina, un dador de hidrógeno en γ a dicho nitrógeno y situado en la cara opuesta al grupo voluminoso. Ambos sustituyentes actúan de forma concurrente activando a la imina y dirigiendo su aproximación por la cara menos impedida de la enamina. El modelo IV funciona únicamente mediante control por un enlace de H ejercido por un dador situado en β al nitrógeno pirrolidínico que activa la imina.

La ventaja de los sistemas catalíticos que funcionan según los modelos III y IV, en contraposición con los de tipo II es que además de conducir a aductos de configuración *anti* son capaces de activar a la imina mediante un enlace de hidrógeno. Sin embargo, en el momento de iniciarse la presente Tesis Doctoral los catalizadores que siguen los patrones II, III y IV sólo habían resultado eficaces para iminas inherentemente reactivas como las de tipo A y B mostradas en la Figura 28. No existían en la bibliografía sistemas pirrolidínicos efectivos para iminas de estructura tipo C ó D.

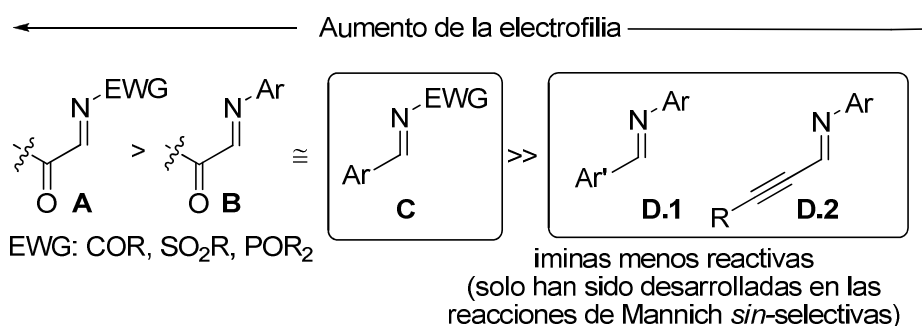
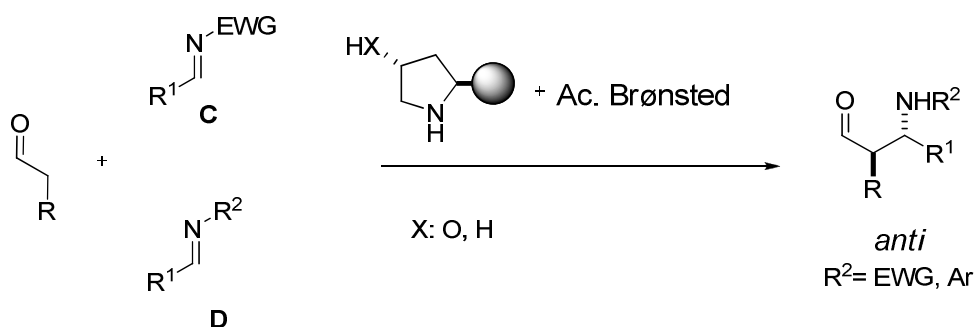


Figura 28: Clasificación de las iminas en base a su reactividad en la reacción de Mannich (escala arbitraria).¹⁴⁰ Se muestran recuadradas las iminas que no han sido empleadas en reacciones aminocatalíticas *anti*-selectivas.

En vista de estos precedentes la presente Tesis Doctoral ha tenido como objetivo el desarrollo de sistemas catalíticos pirrolidínicos para efectuar reacciones de Mannich *anti*-selectivas con iminas tanto de tipo C como de tipo D; estas últimas poco reactivas y sin precedentes en la bibliografía científica al inicio de nuestros estudios (Esquema 26).



Esquema 26: Reacción de Mannich *anti*-selectiva de aldehídos e iminas de diferente reactividad promovida por pirrolidinas quirales y un ácido de Brønsted externo.

¹⁴⁰ Para un estudio sobre la electofilia de la iminas, ver: R. Appel, H. Mayr. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8240–8251.

De manera general y dada la menor reactividad de estas iminas en relación con las de tipo A y B se consideró esencial la participación de un ácido de Brønsted externo que pudiera promover su activación con un control simultáneo y efectivo de la estereoquímica. Se contemplaron así dos tipos de sistemas catalíticos de tipo sinérgico mostrados en la Figura 29. Las razones de esta elección se exponen con más detalle en el capítulo II.

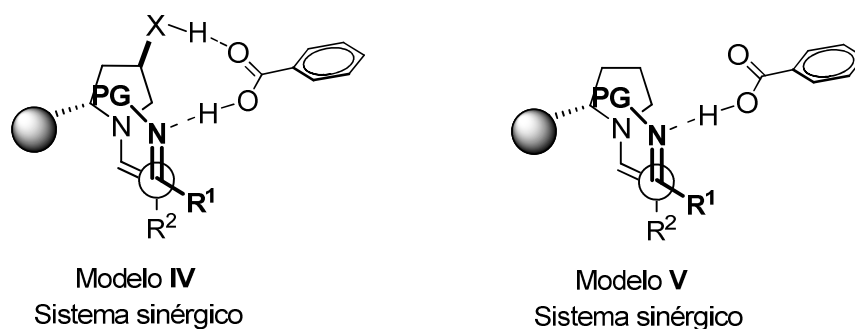


Figura 29: Modos de acción de los sistemas catalíticos propuestos para reacciones de Mannich *anti*-selectivas.

En contraposición con los modelos descritos hasta la fecha para las reacciones de Mannich aminocatalíticas en los que el sistema catalítico está constituido por una única entidad quiral, estos sistemas propuestos son sinérgicos¹⁴¹ y están constituidos por dos entidades separadas, una de las cuales activa al dador (pirrolidina quiral); y la otra (el ácido de Brønsted externo) activa a la imina y que por lo tanto resultan fácilmente modulables.

Sistemas catalíticos sinérgicos de este tipo que utilizan pirrolidinas quirales en reacciones de Mannich vía enamina han sido poco desarrollados. En este contexto, destacan sobre todo sistemas en los que la segunda entidad catalítica es metálica.¹⁴² En cambio, no tenemos conocimiento de sistemas sinérgicos pirrolidínicos en la reacción de Mannich en los que la segunda entidad catalítica sea organocatalítica.

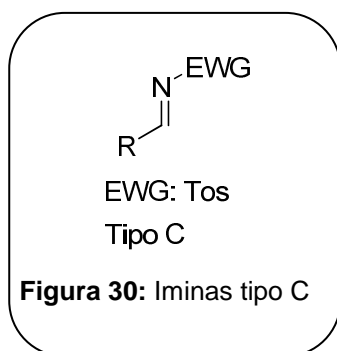
¹⁴¹ Para más información sobre este concepto en catálisis asimétrica, ver: A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *Chem.Sci.* **2012**, 3, 633-658-

¹⁴² Para ejemplos de este tipo que utilizan pirrolidinas, ver: a) X. Zhao, D. Liu, F. Xie, Y. Liu, W. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 1871-1875. b) A. Yoshida, M. Ikeda, G. Hattori, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Org. Lett.* **2011**, 13, 592-595. c) M. Ikeda, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Angew. Chem. Int. Ed* **2010**, 49, 7289-7293. d) Q. Ding, J. Wu, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4959-4962. e) I. Ibrahem, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed* **2006**, 45, 1952-1956.

Capítulo 2

Reacción de Mannich *anti*-selectiva

2. Reacción de Mannich directa, organocatalítica y *anti*-selectiva de aldehídos con iminas de diferente naturaleza



En base a los objetivos anteriormente establecidos se procedió en primer lugar al desarrollo de una metodología que permitiera abordar el problema de la reacción de Mannich *anti*-selectiva de aldehídos con iminas de tipo C derivadas tanto de aldehídos aromáticos como alifáticos (Figura 30).

Como grupo protector del nitrógeno imínico se seleccionó el grupo tosilo, un grupo atractor de electrones cuyas iminas alifáticas presentan cierta estabilidad lo que permitiría abordar uno de los problemas de la reacción de Mannich anteriormente mencionado. Esta parte del trabajo se engloba dentro de un proyecto más general del grupo de investigación que comprende el estudio de reacciones de Mannich *anti*-selectivas iniciado por la Dra. I. Velilla en el desarrollo de su Tesis Doctoral.

2.1. Reacción de Mannich *anti*-selectiva de aldehídos con *N*-sulfonil iminas

La mayoría de los sistemas aminocatalíticos descritos para iminas derivadas del glioxilato corresponden al modelo bifuncional III (Figura 31), en el que el dador de hidrógeno de la pirrolidina quiral es capaz de activar el carbono imínico además de promover un control eficiente de la estereoquímica de la reacción. Sin embargo algunos datos preliminares publicados por el grupo de Barbas III¹⁴³ revelaron que este sistema era ineficiente para otras iminas diferentes a las del glioxilato, probablemente y tal como apuntan estos autores, debido a la rigidez del mismo que no permitiría la adaptación de otras iminas con otras longitudes de enlace o parámetros diferentes.

¹⁴³ H. Zhang, S. Mitsumori, N. Utsumi, M. Imai, N. García-Delgado, M. Mifsud, K. Albertshofer, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 875-886.

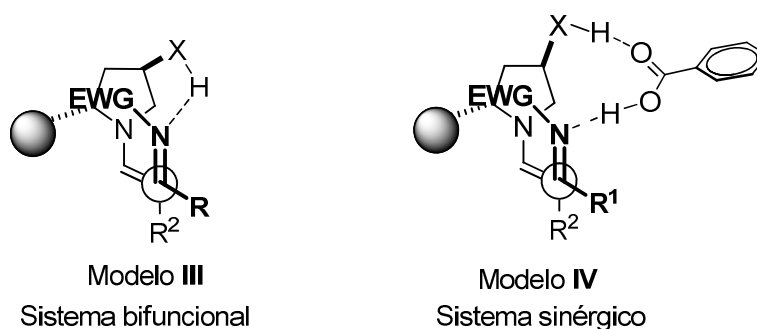


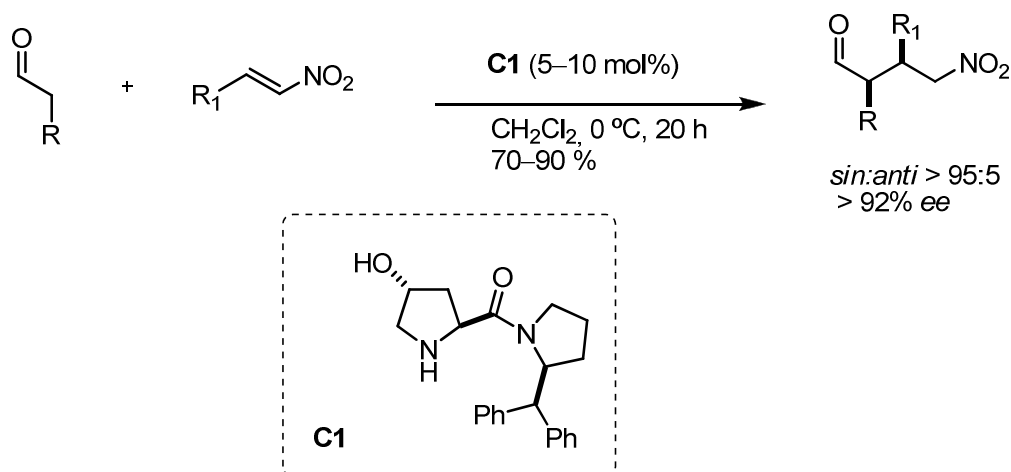
Figura 31: Modelos catalíticos propuestos para reacciones de Mannich *anti*-selectivas.

En base a estas consideraciones y con la idea de mantener la activación de la imina mediante un enlace de hidrógeno, consideramos que un sistema sinérgico del tipo IV podría ser eficiente en estos casos. Este sistema mantendría la activación de la imina pero de una forma más flexible debido a la participación del ácido de Brønsted externo.

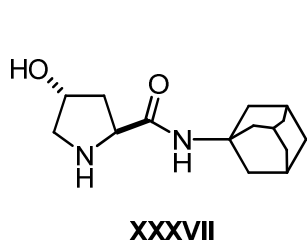
Para explorar la efectividad de este modelo se eligieron 4-hidroxipirrolidinas. La validez de pirrolidinas de este tipo había sido ya demostrada por nuestro grupo en el contexto de las reacciones de adición conjugada de aldehídos a nitroalquenos, mediante el uso de la *trans*-4-hidroxiprolinamida **C1** (Esquema 27).¹⁴⁴ Posteriormente otros autores publicaron distintos estudios con otros catalizadores de estructura similar, todos ellos portadores de la función hidroxilo en la posición 4 del anillo pirrolidínico (Figura 32), demostrándose así un papel crucial de dicho grupo en términos de eficiencia de reacción y estereoselectividad para distintas transformaciones.¹⁴⁵

¹⁴⁴ C. Palomo, S. Vera, A. Mielgo, E. Gómez-Bengoa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5984-5987.

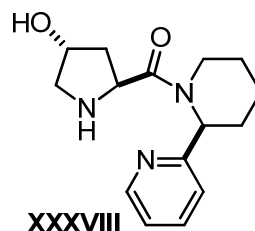
¹⁴⁵ a) R. J. Reddy, H.-M. Kuan, T.-Y. Chou, K. Chen, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9294-9298. b) C.-Q. Cheng, Z. Bian, Y.-B. He, F.-S. Han, C.-Q. Kang, Z.-L. Ning, L. X. Gao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1753-1758. c) Y. Okuyama, H. Nakano, M. Watanabe, M. Takeshita, K. Uwai, C. Kabuto, E. Kwon, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 193-197. d) J. Xing, L. Chang, Z. Hou, D. Shang, X. Liu, X. Feng, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3177-3181.



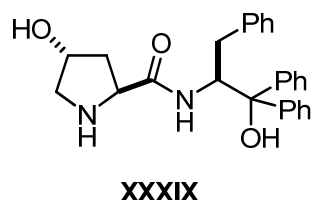
Esquema 27: Adición conjugada de aldehídos a nitroalquenos catalizada por **C1**.
Palomo 2006.



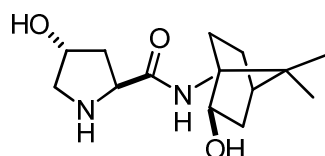
Feng, 2008^{145d}
Reacción de Biginelli



Gao, 2009^{145b}
Adición conjugada de
aldehídos a nitroalquenos



Nakano/Takeshita, 2009^{145c}
Adición conjugada de aldehídos a
nitroalquenos, reacción aldólica



Chen, 2009^{145a}
Adición conjugada
aldehídos a nitroalquenos

Figura 32: Catalizadores representativos portadores del grupo
hidroxilo en la posición 4 del anillo pirrolidínico.

De acuerdo con estas observaciones decidimos explorar este modelo en la reacción de Mannich de aldehídos con *N*-tosil iminas derivadas tanto de aldehídos aromáticos como de aldehídos alifáticos (enolizables) con el objeto de conseguir la síntesis de aductos de Mannich de configuración *anti*.

En primer lugar se procedió a estudiar la reacción de aldehídos con *N*-tosil iminas derivadas de aldehídos aromáticos.

2.1.1. Resultados y discusión

2.1.1.1. Optimización de condiciones de reacción

Inicialmente se seleccionó la reacción entre el butanal **1B**, y la imina **2a** en DMF como disolvente y en presencia de un 20 mol% del catalizador **C1**, que anteriormente había resultado eficiente en reacciones de adición conjugada de aldehídos a nitroalquenos. Los aductos de Mannich se aislaron en forma de aminoalcoholes tras la reducción *in situ* con borohidruro sódico. Cuando la reacción se efectuó bajo estas condiciones a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ no se observó reacción (Tabla 5, entrada 1). Sin embargo, cuando el mismo experimento se efectuó en presencia de un 20 mol % de ácido *p*-nitrobenzoico (PNBA) se obtuvo el aducto de Mannich con buen rendimiento y elevada selectividad *anti*, aunque con un moderado exceso enantiomérico 75% (Tabla 5, entrada 2). Con la intención de mejorar los resultados nos propusimos ensayar otros catalizadores estructuralmente análogos a **C1** pero que diferían en la presencia o no del grupo hidroxilo en la posición 4 y en la naturaleza del sustituyente en α al nitrógeno pirrolidínico. Este estudio nos podría dar información sobre el efecto o influencia de cada uno de estos elementos en el resultado estereoquímico de la transformación (Tabla 5).

Como puede observarse en la Tabla 5, mientras que la α -hidroxipirrolidina **C2** sola resulta poco eficaz a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entrada 3, Tabla 5), en combinación con 20 mol% de ácido 4-nitrobenzoico (PNBA) tanto el rendimiento como la diastereo- y enantioselectividad mejoran sensiblemente (entrada 4), lo que revela la importancia de la presencia del ácido de Brønsted en la transformación. En estas condiciones la reacción puede llevarse a cabo incluso a temperaturas bajas ($-60\text{ }^{\circ}\text{C}$) con un ligero aumento de la selectividad a expensas de un menor rendimiento (entrada 5). Como se observa en la tabla, la enantioselectividad mejora con las pirrolidinas **C3**, **C4** y **C5**, portadoras todas ellas de grupos más voluminosos en α que **C1**, siendo **C3** la óptima, ya que conduce a valores de diastereoselectividad de 98:2 y un exceso enantiomérico de 95% (entrada 8). De nuevo se comprobó que el ácido juega un papel crucial ya que sin él la reacción no se da a temperaturas inferiores a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entrada 6). Por último, para evidenciar la importancia del grupo hidroxilo en la estructura del catalizador, se evaluaron distintas pirrolidinas (**C6**, **C7** y **C8**) carentes de dicho grupo (entradas 11-14), de entre las cuales **C6** y **C7** se habían utilizado anteriormente para esta reacción con iminas derivadas del glioxilato. Como se puede apreciar, los α,α -diarilprolinoles **C6** y **C7** se mostraron muy poco o incluso nada reactivos (entradas 11 y 12), mientras que con **C8** se obtienen resultados más moderados tanto de diastereo- como de enantioselectividad (entradas 13 y 14).

Por tanto, en un primer análisis de estos resultados puede concluirse que los tres elementos, el ácido de Brønsted externo, el sustituyente voluminoso en α de la pirrolidina y el hidroxilo en la posición γ y del anillo son cruciales para lograr niveles satisfactorios de eficiencia química y estereoquímica en esta transformación.

Se evaluaron por otro lado diferentes aceptores, como las *N*-Boc, *N*-mesitilen y *N*-sulfonilpiridil iminas (Figura 33). En cualquier caso, exceptuando estas últimas que conducían a resultados similares a los de las *N*-tosil iminas, con las demás no se observó reacción. Para continuar el estudio se

seleccionaron por tanto las *N*-tosil iminas dada la sencillez de su preparación, en comparación con las *N*-sulfonilpiridil iminas.¹⁴⁶

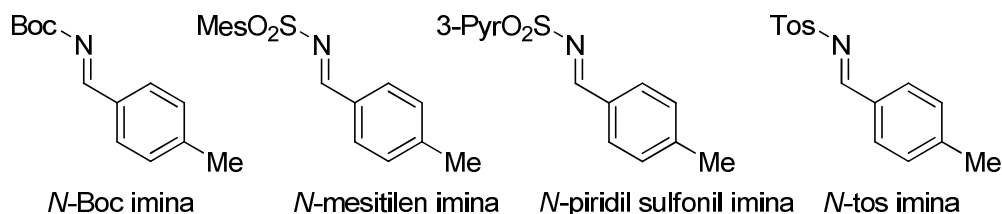
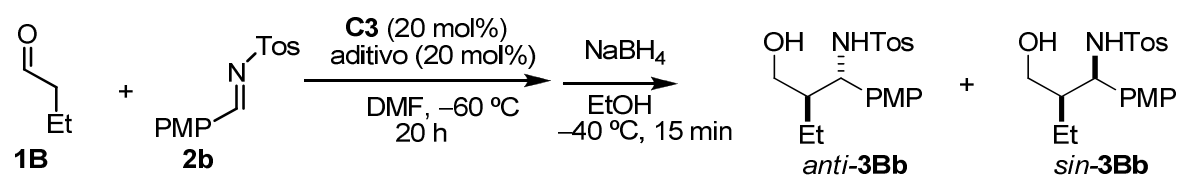


Figura 33: Otras iminas con grupos activantes en el nitrógeno exploradas en el estudio.

Por otro lado se efectuaron experimentos variando la naturaleza del ácido benzoico para la reacción entre **1B** y **2b** (Tabla 6). Se utilizaron para ello los ácidos *p*-nitrobenzoico ($pK_a = 3.4$ frente a $pK_a = 4.2$ del ácido benzoico) y *p*-metoxibenzoico ($pK_a = 4.5$).¹⁴⁷ De manera general se observó que al disminuir la acidez del ácido se requerían tiempos de reacción más prolongados. Asimismo también se observaron variaciones leves en los resultados estereoquímicos, siendo el ácido *p*-nitrobenzoico el que mejores resultados proporcionó (entrada 2, Tabla 6). Por ello se seleccionó dicho ácido para los ensayos posteriores.

¹⁴⁶ Aunque los dos tipos de iminas se preparan a reflujo, las sulfonilpiridil iminas requieren condiciones más drásticas como el uso de tubo sellado, mientras que en el caso de las tosil iminas es suficiente un sistema de reflujo normal. Para más detalle ver parte experimental.

¹⁴⁷ Valores de pK_a obtenidos en H_2O , para más información ver: B. G. Tehan, E. J. Lpoyd, M. G. Wong, W. R. Pitt, J. G. Montana, D. T. Manallack and E. Gancía, *Quant. Struct.-Act. Relat.* **2002**, 21, 457–472.

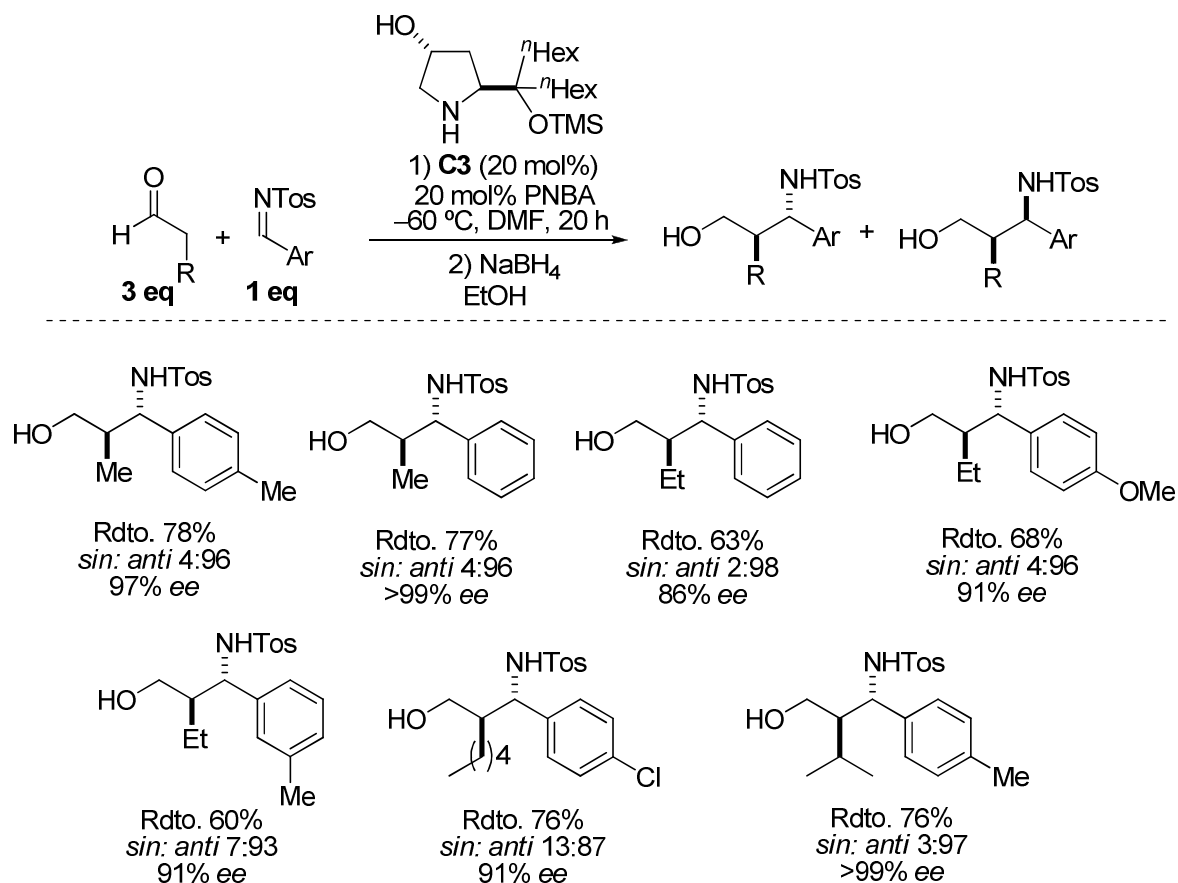
Tabla 6: Evaluación de ácidos de Brønsted para la reacción *anti*-selectiva de Mannich de **1B** con **2b**.^a

Entrada	Ácido	pKa ¹⁴⁷	Rdto (%) ^b	dr ^{c,d} (<i>sin</i> : <i>anti</i>)	ee (%) ^d
1	---	---	n.r. ^e	---	---
2	 PNBA	3.43	77	3 : 97	96
3	 BA	4.2	88	10 : 90	90
4	 PMBA	4.5	23	10 : 90	n.d

^[a] Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol en DMF (2 mL) y utilizando el catalizador **C3** (20 mol%), ácido (20 mol%) y 3 equiv. de **1B**. ^[b] Rendimiento del aducto aislado tras cromatografía de columna *flash*. ^[c] Determinado por espectroscopía de ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^[d] Determinado mediante análisis de HPLC. ^[e] n.d.: No determinado. ^[f] No se usó ácido de Brønsted.

Una vez establecida la validez del sistema catalítico formado por la hidroxipirrolidina **C3** y el ácido *p*-nitrobenzoico la Dra. Irene Velilla estudió el alcance de la reacción en las condiciones optimizadas entre diferentes aldehídos y *N*-tosil iminas aromáticas (Esquema 28). En todos los casos se obtuvieron buenos rendimientos y excelentes diastereo- y enantioselectividades.¹⁴⁸

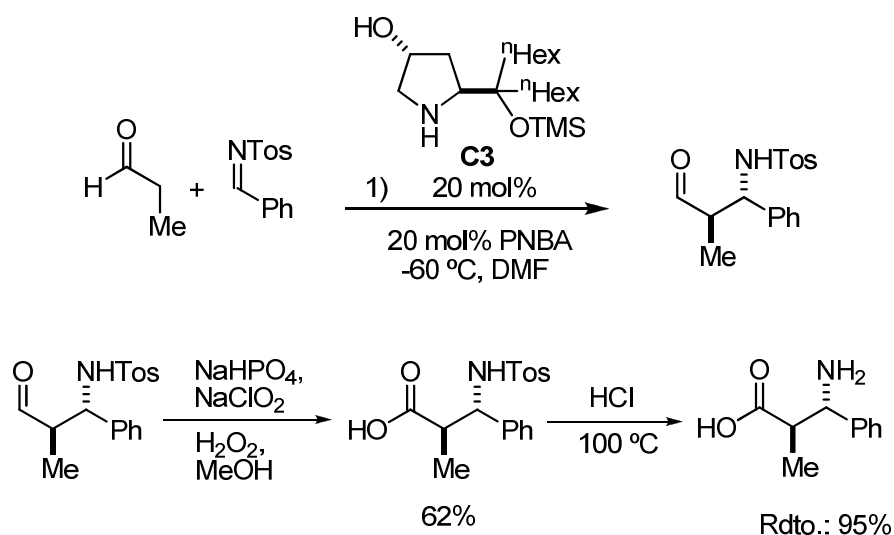
¹⁴⁸ E. Gómez-Bengoa, M. Maestro, A. Mielgo, I. Otazo, C. Palomo, I. Velilla. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 5333-5342.



Esquema 28: Alcance de la reacción entre *N*-tosil iminas aromáticas y aldehídos. Irene Velila, 2010.

Los aductos de Mannich resultantes de esta reacción pueden también transformarse en los correspondientes β-aminoácidos libres siguiendo la secuencia mostrada en el Esquema 29. Un primer paso implica la oxidación *in situ* al ácido carboxílico, seguido de tratamiento con HCl a 100 °C para la desprotección del grupo amino. Los datos del aminoácido obtenido resultaron coincidentes con los previamente descritos.¹⁴⁹

¹⁴⁹ a) D. Uruguchi, Y. Ueki, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14088-14089. b) F. A. Davis, G. V. Reddy, C.-H. Liang, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5139-5142; c) I. Abrahams, M. Motevalli, A. J. Robinson, P. B. Wyatt, *Tetrahedron* **1994**, 50, 12755-12772.

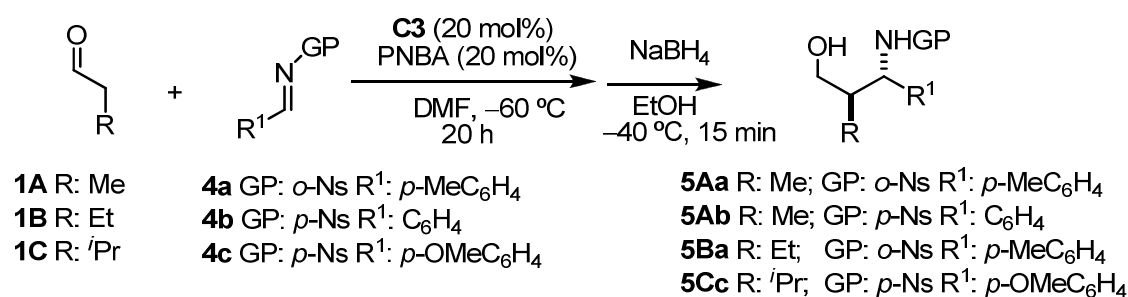


Esquema 29: Oxidación *in situ* y posterior desprotección de los aductos de Mannich.

Por nuestra parte, y dada la utilidad del grupo nosilo como activante y protector de la función amino,¹⁵⁰ decidimos completar el estudio con *N*-nosiliminas. Los resultados correspondientes se recogen en la Tabla 7. En estos casos pueden utilizarse tanto el ácido benzoico como el *p*-nitrobenzoico aunque este último proporciona rendimientos superiores.

¹⁵⁰ T. Kan, T. Fukuyama, *Chem. Commun.* **2004**, 353-359.

Tabla 7: Reacción de Mannich de aldehídos con *N*-nosil iminas.^a



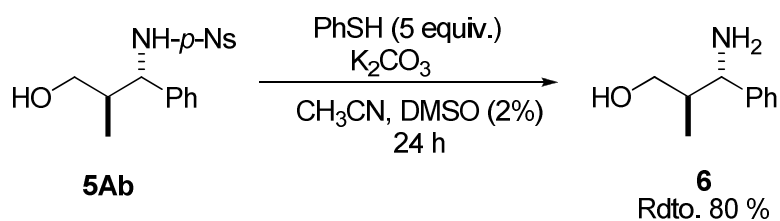
Entr.	Producto	Rdto (%) ^b	d.r. ^{c,d} <i>sin:anti</i>	ee (%) ^d
1	5Aa	61	7: 93	93
2	5Ab	59 ^e	9:91	97
3	5Ba	71	7: 93	91
4	5Cc	51 ^e	1:99	99

[a] Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol en DMF (2 mL) y utilizando el catalizador **C3** (20 mol%), PNBA (20 mol%), 3 equiv. del respectivo aldehído y 1 equiv. de la imina. [b] Rendimiento del aducto aislado tras cromatografía de columna *flash*. [c] Determinado por espectroscopía de ¹H-RMN en el crudo de reacción. [d] Determinado por análisis de HPLC. [e] Se utilizó ácido benzoico (20 mol %) como aditivo.

A diferencia de los aductos de Mannich *N*-tosilados, los aductos procedentes de las *N*-nosil iminas pueden desprotegerse bajo condiciones más moderadas (Esquema 30) para generar los aminoalcoholes libres. Por ejemplo el aducto **5Ab**, tras tratamiento con tiofenol y carbonato de potasio en acetonitrilo en presencia un 2% de DMSO proporcionó en un tiempo razonable el aminoalcohol **6** con un 80 % de rendimiento.^{151,152}

¹⁵¹ En ausencia de DMSO los rendimientos suelen ser inferiores.

¹⁵² Para la desprotección del grupo nosilo, ver: T. Fukuyama, M. Cheung, C.-K. Jow, Y. Hidai, T. Kan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5831-5834.



Esquema 30: Desprotección del grupo nosilo.

Las reacciones con *N*-nosil iminas derivadas de aldehídos aromáticos pudieron ser escaladas hasta 10 mmol sin pérdida de estereoselectividad pero en estos casos se requirieron mayores tiempos de reacción.

La configuración absoluta de los aductos de Mannich resultantes de esta transformación se estableció en base al análisis de rayos X del aducto **7**¹⁵³ obtenido con este mismo sistema utilizando la correspondiente *N*-tosil imina y asumiendo un mecanismo de reacción uniforme para este tipo de *N*-sulfoniliminas.

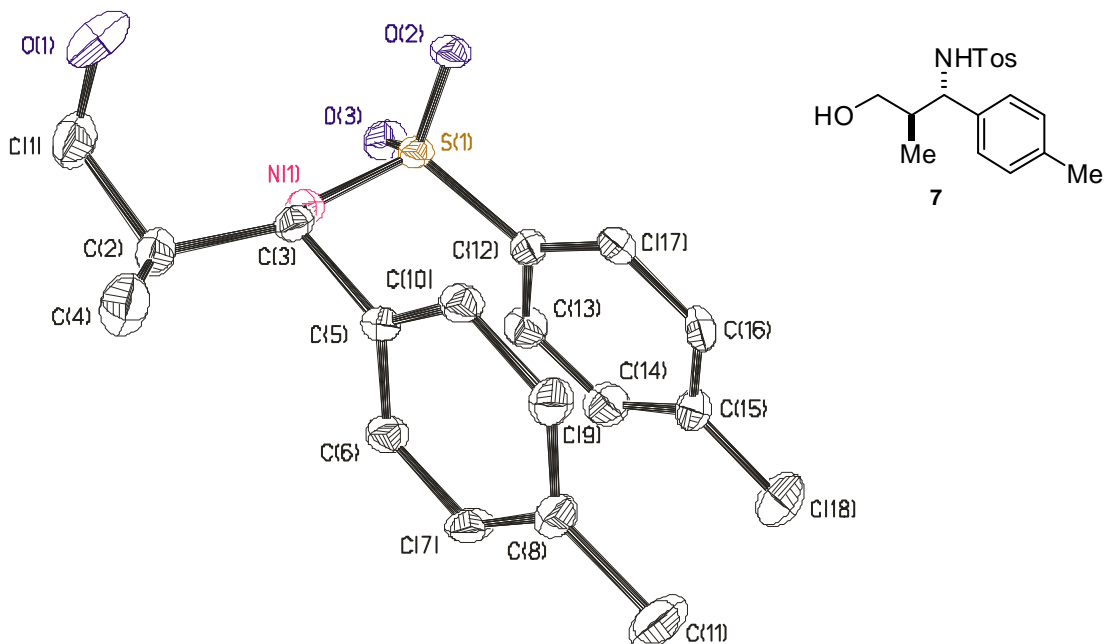


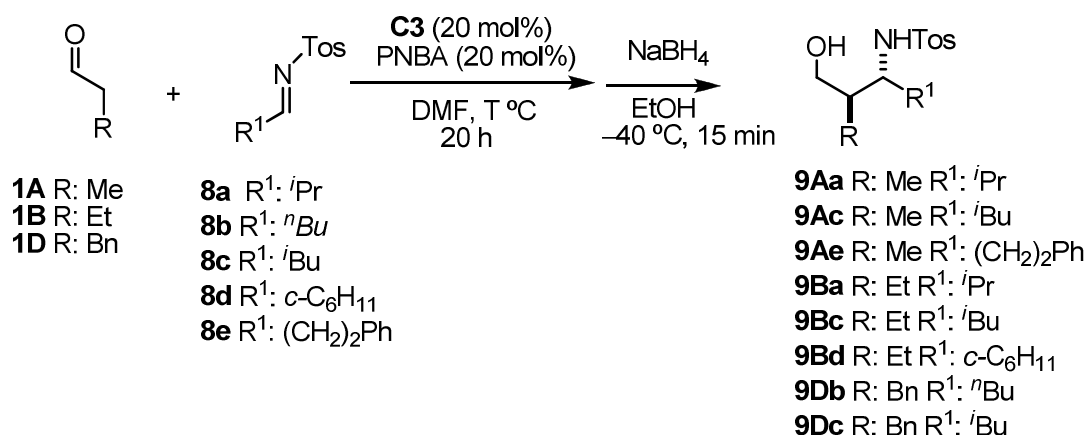
Figura 34: Representación del cristal hallado del aducto **7**. Numeración arbitraria.

¹⁵³ Los datos cristalográficos se encuentran recogidos en el S. I del artículo: E. Gómez-Bengoa, M. Maestro, A. Mielgo, I. Otazo, C. Palomo, I. Velilla, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5333-5342

2.1.1.2. Reacción con *N*-tosil iminas enolizables

Una vez constatada la validez del modelo propuesto decidimos explorar la reacción con *N*-tosil iminas derivadas de aldehídos enolizables, sustratos que han resultado problemáticos dada su inestabilidad química y su tendencia a la isomerización imina/enamina.¹⁵⁴ La Tabla 8 muestra las reacciones de Mannich ensayadas con *N*-tosil iminas de este tipo.

¹⁵⁴ Para más información sobre este problema, ver: a) M. Shimizu, I. Hachiya, I. Mizota, *Chem. Commun.* **2009**, 874-889. b) T. Mecozzi, M. Petrini, *Synlett*, **2000**, 1, 73-74. c) S. E. Denmark, O. J. C. Nicaise, *Chem. Comm.* **1996**, 999-1004.

Tabla 8: Reacción de Mannich de aldehídos con *N*-Tosil iminas enolizables.^a

Entr.	Prod.	R	R ¹	T (°C)	Imina: aldehído	Conv. (%) ^b (Rdto.%)	dr ^c (<i>sin:anti</i>)	ee ^d (%)
1	9Aa	Me	<i>i</i> Pr	-40	3:1	35 ^e (n.d)	n.d ^f	n.d
2	9Aa	Me	<i>i</i> Pr	-50	1:3	trazas ^c (n.d)	n.d	n.d
3	9Ac	Me	<i>i</i> Bu	-50	1:3	trazas(n.d)	n.d	n.d
4	9Ae	Me	(CH ₂) ₂ Ph	-40	1:3	>95 ^{e,g} (n.d)	40:60	n.d
5	9Ba	Et	<i>i</i> Pr	-20	3:1	>95 ^{e,g} (n.d)	40:60	n.d
6	9Ba	Et	<i>i</i> Pr	-60	1:3	30 (n.d)	n.d	n.d
7	9Bc	Et	<i>i</i> Bu	-40	3:1	78 ^{e,g} (n.d)	30:70	n.d
8	9Bd	Et	<i>c</i>-C₆H₁₁	-40	1:3	>95 (65)	25:75	93%
9	9Db	Bn	<i>n</i> Bu	-40	1:3	60 ^g (n.d)	50:50	n.d
10	9Db	Bn	<i>n</i> Bu	-40	3:1	70 ^g (n.d)	47:53	n.d
11	9Dc	Bn	<i>i</i> Bu	-40	1:3	60 ^g (n.d)	40:60	n.d

^[a] Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol en DMF (2 mL) y utilizando el catalizador **C3** (20 mol%) y PNBA (20 mol%). ^[b] Conversión calculada mediante análisis de ¹H-RMN de una alícuota. ^[c] Determinado por espectroscopía de ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^[d] Determinado por análisis de HPLC. ^[e] Parte de la imina se descompone. ^[f] n.d: no determinado. ^[g] No se pudo aislar el producto.

En general no se obtuvieron resultados satisfactorios en estos casos. Por un lado en las reacciones con la mayoría de las iminas α -ramificadas se obtuvieron conversiones muy bajas o únicamente trazas del producto deseado (Tabla 8, entradas 1, 2, 3 y 6). En las reacciones con las iminas α no sustituidas y en consecuencia más susceptibles a la isomerización

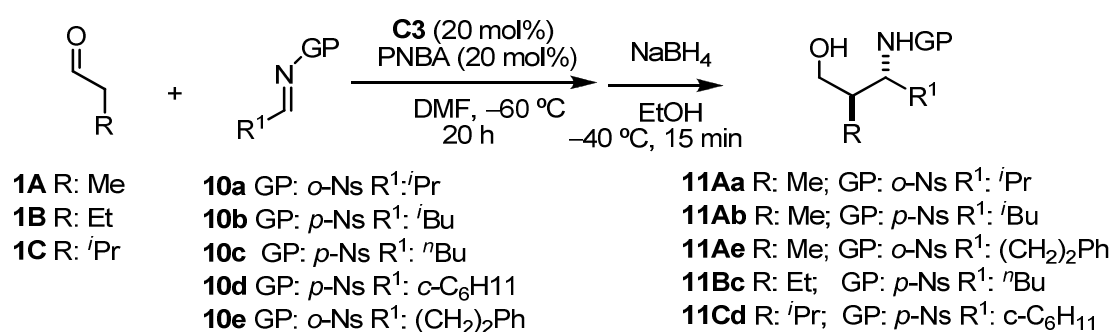
imina/enamina se obtuvieron bajas diastereoselectividades (Tabla 8, entradas 4, 9 y 10). Por otro lado en algunas de las reacciones las iminas utilizadas ya presentaban en su formación mezclas de isómeros (*E* y *Z*),¹⁵⁵ y además se descomponían con facilidad en el medio de reacción observándose la presencia de sulfonamida en el crudo de reacción. El uso de exceso de la imina, tampoco resultó ser efectivo obteniéndose resultados similares.

Por otro lado, aunque en algunos casos se pudo detectar por análisis de ¹H-RMN el aducto de Mannich deseado, en estos casos los valores de diastereoselectividad oscilaron entre 25:75 y 40:60. Además los aductos resultantes no se pudieron aislar por columna cromatográfica de la mezcla de sulfonamida e incluso de los productos de *self*-Mannich detectados; por lo que en ningún caso pudieron ser caracterizados.

El aducto **9Bd** fue el único que pudo obtenerse puro con un 65% de rendimiento, moderada diastereoselectividad *sin:anti* (25:75) y excelente enantioselectividad (93% ee).

Una vez verificado que el sistema también era eficiente para el grupo protector nosilo, procedimos también al estudio de la reacción con *N*-nosil iminas enolizables. Éstas se prepararon siguiendo el mismo protocolo que para el caso de las *N*-tosil iminas. Sin embargo en estos casos se obtuvieron mezclas de la imina con la correspondiente enamina. Estas mezclas se emplearon tal cual en las reacciones de Mannich representadas en el Esquema 31. Ninguna de ellas condujo al resultado deseado. En los crudos de reacción pudo observarse presencia de sulfonamida procedente de la hidrólisis de la imina y una mezcla compleja de productos que no pudieron ser identificados. Ensayos similares con *N*-difenilfosfinoil iminas alifáticas no condujeron tampoco a buenos resultados.

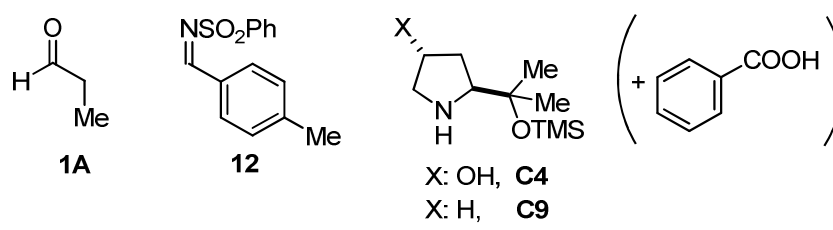
¹⁵⁵ Para el procedimiento seguido para la síntesis de las iminas, ver: F. Chemla, V. Hebbe, J.-F. Normant, *Synthesis* **2000**, 1, 75-77.



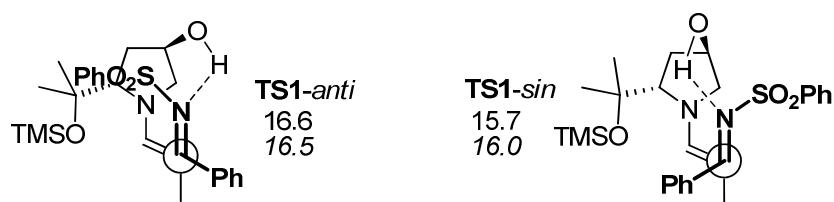
Esquema 31: Reacción de Mannich de aldehídos con *N*-nosil iminas enolizables.

2.1.1.3. Cálculos computacionales.

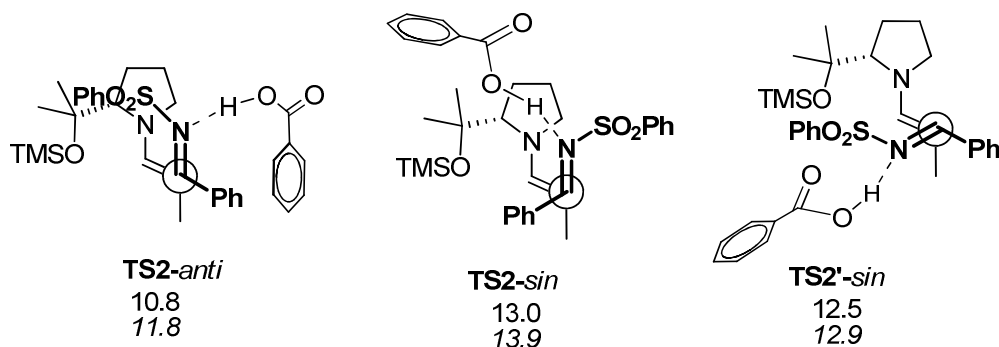
Los resultados obtenidos experimentalmente estarían en concordancia con el modelo de tres componentes propuesto inicialmente (modelo **IV** en la Figura 31). Con la finalidad de obtener información sobre el modo de acción del sistema catalítico, se llevó a cabo en nuestro departamento un estudio computacional de tipo DFT, por parte del Dr. Gómez-Bengoa. A continuación se muestran brevemente los resultados más relevantes.



a) En presencia del catalizador **C4** y ausencia de ácido de Brønsted



b) En presencia del catalizador **C9** y de ácido de Brønsted



c) En presencia del catalizador **C4** y ácido de Brønsted

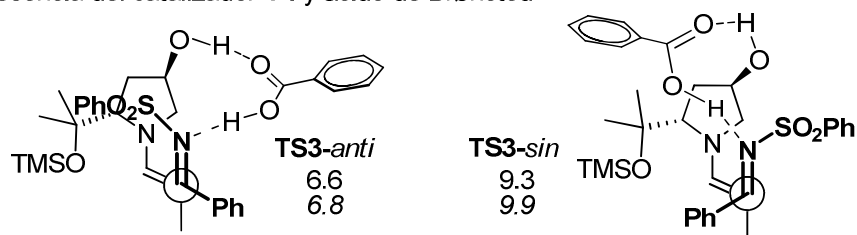


Figura 35: Representación de los estados de transición optimizados con B3LYP/6-31-G* para la reacción entre la imina **12** y la enamina derivada de **1A** y el catalizador **C4** ó **C9** en presencia y ausencia de ácido benzoico. Los valores individuales (kcal/mol) a nivel B3LYP/6-311++G** se muestran en cursiva.

Se tomó como modelo la reacción entre el propanal **1A** y la imina **12** catalizada por **C4** ó **C9**, asumiendo que la reacción procede mediante un mecanismo vía enamina. En un primer estudio en ausencia de ácido de Brønsted externo y presencia de la 4-hidroxipirrolidina **C4** como catalizador, se observó que las energías de activación eran de similar magnitud para los estados de transición *anti* o *sin*, lo que implicaría la formación equimolecular de diastereómeros (**TS1-anti** frente a **TS1-sin** en la Figura 35a). En un segundo estudio, en el que se reemplazó el catalizador **C4** por **C9** (carente de grupo hidroxilo) y se contempló la participación de un ácido de Brønsted externo, se observó que la interacción entre el protón del grupo carboxilo y el átomo de nitrógeno imínico (**TS2**) contribuye a estabilizar los estados de transición (Figura 35b). Sin embargo, la diferencia de energía entre el TS-*anti* (10.8

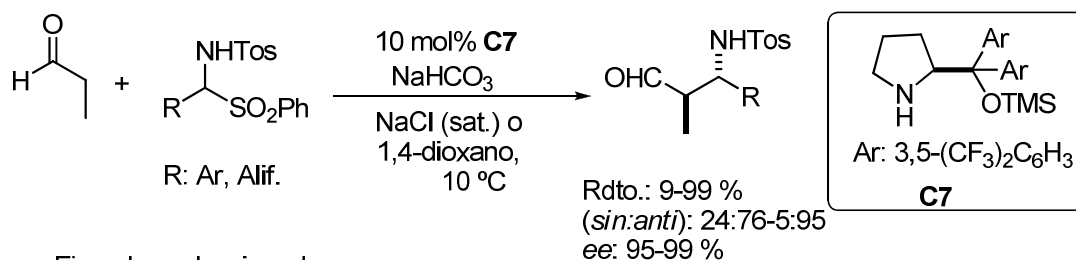
kcal/mol) y *sin* (13.0/12.5 kcal/mol) continuaba siendo pequeña como para justificar los niveles de diastereoselectividad *sin/anti* observados experimentalmente. Finalmente, la combinación de las dos funciones, el grupo OH del catalizador y el ácido de Brønsted externo, condujo a los estados de transición de menor energía (Figura 35c). De entre las dos estructuras posibles, **TS3-anti** y **TS3-sin**, la diferencia energética era de 3 kcal/mol a favor de la *anti*, lo que concuerda perfectamente con los datos experimentales obtenidos.

2.1.2. Conclusiones

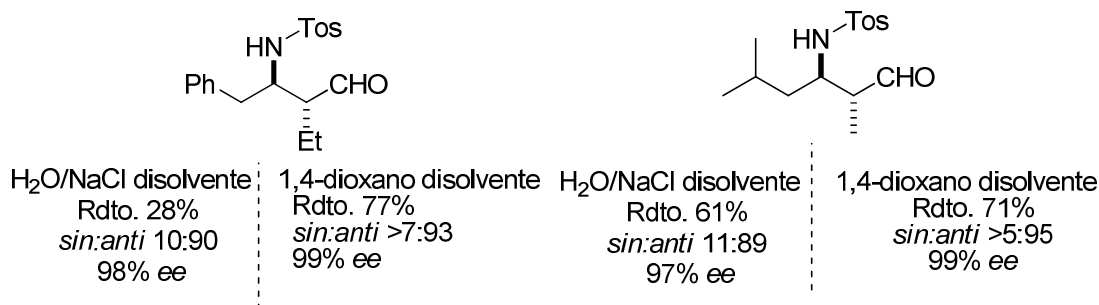
De este estudio podemos concluir, que el sistema propuesto para la reacción *anti* selectiva de Mannich, es un sistema catalítico sinérgico que combina una pirrolidina quiral con un ácido de Brønsted externo y que se basa en tres elementos fundamentales cuya combinación es esencial para una alta eficiencia química y estereoquímica: el sustituyente en la posición α del nitrógeno pirrolidínico, el grupo hidroxilo en la posición 4 del anillo y el ácido de Brønsted externo, flexibilizando de esta manera el modelo ya existente haciéndolo eficiente para un amplio rango de *N*-sulfonil iminas aromáticas. En el caso de las iminas enolizables, la baja estabilidad del sustrato o su facilidad de isomerización imina/enamina hacen que por un lado la conversión hacia el aducto de Mannich deseado sea muy baja y por otro, que la diastereoselectividad sea moderada en relación con las obtenidas a partir de iminas aromáticas.

Sin embargo, hay que indicar que con posterioridad a este estudio, Hayashi describe la reacción análoga generando las iminas en el propio medio de reacción a partir de las correspondientes α -amidosulfonas. En estas condiciones y utilizando el catalizador **C7** logra obtener aductos *anti*, derivados de aldehídos e iminas tanto aromáticas como enolizables¹⁵⁶ (Esquema 32).

¹⁵⁶ T. Urushima, H. Ishikawa, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8273-8276.



Ejemplos seleccionados:



Esquema 32: Reacción de Mannich *anti*-selectiva entre *N*-tosil iminas aromáticas y alifáticas y el propanal. Hayashi, 2011.¹⁵⁶

2.2. Reacción de Mannich *anti*-selectiva de aldehídos con *N*-aril iminas derivadas de aldehídos aromáticos

En base a los objetivos inicialmente planteados, y una vez desarrollada una metodología eficiente para las iminas de tipo C, el siguiente problema que abordamos fue la síntesis de aductos de Mannich de configuración *anti* procedentes de la reacción de aldehídos con iminas poco reactivas (iminas D, Figura 36).

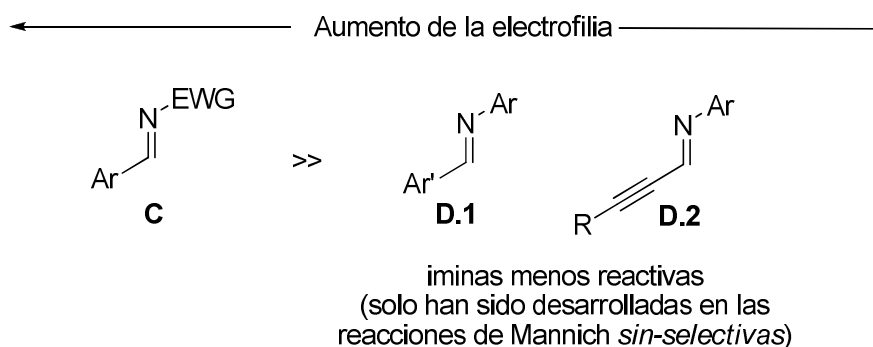


Figura 36: Clasificación de iminas basada en su reactividad en la reacción de Mannich (escala arbitraria).¹⁵⁷

Las iminas que contienen un átomo de nitrógeno conectado a un grupo arilo o alquilo, son menos electrofílicas que las iminas portadoras de grupos atractores de electrones en el nitrógeno y, en consecuencia, menos reactivas en la reacción de Mannich. Por ello no resulta sorprendente que la reacción *anti*-Mannich organocatalítica y enantioselectiva con las iminas de tipo D esté poco desarrollada.

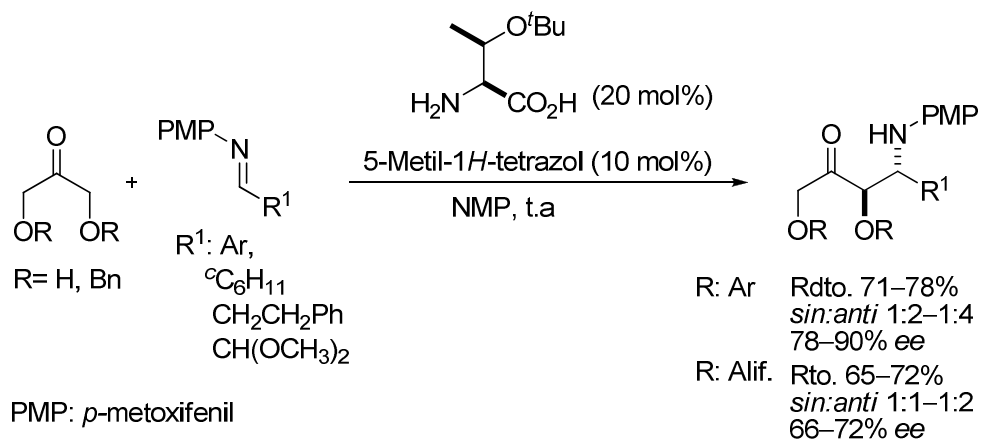
2.2.1. Precedentes

Los ejemplos existentes en la bibliografía sobre la reacción *anti*-selectiva de Mannich con iminas poco reactivas son muy escasos y hasta donde nosotros sabemos todos utilizan cetonas, concretamente α -hidroxi o α -alcoxi cetonas.¹⁵⁸ Lu^{158d} y Barbas III^{158e} describieron independientemente reacciones *anti*-selectivas de Mannich muy similares utilizando aminas primarias, particularmente derivadas del aminoácido treonina, como promotoras de la

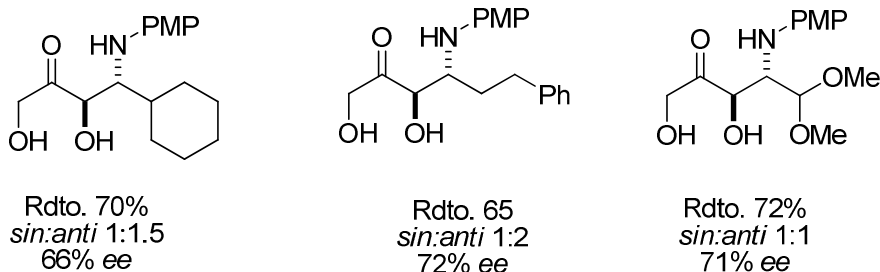
¹⁵⁷ Para un estudio sobre la electrofilia de la iminas, ver: R. Appel, H. Mayr. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8240–8251.

¹⁵⁸ Para ejemplos de reacción de Mannich directa organocatalítica y *anti*-selectiva con iminas poco reactivas y α -alcoxi cetonas ver: a) C. Wu, X. Fu, X. Ma, S. Li, C. Li, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5775–5777. b) Y.-C. Teo, J.-J. Lau, M.-C. Wu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 186–190. c) S. S. V. Ramasastry, H. Zhang, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 288–289. d) L. Cheng, X. Wu, Y. Lu, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1018–1020. Para ejemplos de la reacción de Mannich directa, organocatalítica y *anti*-selectiva con iminas poco reactivas y α -hidroxicetonas, ver: e) H. Zhang, S. S. V. Ramasastry, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 791–796. f) P. Dziedzic, I. Ibrahim, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 803–808. g) C. Wu, X. Fu, S. Li, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22, 1063–1073. Para un ejemplo de formación de C cuaternario por medio de la reacción de Mannich directa y organocatalítica, ver: h) N. C. Giampietro, J. P. Wolfe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2922–2924.

reacción de diferentes α -alcoxicetonas con *N*-*p*-metoxifenilimas tanto aromáticas como alifáticas. Lu desarrolló la versión de tres componentes mientras que Barbas describió la misma reacción en su versión de dos componentes con resultados prácticamente similares. Cabe destacar que el trabajo de Barbas describe también la reacción *anti*-selectiva de Mannich con iminas enolizables, aunque la diastereoselectividad es muy baja o incluso inexistente y los excesos enantioméricos moderados.^{158e} (Esquema 33).



Ejemplos con iminas enolizables:



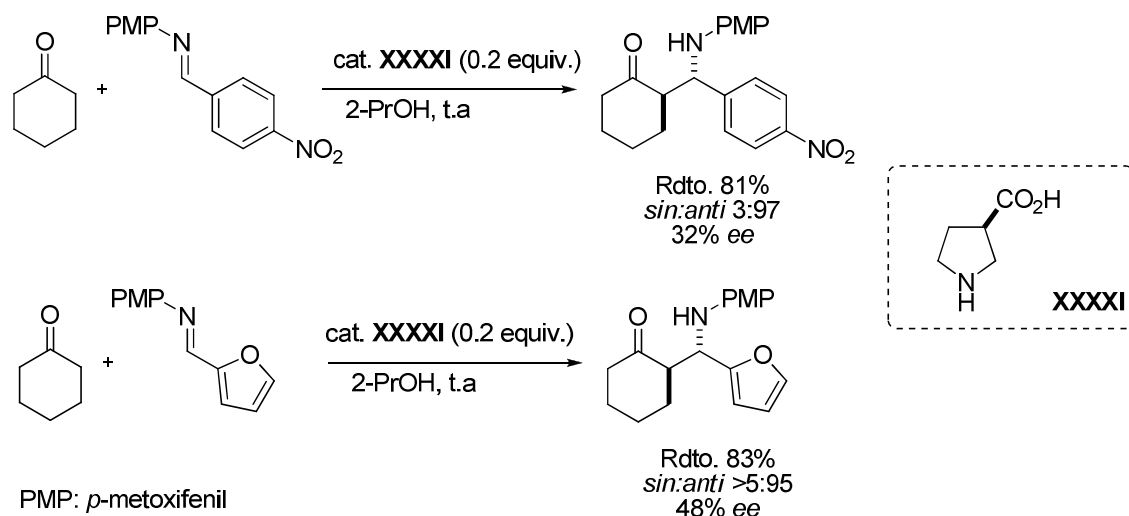
NMP: *N*-metilpirrolidinona

Esquema 33: Reacción de Mannich *anti*-selectiva de α -hidroxicetonas con iminas poco reactivas. **Barbas, 2008.**

El único ejemplo de reacción de Mannich con iminas poco reactivas que emplea pirrolidinas quirales, lo presentó este mismo autor en el año 2008.¹⁵⁹ El trabajo en general se centra en iminas derivadas de glioxilatos, pero presenta dos casos de la reacción *anti*-selectiva de Mannich de cetonas cíclicas con *N*-*p*-metoxifenil iminas de aldehídos aromáticos poco reactivas. Aunque los

¹⁵⁹ H. Zhang, S. Mitsumori, N. Utsumi, M. Imai, N. Garcia-Delgado, M. Mifsud, K. Albershofer, P. H.-Y. Ceong, K. N. Houk, F. Tanaka, C. F. BarbasIII, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 875-886.

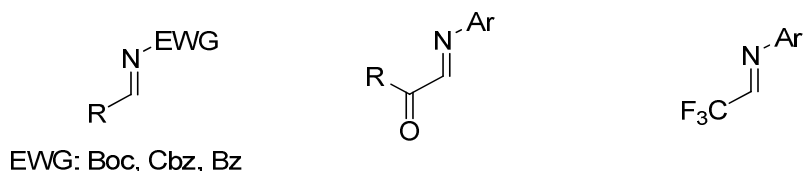
rendimientos y la diastereoselectividad son buenos, los productos se obtienen con excesos enantioméricos muy bajos (32% ee y 48% ee).



Esquema 34: Reacción *anti*-selectiva de Mannich de cetonas e iminas poco reactivas catalizada por una pirrolidina quiral.

En el momento de iniciarse el presente proyecto no teníamos conocimiento, sin embargo, de ningún ejemplo de reacción *anti*-selectiva de aldehídos con iminas poco reactivas. Las metodologías que utilizan aldehídos como dadores estaban restringidas a iminas activadas bien en el nitrógeno imínico, o bien en el carbono imínico mediante grupos atractores de electrones. Así, en este contexto, además de *N*-acil iminas (Boc, Cbz, Bz) las iminas activadas en el carbono imínico como las derivadas de glioxilatos o iminas con grupos fuertemente atractores de electrones como grupos fluorados, también se habían empleado en reacciones de Mannich *anti*-selectivas (Esquema 35).¹⁶⁰

¹⁶⁰ Para un ejemplo representativo de *N*-Boc iminas en la reacción de Mannich *anti*-selectiva con aldehídos, ver: a) T. Kano, Y. Yamaguchi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1838-1840. Para un ejemplo representativo sobre *N*-aril iminas derivadas del glioxilato utilizadas en la reacción de Mannich *anti*-selectiva con aldehídos, ver: ref.159. Para un ejemplo representativo sobre *N*-aril iminas derivadas de aldehídos con grupos fluorados utilizadas en la reacción de Mannich *anti*-selectiva con aldehídos, ver: c) S. Fustero, F. Mojarrad, M. D. Pérez-Carrión, J. F. Sanz-Cervera, J. L. Aceña, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5208-8214.

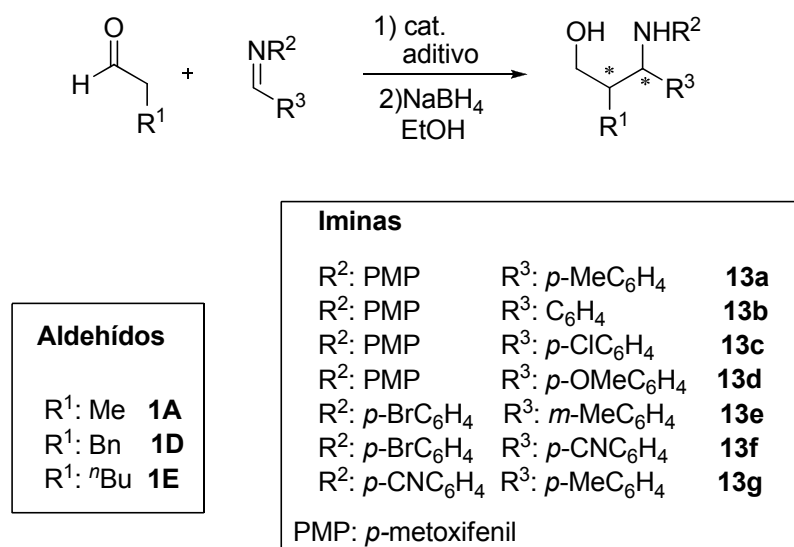


Esquema 35: Iminas utilizadas en la reacción *anti*-selectiva de Mannich con aldehídos.

Dados estos precedentes, decidimos investigar, si el modelo diseñado anteriormente (pirrolidina + ácido de Brønsted externo) para reacciones de Mannich *anti*-selectivas entre aldehídos y *N*-sulfonil iminas sería también eficiente para la reacción de aldehídos e iminas poco reactivas (iminas D.1 y D.2).

2.2.2. Resultados y discusión

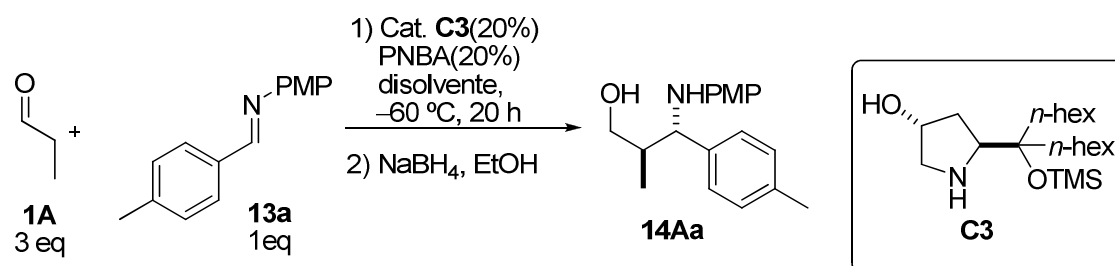
En base a las consideraciones anteriores se seleccionaron para el estudio *p*-metoxifenil iminas (PMP iminas) derivadas de aldehídos aromáticos, ya que el grupo PMP se puede eliminar fácilmente por oxidación. Así, se eligió la reacción de Mannich entre los aldehídos y las iminas mostradas en el Esquema 36, utilizando como sistema catalítico la combinación pirrolidina/ácido de Brønsted, modelo que ya había resultado efectivo con las *N*-tosil y *N*-nosil iminas. Al igual que en los casos anteriores los aductos de Mannich se aislaron en forma de aminoalcoholes tras reducción *in situ* con borohidruro sódico.



Esquema 36

2.2.2.1. Optimización de la reacción

En una primera instancia, se exploró la reacción entre el propanal **1A** y la *N*-*p*-metoxifenil-imina aromática **13a** (Tabla 9). Cuando dicha transformación se efectuó en las condiciones optimizadas para la reacción con las *N*-sulfoniliminas; es decir, utilizando un 20 mol% de catalizador **C3**, un 20 mol% de ácido *p*-nitrobenzoico en DMF a -60 °C los aductos correspondientes se obtuvieron con un rendimiento del 85 % pero en una relación diastereomérica *sin:anti* muy baja, de tan sólo 40:60 (Tabla 9, entrada 1). Se observó que en este disolvente la imina exhibía baja solubilidad. Por ello, se procedió al estudio de otros disolventes. Así, como se muestra en la Tabla 9 la utilización de DCM o propionitrilo no condujo a mejoras en la diastereoselectividad con respecto a la DMF, probablemente debido también a la baja solubilidad que presentaba la imina en estas condiciones. Sin embargo en THF, medio en el que la imina es completamente soluble a esta temperatura, se produjo una mejora significativa de la diastereoselectividad, alcanzándose una relación de isómeros *sin:anti* de 20:80.

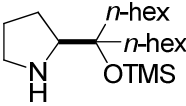
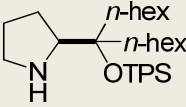
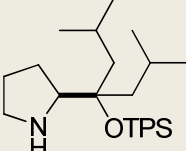
Tabla 9: Estudio de disolventes en la reacción de Mannich de **1A** con **13a**.^a

Entrada	R	Disolv.	Cat	Ácido	Rdto ^b	dr ^{c,d} (<i>sin:anti</i>)	ee(<i>anti</i>) ^d
1	4-MePh	DMF	C3	PNBA ^e	85%	40:60	n.d
2	4-MePh ^f	DCM	C3	PNBA	n.d	40:60	n.d
3	4-MePh	propionitrilo	C3	PNBA	n.d	50:50	n.d
4	4-MePh	THF	C3	PNBA	70%	20:80	96%

^[a] Reacciones llevadas a cabo a -60 °C y a escala de 0.5 mmol en el disolvente correspondiente (2 mL) y utilizando el catalizador **C3** (20 mol%), PNBA (20 mol%), 3 equiv. de aldehído y 1 equiv. de imina. ^[b] Rendimiento del aducto aislado tras cromatografía de columna *flash*. ^[c] Determinado por espectroscopía de ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^[d] Determinado por análisis de HPLC. ^[e] Se utilizó ácido benzoico (20 mol %) como aditivo en lugar de PNBA. ^[f] PNBA: ácido *p*-nitrobenzoico. ^[f] Resultados tras 3 días de reacción.

La reacción del propanal **1A** con la imina **13a** en una relación de 3:1 con 20% mol de catalizador y 20 mol% de ácido *p*-nitrobenzoico a -60 °C se ensayó posteriormente con diferentes catalizadores. Con el objeto de mejorar la relación diastereomérica obtenida con el catalizador **C3**, se probaron otros catalizadores pirrolidínicos carentes del grupo hidroxilo en la posición 4.

Tabla 10: Evaluación de los catalizadores α,α -dialquilprolinos para la reacción de Mannich *anti*-selectiva de propanal **1A** con *N*-aril iminas.^a

mantienen anti selectiva de propanal 17 con 17 anilinas.						
Entr.	Cat	Ácido	Rdto ^b	dr ^{c,d} (<i>sin:anti</i>)	ee(<i>anti</i>) ^d	
1		C8	PNBA	n.d	20:80	97%
2		C10	PNBA	80%	5: 95	98%
3		C11	PNBA	77%	6: 94	98%

^[a] Reacciones llevadas a cabo a -60 °C y a escala de 0.5 mmol en THF (2 mL) y utilizando diferentes catalizadores (20 mol%), PNBA (20 mol%), 3 equiv. del propanal y 1 equiv. de la imina **13a**. ^[b] Rendimiento del aducto aislado tras cromatografía de columna *flash*. ^[c] Determinado por espectroscopía de ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^[d] Determinado por análisis de HPLC.

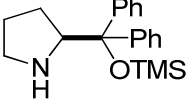
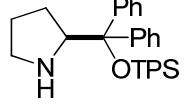
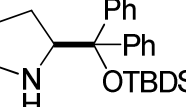
Como se puede observar en la Tabla 10 cuando la transformación se realizó en presencia del catalizador **C8**, estructuralmente análogo a **C3** pero carente de dicho grupo hidroxilo, se obtuvieron resultados idénticos a los anteriores (Tabla 10, entrada 1). Estos datos revelan que, al contrario de lo que ocurría con las *N*-sulfoniliminas, aquí el grupo OH no ejerce ninguna influencia en la estereoselectividad de la reacción.

El siguiente paso consistió en variar el volumen del sustituyente pirrolidínico del catalizador cambiando el grupo TMS (trimetilsililo) por el grupo TPS (trifenilsililo). Así la utilización del catalizador **C10** mejoró sustancialmente la diastereoselectividad hasta una relación *sin:anti* de 5:95 con excelente enantioselectividad y rendimiento (Tabla 10, entrada 2). Por otro, lado al cambiar la cadena alquílica del hexilo por isobutilo el catalizador **C11** resultante fue un sólido cristalino, más manejable y que presentó resultados similares al catalizador **C10** (Tabla 10, entrada 3).

Estos resultados son muy interesantes si los comparamos con los conseguidos con los catalizadores más comúnmente utilizados en el campo de la organocatálisis, esto es los α,α -diarilprolinos. Los resultados obtenidos con los catalizadores **C6**, **C12** y **C13** independientemente del grupo sililo, conducen

a resultados diastereoméricos netamente inferiores a los obtenidos con los catalizadores **C10** y/o **C11**.

Tabla 11: Evaluación de los catalizadores α,α -diarilprolinoles para la reacción de Mannich *anti*-selectiva de propanal con *N*-aril iminas.^a

Entr.	Cat	Ácido	Rdto ^b	dr ^{c,d} (<i>sin</i> : <i>anti</i>)	ee(<i>anti</i>) ^d	
1		C6	PNBA	70%	20:80	>99%
2		C12	PNBA	65%	20: 80	>99%
3		C13	PNBA	78%	30:70	>99%

^[a] Reacciones llevadas a cabo a -60 °C y a escala de 0.5 mmol en THF (2 mL) y utilizando diferentes catalizadores (20 mol%), PNBA (20 mol%), 3 equiv. del propanal y 1 equiv. de la imina **13a**. ^[b] Rendimiento del aducto aislado tras cromatografía de columna *flash*.^[c] Determinado por espectroscopía de ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^[d] Determinado por análisis de HPLC.

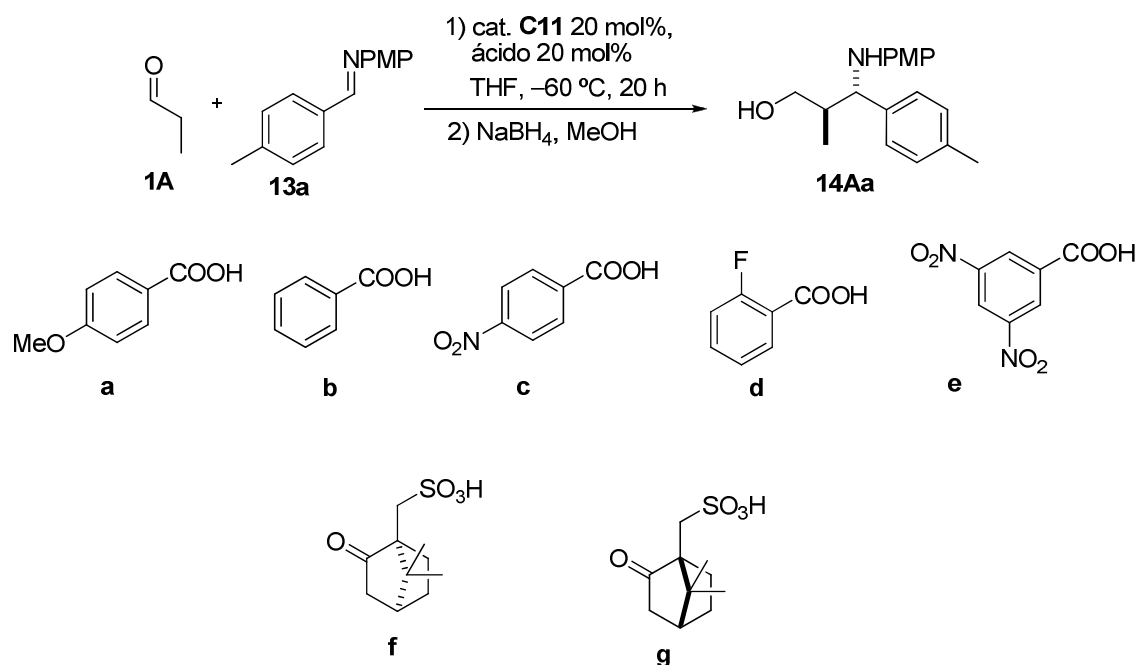
De acuerdo con las observaciones anteriores seleccionamos el catalizador **C11** para los estudios posteriores. En primer lugar, decidimos evaluar la influencia de la temperatura en la reacción base; es decir, la reacción de 1 equivalente de la imina **13a** con tres equivalentes de propanal **1A** en presencia de 20 mol % del catalizador **C11** y 20 mol % de PNBA, en THF. Cuando la reacción se efectuó a -20 °C y a -40 °C (Tabla 12, entradas 1 y 2) se obtuvieron rendimientos muy bajos ya que se detectó la formación del producto de dimerización aldólica, y las diastereoselectividades también fueron moderadas. Bajando la temperatura a -60°C se consiguió aumentar el rendimiento, y mejorar la diastereoselectividad. Temperaturas inferiores a -60 °C no produjeron variaciones en los resultados.

Tabla 12: Evaluación de la temperatura de la reacción de propanal **1A** con **13a**.^a

Entr.	T (°C)	Rdto. (%) ^b	dr (<i>sin</i> : <i>anti</i>) ^{c,d}	ee (<i>anti</i>) ^d
1	-20	20 ^e	20:80	91
2	-40	40 ^e	10:90	93
3	-60	80	5:94	98
4	-70	82	4:96	98

^[a] Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol en THF (2 mL) utilizando el catalizador **C11** (20 mol%), PNBA (20 mol%), 3 equiv. de propanal y 1 equiv. de la imina **13a**. ^[b] Rendimiento del aducto aislado tras cromatografía de columna *flash*. ^[c] Determinado por espectroscopía de ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^[d] Determinado mediante análisis de HPLC. ^[e] Se detectó mayoritariamente producto de homodimerización aldólica.

Finalmente para optimizar la reacción también se estudiaron ácidos de Brønsted de distinta naturaleza. Los resultados correspondientes se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13: Estudio de ácidos de Brønsted externos en la reacción de **1A** con **13a**.^a

Entr.	Ácido	pKa ^b	Conv. %	Rdto % ^c	dr(<i>anti:sin</i>) ^{d,e}	ee% ^e
1	a	4.47	40	n.d	3: 97	96
2	b	4.19	40	n.d	3:96	98
3	c	3.44	>99	80%	5:95	98
4	d	3.27	77	n.d	4:96	98
5	e	2.82	>99	78%	10:90	98
6	f	1.2	n.r ^e	--	--	--
7	g	1.2	n.r ^e	--	--	--

^[a] Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol en THF (2 mL) y utilizando el catalizador **C11** (20 mol%), el ácido correspondiente (20 mol%), 3 equiv. de propanal y 1 equiv. de la imina **13a** a -60 °C. ^[b] Valores calculados en H₂O y a 25 °C; datos obtenidos de *Quant. Struct.-Act.Relat.*, 21 (2002), p 457-472. ^[c] Rendimiento del aducto aislado tras cromatografía de columna *flash*. ^[d] Determinado por espectroscopía de ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^[e] Determinado mediante análisis de HPLC. ^[f] Se observó hidrólisis de la imina.

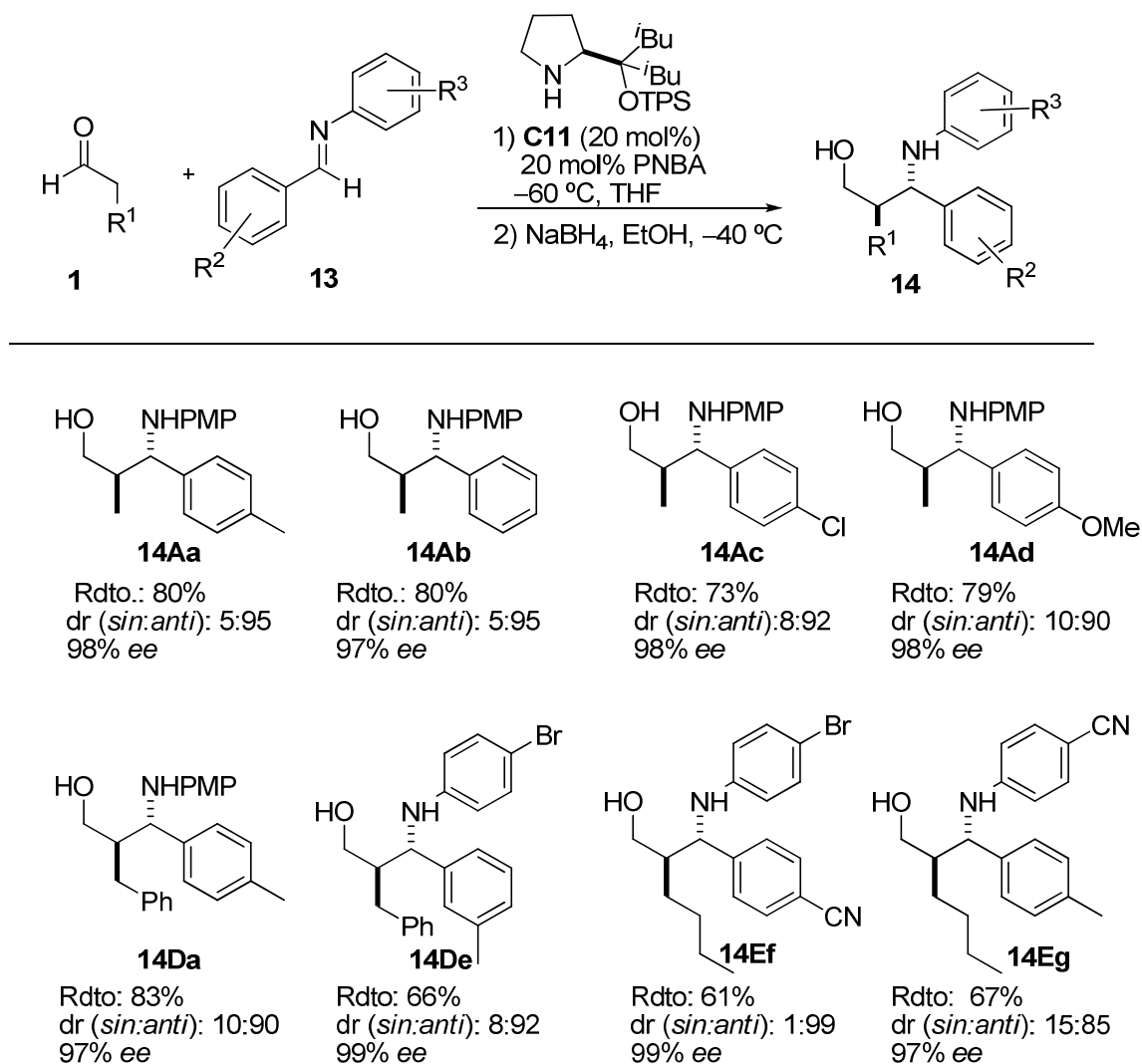
Por una parte, y dado el éxito del ácido *p*-nitrobenzoico en las reacciones previas, se seleccionaron ácidos benzoicos de diferente acidez (Tabla 13, ácidos a-e). Los ácidos *p*-metoxibenzoico **a** y benzoico **b**, de menor acidez proporcionaron muy buenas estereoselectividades, pero no buena reactividad, al igual que el ácido *o*-fluorobenzoico **d**. En cambio los ácidos *p*-nitrobenzoico **c** y 3,5-dinitrobenzoico **e** conducían a una conversión total en el mismo tiempo, siendo el ácido *p*-nitrobenzoico el que mejores valores de estereoselectividad presentó.

Por otro lado, se investigaron ácidos quirales con el fin de analizar si podían ejercer alguna influencia en la estereoselectividad de la transformación (ácidos **f**, **g**, Tabla 13). Así se exploraron los ácidos canforsulfónicos **f** y **g** que no resultaron eficientes ya que ninguno de ellos fue capaz de promover la reacción, observándose en ambos casos la hidrólisis de la imina (Tabla 13, entradas 6 y 7).

En base a estos resultados se seleccionó el ácido *p*-nitrobenzoico (PNBA) para los siguientes estudios.

2.2.2.2. Alcance de la reacción

Finalmente se exploró la generalidad de la reacción bajo las condiciones ya optimizadas, catalizador **C11** (20 mol%), ácido *p*-nitrobenzoico (20 mol%), THF como disolvente y a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. Los resultados correspondientes (Tabla 14) muestran que la reacción es compatible con diversos aldehídos alifáticos, tanto lineales como ramificados así como con iminas derivadas de aldehídos de diversa naturaleza. En todos los casos se obtuvieron buenos rendimientos y excelentes diastereo- y enantioselectividades. También se pudo disminuir la carga de aldehído de 3 equivalentes hasta 1.2 equivalentes sin alteración en los resultados químicos y estereoquímicos. Este aspecto es significativo, especialmente desde un punto de vista práctico cuando el aldehído dador no es comercial y su preparación requiere varias etapas.

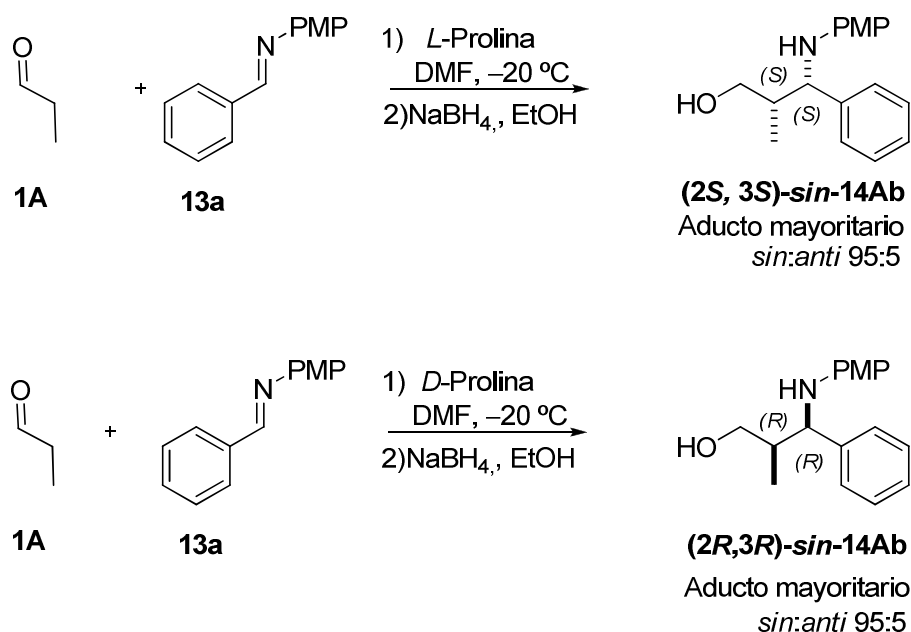
Tabla 14: Alcance de la reacción de Mannich *anti*-selectiva de aldehídos con *N*-*p*-metoxifenil iminas catalizada por **C11**.^a

^[a] Reacciones llevadas a cabo a -60 °C y a escala de 0.5 mmol en THF (2 mL) con el catalizador **C11** (20 mol%), PNBA (20 mol%), 3 equiv. del aldehído **1** y 1 equivalente de la imina correspondiente **9**. Rendimiento del aducto aislado tras cromatografía de columna *flash*. La relación diastereomérica se determinó por espectroscopía de ¹H-RMN en el crudo de reacción, y la relación enantiomérica mediante análisis de HPLC.

2.2.2.3. Determinación de la configuración relativa de los aductos

La configuración del aducto de Mannich **14Ab** se estableció siguiendo el procedimiento que se indica a continuación mediante correlación de cromatogramas de HPLC con muestras auténticas obtenidas previamente por catálisis con prolina, cuya reacción había sido ya descrita con anterioridad. La configuración de los aductos restantes se asignó por analogía y suponiendo un mecanismo de reacción uniforme.

Para determinar la configuración absoluta del aducto **14Ab**, se prepararon independientemente los aminoalcoholes *anti*- **14Ab** y *sin*- **14Ab**. La síntesis del isómero *sin*- **14Ab**, cuya configuración es conocida, se llevó a cabo siguiendo el procedimiento descrito previamente por Barbas III y utilizando *L* y *D*-prolina como catalizadores tal y como se recoge en el Esquema 37.¹⁶¹



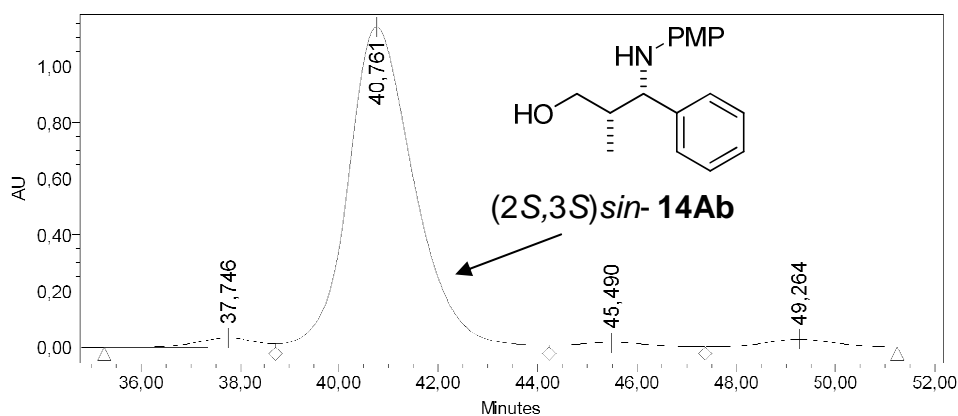
Esquema 37: Reacción de Mannich *sin*-selectiva catalizada por la *L* y *D*-Prolina.

Estos aductos fueron analizados en HPLC con columnas quirales pudiéndose así asignar las señales correspondientes a los aductos (2S,3S) *sin*- **14Ab** y (2R,3R) *sin*- **14Ab**, (Figura 37a y b).

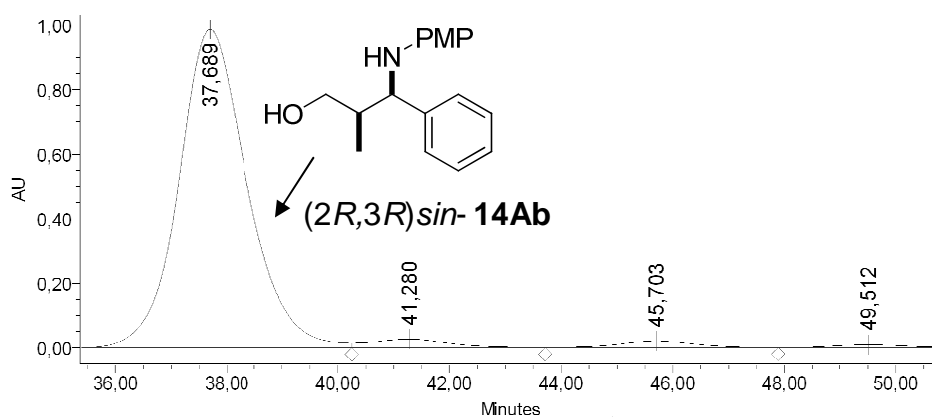
Se efectuó asimismo la misma reacción entre **1A** y **13a** utilizando las condiciones previamente optimizadas por nosotros y el catalizador **C11** (Esquema 38). Esta muestra se analizó también mediante HPLC quiral en la mismas condiciones que los aductos obtenidos con la *L* y *D*-prolina (Figura 37c).

¹⁶¹ W. Notz, F. Tanaka, S.-I. Watanabe, N. S. Chowdari, J. M. Turner, R. Thayumanavan, C. F. Barbas III. *J. Org. Chem.* **2003** 68, 9624-9634.

a) Reacción catalizada por la *L*-Prolina:



b) Reacción catalizada por la *D*-Prolina:



c) Reacción catalizada por **C11**:

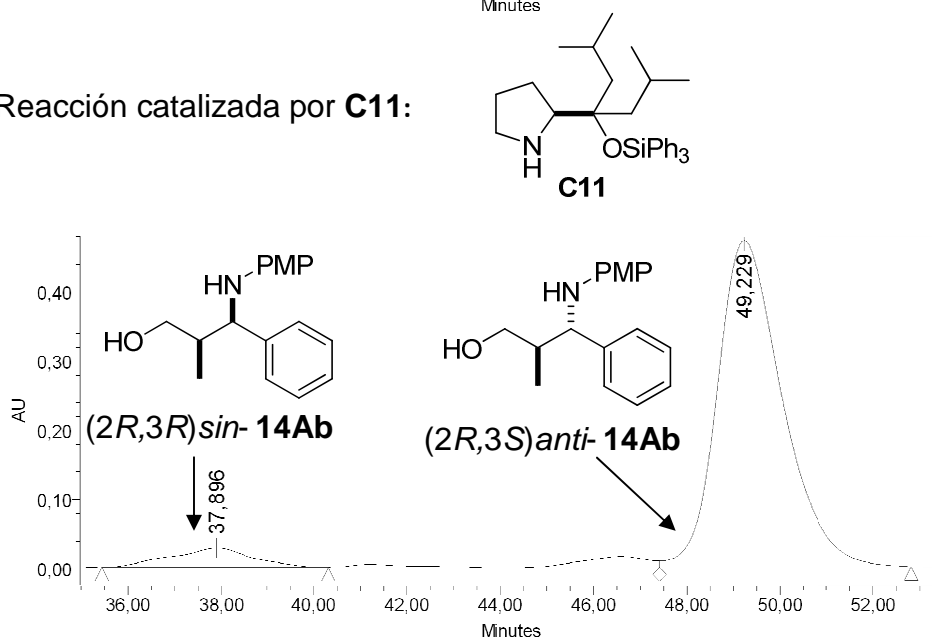
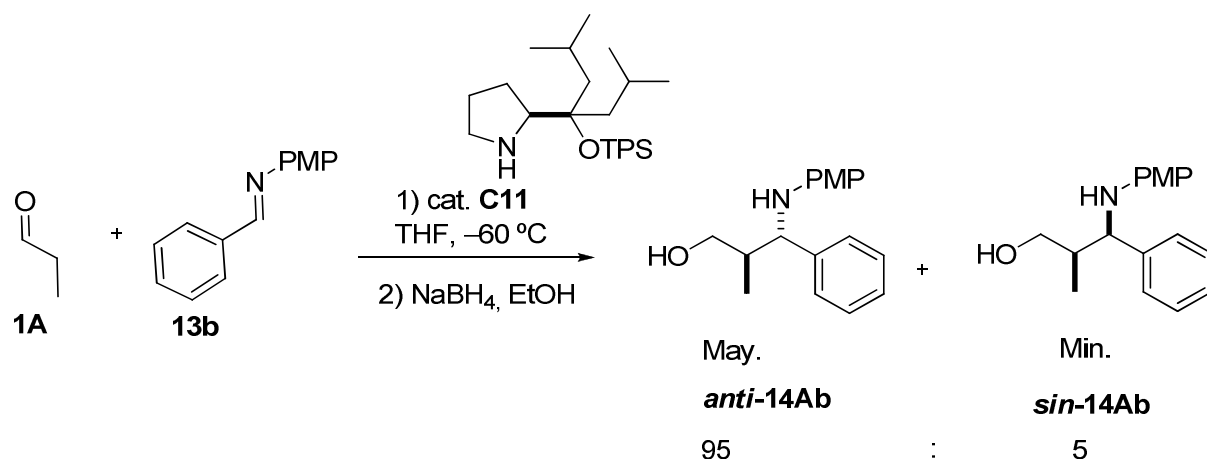


Figura 37: Cromatogramas de HPLC del aducto **14Ab** obtenido tanto con la *L*-y *D*-prolina como con el catalizador **C11**.



Esquema 38: Reacción de Mannich *anti*-selectiva catalizada por **C11**.

Así, y comparando el cromatograma de HPLC de esta reacción (Figura 37c) con los cromatogramas de ambas reacciones efectuadas con la *L* y *D*-prolina (Figura 37a y b), pudimos concluir que en nuestra transformación el isómero mayoritario obtenido es *anti* (puesto que no coincide con ninguno de los dos *sin* obtenidos a partir de la *L*- y *D*-prolina.) Además en este cromatograma (Figura 37c) se detecta el isómero (2*R*,3*R*)-*sin*-**14Ab**, lo que se deduce por comparación con el cromatograma de la *D*-prolina (Figura 37b).

Tal y como se ha mencionado anteriormente, en los procesos catalizados por pirrolidinas, por lo general, para enaminas provenientes de aldehídos, la enamina *E* es más estable que la *Z*, y a su vez la disposición *anti* de la enamina *E* es más estable que la disposición *E-sin* (Figura 38).

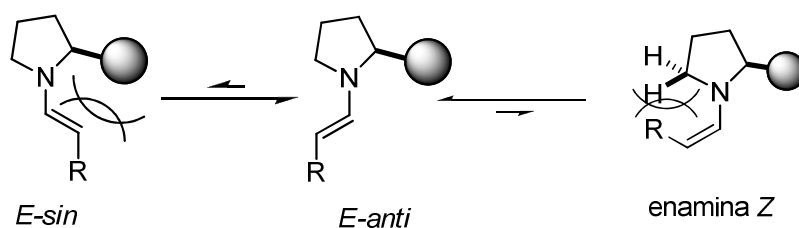


Figura 38: Rotamería *sin/anti* en enaminas provenientes de aldehídos.

Así, y basándonos en el hecho de que en las reacciones de aldehídos catalizadas tanto por la prolina como por los prolinoles la enamina que

reacciona es la *E-anti*¹⁶² la configuración del carbono de la posición 2 viene determinada por la geometría de esta enamina y por lo tanto debe ser (*R*) en los dos casos. Dado que en base a las deducciones anteriores la configuración de nuestro aducto mayoritario es *anti*, el carbono 3 debe presentar una configuración (*S*).

Así podemos concluir que la configuración de nuestros aductos es (*2R,3S*).

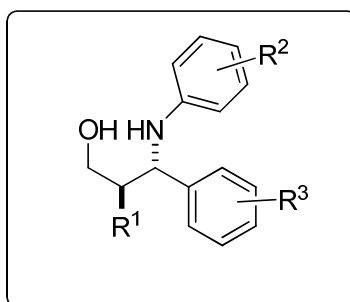


Figura 39: Configuración absoluta de los aductos *anti*-Mannich obtenidos con **C11**.

2.2.3. Conclusiones

Como conclusión podemos decir que se ha desarrollado un nuevo sistema catalítico sinérgico basado en la combinación de α,α -dialquilprolinol silil éteres con un ácido de Brønsted externo y aquiral capaz de activar suficientemente las iminas sencillas o bases de Schiff derivadas de aldehídos aromáticos y catalizar la reacción de Mannich *anti*-selectiva con aldehídos logrando buenos rendimientos y excelentes diastereo- y enantioselectividades.

¹⁶² Para más información sobre esta cuestión, ver: a) K. Patora-Komisarska, M. Benohound, H. Ishikawa, D. Seebach, Y. Hayashi, *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 719-745. b) D. Seebach, U. Grošelj, D. M. Badine, W. B. Beck, *Helv. Chim. Acta*, **2008**, *91*, 1999-2032. c) U. Grošelj, D. Seebach, D.M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, I. Drossing, P. Klose, Y. Hayashi, T. Uchimaru, *Helv. Chim. Acta*, **2009**, *92*, 1225-1259.

2.3. Reacción de Mannich *anti*-selectiva de aldehídos con *N*-aril iminas propargílicas

Animados por el éxito en las reacciones *anti*-selectivas de Mannich con *N*-aril iminas derivadas de aldehídos aromáticos, se decidió explorar la viabilidad del método con un grupo de iminas especiales como son las derivadas de aldehídos propargílicos, ya que por un lado, y como se expone a continuación, no existían hasta la fecha aproximaciones catalíticas prácticas para la obtención de aminas propargílicas de este tipo y por otro, los aductos de Mannich resultantes presentan una gran versatilidad sintética debido a la presencia de diferentes grupos funcionales. Por otra parte, la reducción total del triple enlace daría lugar a aductos formalmente derivados de iminas poco reactivas y enolizables, un problema que todavía permanece abierto en este campo.

Las unidades de propargil amina son estructuras moleculares muy versátiles en química orgánica sintética y útiles en la obtención de diversos productos naturales¹⁶³, fármacos¹⁶⁴ y/o pesticidas.¹⁶⁵ Además estas unidades se hallan también presentes en diferentes compuestos bioactivos¹⁶⁶ algunos de cuyos ejemplos más representativos se recogen en la Figura 40.

¹⁶³ a) J. Fleming, J. Du Bois *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3926-3927. b) B. Jiang, M. Xu *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2543-2546. c) T. Yoon, M. D. Shair, S. J. Danishefsky, G. K. Shulte, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3752-3754.

¹⁶⁴ Para ejemplos seleccionados, ver: a) A. Hoepping, K. M. Johnson George, J. Flippen-Anderson, A. P. Kozikowski, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2064-2071. b) N. Miyachi, F. Kanda, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3511-3513. c) M. Shibasaki, Y. Ishida, G. Iwasaki, T. Imori, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 3488-3489.

¹⁶⁵ C. Swithenbank, P. J. McNulty, K. L. Viste, *J. Agric. Food Chem.* **1971**, 19, 417-423.

¹⁶⁶ a) J. L. Wright, T. F. Gregory, S. P. Kesten, P. A. Boxer, K. A. Serpa, L. T. Meltzer, L. D. Wise, S. A. Espitia, C. S. Konkoy, E. R. Whittermore, R. M. Woodward, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3408-3419. b) P. H. Yu, B. Davis, A. A. Boulton *J. Med. Chem.* **1987**, 35, 3705-3713.

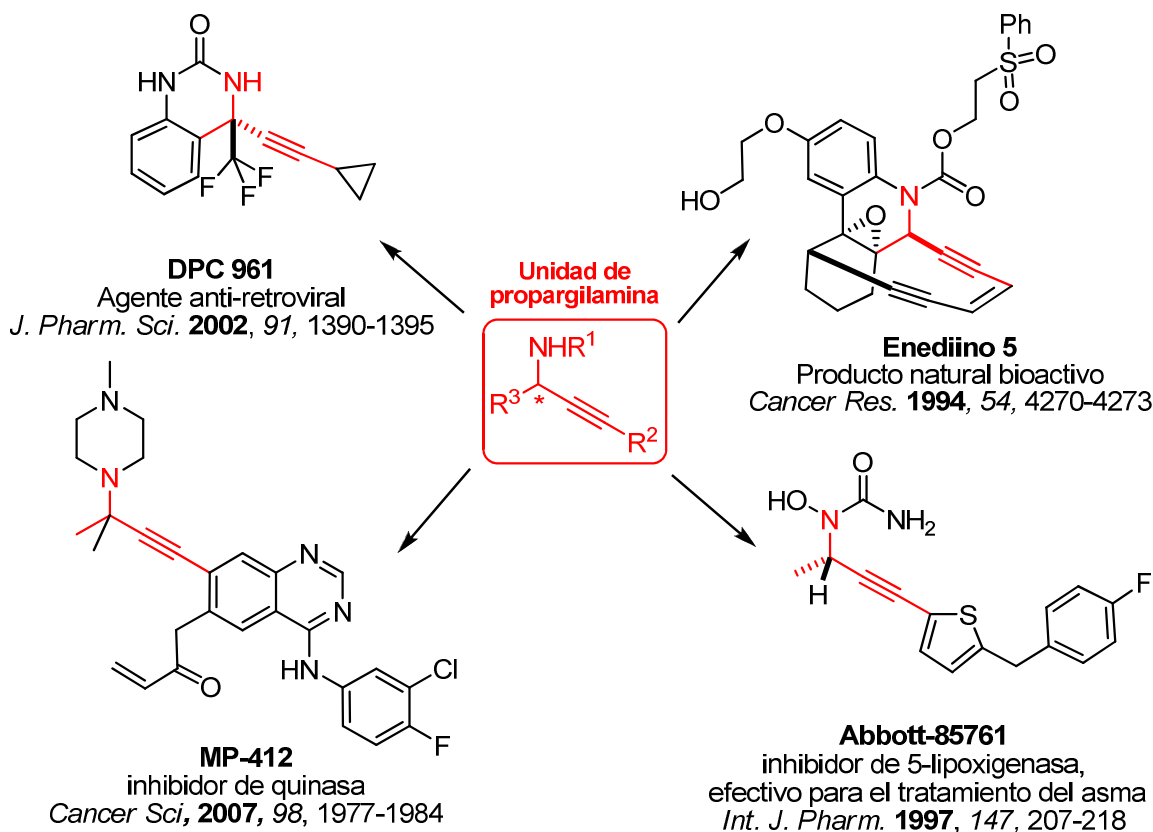


Figura 40: Unidades de propargilamina presentes en productos bioactivos.

Aun así las estrategias descritas para la obtención de estas unidades son limitadas.¹⁶⁷ Entre ellas las rutas a y b; es decir, la adición de alquinos terminales a aldminas,¹⁶⁸ (Figura 41a) y la adición 1,2 de organometálicos a aminas propargílicas,¹⁶⁹ (Figura 41b) son especialmente interesantes ya que conllevan la formación de un nuevo enlace C-C y la creación simultánea de un

¹⁶⁷ Revisiones: a) W. J. Yoo, L. Zhao, C. -J. Li, *Aldrichimica Acta* **2011**, 44, 43-51. b) P. de Armas, D. Tejedor, F. García-Tellado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 47, 1013-1016. c) C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.*, **2010**, 43, 581-590. d) B. M. Trost, A. H. Weiss, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 963-983. e) G. Blay, A. Monleón, J. R. Pedro, *Curr. Org. Chem.* **2009**, 13, 1498-1539. f) L. Zani, C. Bolm, *Chem. Commun.*, **2006**, 4263-4275. g) P. G. Coozzi, R. Hilgraf, N. Zimmermann, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4095-4105.

¹⁶⁸ Para ejemplos recientes, ver: a) S. Nakamura, M. Ohara, Y. Nakamura, N. Shibbata, T. Toru, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2360-2362. b) Y. Lu, C. Johnston, B. A. Arndtsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 11284-11285. c) J. A. Bishop, S. Lou, S. E. Schaus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4337-4340. d) G. Blay, L. Cardona, E. Climent, J. R. Pedro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 5593-5596.

¹⁶⁹ Revisiones: a) Y. Mori, J. S. Fossey, M. M. Salter, *Chem. Rev.* **2011**, 4, 2626-2704. b) R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, 38, 1940-1948. c) M. Shimizu, I. Hachiya, I. Mizota, *Chem. Commun.* **2009**, 874-889. d) K. Yamada, K. Tomioka, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2874-2886. e) G. K. Friestad, A. K. Mathies, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 2541-2569. f) D. Ferraris, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 9581-9597. g) T. Vileivan, W. Bhanthumnavin, Y. Sritana-Anant, *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 1315-1392.

estereocentro. Sin embargo estos procedimientos catalíticos presentan algunas limitaciones: la ruta “a” sólo es aplicable a iminas no enolizables ($R = \text{arilo, sec-}$ o *terc*-alquilo, $\text{CO}_2\text{R}'$) mientras que la ruta “b” está limitada al uso de dietilzinc no funcionalizados. Otras rutas de obtención de aminas propargílicas implican reacciones de sustitución en sustratos de tipo **C** (Figura 41c) o la reducción de las respectivas iminas (Figura 41d). En todos los casos como máximo sólo se genera un solo centro estereogénico.

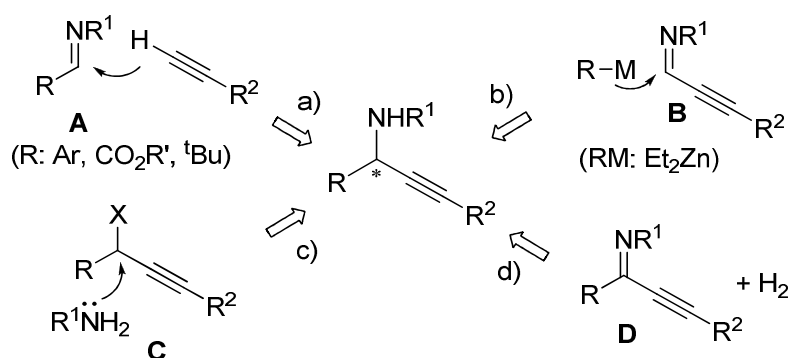
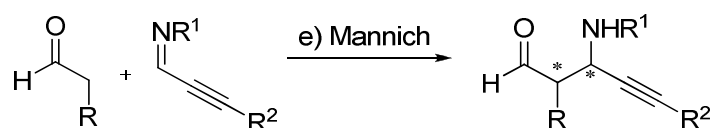


Figura 41: Estrategias enantioselectivas desarrolladas para la obtención de propargilaminas.

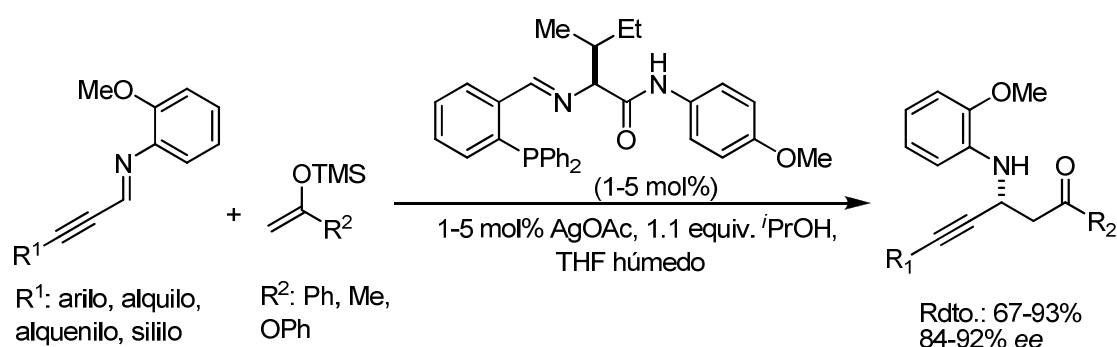
En nuestro caso, la reacción de Mannich de aldehídos con iminas propargílicas representada en el Esquema 39 daría acceso a aductos de Mannich con formación simultánea de dos centros estereogénicos contiguos, y permitiría a su vez introducir diferentes funcionalidades confiriendo así a los aductos resultantes, como se verá más adelante, gran versatilidad sintética.



Esquema 39: Propuesta de acceso a propargilaminas: desarrollo de la reacción de Mannich organocatalítica de aldehídos con iminas propargílicas.

En este contexto y entre las numerosas aportaciones para la reacción de Mannich catalítica y enantioselectiva, sólo existe el ejemplo de Snapper y

Hoveyda que utiliza iminas propargílicas.¹⁷⁰ El método implica la reacción entre enol éteres de trialquilsililo y acetal cetenas de trialquilsililo como dadores y *N*-2-metoxifenil alquiniliden aminas como aceptores catalizada por una sal de plata y un ligando tipo fosfina derivado de la *isoleucina* (Esquema 40). Los aductos se obtienen con rendimientos comprendidos entre 67-93% y excesos enantioméricos en el rango 84-93 %. El complejo formado por la plata y la fosfina quiral se coordina con la imina activándola y proporcionando a la vez un entorno quiral adecuado.



Esquema 40: Único método de reacción de Mannich con iminas propargílicas vía catálisis asimétrica. **Snapper y Hoveyda, 2004.**

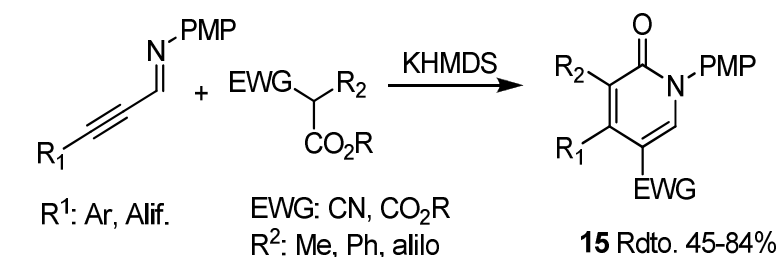
Las limitaciones y/o inconvenientes de este único ejemplo son: a) dependencia de un catalizador organometálico, b) formación de un único centro estereogénico, c) utilización de enolatos de silicio preformados y d) necesidad de iminas con un sustituyente específico en el nitrógeno. Los mismos autores extendieron posteriormente este mismo estudio a sililoxifuranos como dadores.¹⁷¹

Posiblemente, una de las razones que justifiquen la ausencia de versiones organocatalíticas para esta transformación sea la poca reactividad de las bases de Schiff en general y la tendencia de las alquinil iminas a experimentar adiciones 1,4 con nucleófilos carbonados blandos. Por ejemplo, Shimizu y colaboradores han descrito la adición conjugada de ésteres

¹⁷⁰ a) N. S. Josephshon, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 3734-3735. b) N. S. Josephshon, E. L. Carswell, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2711-2713.

¹⁷¹ H. Mandai, K. Mandai, M. L. Snapper, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 17961-17969.

malónicos o β -ceto ésteres a alquínil iminas¹⁷² para obtener, tras ciclación del intermedio, la 2-piridona **15** (Esquema 41).



Esquema 41: Adición 1,4 a iminas propargílicas. Shimizu, 2008.

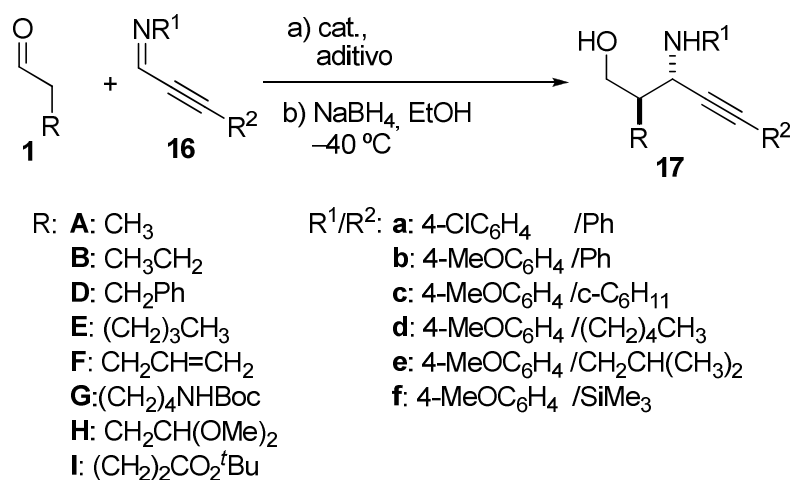
2.3.1. Resultados y discusión

2.3.1.1. Búsqueda de condiciones de reacción

En base a las observaciones anteriores y en el marco de un proyecto orientado a la síntesis asimétrica de carbociclos y heterociclos, actualmente en fase de desarrollo en nuestro grupo de investigación, nos propusimos explorar la reacción de aldehídos con *N*-aril iminas propargílicas catalizada por pirrolidinas quirales utilizando los modelos catalíticos diseñados por nosotros para la reacción *anti*-selectiva de Mannich. Para ello comenzamos por la búsqueda de las condiciones óptimas¹⁷³ para llevar a cabo la reacción de Mannich representada en el Esquema 42.

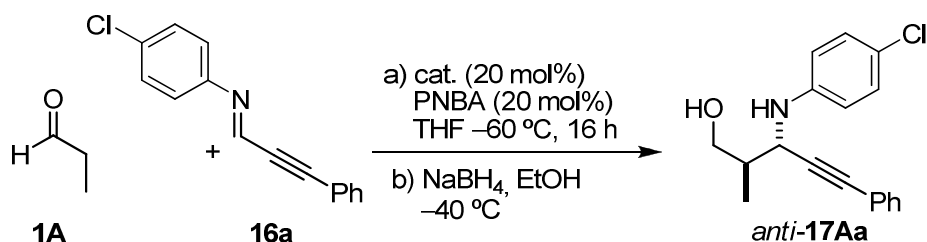
¹⁷² a) I. Hachiya, Y. Minami, T. Aramaki, M. Shimizu, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1411-1417. b) M. Shimizu, I. Hachiya, I. Mizota, *Chem. Commun.* **2009**, 874-889.

¹⁷³ Estudio comparativo llevado a cabo por la Dra. Irene Velilla en el contexto de su Tesis Doctoral.



Esquema 42

En una primera instancia se utilizaron las iminas **16a** y **16b** en la reacción con el propanal **1A** utilizando los catalizadores **C10** ó **C11** dado el éxito que habían mostrado en las reacciones de Mannich *anti*-selectivas anteriores. No obstante también se realizó una evaluación con otros catalizadores pirrolidínicos de diferente naturaleza. Los resultados correspondientes se recogen en las Tabla 15 y Tabla 16.

Tabla 15: Evaluación de catalizadores para la reacción de Mannich de propanal **1A** con la propargil imina **16a**.^a

Entrada	Cat.		Rdto.(%) ^b	<i>sin:anti</i> ^c	ee(%) ^d
1		C6	84	16: 84	>98
2			10 ^g	40:60	n.d ^e
3		C7	63	23:77	99 ^e
4	Ar: 3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃		n.d ^{e,f,g}	50:50	n.d ^e
5		C12	80	23: 77	99
6		C9	57	20: 80	n.d ^e
7		C14	60	25: 75	91
8		C8	74	9:91	98
9		C10	71	5: 95	97

^[a] Condiciones de reacción: una mezcla de la imina (0.5 mmol), el aldehído (1.5 mmol), ácido *p*-nitrobenzoico (PNBA, 0.1 mmol), y el respectivo catalizador (0.1 mmol) se agitó en THF (2 mL) durante 16h a -60 °C. ^[b] Rendimiento de la mezcla *sin:anti* si no se dice lo contrario. ^[c] Determinado mediante análisis de ¹H-RMN de 300 MHz y HPLC. ^[d] Determinado mediante análisis de HPLC. ^[e] n.d.: no determinado. ^[f] Conversión del 60%. ^[g] Reacción llevada a cabo a temperatura ambiente y en ausencia de ácido de Brønsted externo.

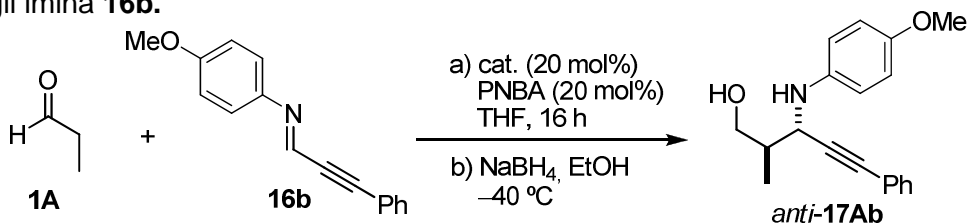
Así, se demostró de nuevo la necesidad de la presencia del ácido de Brønsted externo para el transcurso eficiente de la reacción. En un principio se efectuaron las reacciones entre **1A** y **16a** en ausencia de ácido de Brønsted catalizadas por los α,α -diarilprolinol éteres **C6** y **C7** a temperatura ambiente (Tabla 15, entradas 2 y 4). Los rendimientos fueron muy bajos, y las relaciones *sin:anti* casi equimoleculares y se observó además que a temperaturas inferiores la reacción no tenía lugar.

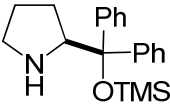
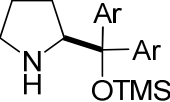
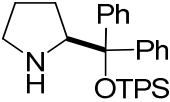
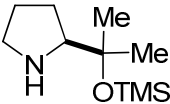
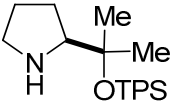
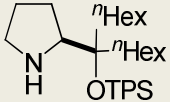
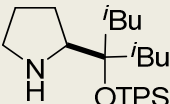
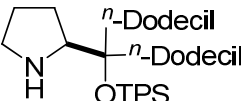
Sin embargo, la adición de ácido externo permitió disminuir la temperatura de reacción hasta -60 °C mejorando los rendimientos¹⁷⁴ y el estereocontrol. Cuando se efectuó la reacción de **1A** con **16a** en presencia del catalizador **C7** en combinación con PNBA se obtuvieron los aductos de Mannich con un 63% de rendimiento y una relación *sin:anti* de 23:77, (Tabla 15, entrada 3), resultados que mejoraron al utilizar **C6** en las mismas condiciones (Tabla 15, entrada 1). El catalizador **C12**, estéricamente más impedido, condujo a relaciones diastereoméricas peores (Tabla 15, entrada 5).

Proseguimos el análisis con los catalizadores de tipo α,α -dialquilprolinol silil éteres, que habían resultado efectivos con bases de Schiff derivadas de aldehídos aromáticos. Así, se observó que los catalizadores **C9** y **C14** en combinación con ácido *p*-nitrobenzoico generaban los aductos con valores de diastereoselectividad también moderados (Tabla 15, entradas 6 y 7). En cambio, como era de esperar, los catalizadores **C8** y **C10** proporcionaron el aducto **17Aa** con rendimientos de 74% y 71% y relaciones *sin:anti* 9: 91 y 5:95 respectivamente y excelentes enantioselectividades para el aducto mayoritario *anti* (Tabla 15, entradas 8 y 9). En estos casos no se observaron productos de homodimerización aldólica o de *self*-Mannich detectables por análisis de RMN.

Posteriormente, se ensayaron estos catalizadores pirrolidínicos en la reacción del propanal con la imina **16b** portadora de un anillo aromático rico en electrones y los resultados mostraron una tendencia similar en el comportamiento del catalizador (Tabla 6). Así en presencia de 20 mol% de

¹⁷⁴ Para ejemplos de activación de iminas poco reactivas por medio de ácidos de Brønsted quirales ver: a) M. Rueping, E. Sugiono, F. R. Schoepke, *Synlett* **2007**, 1441-1445. b) Q.-X. Guo, H. Liu, C. Guo, S. -W. Luo, Y. Gu, L.-Z Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3790-3791. c) T. Akiyama, *Chem. Rev.*, **2007**, 5744-5758.

Tabla 16: Análisis de catalizadores para la reacción de Mannich de propanal **1A** con la propargil imina **16b**.^a

Entr.	Cat.		Rdto.(%) ^b	<i>sin: anti</i> ^c	ee(%) ^d
1		C6	76	17: 83	98
2	 Ar: 3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃	C7	72	50:50	n.d ^e
3		C12	67	26: 74	99
4		C9	50	25:75	n.d ^e
5		C14	65	25:75	94
6		C10	85	6: 94	98
7		C11	87	5:≥95	99
8		C15	85	10: 90	n.d ^e

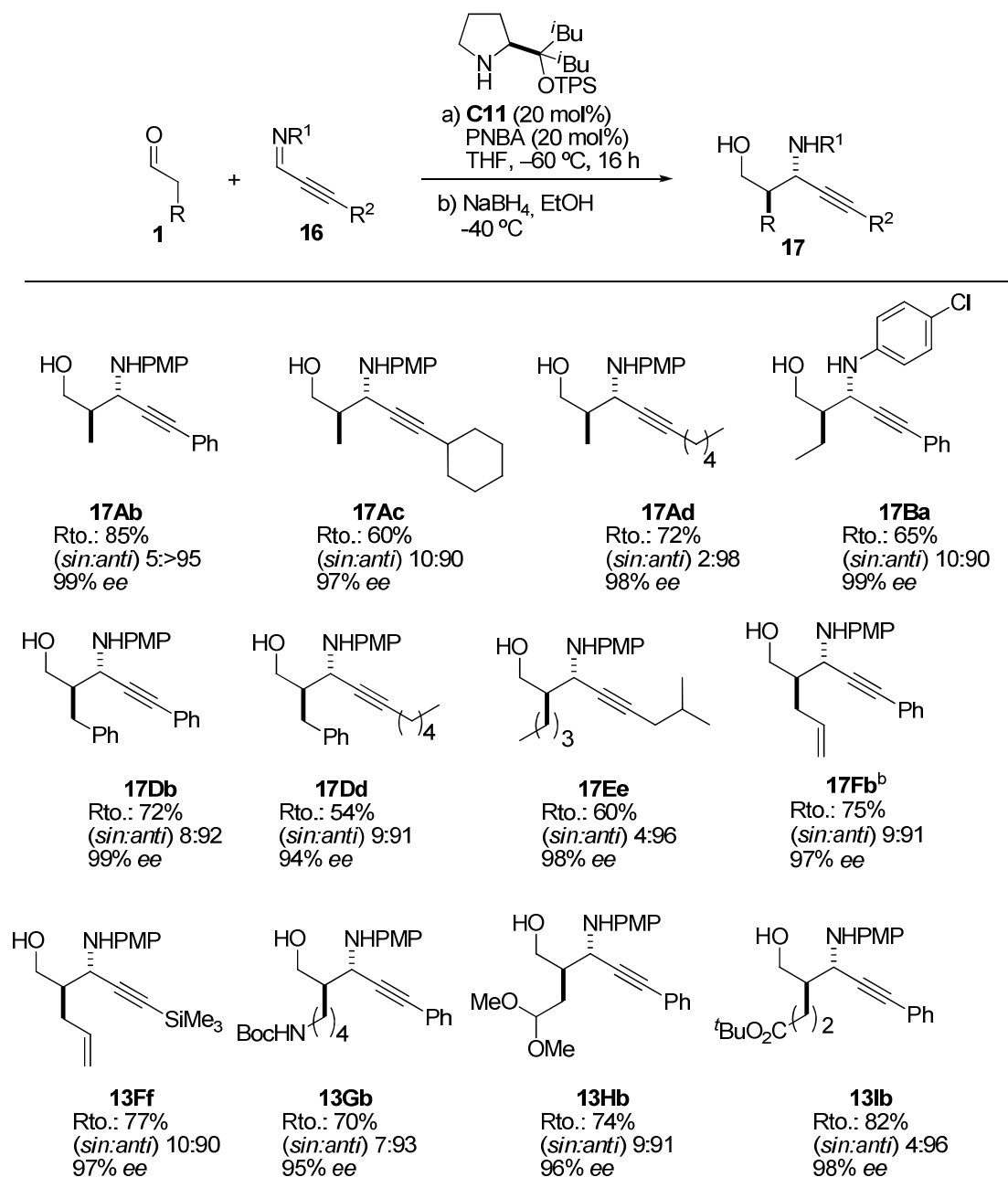
^[a] Condiciones de reacción: una mezcla de la imina (0.5 mmol), el aldehído (1.5 mmol), ácido *p*-nitrobenzoico (PNBA, 0.1 mmol), y el respectivo catalizador (0.1 mmol) se agitó en THF (2 mL) durante 16h a -60 °C. ^[b] Rendimiento de la mezcla *sin:anti* si no se dice lo contrario. ^[c] Determinado mediante análisis de ¹H-RMN de 300 MHz y HPLC. ^[d] Determinado mediante análisis HPLC. ^[e] n.d.: no determinado.

PNBA, todos los catalizadores pirrolidínicos examinados fueron capaces de generar el aducto **17Ab** con buen rendimiento y excelente enantioselectividad; sin embargo, se observó una variación significativa en la selectividad *sin:anti*. Los catalizadores **C10**, **C11** y **C15** conducen a las mayores diastereoselectividades con relaciones *sin:anti* de 6:94, >5:95 y 10:90, respectivamente, (Tabla 16, entradas 6, 7 y 8). Por otro lado, al acortar la longitud de la cadena alquílica como ocurre con los catalizadores **C9** y **C14** se produce una pérdida de diastereoselectividad (Tabla 16, entradas 4 y 5). En base a estos resultados, el catalizador **C11** parece ser el más eficiente en términos de rendimiento y selectividad, con el valor añadido de ser, como se mencionó en el apartado anterior, un compuesto fácil de manejar, y cristalino y de nuevo fue seleccionado para los estudios posteriores de la reacción de Mannich.

2.3.1.2. Alcance de la reacción

Una vez llevada a cabo la optimización de la reacción, se exploró el alcance de la misma con diversos aldehídos e iminas. Como condiciones establecidas se utilizaron 3 equivalentes de aldehído con respecto a la imina, (disolución 0.25 M en THF), el catalizador **C11** (20 mol%) y ácido *p*-nitrobenzoico (20 mol %). Finalmente, y como en los casos anteriores, los aductos se aislaron previa reducción *in situ* con NaBH₄ en EtOH.

Como puede observarse en la Tabla 17, el método es efectivo con bases de Schiff derivadas de la *p*-anisidina y una variedad de aldehídos propargílicos aromáticos, alquílicos, cíclicos y acíclicos, así como con aldehídos saturados de diversa naturaleza, y en todos los casos se obtienen rendimientos entre moderados y buenos y excelentes diastereo- y enantioselectividades.

Tabla 17: Generalidad de la reacción de Mannich de aldehídos con iminas propargílicas.^a

^[a] Condiciones de reacción: una mezcla de aldehído (1.5 mmol), imina (0.5 mmol), PNBA (0.1 mmol), y el catalizador **C11** (0.1 mmol), se agitó en THF (2 mL) a -60 °C durante 16h. ^[b] La reacción se llevó a cabo a una escala de 10 mmoles utilizando 5% de catalizador a -60 °C durante 48 h.

Además el aducto **17Fb** pudo ser sintetizado a escala de 10 mmoles, disminuyendo la carga de catalizador al 5 mol%, aumentando el tiempo de reacción pero sin pérdida alguna en lo que se refiere a estereocontrol.

2.3.1.3. Aplicaciones

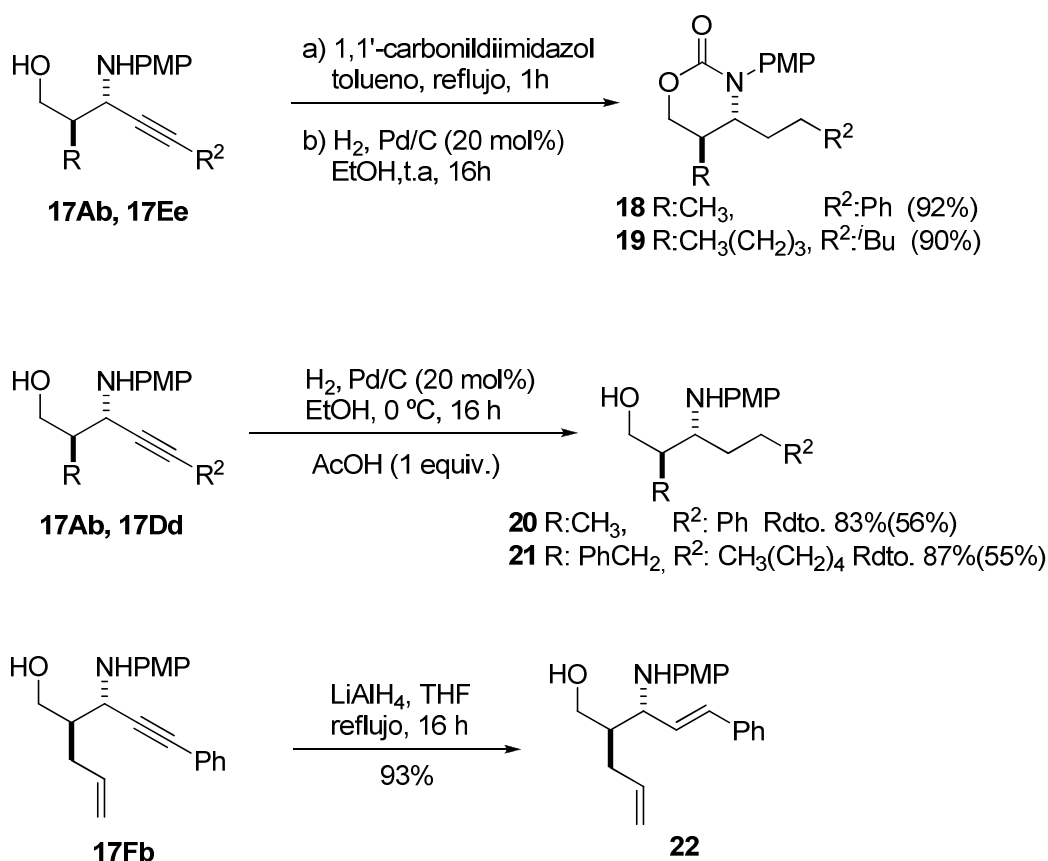
Como ya se ha mencionado anteriormente, otro aspecto interesante de esta reacción es la riqueza de grupos funcionales que presentan los aductos de Mannich finales y en consecuencia las transformaciones posteriores que se pueden efectuar.

Una de las transformaciones más triviales son las reducciones controladas del grupo alquínico que se muestran en el Esquema 43, que conducen a β -aminoalcoholes, formalmente derivados de reacciones de Mannich de iminas alifáticas enolizables e iminas α,β -insaturadas, dos tipos de sustratos que, como se ha mencionado con anterioridad, son problemáticos en la reacción de Mannich debido a la competencia con la α -desprotonación y procesos de adición conjugada.¹⁵⁴

El primero de los ejemplos mostrados en el Esquema 43 consiste en una hidrogenación total de los aductos **17Ab** y **17Ee** previa protección de los grupos amino e hidroxilo con carbonil diimidazol.¹⁷⁵ En ausencia de protección se precisa la presencia de una cantidad de ácido de Brønsted para obtener un buen rendimiento en el producto hidrogenado. Así, los aductos **17Ab** y **17Dd** fueron hidrogenados a 0 °C y en presencia de ácido acético para generar los derivados **20** y **21**. Entre paréntesis se muestran los rendimientos al efectuar la hidrogenación a temperatura ambiente.

Por otra parte, la reducción del aducto **17Fb** con AlLiH_4 en THF a reflujo condujo al aducto **22** parcialmente reducido con un 93% de rendimiento.

¹⁷⁵ Los primeros ensayos con los aminoalcoholes libres, **17Ab** y **17Ee** en EtOH en presencia de 20 % de Pd/C a temperatura ambiente, condujeron a los aductos deseados con bajo rendimiento (50 %) ya que durante la reacción se observó la presencia de *p*-anisidina y el alqueno correspondiente. La previa protección del aducto de Mannich con 1,1-carbonildiimidazol permitió obtener los aductos totalmente hidrogenados con excelente rendimiento.



Esquema 43: Hidrogenaciones controladas de los aductos de Mannich propargílicos.

Como se ha comentado en la introducción de este apartado la estructura de los aductos de Mannich obtenidos es propicia para efectuar ciclaciones intramoleculares aprovechando el potencial sintético del triple enlace. La Figura 42 muestra las dos posibles estrategias de ciclación. Dada la prevalencia de heterociclos nitrogenados en las industrias tanto farmacéuticas como agroquímicas, así como su presencia en diferentes productos naturales, en primer lugar desarrollamos protocolos para la transformación de los aductos de Mannich en imidazolidinonas, oxazolidinonas, derivados de dihidro- y tetrahydroquinolinas y (poli)-heterociclos,¹⁷⁶ siguiendo el patrón de ciclación del tipo A (Figura 42). Además y, al contrario de lo que ocurre con la mayoría de las rutas catalíticas existentes para la síntesis de aminas propargílicas, la presente metodología proporciona propargilaminas adecuadas para efectuar también dobles carbociclaciones del tipo B (Figura 42).

¹⁷⁶ V. Sridharan, P. A. Suryavansi, J. C. Menéndez, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 7157-7259.

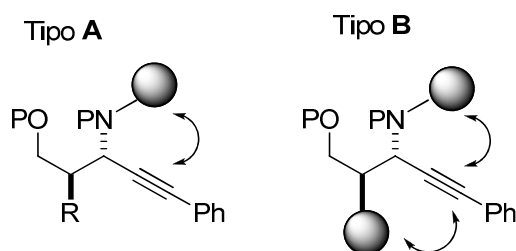
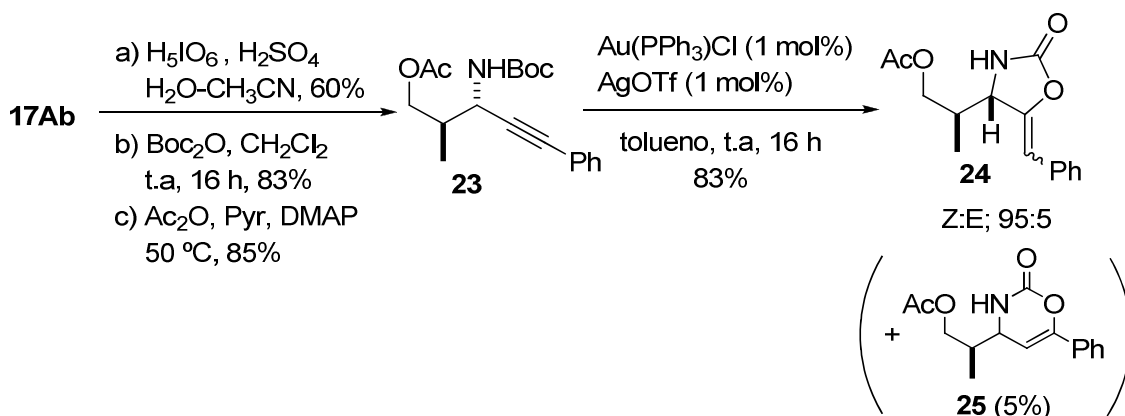


Figura 42: Dos posibles estrategias de ciclación de los aductos de Mannich.

En lo que se refiere a las ciclaciones del tipo **A** dos ejemplos representativos son la formación de la oxazolidinona **24** y la dihidroquinolina **26**. La heterociclación del aminoalcohol **23** procedente del aducto de Mannich **17Ab**, catalizada por una mezcla de oro y plata¹⁷⁷ genera la oxazolidinona **24**. Como subproducto se detecta un 5% del regioisómero **25**, fácilmente separable por cromatografía *flash*.

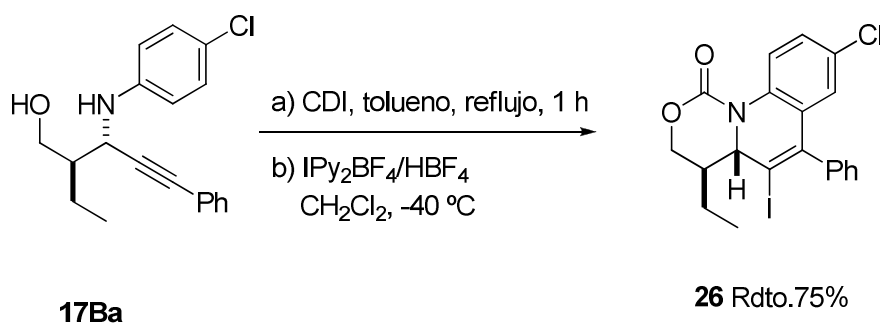


Esquema 44: Heterociclación del aducto **17Ab**.

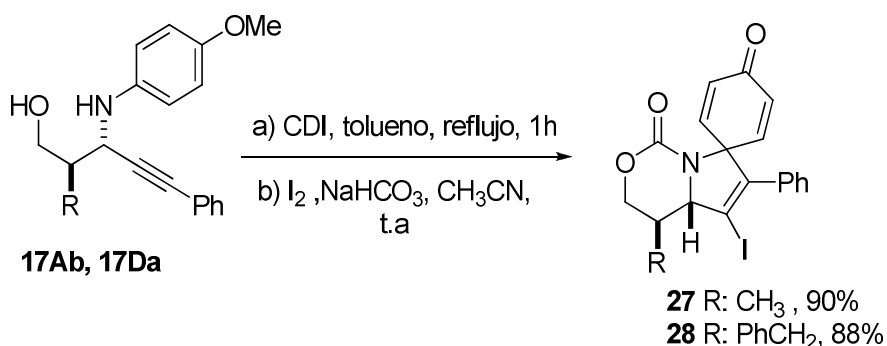
Los aductos de Mannich pueden también dar carbociclaciones electrofílicas,¹⁷⁸ para generar otro tipo de estructura interesante como es la dihidroquinolina **26**. Esta se obtiene mediante *N,O*-diprotección de **17Ba** seguida de la ciclación con el reactivo de Barluenga, IPy₂BF₄. Una característica importante del aducto **26** es que además incorpora un yoduro de vinilo para posibles futuras transformaciones (Esquema 45).

¹⁷⁷ E.-S. Lee, H.-S. Yeom, J.-H. Hwang, S. Shin, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3503-3507.

¹⁷⁸ Para revisiones sobre el tema, ver: a) B. Gudoi, R. F. Schumacher, G. Zeni, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2937-2980. b) S. A. Snyder, D. S. Treitler, A. P. Brucks, *Aldrichim. Acta*, **2011**, *44*, 27-40. c) N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395-3442.

**Esquema 45:** Síntesis de dihidroquinolinas.

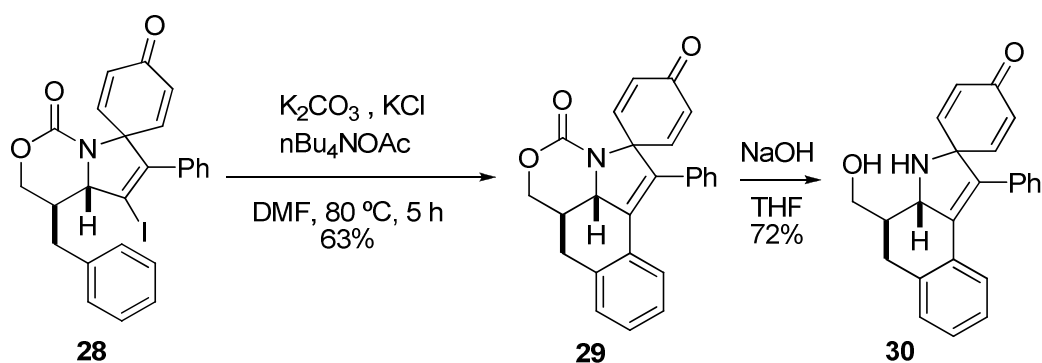
Dos ejemplos de ciclación del tipo **B** lo constituyen la formación de las estructuras espirocíclicas **27** y **28** que se obtienen por tratamiento de los aductos de Mannich protegidos **17Ab** y **17Da**, con I_2 y $NaHCO_3$.¹⁷⁹ En ambos casos las reacciones de carbociclación transcurren sin dificultad, previa protección de los aminoalcoholes con carbonildiimidazol, para dar los productos esperados **27** y **28** con rendimientos del 90% y 88% respectivamente.

**Esquema 46:** Carbociclaciones de aductos de Mannich siguiendo una ciclación de tipo **B**.

Por otra parte dependiendo de la naturaleza del grupo R presente en los aductos **27** y **28** la molécula puede experimentar transformaciones posteriores para generar policiclos más complejos, como puede ser la formación del producto **29** mediante la reacción de Heck intramolecular en el aducto **28**. A su vez, la hidrólisis¹⁸⁰ de este aducto permite la obtención del aminoalcohol policíclico **30**.

¹⁷⁹ X. Zhang, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12230-12231.

¹⁸⁰ La hidrólisis del aducto **29** ha sido realizada por la doctoranda Irati Lapuerta en el contexto de su Tesis Doctoral.



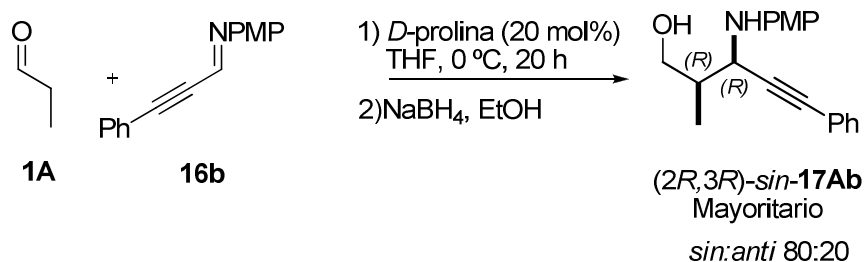
Esquema 47: Formación de policiclos.

2.3.1.4. Determinación de la estereoquímica

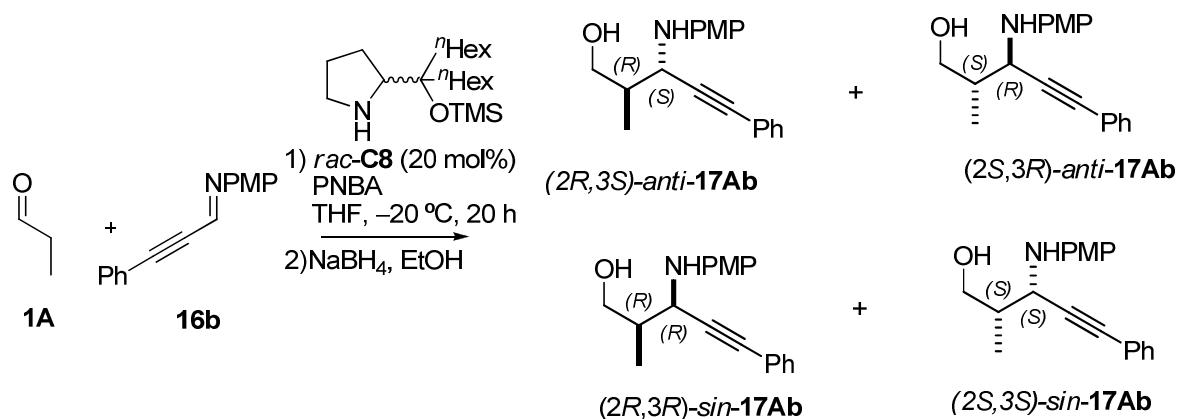
La configuración absoluta de los productos mayoritarios formados en las reacciones de Mannich anteriores se estableció principalmente por comparación con muestras obtenidas siguiendo procedimientos conocidos en la bibliografía seguido de confirmación en dos de los casos por análisis de rayos X de la estructura cristalina de algunos derivados. La configuración de los aductos restantes se asignó en consecuencia suponiendo un mecanismo de reacción uniforme.

En una primera instancia para asignar la configuración absoluta de los aductos de Mannich, se prepararon independientemente los aminoalcoholes *anti*-**17Ab** y *sin*-**17Ab**. Para ello se hizo reaccionar el aldehído **1A** con la imina **16b** en diferentes condiciones.

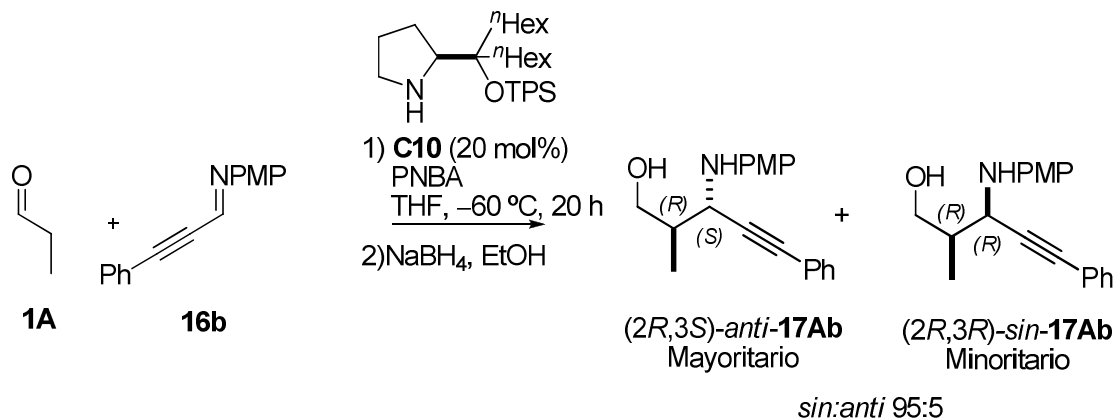
a) Reacción llevada a cabo con la *D*-prolina.



b) Reacción llevada a cabo con el catalizador *rac*-**C8**



c) Reacción llevada a cabo con el catalizador **C10**.



Esquema 48: Reacciones efectuadas para la elucidación de la configuración absoluta del aducto **17Ab**.

En la primera fase, y al igual que se hizo con las *N*-aril iminas derivadas de aldehídos aromáticos, se hizo reaccionar el aldehído **1A** con la imina **16b** en presencia de la *D*-prolina como catalizador y los aductos resultantes se aislaron en forma de aminoalcoholes y como una mezcla diastereomérica *sin:anti* 80:20. La configuración de los aductos de Mannich en reacciones catalizadas por

prolina está bien documentada en la bibliografía,¹⁸¹ y en base a estos datos se asignó al estereoisómero mayoritario de esta transformación la configuración (2*R*,3*R*)-*sin*. Así, se pudo identificar fácilmente en el cromatograma de HPLC quiral la señal correspondiente al aducto (2*R*,3*R*)-*sin*-**17Ab** (Figura 43a).

La misma transformación fue efectuada con el catalizador racémico **C8** (20 mol%), en presencia de PNBA (20 mol%) en THF y a -20 °C, y tras posterior reducción con NaBH₄ en EtOH se obtuvo una mezcla racémica *sin:anti* de 20:80¹⁸² (Esquema 48b). Estos aductos se analizaron por HPLC quiral y el cromatograma correspondiente se muestra en la Figura 43b.

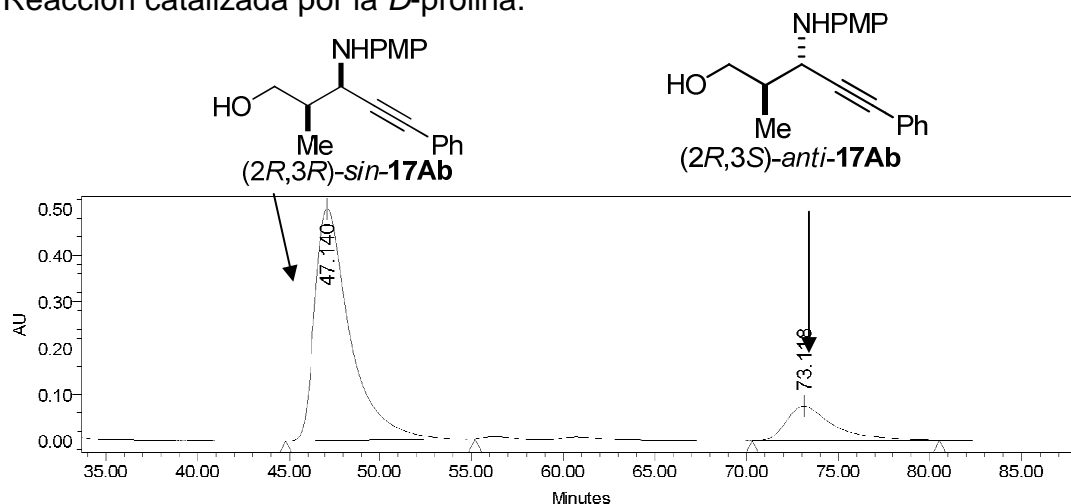
Cotejando los resultados de este cromatograma (Figura 43b) con aquel obtenido con la *D*-prolina (Figura 43a), se deduce que las señales de 48.1 minutos y 57.4 minutos corresponden a los aductos *sin*, siendo la señal de 48.1 min la del aducto (2*S*,3*S*)-*sin*-**17Ab**, en base a lo cual la señal de 57.4 min. se asignó al enantiómero (2*R*,3*R*)-*sin*-**17Ab**. Por otro lado, las dos señales mayoritarias corresponderían a los isómeros *anti*.

Finalmente, y con el fin de determinar la configuración absoluta de los aductos *anti*, se efectuó la misma transformación en presencia del catalizador **C10** (Esquema 48c). El cromatograma correspondiente se muestra en la Figura 43c. La comparación de éste con el cromatograma racémico (Figura 43b) y el obtenido a partir de la *D*-prolina nos permite confirmar la presencia en el cromatograma de la Figura 43c del aducto (2*R*,3*R*)-*sin*-**17Ab**. Basándonos, de nuevo, en el hecho de que en las reacciones de aldehídos catalizadas tanto por la prolina como por los prolinoles la enamina que reacciona es la *E-anti*, se deduce que el isómero mayoritario *anti* debe presentar la misma configuración en el carbono 2 (*R*), y la configuración en carbono 3 debe, por lo tanto, ser (*S*).

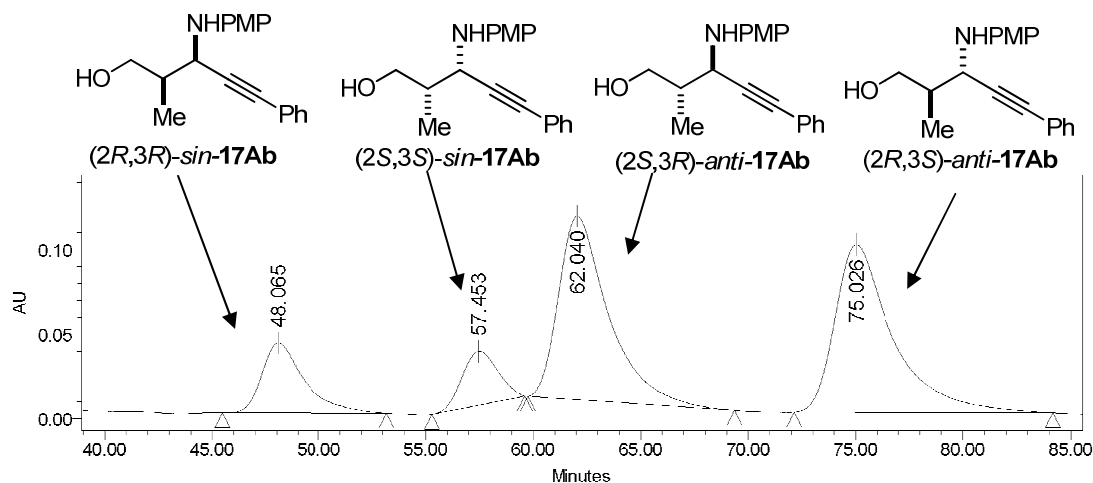
¹⁸¹ Para más información, ver: a) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9336-9337. b) B. List, *Synlett* **2001**, 11, 1675-1686. c) W. Notz, K. Sathivel, T. Bui, G. Zhong, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 199-201. d) K. Sathivel, W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5260-5267. e) B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 827-833.

¹⁸² Relación determinada mediante análisis de ¹H-RMN en el crudo de reacción.

a) Reacción catalizada por la *D*-prolina.



b) Reacción catalizada por el catalizador *rac*-C8.



c) Reacción catalizada por C10.

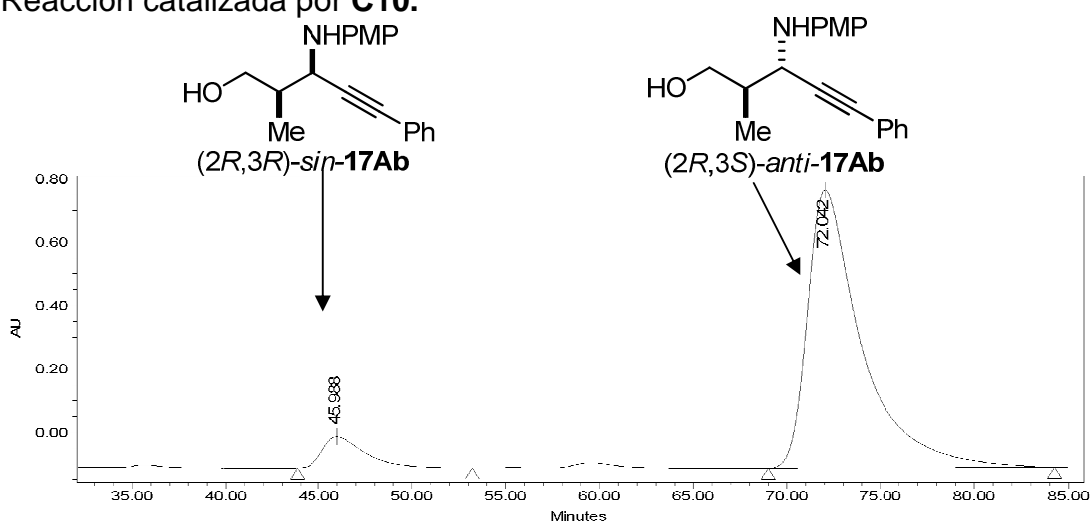
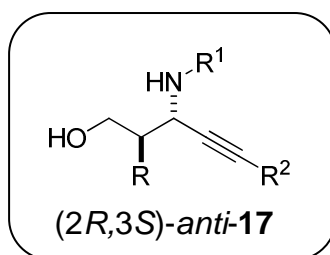


Figura 43: Cromatograma de HPLC del aducto **17Ab** obtenidos con la *D*-prolina, el catalizador *rac*-C8 y C10.

En base a estos datos los aductos resultantes de la reacción catalizada por **C10** o **C11** deben presentar la configuración absoluta (2*R*,3*S*):



La configuración de los aductos **17Ab** y **17Db** fue además confirmada indirectamente por análisis de difracción de Rayos X de sus derivados **27** y **29** (ver representaciones ORTEP, Figura 44 y Figura 45).¹⁸³ La configuración absoluta de **27**, que fue inequívocamente establecida por análisis de rayos X, resultó ser (4*S*,5*R*) (Figura 44).

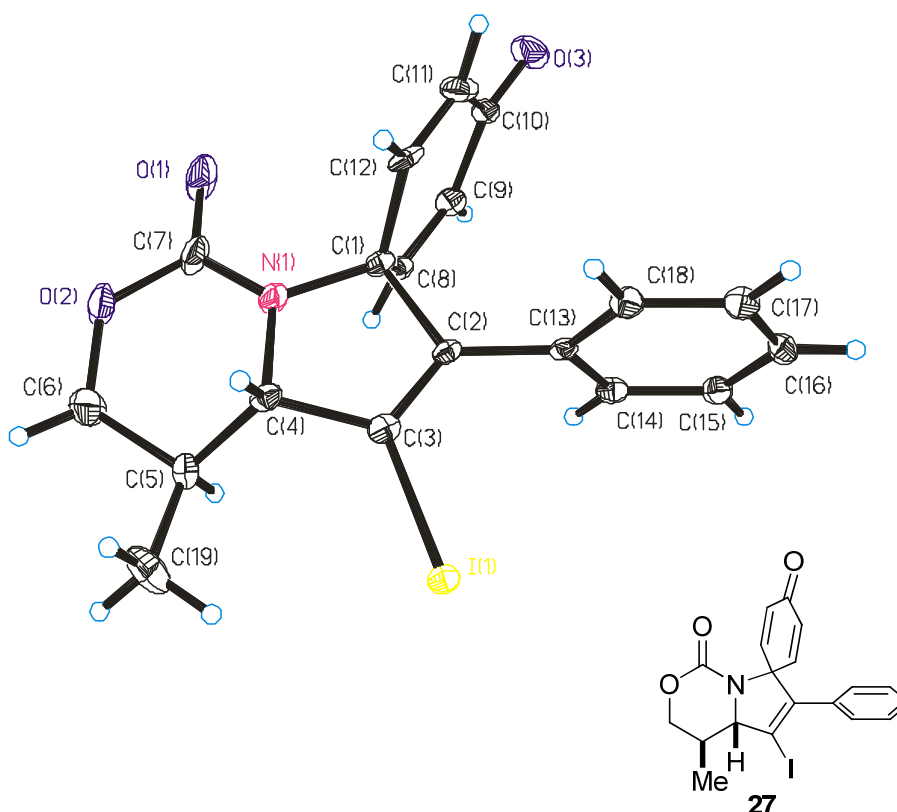


Figura 44: Representación ORTEP del aducto **27**. Numeración arbitraria.

¹⁸³ Los datos cristalográficos se encuentran recogidos en el material suplementario del artículo: E. Gómez-Bengoá, J. Jiménez, I. Lapuera, A. Mielgo, M. Oiarbide, I. Otazo, I. Velilla, S. Vera, C. Palomo, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 2949-2957.

La configuración absoluta de **29** fue también inequívocamente establecida por análisis de rayos X y resultó ser (18*R*,20*S*), (Figura 44).¹⁸³ En la unidad asimétrica de **29** hay dos moléculas idénticas del compuesto.

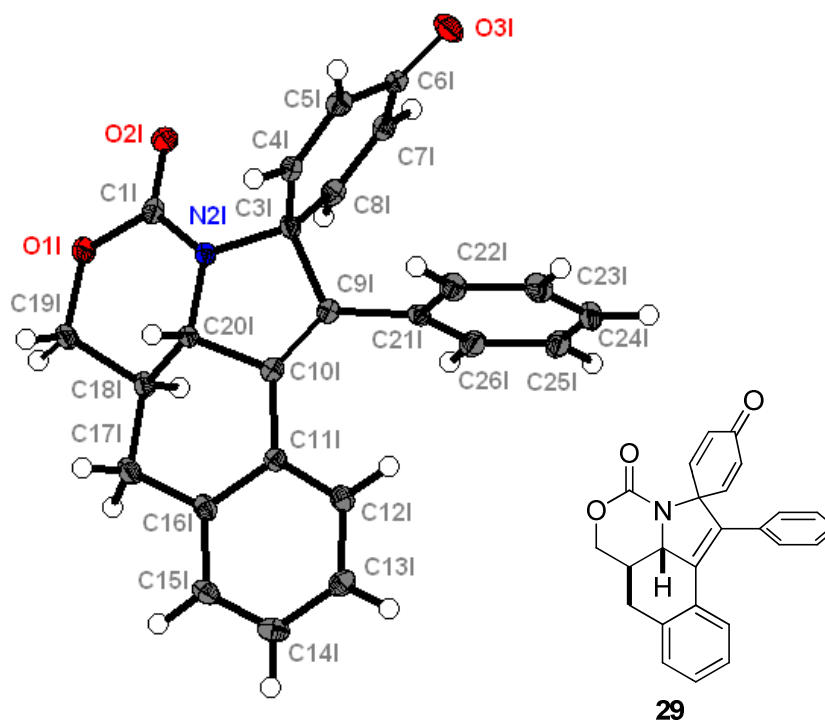


Figura 45: Representación ORTEP del aducto **29**. Numeración arbitraria.

2.3.1.5. Estudios computacionales

Para apoyar los resultados obtenidos experimentalmente y entender mejor el modo de acción del catalizador y la estereoquímica de la transformación se llevó a cabo en nuestro departamento un estudio computacional de tipo DFT, por parte del Dr. Gómez-Bengoá, cuyos resultados más relevantes se muestran a continuación.

El modelo utilizado para ello fue la reacción entre el propanal y la imina propargílica **I**, catalizada por tres diferentes éteres de silil prolinol **C6**, **C8** y **C39** (Figura 46).

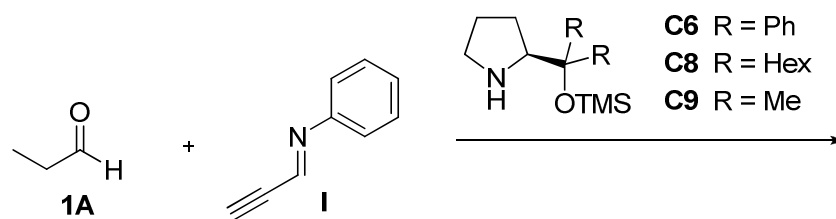
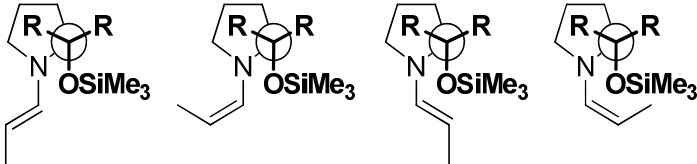


Figura 46: Reacción modelo investigada mediante cálculos de tipo DFT.

Los cálculos iniciales fueron destinados a establecer las preferencias configuracionales y conformacionales de las supuestas enaminas formadas por reacción de aldehído **1A** con cada uno de los catalizadores pirrolidínicos seleccionados. Este aspecto es relevante, ya que existe una correlación entre la configuración / conformación de la enamina en el estado de transición y la configuración absoluta y relativa (*sin:anti*) en el producto de Mannich. Entre las cuatro estructuras principales concebibles para la formación de la enamina, anteriores cálculos teóricos y estudios experimentales basados en análisis de RMN en solución y datos de rayos X,¹⁶² indicaban que la enamina que prevalecía era la (*E*)-*anti*. Sin embargo, un estudio teórico más reciente, en el contexto de la α -funcionalización de aldehídos a través de enaminas formadas con diarilprolinol silil éteres predice energías similares para ambos confórmeros (*E*)-*anti* y (*E*)-*sin* en fase gaseosa.¹⁸⁴ Se calcularon por tanto, las energías de las cuatro posibles formas isoméricas para cada catalizador en THF como disolvente, y los resultados coincidieron con los ya mencionados de manera que en orden de estabilidad sería la siguiente (*E*)-*anti* > (*E*)-*sin* \approx (*Z*)-*anti* > (*Z*)-*sin*, independientemente del catalizador involucrado en la formación de la enamina (Figura 47).

¹⁸⁴ a) P. Dinér, A. Kajæsgaard, M. A. Lie, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 122-127. b) J. Franzén, M. Marigo, D. Fielebach, T. C. Wabnitz, A. Kjæsgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296-18304.



	(E)-anti	(Z)-anti	(E)-sin	(Z)-sin
R = Ph	G = 0	G = +2.8	G = +2.7	G = +7.3
R = Hex	G = 0	G = +3.0	G = +3.4	G = +9.7
R = Me	G = 0	G = +2.3	G = +2.9	G = +8.3

Figura 47: Estabilidades relativas de las principales formas isoméricas de las enaminas formadas entre **1A** y **C6**, **C8** y **C9**. Los valores corresponden a energías de Gibbs relativas (kcal/mol) en THF.

Seguidamente se estudió la disposición espacial de los tres sustituyentes (R, R, OSiMe₃) del carbono en α al nitrógeno pirrolidínico en términos de estabilidad relativa y por tanto las poblaciones de las conformaciones alternadas e intercambiables, *exo*-sinclinal (*sc-exo*), *endo*-sinclinal (*sc-endo*), y antiperiplanar (*ap*) (Figura 48). Estudios previos con éteres de diarilprolinos muestran que la conformación *ap* es la menos estable mientras que la *sc-exo* y la *sc-endo* muestran las estabilidades más altas.¹⁸⁵ En este caso los cálculos realizados por el Dr. Enrique Gómez-Bengoza muestran que la conformación más estable para los tres catalizadores es la *sc/exo*. Sorprendentemente la diferencia de energía a favor de la conformación *sc/exo* es máxima para el catalizador **C6** y mínima para el catalizador **C8**, que experimentalmente presentaba los mejores resultados de selectividad. Por lo cual suponemos que esta disposición no es clave para el stereocontrol y que funciona como un gran grupo voluminoso.

¹⁸⁵ a) P. Dinér, A. Kajæsgaard, M. A. Lie, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 122-127. Para estudios de DFT y determinación experimental (estructura de rayos X) de la geometría de la enamina derivada de α,α -diarilprolinol éteres, ver: b) U. Grošelj, D. Seebach, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, I. Krossing, P. Klose, Y. Hayashi, T. Uchamaru, *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1225–1259. c) D. Seebach, U. Grošelj, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 1999–2032. Para la detección del intermedio enamínico derivado de trimetilsilil diarilprolinos por análisis de ¹H NMR, ver: d) K. Patora-Komisarska, M. Benohound, H. Ishikawa, D. Seebach, Y. Hayashi, *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 719–745.

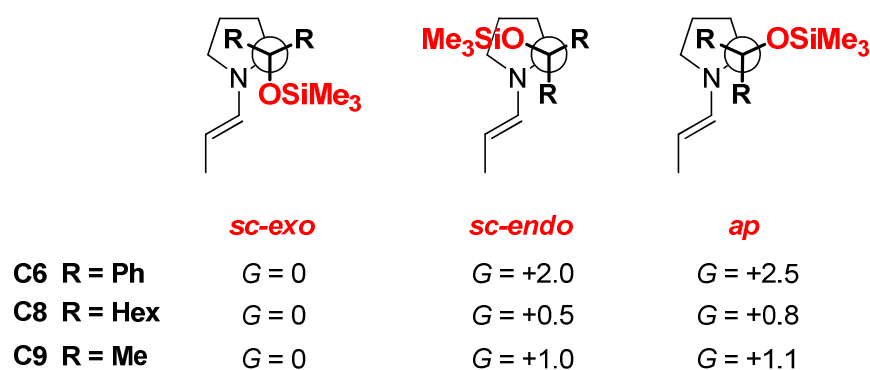


Figura 48: Tres conformaciones estáticas alrededor del enlace C₂-C_{sustituyente}. Valores correspondientes a energías libres de Gibbs (Kcal/mol) en el disolvente modelo THF.

Una vez estudiada la enamina se procedió al estudio del sistema utilizando la enamina y la imina propargílica **I** en presencia de un ácido benzoico, y se calcularon valores de reacción con las enaminas (*E*)-*anti*, (*E*)-*sin* y (*Z*)-*anti* y las conformaciones *sc-exo* y *sc-endo* y *ap* de las enaminas formadas por **C8** y **C9** mientras que para el catalizador **C6** sólo se consideró la conformación *sc-exo*.

El análisis de todos los estados de transición del anterior conjunto de reacciones evidencia que el aducto *anti*-Mannich en realidad debe surgir del ataque de la enamina (*E*)-*anti* por la cara *Si* de la imina. De manera similar, los datos mostraron que el aducto de configuración *sin* se forma principalmente a través del ataque de la misma enamina (*E*)-*anti* a la cara *Re* de la imina. Otras posibles fuentes del aducto *sin*, que involucran el ataque de la enamina (*Z*)-*anti* a la cara *Si* de la imina, o ataque de la enamina (*E*)-*sin* a la cara *Si* de la imina, se pueden desechar en base a los mayores valores de energía de activación detectados en estos casos (alrededor de 4 kcal / mol superiores). Para entender mejor el control de la diastereoselectividad *sin:anti* se analizaron más profundamente los estados de transición que llevan a las mismas.

Las Figura 49 y Figura 50 muestran algunos datos claves correspondientes a ambos estados de transición, generalmente denominados *TS-anti* y *TS-sin*, con valores que representan la energía de activación libre de cada estado de transición con respecto a la suma de precursor enamínico y el complejo del enlace de hidrógeno imina-ácido benzoico ($G_{\text{enamina}} + G_{\text{imina: ácido benzoico}} = 0$). Como tendencia general, el *TS-anti* es siempre de menor energía

que el *TS-sin*, y es que la diferencia en la geometría estructural es evidente. Teniendo en cuenta las estructuras de transición optimizadas para *TS-anti* y *TS-sin* para ambos catalizadores **C6** y **C9** (Figura 49), la diferencia energética entre *anti* y *sin* es de alrededor de 1.0 a 1.5 kcal/mol, lo que conduciría a selectividades moderadas *anti:sin* de acuerdo con los resultados experimentales obtenidos con estos dos catalizadores.

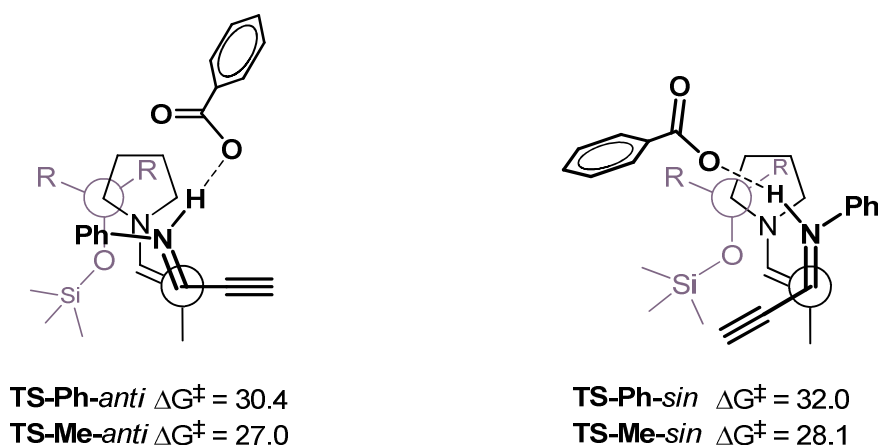


Figura 49: Estados de transición calculados para los isómeros *anti* y *sin* en la reacción de **1A** con **I** catalizada por **C6** y **C9**.

Sin embargo, los cálculos relacionados con el catalizador α,α -dihexilprolinol éter **C8** mostraron no sólo una mayor diferencia energética entre *TS-anti* y *TS-sin*, sino también un cambio en las preferencias conformacionales. Así, después de un cuidadoso examen de las tres conformaciones alternadas del enlace C-C exocíclico de la pirrolidina tanto para el *TS-anti* y *TS-sin* (Figura 50), se encontró que mientras la conformación *sc-exo* prevalece en el estado de transición *anti* más estable (27,1 kcal / mol), la misma conformación para el estado de transición *sin* es mayor en energía que la conformación *sc-endo* (GSC-*exo*, *sin* = 31,0 kcal / mol vs GSC-*endo*, *sin* = 30,3 kcal / mol). La desestabilización relativa del *TS-sec-exo sin* con respecto a *TS-sec-endo sin* podría atribuirse a graves repulsiones estéricas entre a) el anillo de fenilo del ácido benzoico y el grupo hexilo *apical*, y b) el grupo OSiMe₃ y el fragmento alquínico de la imina. El balance final es que la diferencia de energía entre los estados de transición *anti* y *sin* para el catalizador **C8** (3.2 kcal / mol) duplica la del difenil análogo **C6** (1,6 kcal / mol) y triplica la del dimetil análogo **C9** (1.1 kcal / mol). Estos datos teóricos apoyan considerablemente una superior

selectividad *anti:sin* para la reacción de Mannich catalizada por **C9** en comparación con los catalizadores **C6** y **C9**, datos que concuerdan con los resultados experimentales obtenidos.

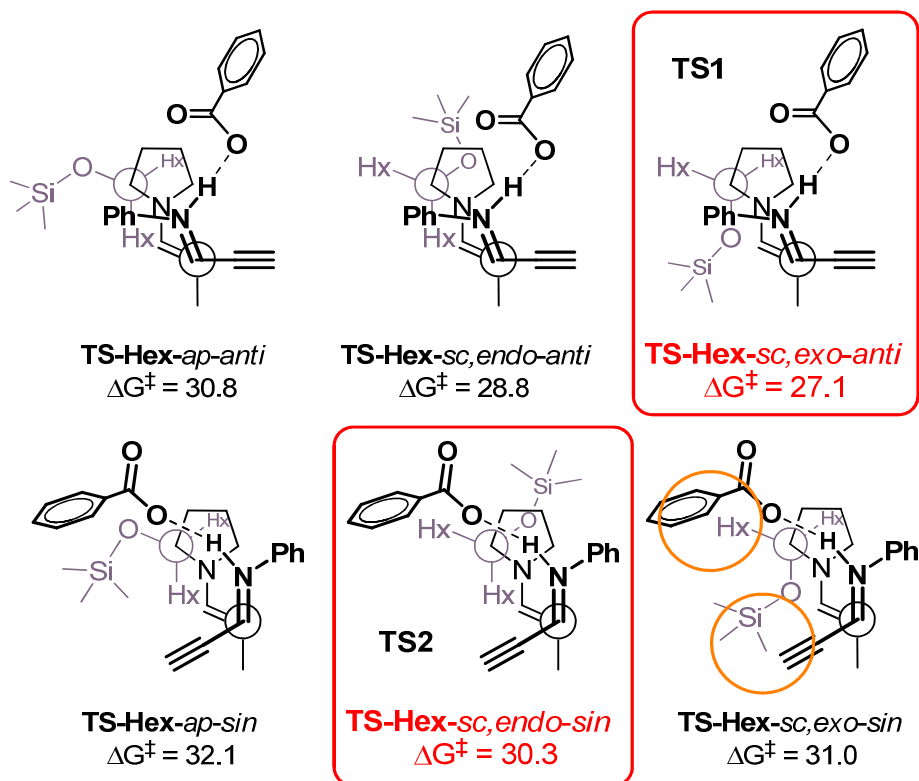


Figura 50: Estados de transición *anti* y *sin* para la reacción de **1A** con **I** promovida por el catalizador **C8** teniendo en cuenta las tres conformaciones (*sc-exo*, *sc-endo*, *ap*) alrededor de enlace C-C exocíclico.

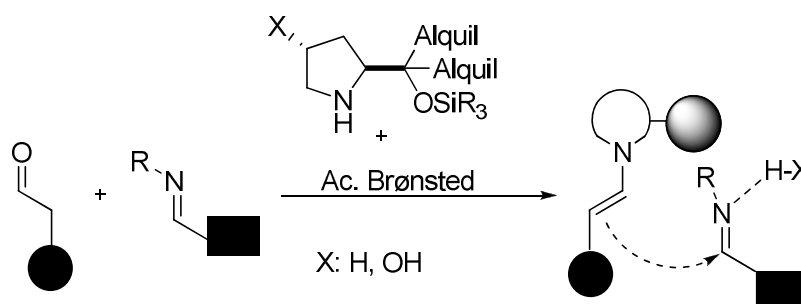
2.3.2. Conclusiones

Como conclusión de este trabajo podemos decir que se ha logrado llevar a cabo la primera reacción organocatalítica *anti*-Mannich eficiente con iminas propargílicas no reactivas vía enamina. El método es muy eficiente y permite la síntesis de aminoalcoholes propargílicos con relaciones *anti:sin* mayores de 90:10 y *ee*-s superiores a 95%. Además los aductos resultantes, poseen dos centros estereogénicos contiguos y son portadores de funcionalidades para posteriores manipulaciones sintéticas. Esto ofrece nuevas oportunidades en la síntesis de compuestos nitrogenados ópticamente activos que contienen (poli) heterociclos, especialmente a través de protocolos de carbociclaciones intramoleculares que conducen, por ejemplo, a dihidroquinolinas y tetrahydroquinolinas y nuevos espiro-compuestos tetracíclicos. Por otra parte la

metodología permite también obtener aductos formalmente derivados de reacciones de Mannich con iminas alifáticas o α,β -insaturadas, sustratos que todavía son muy problemáticos en las reacciones de Mannich.

2.4. Exploración de la reacción aldólica de aldehídos enolizables con aldehídos propargílicos

En la sección anterior se ha estudiado en profundidad la reacción de Mannich y se han desarrollado nuevos sistemas catalíticos sinérgicos¹⁸⁶ (pirrolidina/ácido de Brønsted) para afrontar diferentes vacíos existentes en dicha transformación como la utilización de iminas menos reactivas y el control de la selectividad *anti*.



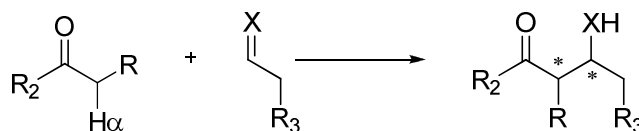
Esquema 49: Sistema catalítico sinérgico diseñado para las reacciones de Mannich *anti*-selectivas.

En este contexto nos pareció interesante ampliar el anterior estudio a las reacciones aldólicas con aldehídos propargílicos y explorar la viabilidad y eficiencia del sistema catalítico sinérgico anterior en esta transformación que apenas había sido investigada por vías catalíticas.

La reacción aldólica, conceptualmente análoga a la reacción de Mannich, consiste en la reacción de un compuesto carbonílico enolizable que actúa como nucleófilo y otro compuesto carbonílico que actúa como electrófilo para dar un compuesto β -hidroxicarbonílico (Figura 51). En el caso de que el nucleófilo y el electrófilo sean idénticos la reacción se denomina homodimerización. Los aldoles pueden además deshidratarse para dar el

¹⁸⁶ Para más información sobre este concepto en catálisis asimétrica, ver: ref. 141.

producto eliminado α,β -insaturado, lo que se conoce como condensación aldólica. Los aldoles resultantes son estructuras presentes en numerosos productos naturales, incluyendo polioles y sistemas complejos que contienen, entre otros, cadenas de polipropionato.¹⁸⁷



X: **O** reacción **aldólica**
X: **N-GP** reacción **de Mannich**

Figura 51: Reacciones aldólica y Mannich.

Al igual que en el caso de la reacción de Mannich, dependiendo de la naturaleza del dador y del aceptor, estas metodologías permiten la formación de hasta dos centros estereogénicos. De nuevo aquí, al igual que ocurre en la reacción de Mannich, el control de la configuración absoluta y relativa de estos centros es un aspecto clave de esta transformación.

Históricamente la reacción en su etapa inicial se llevó a cabo con cantidades estequiométricas de un sustrato quiral.¹⁸⁸ Actualmente el interés se centra en el desarrollo de sistemas catalíticos que permitan llevar a cabo la reacción de forma directa, con elevada quimio- y estereoselectividad.¹⁸⁹

¹⁸⁷ Para revisiones sobre la utilización de la reacción aldólica en la síntesis de productos naturales, ver: a) M. Bhanushali, C.-G. Zhao, *Synthesis* **2011**, 12, 1815-1830. b) A. K. Ghosh, Z. L. Dawson, *Synthesis*, **2009**, 17, 2992-3002. c) J. Li, D. Menche, *Synthesis*, **2009**, 14, 2293-2315. d) T. Brodmann, M. Lorenz, R. Schäckel, S. Simsek, M. Kalesse, *Synlett* **2009**, 2, 174-192. e) I. Paterson, C. J. Cowden, D. J. Wallace, *Modern Carbonyl Chemistry*; J. Otera, Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, 227-248. f) C. J. Cowden, I. Paterson, *Org. React.* **1997**, 51, 1-200.

¹⁸⁸ a) *Modern Aldol Reaction, Vol1 y 2*, ed. R. Mahrwald, Wiley-VC, Berlin, **2004**. Para revisiones sobre la reacción aldólica indirecta, ver: a) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. Garcia, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 43, 65-75. b) J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 33, 325-335. c) T. D. Machajewski, C.-H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1352-1374. d) S. E. Denmark, R. A. Stavenger, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 432-440. e) E. M. Carreira, *Modern Carbonyl Chemistry*; J. Otera, Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, 227-248.

¹⁸⁹ Para una revisión sobre la reacción aldólica directa, catalítica y asimétrica, ver: a) B. M. Trost, C. S. Brindle, *Chem. Rev.* **2010**, 39, 1600-1632. Para revisiones sobre la reacción aldólica organocatalítica y directa, ver: b) V. Bisai, A. Bisai, V. K. Singh, *Tetrahedron* **2012**, 68, 4541-4580. c) M. M. Heravi, S. Asadi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 1431-1465. d) S. K. Panday, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 1817-1847. e) S. G. Zlotin, A. S. Kucherenko, I. P. Beletskaya, *Russ. Chemical Rev.* **2009**, 78, 737-784. f) G. Guillena, C. Nájera, D. J. Ramón, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 2249-2293. Para una revisión sobre la reacción aldólica

Sin embargo, y en lo que se refiere a la reacción aldólica con aldehídos propargílicos como aceptores, ésta apenas ha sido desarrollada. Hay que destacar que la mayoría de los procedimientos descritos son reacciones indirectas o catalizadas por metales.^{190,191} Sólo se han descrito ejemplos aislados en estudios más generales de esta reacción con aldehídos de diferente naturaleza.

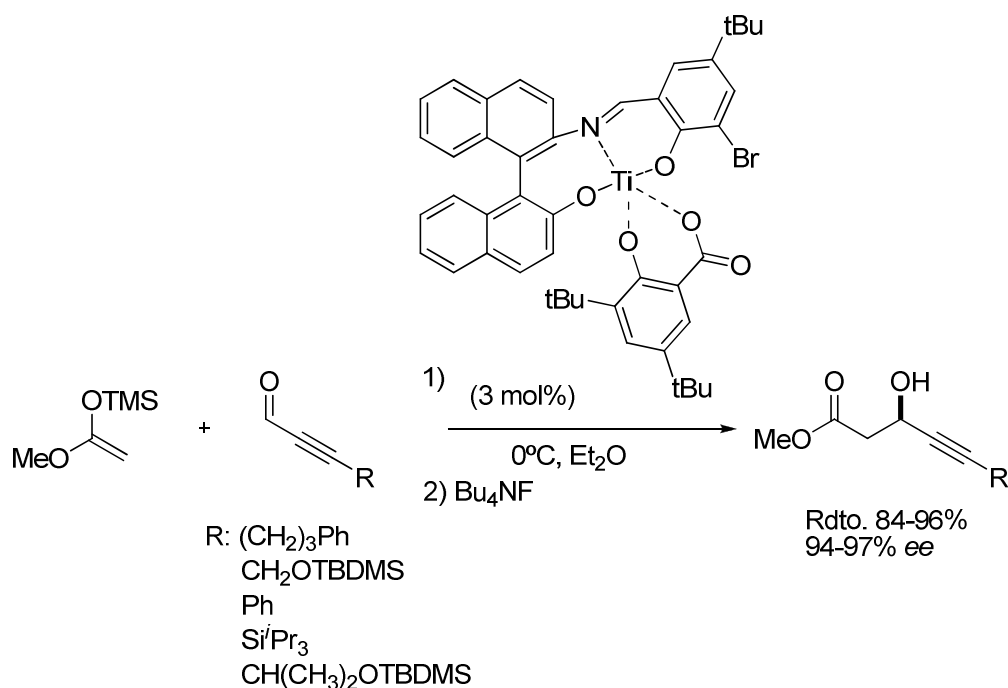
Un ejemplo representativo de la utilización de aldehídos propargílicos como aceptores lo presentó Carreira en el año 1998, y consiste en la utilización de un complejo de Ti para la reacción indirecta de enol éteres de trimetilsililo con diferentes aldehídos propargílicos.¹⁹² Los aldoles correspondientes son portadores de un solo estereocentro y se obtienen con excelente selectividad y rendimiento (Esquema 50).

directa y organocatalítica con aldehídos enolizables, ver: g) U. Scheffler, R. Mahwald, *Synlett* **2011**, 12, 1660-1667.

¹⁹⁰ Para reacciones indirectas con cetonas propargílicas como dadores con el triple enlace acomplejado con Co, ver: a) C. Mukai, O. Kataoka, M. Hanaoka, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5910-5918. b) J. Ju, B. R. Reddy, M. Khan, K. M. Nicholas, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5427-5428. Para reacciones indirectas con aldehídos propargílicos como dadores con el triple enlace acomplejado con Co, ver: c) C. Mukai, K. Suzuki, K. Nagami, M. Hanaoka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1992**, 141-145.

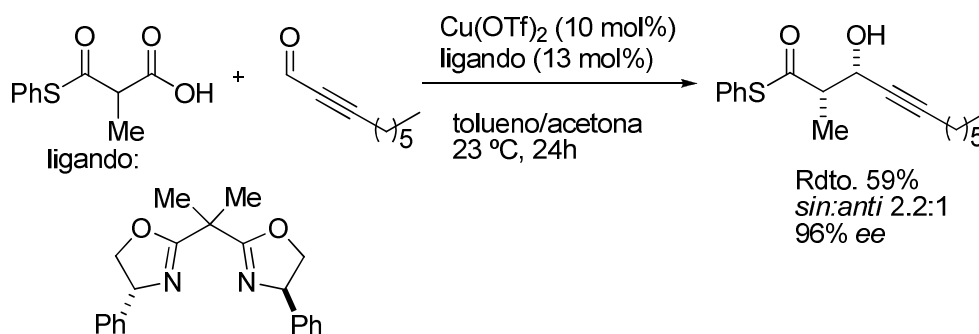
¹⁹¹ Para la reacción aldólica enantioselectiva de aldehídos propargílicos con enolatos de silicio, ver: a) R. A. Singer, M. S. Shepard, E. M. Carreira, *Tetrahedron* **1998**, 54, 7025-7032. b) E. M. Carreira, W. Lee, R. A. Singer, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 3649-3650.

¹⁹² R. A. Singer, M. S. Shepard, E. M. Carreira, *Tetrahedron* **1998**, 54, 7025-7032.



Esquema 50: Reacción aldólica indirecta de enol éteres de trimetilsililo con aldehídos propargílicos. **Carreira, 1998.**

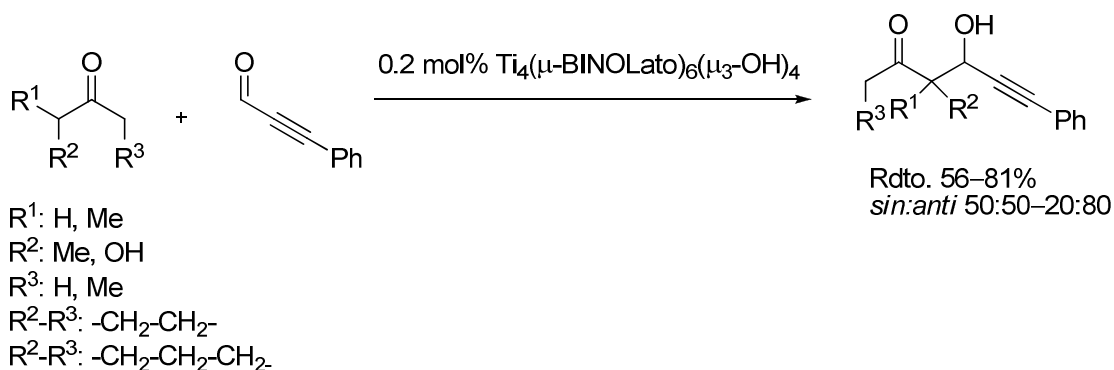
Sin embargo, el primer ejemplo de reacción directa con aldehídos propargílicos como aceptores fue descrito por Shair¹⁹³ y consiste en un ejemplo aislado de la reacción del ácido tiomalónico con el noninal catalizada por un complejo de Cu. Los resultados químicos y diastereoquímicos obtenidos son bastante pobres (Esquema 51).



Esquema 51: Reacción aldólica directa del ácido tiomalónico con noninal catalizada por Cu. **Shair, 2005.**

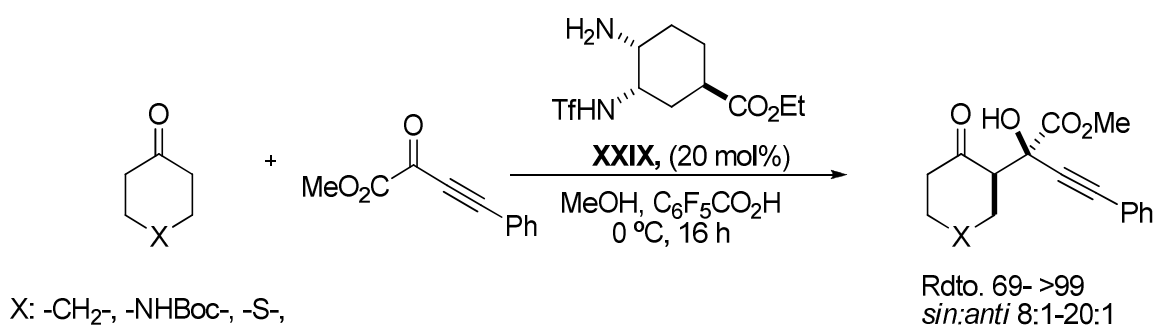
¹⁹³ D. Magdziak, G. Lalic, H. M. Lee, K. C. Fortner, A. D. Aloise, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7284-7285.

Posteriormente, Mahrwald¹⁹⁴ describió otro método directo utilizando cetonas como dadores y un complejo de titanio-Binol como catalizador que genera los aductos de configuración *anti* con rendimientos variables según la cetona utilizada (56-81%), y selectividades *anti* entre malas y buenas (50:50-20:80). No se especifican en ninguno de los casos los valores de enantioselectividad (Esquema 52).



Esquema 52: Reacción aldólica directa de cetonas con fenilpropionaldehído. **Mahrwald, 2008.**

En cambio solo se ha descrito un ejemplo de reacción aldólica con aceptores propargílicos vía enamina que se publicó cuando nuestro trabajo ya estaba iniciado. El ejemplo, descrito por el grupo de Maruoka, implica la reacción de cetonas enolizables con α -cetoésteres propargílicos no enolizables y cuyo carbonilo es más reactivo que el de la propia cetona utilizada como componente nucleófilo. La reacción es catalizada por **XXIX** y se obtienen aductos de configuración *sin* mayoritariamente (Esquema 53).¹⁹⁵



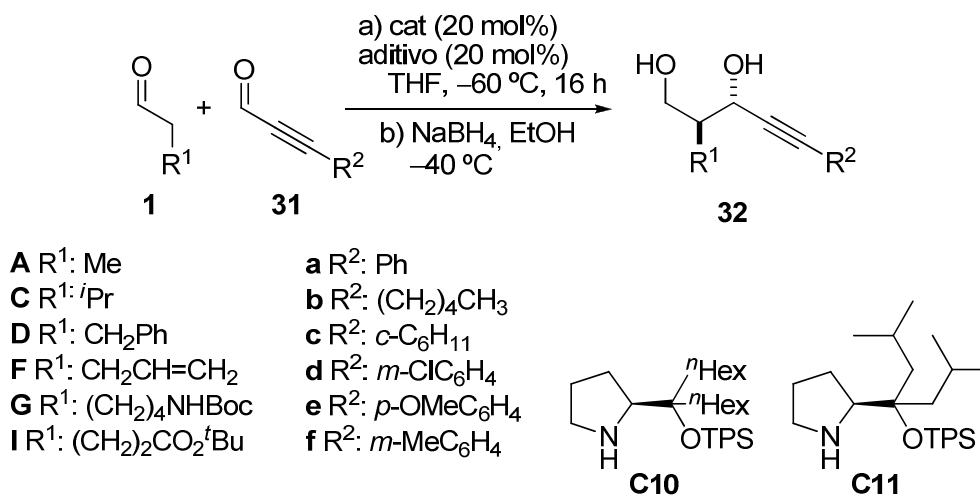
Esquema 53: Reacción aldólica vía enamina de cetonas con α -cetoésteres propargílicos como aceptores. **Maruoka, 2012.**

¹⁹⁴ a) B. Schetter, B. Ziemer, G. Schnakenburg, R. Mahrwald, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 813-819.
 b) R. Mahrwald, B. Schetter, *Org. Lett.* **2006**, 8, 281-284.

¹⁹⁵ S. A. Moteki, J. Han, S. Arimitsu, M. Akakura, K. Nakayama, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1187-1190.

2.4.1. Resultados y discusión

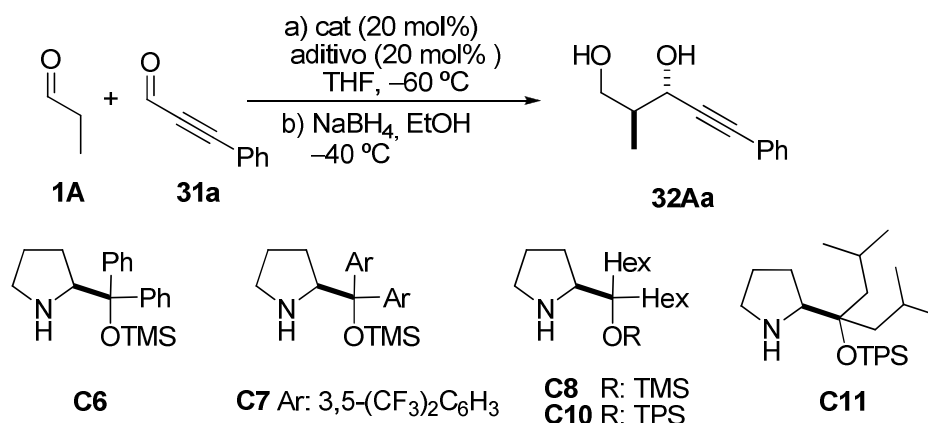
En base a las razones anteriormente expuestas se planteó el estudio de la reacción entre los aldehídos enolizables **1** y los aldehídos propargílicos **31** (Esquema 54) utilizando las condiciones previamente optimizadas para la reacción de Mannich.



Esquema 54

2.4.1.1. Estudio del sistema catalítico

Inicialmente se exploró la reacción entre el propanal **1A** y el aldehído propargílico **31a** catalizada tanto por **C10** como por **C11** dado el éxito que estos catalizadores habían mostrado en la reacción de Mannich con iminas propargílicas. Asimismo también se hizo una comparación con otros catalizadores pirrolidínicos de diferente naturaleza para certificar que el sistema se comportaba de la misma manera (Tabla 18). Al igual que en la reacción de Mannich y con el fin de evitar epimerizaciones los aductos se aislaron en forma de alcoholes tras previa reducción *in situ* con borohidruro sódico.

Tabla 18: Evaluación de catalizadores en la reacción aldólica entre **1A** y **31a**.^a

Entrada	Prod.	Cat.	Aditivo	T (°C)	Rdto ^b %	<i>sin:anti</i> ^c	<i>ee</i> ^d (anti)%
1	32Aa	C6	---	-60	n.r		
2		C7	---	-60	n.r		
3		C8	---	-60	52 ^e	35:65	91
4		C10	---	-60	73	25:75	92
5			PNBA	-60	63	90:10	91
6		C11	PNBA	-60	62	25:85	91

^[a] Reacción llevado a cabo a escala de 0.5 mmoles con una relación aldehído saturado : aldehído propargílico (3:1) en THF durante 16 h. ^[b] Rendimiento de la mezcla de isómeros *sin:anti* aislados por cromatografía en columna. ^[c] Determinado mediante análisis de ¹H-RMN de 300 MHz y análisis de HPLC. ^[d] Determinado mediante análisis HPLC. ^[e] Se observan subproductos (homodimerización del propanal).

En un principio se llevó a cabo la reacción entre **1A** y **31a** en ausencia de ácido de Brønsted catalizada por los α,α -diarilprolinol éteres **C6** y **C7** a -60 °C (Tabla 18, entradas 1 y 2). En estas condiciones se observó que estos catalizadores no eran lo suficientemente activos ya que la reacción no tenía lugar, observación que, por otra parte, ya había sido documentada por Hayashi en otro tipo de reacciones aldólicas cruzadas.¹⁹⁶

¹⁹⁶ Y. Hayashi, Y. Yasui, T. Kawamura, M. Kojima, H. Ishikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2804-2807.

En cambio, la utilización de los α,α -dialquilprolinol éteres **C8** y **C10** como catalizadores condujo a esta temperatura a los aldoles esperados en ausencia de ácido de Brønsted externo (Tabla 18, entradas 3 y 4). En el caso del catalizador **C8** (Tabla 18, entrada 3) la diastereoselectividad fue moderada y la enantioselectividad muy buena aunque el rendimiento resultó ser moderado detectándose la presencia de productos de homodimerización. El catalizador **C10** (entrada 4) generó también los aldoles en ausencia de ácido externo, en este caso, con un 73% de rendimiento, excelente enantioselectividad y moderada diastereoselectividad.

Seguidamente se efectuó la reacción en presencia del catalizador **C10**, y ácido *p*-nitrobenzoico (entrada 5); y efectivamente, bajo estas condiciones, se consiguió una mejora en la diastereoselectividad de 25:75 a 10:90 (entradas 4 y 5), manteniéndose el buen nivel de reactividad y enantioselectividad.

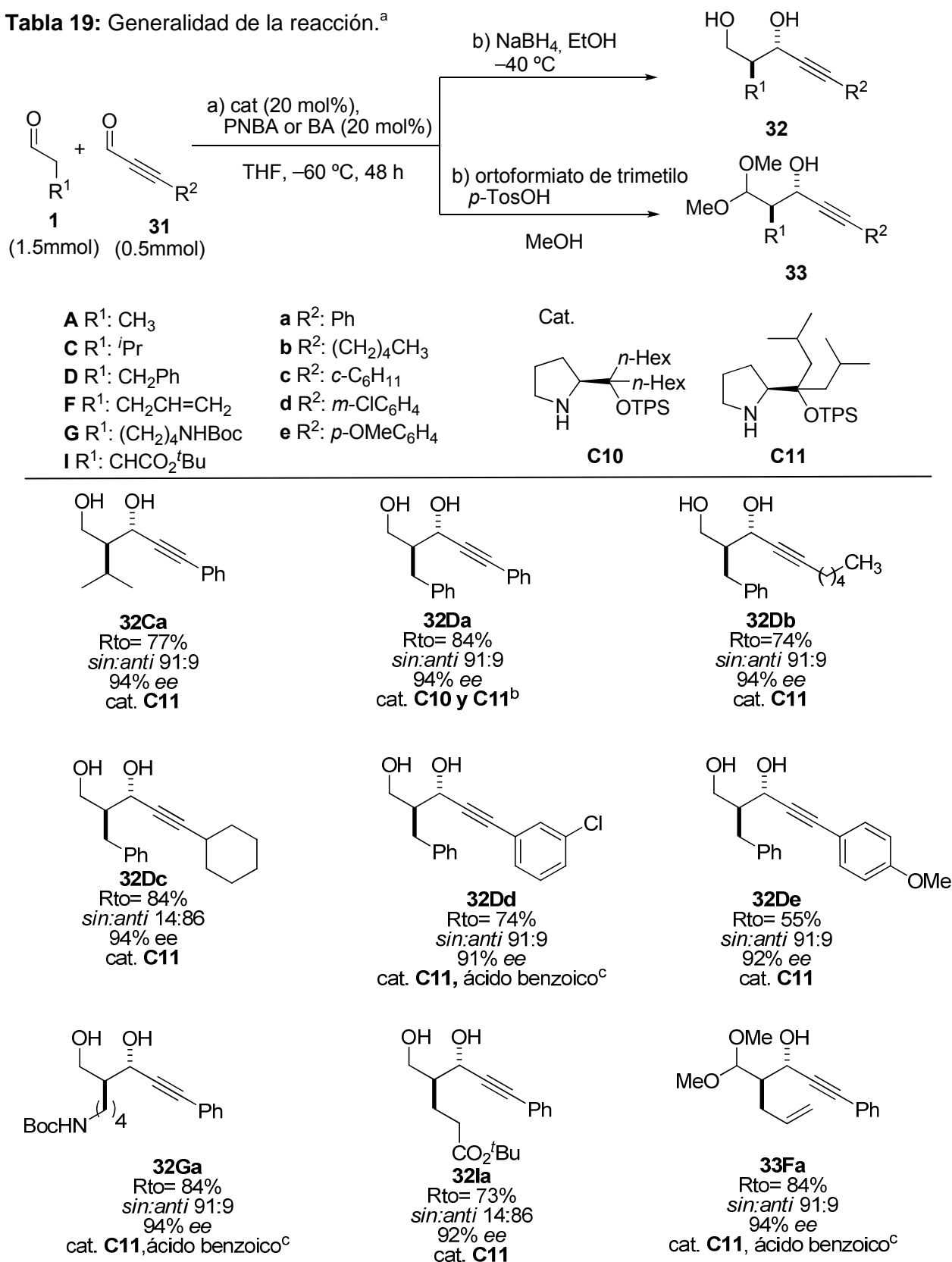
Finalmente la utilización del catalizador **C11** (Tabla 18, entrada 6) en presencia del ácido *p*-nitrobenzoico, proporcionó resultados similares al catalizador **C10**.

Estos resultados demuestran que el sistema catalítico diseñado para la reacción de Mannich con iminas propargílicas es aplicable a la reacción aldólica con aldehídos propargílicos. Así se eligió el catalizador **C11** para continuar el estudio ya que era más fácil de manipular debido a su naturaleza cristalina. Se seleccionó el ácido *p*-nitrobenzoico como ácido externo aunque el ácido benzoico proporciona resultados similares en algunos casos.

2.4.1.2. Alcance de la reacción

Una vez llevada a cabo la optimización de la reacción, se exploró el alcance de la misma utilizando diversos aldehídos enolizables y aldehídos propargílicos. Como condiciones establecidas se utilizaron 3 equivalentes de aldehído enolizable con respecto al aldehído propargílico, (disolución 0.25M en THF), el catalizador **C11** (20 mol%) y ácido *p*-nitrobenzoico (20 mol %). Finalmente los aductos se aislaron previa reducción *in situ* con NaBH₄ en EtOH y en algún caso en forma de acetal, por tratamiento *in situ* con ortoformiato de trimetilo y ácido *p*-toluensulfónico (Tabla 19).

Los resultados obtenidos muestran que el procedimiento es eficiente con aldehídos propargílicos portadores de grupos arilo y alquilo. En relación a la naturaleza del aldehído dador, aldehídos portadores tanto de cadenas alquílicas como de grupos funcionales tales como éster, alqueno y carbamato reaccionan satisfactoriamente para generar los aductos con excelente diastereo- y enantioselectividad.

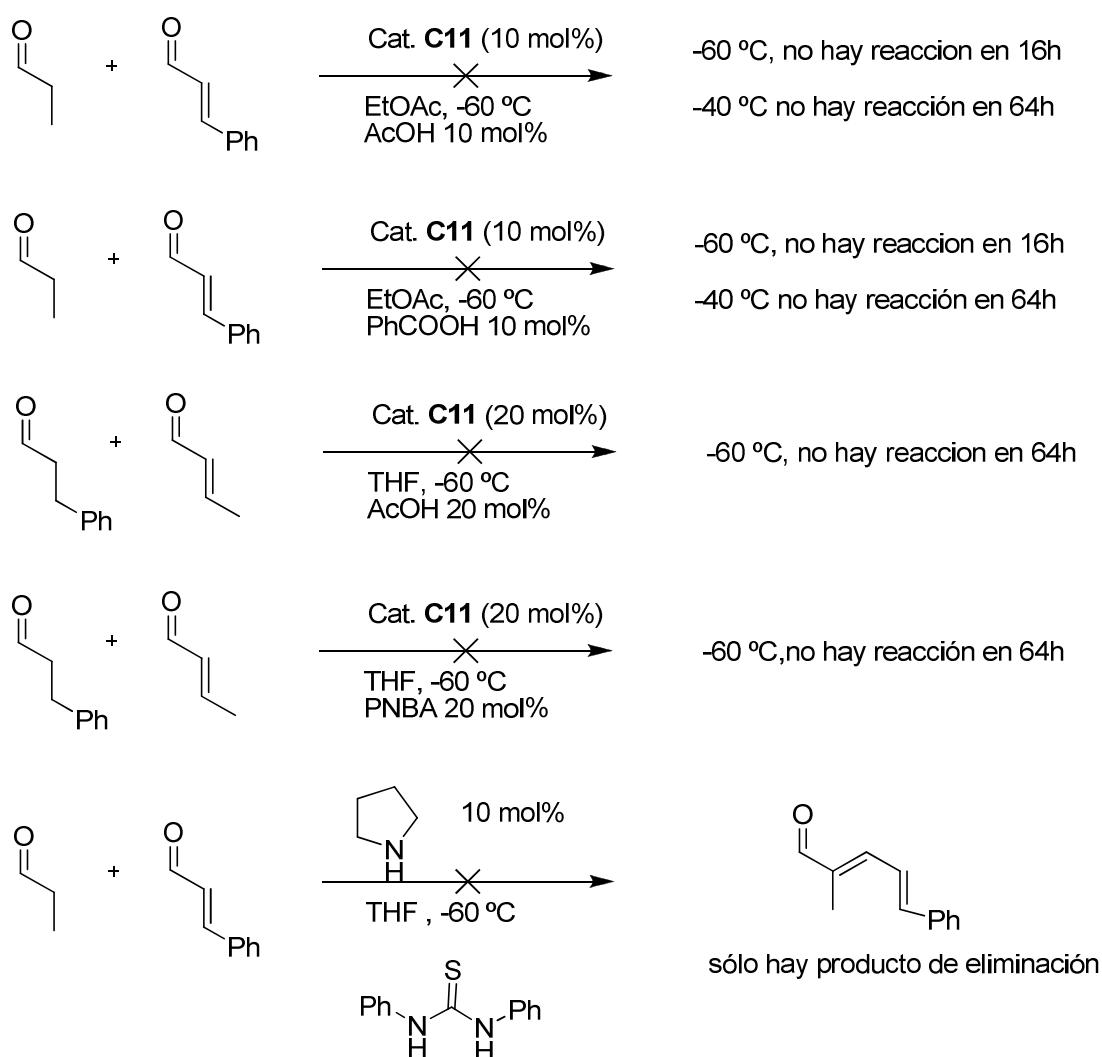
Tabla 19: Generalidad de la reacción.^a

^[a] La reacción se efectuó a escala de 0.5 mmoles con una relación aldehído saturado : aldehído propargílico de 3:1 en THF como disolvente con 20 mol% de **C10** ó **C11**, 20 mol% de ácido externo durante 16 h. El rendimiento mostrado corresponde a la mezcla de isómeros *sin:anti*. La relación diastereomérica se determinó mediante análisis de ¹H-RMN de 300 MHz y de HPLC. La enantioselectividad se determinó mediante análisis de HPLC. ^[b] La utilización de cualquiera de los dos catalizadores conduce al mismo resultado; se utiliza el **C11** por comodidad. ^[c] En algunos casos se demuestra que el ácido benzoico acelera la reacción sin cambiar las relaciones diastereo- y enantioméricas.

2.4.1.3. Reacción con aldehídos α,β -insaturados

Una vez determinadas las condiciones para la reacción aldólica con aldehídos propargílicos, nos planteamos investigar si la reactividad sería la misma con aldehídos α,β -insaturados.

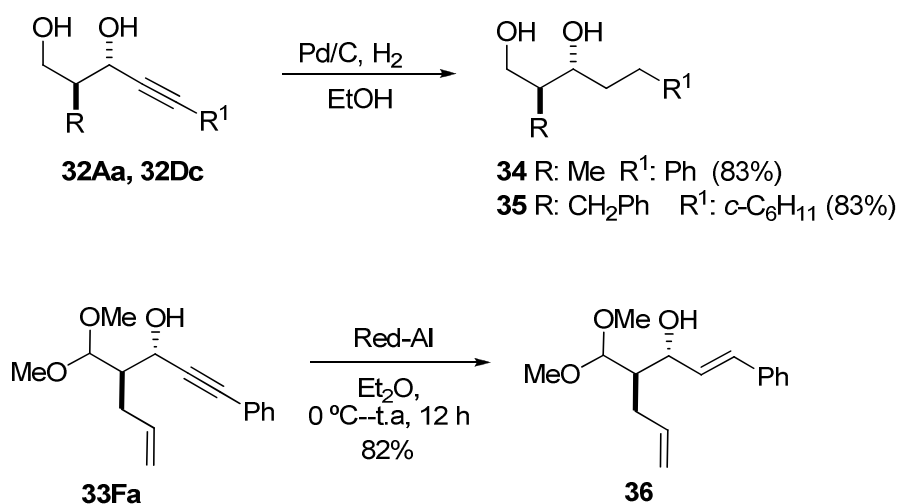
Sin embargo, bajo las mismas condiciones de reacción anteriores los aldehídos α,β -insaturados resultaron no ser lo suficientemente reactivos. El Esquema 55 recoge los ejemplos ensayados. Los aldehídos en todos los casos se recuperan inalterados (salvo en el último caso) y en ninguno de los casos se observó producto de homodimerización.



Esquema 55: Reacción aldólica con aldehídos α,β -insaturados.

2.4.1.4. Elaboración de los aldoles: Hidrogenaciones parciales y totales

Uno de los atractivos de estos aldoles, al igual que ocurría con los aductos de Mannich propargílicos, es la posibilidad de obtener productos que formalmente derivarían de reacciones aldólicas cruzadas entre dos aldehídos similares así como de reacciones aldólicas de aldehídos enolizables con aldehídos α,β -insaturados. Así la hidrogenación total de los aductos **32Aa**, y **32Dc** con H_2 en presencia de Pd/C dio lugar a los aductos **34** y **35** respectivamente, mientras que el tratamiento de **33Fa** con Red-Al condujo al aducto **36**, formalmente derivado de la reacción entre pentenal y cinamaldehído con muy buen rendimiento.



Esquema 56: Hidrogenaciones totales y parciales de los aductos.

Es importante remarcar que los productos **34** y **35** son aductos formalmente derivados de la reacción de propanal con hidrocinaldehído y del hidrocinaldehído con el 3-ciclohexilpropanal respectivamente, reacciones que como se ha mencionado anteriormente no son viables de forma directa.

2.4.1.5. Determinación de la configuración relativa y absoluta de los aductos

Configuración relativa

La asignación de la configuración relativa *sin/anti* fue primeramente establecida en base a las constantes de acoplamiento $J(H_2, H_3)$ y mediante experimentos NOESY. En general en el caso de los aldoles $^3J(H_2, H_3)$ (*anti*) \gg $^3J(H_2, H_3)$ (*sin*).¹⁹⁷ La Figura 52 muestra una zona ampliada del espectro de 1H -RMN de la mezcla *anti:sin* de los aldoles **32Aa**. En ella se aprecian dos dobletes correspondientes al protón H_3 , con distintas constantes de acoplamiento. El isómero mayoritario es el que exhibe la constante de acoplamiento $^3J(H_2, H_3)$ de mayor valor y por tanto a éste se le asignó la configuración relativa *anti*.

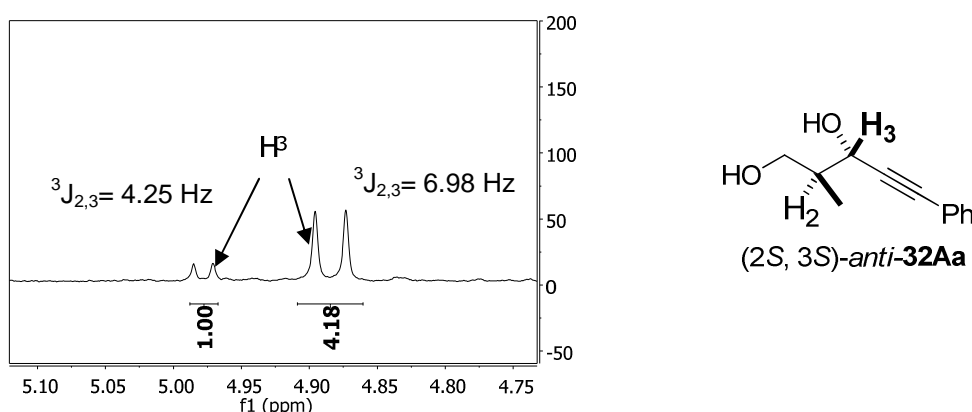


Figura 52: Zona ampliada del espectro de 1H -RMN correspondiente a una mezcla de los aductos *sin/anti* de **32Aa**.

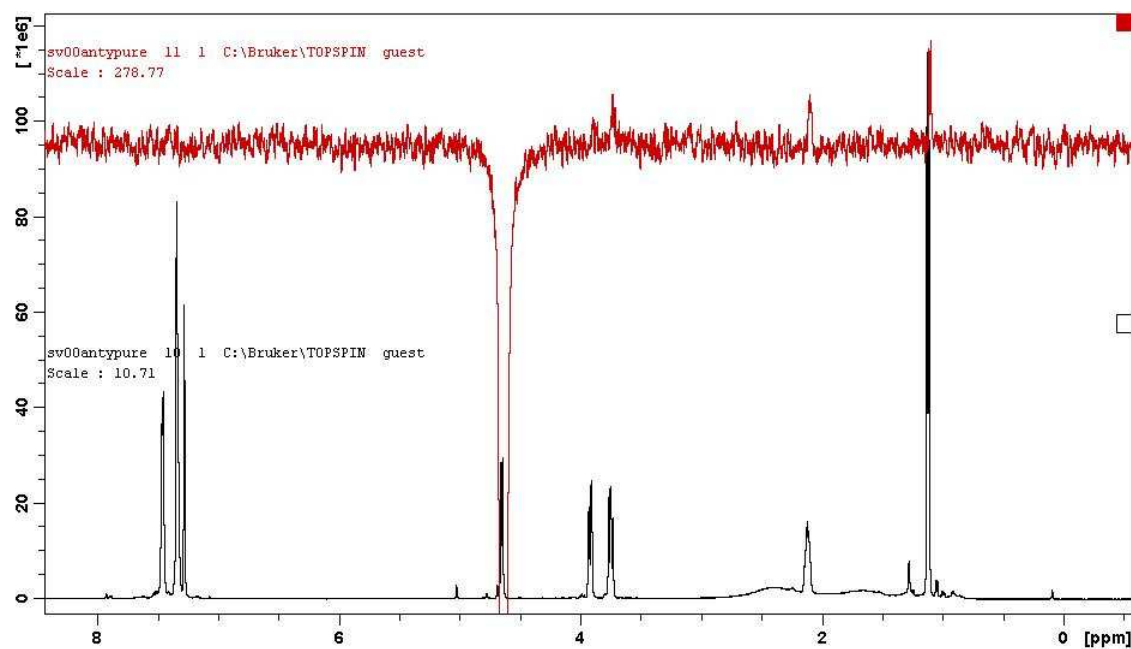
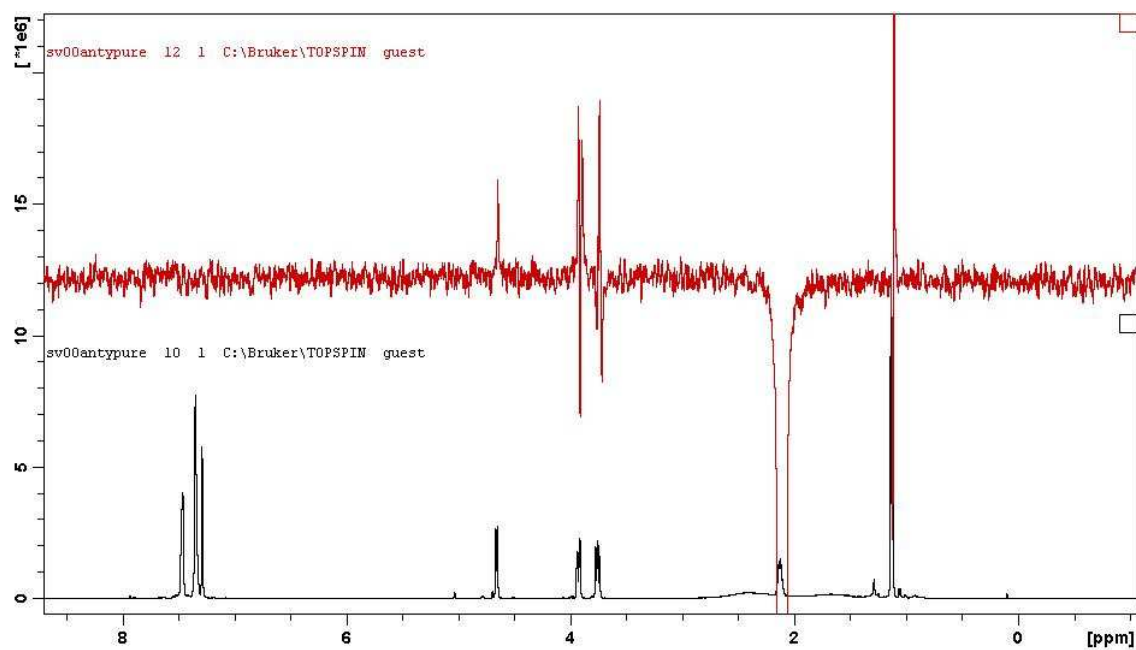
Por otro lado, se realizaron experimentos NOESY con el aducto *anti-32Aa* saturando tanto el protón H_2 como el H_3 . Si H_2 y H_3 estuviesen en configuración *anti* no se influenciarían entre sí en el espectro final. Si hubiese influencia entre sí el efecto se reflejaría como un cambio hacia valores negativos de las señales afectadas.

La Figura 53a muestra el espectro NOESY de **32Aa-anti** obtenido al saturar la señal correspondiente a H_3 . En él se puede apreciar que la señal correspondiente a H_2 permanece inalterada. Un resultado análogo se observa al saturar la señal correspondiente a H_2 (Figura 53b) ya que de nuevo el

¹⁹⁷ C. H. Heathcock, "The Aldol Addition Reaction" in "Asymmetric Synthesis"; J. D. Morrison, Ed.; Academic Press: New York, **1983**; Vol 3, Chapter 2, pp. 111-212.

doblete de H_3 permanece inalterado. Estos datos, nos permiten de nuevo suponer la configuración relativa *anti* del aducto analizado.

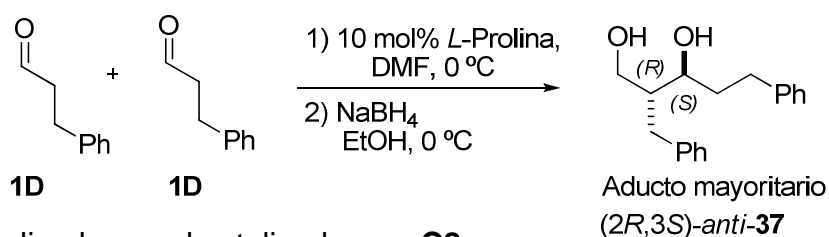
Los resultados obtenidos por los anteriores experimentos no son más que orientativos, ya que al ser un sistema no rígido, no podemos garantizar que certifiquen la configuración obtenida. De todas formas, estos resultados han sido posteriormente confirmados por otras técnicas tales como HPLC y análisis de Rayos X que se mostrarán a continuación.

a) Experimento NOESY saturando H₃ (isómero *anti*)b) Experimento NOESY saturando H₂ (isómero *anti*)Figura 53: Experimentos NOESY efectuados con el isómero **32Aa-*anti***.

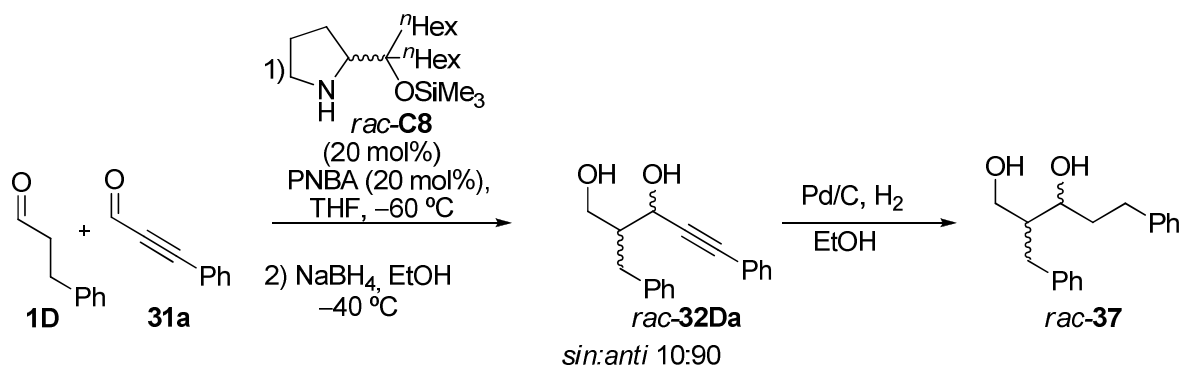
Configuración absoluta

La configuración absoluta se determinó mediante análisis de HPLC de los productos obtenidos en las reacciones que se describen a continuación. Para ello se prepararon los dioles *anti*-**37** y *sin*-**37** bajo las siguientes condiciones:

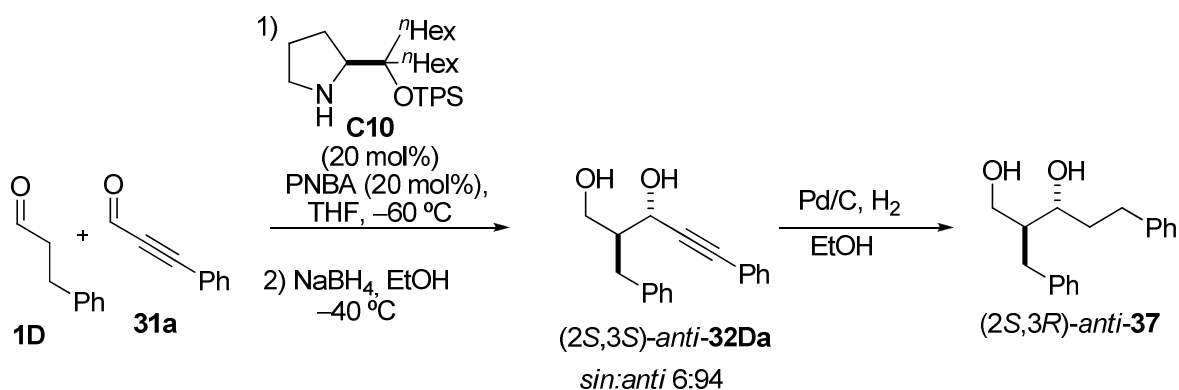
a) Reacción catalizada por la *L*-prolina.



b) Reacción catalizada por el catalizador *rac*-**C8**.

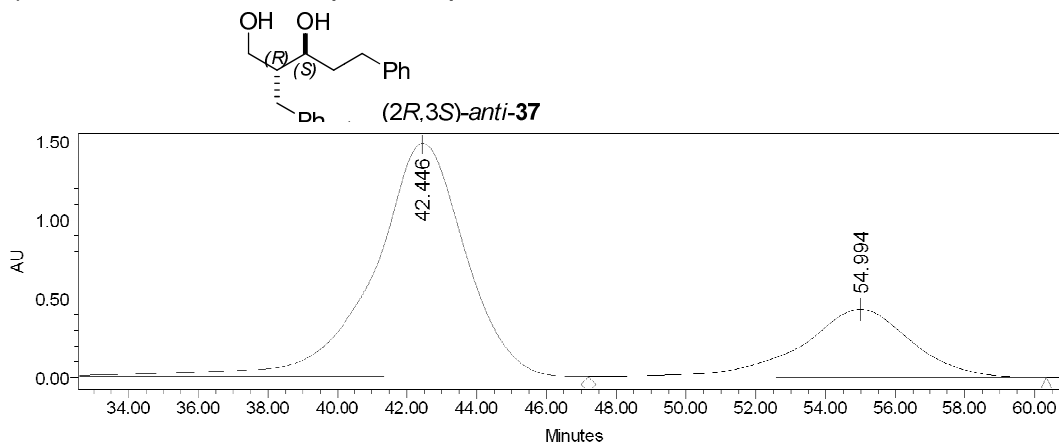


c) Reacción catalizada por **C10**.

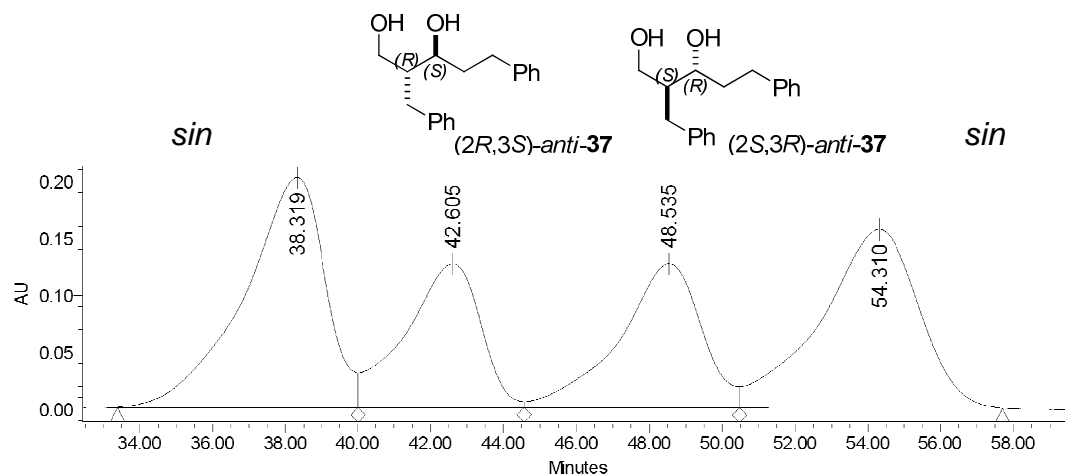


Esquema 57: Reacciones llevadas a cabo para la elucidación de la configuración absoluta del aducto **37**.

a) Reacción catalizada por la *L*-prolina:



b) Reacción catalizada por *rac*-**C8**:



c) Reacción catalizada por **C10**:

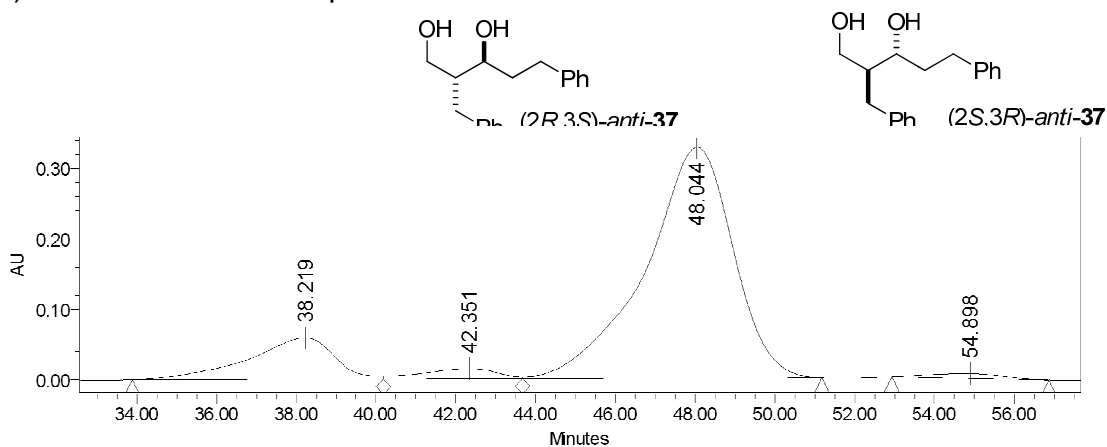


Figura 54: Cromatogramas de HPLC del aducto **37** obtenido con la *L*-prolina, el catalizador *rac*-**C8** y el **C10**

En un principio se realizó la reacción de dimerización aldólica del hidrocinaldehído de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía que utiliza la prolina como catalizador (Esquema 57a). Al aducto mayoritario resultante se le asignó la configuración (2*R*,3*S*)-*anti* y cuyo cromatograma de HPLC se muestra en la Figura 54a. La configuración de los aductos de este tipo obtenidos con la prolina como catalizador ya había sido previamente establecida.¹⁹⁸

La siguiente transformación consistió en la reacción racémica entre el hidrocinaldehído **1D** y el fenil propargil aldehído **31a** promovida por el catalizador racémico **C8** seguida de una hidrogenación para obtener los cuatro estereoisómeros de **37**¹⁹⁹ (Esquema 57b). Bajo estas condiciones se obtuvo una mezcla de aductos *sin:anti* 20:80, valores que se determinaron mediante análisis de ¹H-RMN del crudo de reacción. El cromatograma de HPLC quiral correspondiente a estos aductos se muestra en la Figura 54b.

La comparación de los cromatogramas a y b (Figura 54) nos permitió asignar las señales correspondientes a los cuatro estereoisómeros en el cromatograma b. Así se pudo deducir que las señales de 42.6 min y 48.5 min corresponden a los aductos *anti*, siendo la señal de 42.6 min la relativa al aducto (2*R*,3*S*)-*anti*-**37**, y por tanto la señal de 48.5 min. la correspondiente a su enantiómero (2*S*,3*R*)-*anti*-**37**. Las señales de 39.3 y 54.3 min. por su parte, corresponden a los isómeros *sin*.

Finalmente se efectuó la misma reacción utilizando las condiciones de reacción previamente optimizadas por nosotros para la reacción aldólica con aldehídos propargílicos. Para ello se hizo reaccionar **1D** con **31a** en presencia de **C10**, seguido de una hidrogenación total (Esquema 57c). La Figura 54c muestra el cromatograma de HPLC correspondiente.

¹⁹⁸ A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6798-6799.

¹⁹⁹ La diastereoselectividad que se muestra en el cromatograma de HPLC no coincide con la obtenida en estas condiciones de reacción, ya que la muestra utilizada era una fracción pura obtenida tras cromatografía *flash* en columna.

La comparación de este cromatograma (Figura 54c) con los dos anteriores (Figura 54a y b) permite deducir que el aducto mayoritario obtenido es el (2*R*,3*S*)-*anti*-**37**, y en consecuencia los aldoles obtenidos con el catalizador **C10** son de configuración (2*S*,3*S*)-*anti*-**32Da**. (Figura 55).

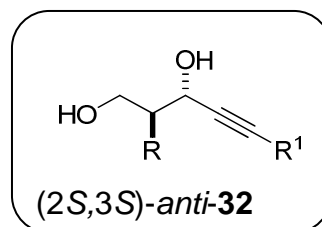
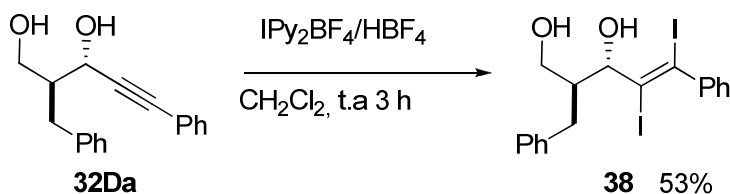


Figura 55: Configuración absoluta de los aldoles obtenidos con **C10**.

2.4.1.6. Determinación de la configuración absoluta y relativa del aducto **38** por análisis de Rayos-X

Además de los anteriores estudios, se efectuó un análisis de Rayos X del compuesto **38** obtenido a partir de **32Da** por tratamiento con IPy₂BF₄ bajo las condiciones descritas por Barluenga.²⁰⁰ Así se obtuvo el compuesto diyodado **38** que se cristalizó y sometió a análisis de rayos X.²⁰¹ La configuración absoluta de **38** fue inequívocamente establecida por análisis de rayos X y resultó ser (2*S*,3*S*).



Esquema 58: Preparación del compuesto diyodado **38**.

²⁰⁰ Adaptado de: J. Barluenga, M. A. Rodríguez, P. J. Campos; *J. Org Chem* **1990**, *55*, 3104-3106.

²⁰¹ Para más información ver la parte experimental.

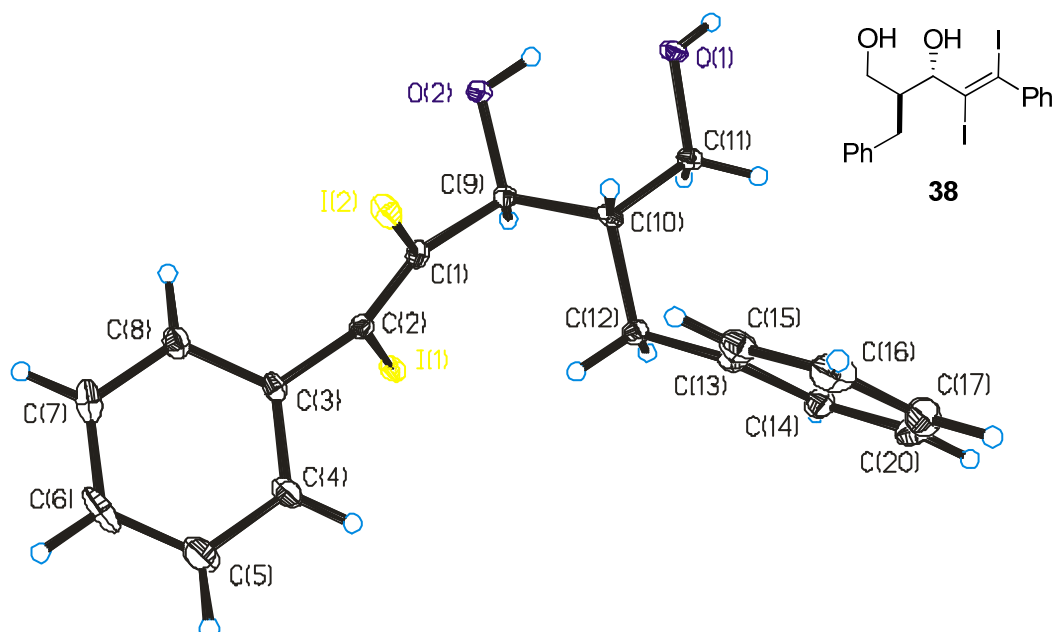
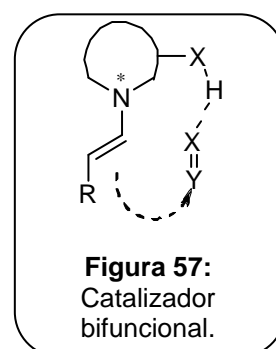


Figura 56: Diagrama ORTEP del compuesto **38**. Numeración arbitraria.

2.4.2. Conclusiones

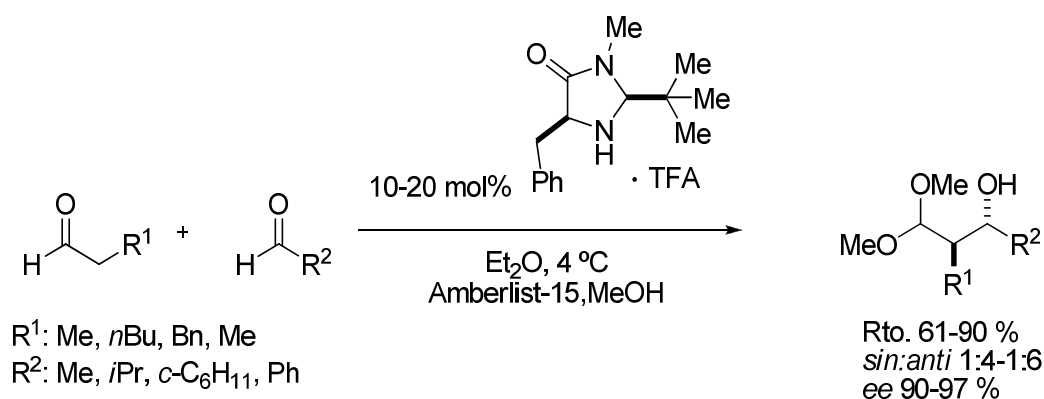
Estos resultados preliminares son altamente interesantes dadas algunas limitaciones que todavía presenta actualmente la reacción aldólica. Así aunque su versión catalítica asimétrica y directa ha sido muy estudiada a lo largo de los años,¹⁸⁹ quedan todavía aspectos no resueltos como es el caso de las reacciones aldólicas cruzadas con aldehídos saturados y/o α,β -insaturados como aceptores.

En lo que respecta a las pirrolidinas utilizadas hasta la fecha para esta transformación todas ellas son catalizadores bifuncionales, que combinaban un grupo amino para la formación de la enamina con un dador de hidrógeno en otra posición de la molécula para activar al electrófilo (el aldehído aceptor).²⁰²



²⁰² Para reacciones aldólicas cruzadas catalizadas por la prolina, ver: a) S. Hajra, A. K. Giri, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3935-3937. b) J. Casas, M. Engqvist, I. Ibrahim, B. Kaynak, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1343-1345. c) A. Córdova, I. Ibrahim, J. Casas, H. Sundén, M. Engqvist, E. Reyes, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 4772-4784. d) R. Thayumanavan, F. Tanaka, C. F. BarbasIII, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3541-3544. e) R. I. Storer, D. W. C. MacMillan, *Tetrahedron* **2004**, 60, 7705-7714. Para reacciones intramoleculares, ver: f) S. M. Sarkar, Y. Taira, A. Nakano, K. Takahashi, J. Ishihara, S. Hatakeyama, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 923-927. Para reacciones catalizadas por bispirrolidina/ CF_3COOH , ver: g) N. Mase, F. Tanaka, C. F. Barbas

El único ejemplo existente hasta la elaboración de la presente Tesis Doctoral de la reacción aldólica vía enamina catalizada por un catalizador monofuncional se presentó en el año 2004 por el grupo de MacMillan²⁰³ y consiste en la utilización de imidazolidinonas para la reacción de aldehídos tanto aromáticos como alifáticos no enolizables (Esquema 59).

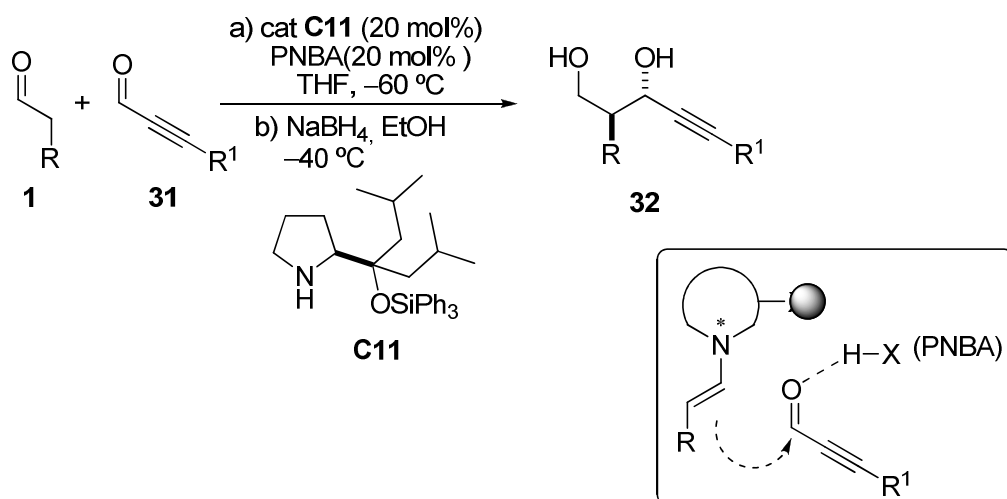


Esquema 59: Reacción aldólica catalizada por un catalizador monofuncional. **MacMillan, 2004.**

Estos resultados preliminares demuestran que la catálisis sinérgica que consiste en el uso de una pirrolidina monofuncional en combinación con un ácido de Brønsted aquiral, en lugar de la catálisis bifuncional, habitualmente utilizada en la reacción aldólica, conduce a muy buenos resultados químicos y estereoquímicos. Conviene señalar que el uso de un ácido de Brønsted en una reacción aldólica promovida por un catalizador bifuncional ya había sido documentado con anterioridad por el grupo de Nájera,^{202p} si bien los autores no proponen su papel en la reacción.

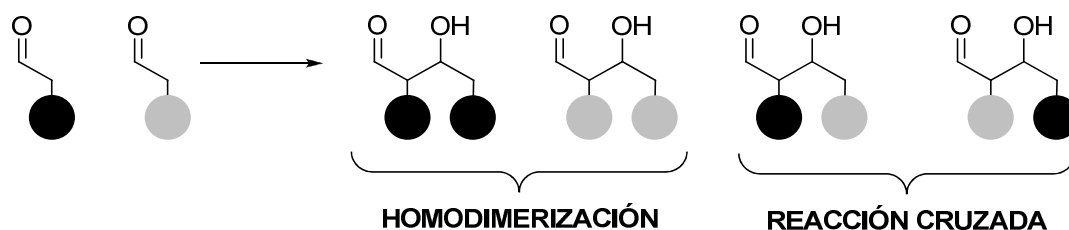
III, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2420-2423. Para reacciones catalizadas por α,α -diarilprolinol, ver: h) Y. Hayashi, Y. Yosui, M. Kojima, T. Kawamura, H. Ishikawa, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4570-4572. i) Y. Hayashi, Y. Yasui, T. Kawamura, M. Kojima, H. Ishikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 52, 923-927. j) T. Urushina, Y. Yasui, H. Ishikawa, Y. Hayashi, *Org. Lett.* **2010**, 12, 2966-2969. k) Y. Hayashi, T. Itoh, S. Aratake, H. Ishikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2082-2084. l) Y. Hayashi, S. Aratake, T. Okano, J. Takuhashi, T. Sumiya, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5527-5529. Para reacciones con prolinamidas, ver: m) R. Guillena, M. C. Hita, C. Nájera, S. F. Vázquez, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5933-5943. n) Y. Xiong, F. Wang, S. Dong, X. Liu, X. Feng, *Synlett* **2008**, 73-76. o) S. Aratake, T. Itoh, T. Okano, T. Usui, M. Shoji, Y. Hayashi, *Chem. Commun.* **2007**, 2524-2526.

²⁰³ I. K. Mangion, A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6722-6727.



Esquema 60: Sistema catalítico sinérgico diseñado para la reacción aldólica de aldehídos con aldehídos propargílicos.

Por otra parte y como se acaba de explicar, una de las cuestiones aún sin resolver en la catálisis vía enamina consiste en el desarrollo de procedimientos eficientes para la reacción aldólica cruzada aldehído-aldehído. En esta transformación cualquiera de los aldehídos puede jugar el papel de nucleófilo o electrófilo, además de la posibilidad de la reacción homoaldólica en ambos casos. En consecuencia, pueden formarse hasta cuatro isómeros (Esquema 61) y el control de la quimio- y regioselectividad además de estereoselectividad es de vital importancia.



Esquema 61: Posibles aductos de la reacción aldólica cruzada de aldehídos alifáticos.

Para solventar este problema y controlar la quimioselectividad normalmente se han utilizado bien aldehídos estéricamente impedidos, que difícilmente forman enaminas, o bien aldehídos aromáticos que suprimen directamente dos de los cuatro posibles estereoisómeros (la homodimerización

del aldehído impedido o aromático y la posibilidad de que este aldehído tenga el rol de nucleófilo).²⁰⁴ En cambio para prevenir la homodimerización generalmente se utiliza la adición lenta del aldehído. De esta manera se impide o por lo menos se minimiza la formación de los dos productos de homodimerización para obtener el aducto de reacción cruzada que nos interesa.

En nuestro caso, la utilización de aldehídos propargílicos suprime dos de los posibles productos (la homodimerización del aldehído propargílico y el rol nucleófilo del mismo). Por otra parte, mediante las hidrogenaciones bien parciales o totales se consiguen aductos que formalmente provienen de la reacción aldólica cruzada de aldehídos saturados o α - β -insaturados.

Como conclusión podemos afirmar que se ha logrado llevar a cabo reacciones aldólicas organocatalíticas de aldehídos con aldehídos propargílicos mediante el desarrollo de un sistema catalítico sinérgico que evita la autocondensación y conduce a aldoles de configuración *anti* mayoritariamente (*sin:anti* > 1:7 y *ee* > 90%.)

Además los aductos resultantes, poseen dos centros estereogénicos contiguos y pueden contener diferentes grupos funcionales para posteriores manipulaciones sintéticas. Asimismo, se ha logrado obtener aductos que formalmente derivan de reacciones aldólicas cruzadas con aldehídos alifáticos y α , β -insaturados, reacciones que todavía no pueden llevarse a cabo de forma directa.

Estos resultados se enmarcan dentro de un proyecto más general del grupo de investigación sobre la reacción aldólica. Estudios más recientes revelan que la combinación del sistema catalítico descrito en esta Memoria y un

²⁰⁴ Para ejemplos de reacción aldólica cruzada de aldehídos con aldehídos aromáticos como dadores, ver: a) J. Li, N. Fu, X. Li, S. Luo, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4501-4507. b) L. Zu, H. Xie, H. Li, J. Wang, W. Wang, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1211-1214. c) W. Wang, Li, J. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5077-5079. d) S. Luo, J. Li, H. Xu, L. Zhang, J.-P. Cheng, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3675-3678. Para ejemplos de reacción aldólica cruzada de aldehídos con trifluoroacetaldehído, ver: e) F. Zhang, N. Su, Y. Gong, *Synlett* **2006**, 1703-1706. Para ejemplos de reacción aldólica cruzada de aldehídos con aldehídos no enolizables de diferente naturaleza como derivados del glioxalato, aromáticos, o con grupos fluorados, ver: f) T. Kano, Y. Yamaguchi, K. Maruoka, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6678-6687. g) Y. Xiong, F. Wang, S. Dong, X. Liu, X. Feng, *Synlett* **2008**, 73-76. h) T. Kano, Y. Yamaguchi, Y. Tanaka, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1738-1740. i) Y. Hayashi, S. Aratake, T. Itoh, T. Okano, T. Sumiya, M. Shoji, *Chem. Commun. (Cambridge)* **2007**, 957-959. j) N. Masse, Y. Nakai, N. Ohara, H. Yoda, K. Takabe, F. Tanaka, C. F. BarbasIII, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 734-735.

metal de transición en cantidades subestequimétricas mejoran considerablemente la estereoquímica de la reacción (*sin:anti* >1:19; >99% *ee*).

Capítulo 3

Conclusiones

3. Conclusiones

Se ha descrito un nuevo sistema catalítico sinérgico eficiente para la reacción de Mannich *anti*-selectiva que combina una pirrolidina quiral y un ácido de Brønsted externo.

La versatilidad del sistema hace posible la utilización de iminas de diferente naturaleza, como son las *N*-sulfonil iminas aromáticas e iminas inherentemente menos reactivas como las bases de Schiff derivadas de aldehídos tanto aromáticos como propargílicos logrando en todos los casos buenos rendimientos y excelentes diastereo- y enantioselectividades. En el caso de las iminas enolizables, la baja estabilidad del sustrato o su facilidad de isomerización imina/enamina hacen que por un lado la conversión hacia el aducto de Mannich deseado sea muy baja y por otro que la diastereoselectividad sea moderada en relación con las obtenidas a partir de iminas aromáticas.

Dentro de las bases de Schiff, se han empleado por primera vez iminas derivadas de aldehídos propargílicos en una reacción de Mannich directa, cuya característica es la gran versatilidad funcional de los aductos resultantes. Esto ofrece nuevas oportunidades en la síntesis de compuestos nitrogenados ópticamente activos como (poli) heterociclos, dihidroquinolinas, tetrahidroquinolinas y nuevos espiro-compuestos. Por otra parte la metodología permite obtener tras hidrogenación aductos formalmente derivados de reacciones de Mannich con iminas alifáticas, proporcionando, de este modo, una solución rápida, aunque indirecta, al problema que presentan las iminas enolizables en dicha reacción.

A su vez, resultados preliminares demuestran que el sistema catalítico sinérgico descrito para la reacción con las bases de Schiff es también eficiente en la reacción aldólica *anti*-selectiva de aldehídos enolizables con aldehídos propargílicos, obteniéndose así aductos con muy buenos resultados químicos y estereoquímicos. Al igual que en la reacción de Mannich con iminas propargílicas, los productos resultantes presentan una gran versatilidad funcional. Asimismo, se ha logrado obtener aductos que formalmente derivan de reacciones aldólicas cruzadas con aldehídos alifáticos y α,β -insaturados,

reacciones que todavía no pueden llevarse a cabo de forma directa. Un aspecto importante de este estudio es que ha sentado las bases para el desarrollo de un nuevo sistema catalítico que consiste en la combinación de una pirrolidina quiral, un ácido de Brønsted aquiral y un metal de transición. Este sistema conduce a resultados netamente superiores en cuanto a diastereo- y enantioselectividad.

Capítulo 4

Desarrollo experimental

4. Desarrollo experimental

4.1. Materiales y métodos

4.1.1. Reactivos

Los reactivos químicos de partida ordinarios se adquirieron de las casas comerciales habituales (Aldrich, Acros, Merck, Sigma, Fluka, Alfa Aesar, TCI etc.) y se utilizaron sin purificación previa salvo cuando se especifique lo contrario. Los reactivos se almacenaron según las especificaciones de la casa comercial. Los catalizadores una vez preparados se conservaron a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo atmósfera de N_2 o Ar. Los aldehídos propanal, butanal, (*E*)-pentenal, valeraldehído (pentenal), hexanal, heptanal, isovaleraldehído, hidrocinamaldehído se destilaron previamente a su uso y se almacenaron a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo atmósfera de N_2 o Ar.

4.1.2. Disolventes

Los disolventes anhidros empleados en las reacciones se trataron y manipularon mediante las técnicas habituales.²⁰⁵ Las destilaciones se llevaron a cabo mediante montajes de destilación ordinarios o 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 (DCM) y el acetronitrilo (CH_3CN) se destilaron sobre CaH_2 para su secado. El tetrahidrofurano (THF) y el éter etílico (Et_2O) se compraron a la casa comercial *Scharlau* (pureza para HPLC) y se pasaron, previo uso, 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 resto de disolventes (EtOH, MeOH, hexano, AcOEt,..) se adquirieron con calidad industrial y se emplearon directamente sin previo secado. La eliminación de los disolventes se llevó a cabo en rotavapores *Büchi R-110*, *R-200* y *R-210* a presión reducida de trompa de agua (este último con bomba de control de vacío *V-700*). Para la

²⁰⁵ D. D. Perrin, W. L. F. Armarego *Purification of Laboratory Chemicals* 3 Ed, Oxford Pergamon Press, 1988.

completa eliminación de los disolventes, los crudos de los productos se sometieron a bombas de vacío (0,5 mmHg aprox.).

El secado de las fases orgánicas tras lavados acuosos se llevó a cabo por tratamiento con MgSO_4 y filtración.

4.1.3. Condiciones de reacción

Las reacciones asimétricas, en general, se llevaron a cabo a escalas de entre 0.5 y 1 mmol, y para ello se emplearon viales de fondo redondo (12 ml) con un agitador magnético cerrados por un tapón sin necesidad de previo secado o atmósferas de gas inerte.

Las reacciones que requieren condiciones anhidras se llevaron a cabo en matraces/viales previamente secados con ayuda de un soplete y bajo atmósfera de N_2 o Ar.

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 necesitaron baja temperatura se efectuaron empleando baños termostatzados de $i\text{PrOH}$ en aparatos refrigeradores *Huber T100 E*.

4.1.4. Cromatografía

El seguimiento de las reacciones se efectuó tanto mediante análisis de ^1H -RMN (200 y 300 MHz, CDCl_3) de alícuotas de reacción (previo tratamiento o no según el caso) como mediante análisis por cromatografía en capa fina utilizando gel de sílice soportada sobre placas de aluminio (TLC) (*Merck, Kiesegel 60 F-254*). El revelado se realizó con luz ultravioleta ($\lambda=254$ nm, 210 nm) y por calefacción en contacto con las siguientes disoluciones reveladoras: solución 1 (general) preparada a partir de agua (470 mL), ácido fosfomolibdico ($\text{H}_3[\text{P}(\text{Mo}_3\text{O}_{10})_4]$, 2.5 g), nitrato de cerio y amonio ($(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$, 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, DCM, MeOH, etc.) en proporciones adecuadas como fase móvil.

En casos puntuales se hizo uso de la sílica básica como fase estacionaria, que se preparó a partir del gel de sílice, *Merck* (*Rocc*, 0.040-0.063 mm de partícula con 60 Å de poro, 230-400 *mesh*, mediante agitación mecánica de gel de sílice ácida comercial con una disolución saturada de bicarbonato sódico (300 mL de disolución por 100 g de gel de sílice) y posterior filtrado y evaporación del agua residual en un horno a 80°C durante 72 h.

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 la mayoría de los casos la relación diastereomérica también se determinó mediante análisis de ^1H -RMN en los crudos de reacción. 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, AY-H, OD-H y OD de 25 cm de longitud. Para la fase móvil se usaron disolventes (hexano, $^i\text{PrOH}$, EtOH) de pureza válida para HPLC. Las muestras se prepararon disolviendo 2.0 mg de compuesto en 2 mL de $^i\text{PrOH}$ y se filtraron previamente a la inyección con filtros de membrana ETFE de 0.20 μm de poro.

4.1.5. 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 $\delta = 77,0$ 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 (tripleto), q (cuadruplete),

dd (doble doblete), dt (doble triplete), dq (doble cuadruplete), td (triple doblete), tt (triple triplete), ddd (doble doble doblete) y bs (señal ancha).

El proceso y editado de los espectros registrados se realizó mediante el programa *MestReNova* 5.1.0.

4.1.6. Espectrometría de Masas 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.

4.1.7. 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 o por la unidad general de análisis SGIker de la U.P.V.-E.H.U. a partir de monocristales de las muestras.

4.1.8. 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.

4.1.9. Determinaciones estereoquímicas

La determinación del exceso enantiomérico (ee) se realizó por análisis en Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC)²⁰⁶ utilizando como patrón la correspondiente muestra racémica. Todos los racémicos de esta Memoria se prepararon a través de la reacción correspondiente y utilizando como catalizador *rac-C8*. La determinación de la relación diastereomérica (*dr*) de los

²⁰⁶ Para más detalle sobre el equipo consultar el apartado 4.1.4 *Cromatografía*

crudos de reacción se realizó generalmente por integración de las señales de los diastereómeros presentes en los espectros de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) y en algunos casos también se determinaron en las alícuotas, por superposición de las señales en el crudo. En estos casos y en la mayoría de los demás se confirmó mediante análisis por HPLC. Las configuraciones relativa y absoluta se determinaron, según los casos, mediante correlación con cromatogramas de productos de configuración conocida, mediante medida de $[\alpha]$ y comparación con los datos de la bibliografía, mediante difracción de rayos X o mediante experimentos de 2D-RMN.

4.1.10. Estudios mediante métodos computacionales

Todos los cálculos se llevaron a cabo con el programa Gaussian 09²⁰⁷ utilizando el bifuncional B3LYP.²⁰⁸ 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)²⁰⁹ 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

²⁰⁷ 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**.

²⁰⁸ 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.

²⁰⁹ C. Gonzalez, H. B. Schlegel, *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 5523.

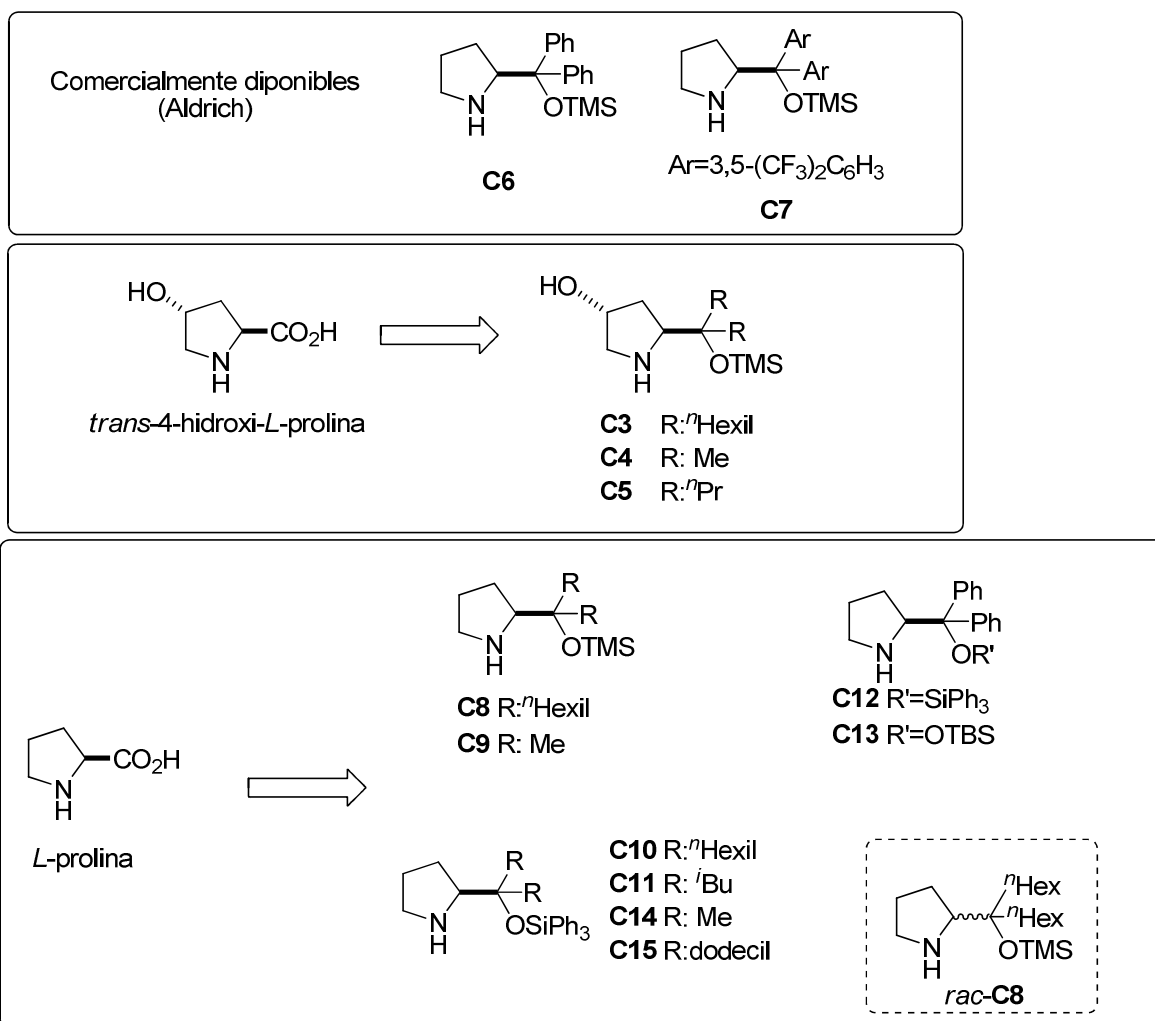
armónicas. Las energías de vibración en el punto cero (ZPVE) también se han calculado al mismo nivel de teoría. Las cargas atómicas y los valores de transferencia de carga se han calculado mediante análisis de NBO (*Natural Bond Orbital*).²¹⁰

4.2. Síntesis de catalizadores

Los catalizadores **C6** y **C7** se adquirieron de la casa comercial Aldrich. Los demás catalizadores se sintetizaron a partir de la *L*-prolina, *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina y ó *D*, *L*-prolina siguiendo los procedimientos descritos a continuación. Una vez sintetizados los catalizadores se conservaron en un vial a -30 °C y bajo atmósfera de nitrógeno. En los casos en los que con el tiempo se observó la formación de algún precipitado, el catalizador se disolvió en DCM y se trató con una disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con DCM (x2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida.

En la figura de siguiente se muestran los catalizadores empleados en esta Tesis Doctoral y a continuación el procedimiento seguido para la síntesis de cada uno de ellos.

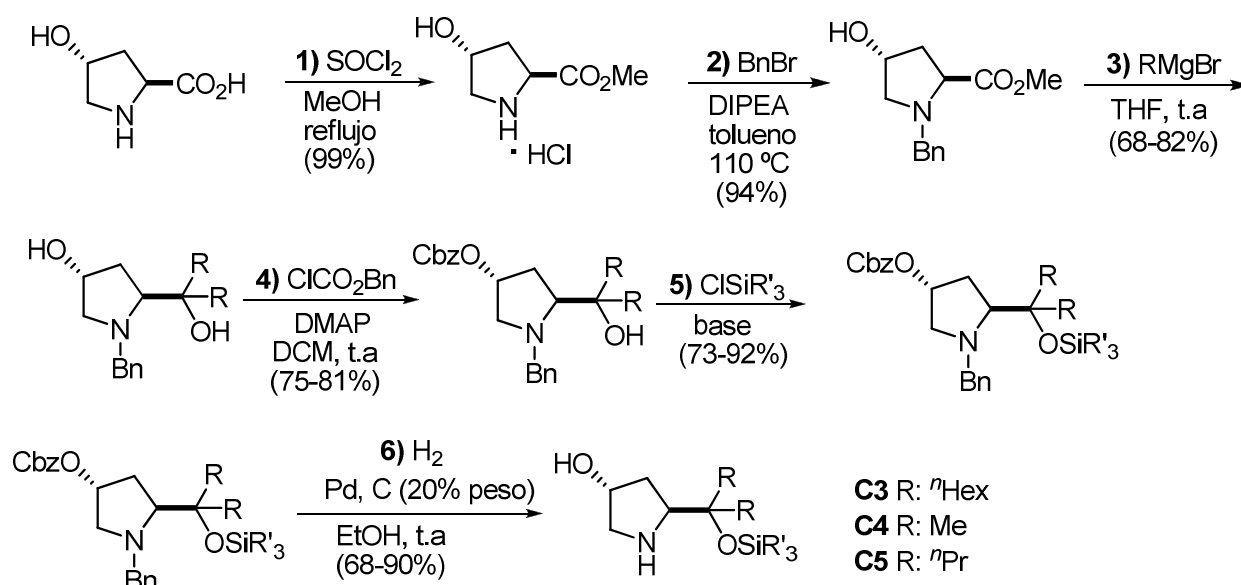
²¹⁰ a) A. E. Reed, R. B. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* **1985**, 83, 735-737. b) A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 899-926.



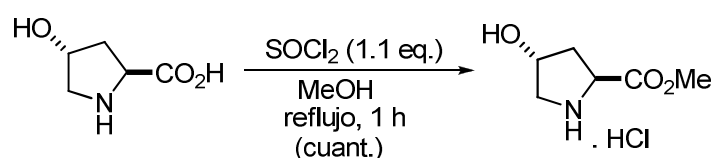
Los catalizadores utilizados pueden clasificarse en dos grupos, aquellos que contienen un grupo hidroxilo en la posición 4 del anillo pirrolidínico sintetizados a partir de la 4-hidroxi-*L*-Prolina, y los que carecen de él, sintetizados a partir de la *L*-Prolina.

4.2.1. Derivados de la 4-hidroxi-*L*-Prolina

Esquema general de síntesis:

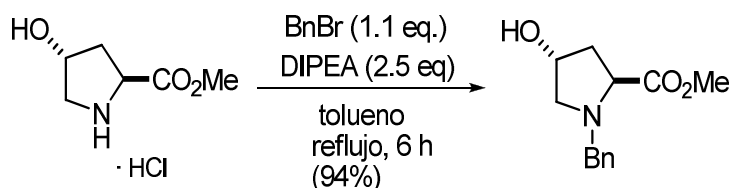


- 1) Preparación del hidrocloreto de (2*S*,4*R*)-metil-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato:²¹¹

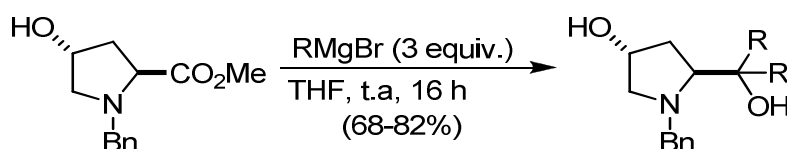


Se goteó cloruro de tionilo (4.0 mL, 55 mmol) durante 5 minutos sobre una suspensión de *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina (6.55 g, 50 mmol) en MeOH enfriada a 0 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a reflujo. Transcurrido este tiempo, el exceso de cloruro de tionilo y el MeOH se evaporaron a presión reducida obteniéndose un sólido blanco que se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación. Rto: 9.05 g (99%).

²¹¹ P. N. Confalone, E. H. Huie, S. S. Ko, G. H. Cole, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 482-487.

2) Bencilación:²¹²

Sobre una mezcla previamente enfriada a 0 °C del crudo de reacción obtenido en el paso anterior (9.05 g, ~50 mmol) y diisopropiletilamina (26.1 mL, 150 mmol) en tolueno (50 mL) se adicionó lentamente bromuro de bencilo (6.5 mL, 55 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a reflujo. Posteriormente se permitió que la temperatura de la mezcla alcanzara 0 °C, se vertió NaHCO₃ (sol. sat., 40 mL) y 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. Rto: 11.75 g (94%).

3) Reacción de Grignard:²¹³

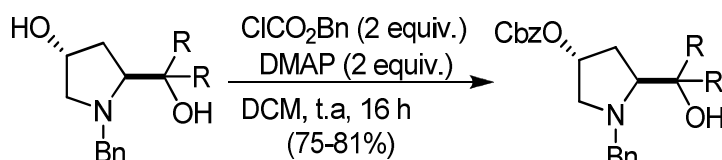
Sobre una disolución del producto de la reacción anterior sin previa purificación (4.81 g, ~20 mmol) en THF (40 mL) enfriada a 0 °C, se goteó una disolución del correspondiente bromuro de alquil o aril magnesio (3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción se enfrió la mezcla a 0 °C y se adicionó una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (30 mL). Tras unos minutos de agitación, el líquido sobrenadante se separó por decantación dejando un precipitado blanco que se extrajo con DCM (3 x 30 mL). La combinación de las fases orgánicas se lavó

²¹² Adaptado de: K. Funabashi, M. Jachmann, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5489-5492.

²¹³ Adaptado de: K. Soai, H. Hachida, N. Yokta, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* **1987**, 1909-1914.

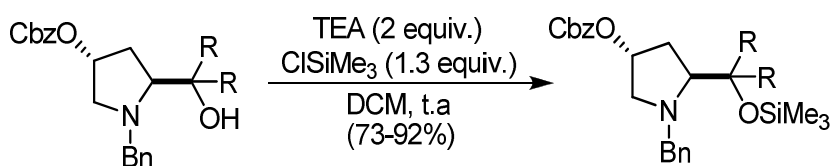
con una disolución acuosa saturada de NaCl (1 x 30 mL) y se secó sobre MgSO₄. Tras la evaporación del disolvente a presión reducida se obtuvo el correspondiente producto que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación previa.

4) Protección del grupo hidroxilo de la posición 4 del anillo pirrolidínico:



Sobre una disolución del aducto proveniente de la reacción de Grignard (10 mmol) y DMAP (2.44 g, 20 mmol) en DCM (15 mL) enfriada a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno se adicionó cloroformiato de bencilo (2.85 mL, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se vertió agua (15 mL) a la mezcla, se extrajo con DCM (3 x 15 mL) y la combinación de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (40 mL). El disolvente orgánico se secó sobre MgSO₄ y se evaporó bajo presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía de columna *flash* eluyendo con mezclas de hexano:AcOEt.

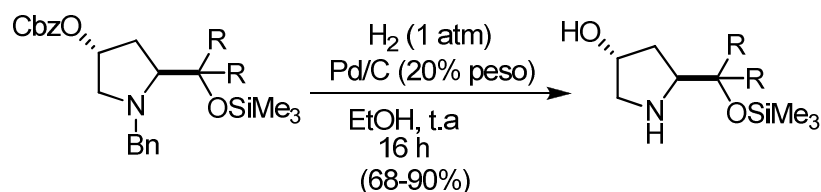
5) Sililación del grupo hidroxilo:



Sobre una disolución del aducto procedente del paso anterior (10 mmol) y trietilamina (2.8 mL, 20 mmol) en DCM anhidro (20 mL) a 0 °C se adicionó trimetilclorosilano (2.4 mL, 13 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez finalizada la reacción (seguimiento por TLC) se vertió agua (30 mL) sobre la mezcla y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con una

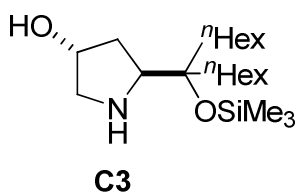
disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (30 mL), la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna *flash* eluyendo con mezclas de hexano:AcOEt.

6) Desprotección de los grupos amino e hidroxilo:



El producto crudo resultante de la reacción anterior se disolvió en EtOH (1 mL/mmol) y se le adicionó Pd (10% en peso sobre carbono activado), 20% en peso. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró sobre un lecho de celita de 2 cm, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna *flash* eluyendo con mezclas de DCM:MeOH.

C3: (2S, 4R)-2-((7-Trimetilsililoxi)tridecan-7-il)pirrolidin-4-ol²¹⁴



El catalizador **C3** se preparó a partir de la *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina (20 mmol) siguiendo el procedimiento general y utilizando bromuro de hexilmagnesio (solución 2.0 M en éter dietílico, 30 mL, 60 mmol). El rendimiento total tras las seis etapas fue de 36%. Aceite amarillo.

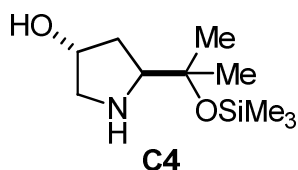
$[\alpha]_D^{25} = -8.5$ ($c = 1.6$, DCM).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl_3), δ : 4.42-4.32 (m, 1H), 3.29-3.13 (m, 2H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.21 (bs, 1H), 1.75-1.17 (m, 22H), 0.93-0.82 (m, 6H), 0.09 (s, 9H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 79.8, 72.9, 63.6, 55.7, 37.8, 37.7, 36.6, 31.9, 31.8, 30.0, 24.2, 23.9, 22.6, 14.0, 3.0.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{44}\text{NO}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 358.3141; encontrada: 358.3125.

²¹⁴ C. Palomo, A. Landa, A. Mielgo, A. Puente, M. Oyarbide, S. Vera, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 8431-8435.

C4: (2S, 4R)-2-((2-Trimetilsililoxi) propan-2-il)pirrolidin-4-ol

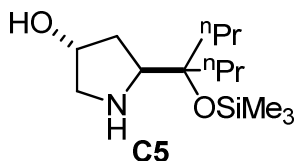
El catalizador **C4** se preparó a partir de la *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina (20 mmol) siguiendo el procedimiento general y utilizando bromuro de metilmagnesio (solución 3.0 M en éter dietílico, 20 mL, 60 mmol). El rendimiento total tras las seis etapas fue de 60%. Aceite amarillo.

$[\alpha]_D^{25} = -3.3$ ($c = 1$, DCM).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 4.44-4.35 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 2H), 2.86 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.34 (bs, 1H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.11 (s, 9H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz), δ : 74.5, 72.6, 67.0, 55.6, 36.7, 28.1, 27.5, 2.4.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 218,1498; encontrada: 218,1500.

C5: (2S, 4R)-((4-Trimetilsililoxi) heptan-4-il) pirrolidin-4-ol

El catalizador **C5** se preparó a partir de la *trans*-4-hidroxi-*L*-prolina (20 mmol) siguiendo el procedimiento general y utilizando bromuro de propilmagnesio previamente preparado siguiendo el procedimiento descrito por Feringa ($^n\text{PrBr}$, Mg (virutas), THF, 45 °C, 1 h).²¹⁵ El rendimiento total tras las tres últimas etapas fue de 52%. Aceite amarillo.

$[\alpha]_D^{25} = -12.5$ ($c = 1$, DCM).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 4.42-4.33 (m, 1H), 3.29 (dd, $J = 6.5, 9.8$ Hz, 1H), 3.20 (dd, $J = 5.0, 12.1$ Hz, 1H), 2.77 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.71-1.19 (m, 11H), 0.89-0.79 (m, 6H), 0.07 (s, 9H).

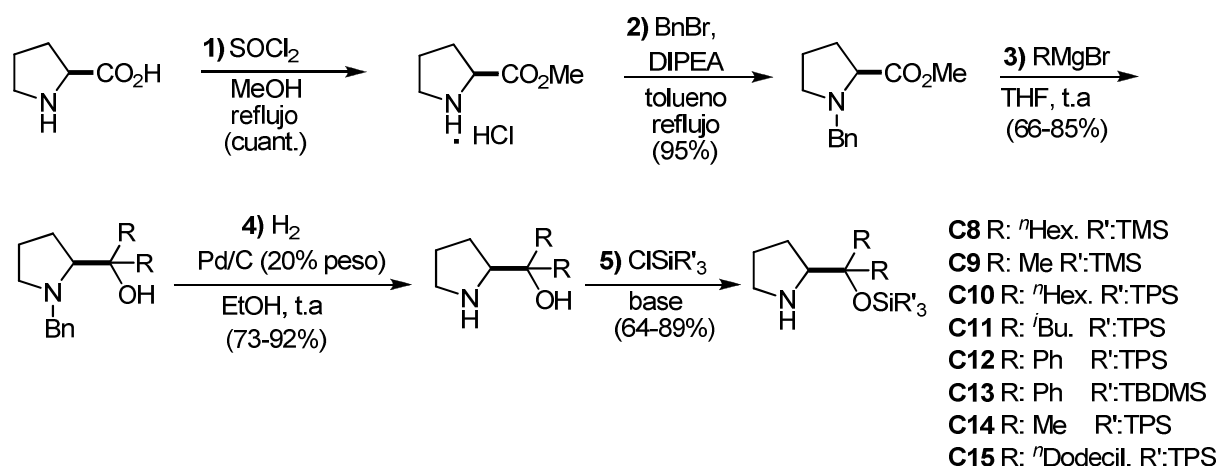
$^{13}\text{C-RMN}$, (125 MHz), δ : 79.6, 72.5, 63.6, 55.5, 40.3, 40.1, 36.5, 17.5, 17.3, 14.7, 14.6, 2.8.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{32}\text{NO}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): 274.2202; encontrada: 274.2209.

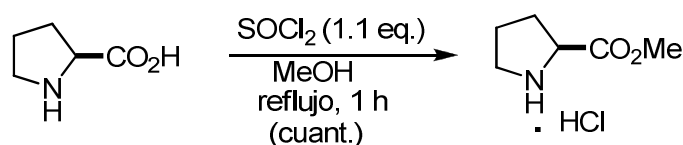
²¹⁵ R. P. Summeren, S. J. W. Reijmer, B. L. Feringa, A. J. Minnaard, *Chem. Commun.* **2005**, 1387-1389

4.2.2. Derivados de la -L-Prolina

Esquema general de síntesis:

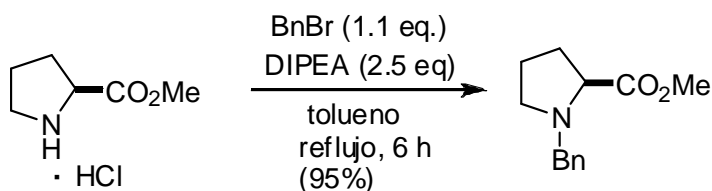


1) Preparación del hidrocloreto de (S)-metilpirrolidina-2-carboxilato:²¹⁶



Se goteó cloruro de tionilo (4.0 mL, 55 mmol) durante 5 minutos sobre una suspensión de L-prolina (5.76 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 evaporaron a presión reducida obteniéndose un aceite amarillento que se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación. Rdto: 8.28 g (99%).

2) Bencilación:²¹⁷



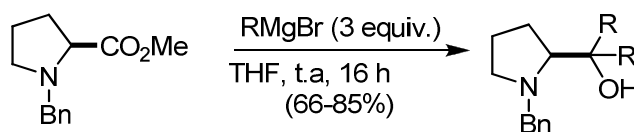
²¹⁶ P. N. Confalone, E. H. Huie, S. S. Ko, G. H. Cole, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 482-487.

²¹⁷ Adaptado de: K. Funabashi, M. Jachmann, M. Kanai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5489-5492.

Sobre una mezcla previamente enfriada a 0 °C del crudo de reacción obtenido en el paso anterior (8.28 g, ~50 mmol) y diisopropiletilamina (26.1 mL, 150 mmol) en tolueno (50 mL) se adicionó lentamente bromuro de bencilo (6.5 mL, 55 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a reflujo. Posteriormente se subió la temperatura de la mezcla a 0 °C, se vertió NaHCO₃ (sol. sat., 40 mL) y 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 (S)-metil-1-bencilpirrolidina-2-carboxilato obtenido se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación. Rdto: 10.30 g (95%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.34, (m, 5H), 5.15 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.86-3.40 (m, 5H), 2.30 -1.80 (m, 4H).

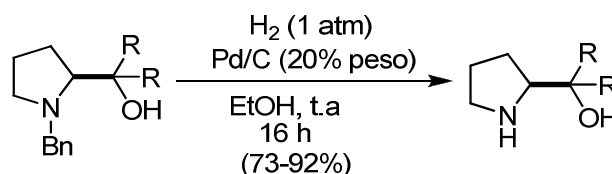
3) Reacción de Grignard:²¹⁸



Sobre una disolución del producto de la reacción anterior sin previa purificación (4.38 g, ~20 mmol) en THF (40 mL) enfriada a 0 °C, se goteó una disolución del correspondiente bromuro de alquil o aril magnesio (3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción se enfrió la mezcla a 0 °C y se adicionó una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (30 mL). Tras unos minutos de agitación, el líquido sobrenadante se separó por decantación dejando un precipitado blanco que se extrajo con DCM (3 x 30 mL). La combinación de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl 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.

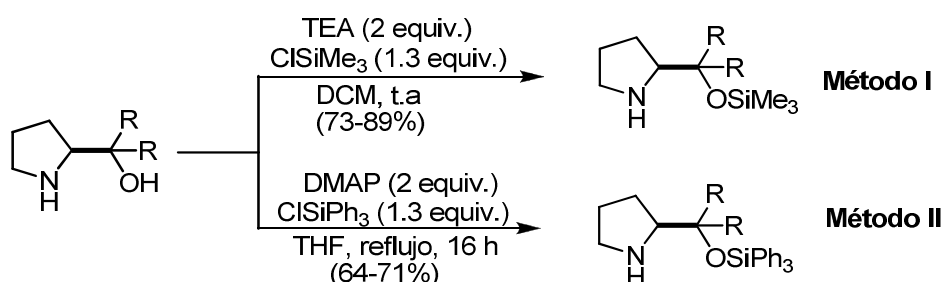
²¹⁸ Adaptado de: K. Soai, H. Hachida, N. Yokota, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans I* **1987**, 1909-1914.

4) Desprotección del grupo amino:



El producto crudo resultante de la reacción anterior se disolvió en EtOH (1 mL/mmol) y se le adicionó Pd (10% en peso sobre carbono activado) 20% en peso. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró sobre un lecho de celita de 2 cm, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna *flash* (DCM: MeOH 90:10).

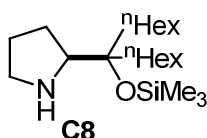
5) Sililación del grupo hidroxilo:

**Método I:**

Sobre una disolución de la pirrolidina desprotegida resultante del paso anterior (10 mmol) y trietilamina (2.8 mL, 20 mmol) en diclorometano (DCM) anhidro (20 mL) a 0 °C se adicionó trimetilclorosilano (2.4 mL, 13 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez finalizada la reacción (seguimiento por TLC) se vertió agua (30 mL) sobre la mezcla y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 mL), la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna *flash* eluyendo con mezclas de DCM:MeOH.

Método II:

Sobre una disolución de la pirrolidina desprotegida resultante del paso anterior (6 mmol) y DMAP (1.46 g, 12 mmol) en THF anhidro (6 mL) a 0 °C se adicionó una disolución de cloruro de trifenilsililo (3.11 g 10.5 mmol) en THF anhidro (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 horas. Transcurrido este tiempo se vertió agua (25 mL) a la mezcla, se extrajo con DCM (3 x 25 mL) y la combinación de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (40 mL). La fase orgánica resultante se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía de columna *flash*.

C8: (S)-2-((7-Trimetilsililo) tridecan-7-il)pirrolidina

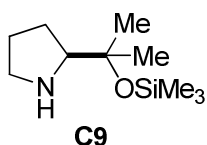
El catalizador **C8** se preparó a partir de la *L*-prolina (20 mmol) siguiendo el procedimiento general y utilizando bromuro de hexilmagnesio (solución 2.0 M en éter dietílico, 30 mL, 60 mmol) en la reacción de Grignard. La etapa de sililación se efectuó siguiendo el método I. El rendimiento total tras las cinco etapas fue de 59%. Aceite amarillo.

$[\alpha]_D^{25} = -15.6$ ($c = 1$, DCM).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), δ : 3.01-2.98 (m, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 2.72-2.70 (m, 1H), 1.72-1.42 (m, 8H), 1.36-1.16 (m, 16H), 0.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.11 (s, 9H).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃), δ : 79.8, 66.1, 47.2, 38.1, 37.9, 31.9, 31.8, 30.1, 30.0, 26.1, 24.1, 22.7, 22.6, 14.0, 3.0.

Masa exacta calculada para C₂₀H₄₄NOSi : 342.3192; encontrada: 342.3181.

C9: (S)-2-(2-(Trimetilsililo)propan-2-il)pirrolidina

El catalizador **C9** se preparó a partir de la *L*-prolina siguiendo el procedimiento general utilizando bromuro de metilmagnesio (solución 2.0 M en éter dietílico 30 mL 60 mmol)

en la reacción de Grignard. La etapa de sililación se efectuó siguiendo el método I. El rendimiento total tras las cinco etapas fue de 60%. Aceite amarillento.

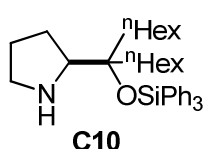
$[\alpha]_D^{25} = +10.4$ ($c = 1$, DCM).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 3.06 – 2.93 (m, 1H), 2.85 – 2.68 (m, 2H), 1.77 – 1.38 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.10 (s, 9H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3), δ : 74.8, 69.3, 47.2, 28.3, 27.5, 26.6, 26.1, 2.4.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{NOSi}$, 202.1500; encontrada 202.1504.

C10: (S)-2-((7-Trifenilsililoxi) tridecan-7-il)pirrolidina



El catalizador **C10** se preparó a partir de la *L*-prolina (20 mmol) siguiendo el procedimiento general y utilizando bromuro de hexilmagnesio (solución 2.0 M en éter dietílico, 30 mL, 60 mmol) en la reacción de Grignard. La etapa de

sililación se efectuó siguiendo el método II. El rendimiento total tras las cinco etapas fue de 62%. Aceite amarillo.

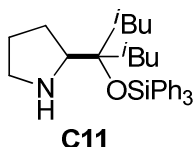
$[\alpha]_D^{25} = -2.5$ ($c = 1$, DCM).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 7.73-7.67 (m, 6H), 7.45-7.31 (m, 9H), 3.10-3.03 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.72-2.62 (m, 1H), 1.69-1.52 (m, 4H), 1.44-0.96, m, 20H), 0.82 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3), 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.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{35}\text{H}_{50}\text{NOSi}$: 528.3622; encontrada: 528.3688.

C11: (S)-2-(2,6-Dimetil-4-(trimetilsililoxi)hept-4-il)pirrolidina



El catalizador **C11** se preparó a partir de la *L*-prolina siguiendo el procedimiento general y utilizando $i\text{BuMgBr}$ (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 II. El rendimiento total tras las cinco etapas fue de 61% (5,76 g, 12,20 mmol). Sólido blanco. P.f. = 112-115 °C.

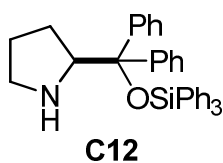
$[\alpha]_{25}^D = +20,3$ ($c = 1,00$ g/100 mL, DCM).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 7,74-7,67 (m, 6H), 7,45-7,33 (m, 9H), 3,24 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,74 (dt, $J_1 = 6,4$ Hz, $J_2 = 12,7$ Hz, 1H), 2,69-2,60 (m, 1H), 1,97-1,79 (m, 2H), 1,74 (dd, $J_1 = 5,6$ Hz, $J_2 = 14,4$ Hz, 2H), 1,59 (dd, $J_1 = 3,4$ Hz, $J_2 = 10,9$ Hz, 2H), 1,55-1,48 (m, 2H), 1,50 (bs, 1H), 1,33 (dd, $J_1 = 5,7$ Hz, $J_2 = 14,2$, 2H), 0,97 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J = 2,5$ Hz, 3H), 0,88 (d, $J = 2,5$ Hz, 3H), 0,70 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3), δ : 137,4, 135,8, 129,3, 127,5, 84,2, 65,7, 47,0, 44,8, 27,2, 26,3, 25,3, 25,1, 24,9, 23,8, 23,4.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{NOSi}$: 472,3035; encontrada: 472,3039.

C12: (S)-2-Difenil(trifenilsililoximetil)pirrolidina



El catalizador **C12** se preparó a partir del (S)- α,α -difenilprolinol (20 mmol). La etapa de sililación se efectuó siguiendo el método II. El rendimiento de la última etapa fue de 75%. Sólido blanco.

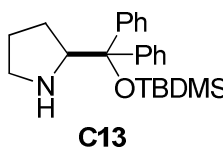
P.f.: 147-150 °C, $[\alpha]_D^{25} = -24,4$ ($c = 1$, DCM).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.47-7.41 (m, 8H), 7.39-7.22 (m, 11H), 7.20-7.08 (m, 6H), 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), 1.30 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3), δ : 146.3, 145.1, 136.3, 135.1, 129.3, 129.1, 127.8, 127.4, 127.0, 126.7, 85.0, 65.3, 46.9, 28.0, 25.0.

Anal. calcd. para $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{NOSi}$ (511.73): C, 82.15; H, 6.50; N, 2.74; encontrado: C, 82.38; H, 6.14; N, 2.61.

C13: (S)-2-((*tert*-Butildimetilsililoxi)difenilmetil)pirrolidina



La síntesis de **C13** se efectuó a partir del (S)-difenil(pirrolidin-2-il)metanol comercial, para lo cual sólo se precisó la etapa de sililación que se realizó siguiendo el método II y utilizando como reactivo el cloruro de dimetil-*tert*-butilsililo. El rendimiento de esta etapa fue de 70 %. Sólido blanco.

P. f: 163-163 °C,

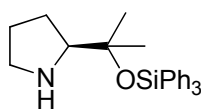
$[\alpha]_D^{25} = -18.4$ ($c=0.97$, DCM).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.72 – 7.45 (m, 2H), 7.47 – 7.23 (m, 8H), 4.07 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.87 (dt, $J=10.1, 7.0$ Hz, 1H), 2.74 (ddd, $J=10.1, 7.5, 5.5$ Hz, 1H), 1.70 – 1.48 (m, 3H), 1.33 – 1.19 (m, 1H), 1.00 (s, 9H), -0.17 (d, $J=2.9$ Hz, 3H), -0.39 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3), δ : 146.5, 145.2, 129.2, 128.3, 127.5, 127.2, 127.0, 126.9, 83.1, 65.6, 47.2, 27.8, 26.3, 25.0, 19.0, -2.7, -3.3.

Masa exacta calculada para, $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NOSi}$, 368.2365; encontrada 368.2371.

C14: (S)-2-Dimetil(trifenilsililoximetil)pirrolidina



C14

El catalizador **C14** se preparó a partir de la *L*-prolina siguiendo el procedimiento general utilizando bromuro de metil magnesio (30 mL, 60 mmol, 2.0 M en Et_2O) en la reacción de Grignard. La etapa de sililación se efectuó siguiendo el método II. El rendimiento total tras las cinco etapas fue de 58 % (4.5 g, 11.60 mmol).

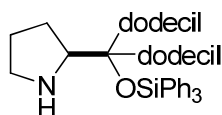
$[\alpha]_D^{25} = +14.4$ ($c=0.95$, DCM).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.67 (ddd, $J=10.1, 5.5, 1.7$ Hz, 5H), 7.46 – 7.31 (m, 8H), 3.09 – 2.97 (m, 2H), 2.85 (dt, $J=10.4, 6.9$ Hz, 2H), 1.81 – 1.69 (m, 4H), 1.23 (d, $J=18.8$ Hz, 6H)

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3), δ : 135.8, 135.0, 129.2, 127.2, 68.9, 46.7, 27.5, 27.0, 26.3, 25.5.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{NOSi}$ 388.2097; encontrada, 388.2085.

C15: (S)-2-(13-(trifenilsililoxi)pentacosan-13-il)pirrolidina



C15

El catalizador **C15** se preparó a partir de la *L*-prolina siguiendo el procedimiento general utilizando bromuro de dodecilmagnesio (60 mL, 60 mmol, 1.0 M en Et_2O) en la reacción de Grignard. La etapa de sililación se efectuó siguiendo el método II. El rendimiento total tras las cinco etapas fue de 52 %. Aceite amarillo.

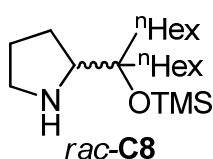
$[\alpha]_D^{25} = -9.0$ ($c=1$, DCM).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.65 (dt, $J = 10.0, 4.9$ Hz, 6H), 7.43 – 7.29 (m, 9H), 3.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.85 (dt, $J = 11.6, 6.0$ Hz, 1H), 2.69 (dt, $J = 10.7, 7.1$ Hz, 1H), 1.68 – 1.06 (m, 49H), 0.90 (t, $J = 6.7$ Hz, 6H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 137.0, 135.5, 129.4, 127.6, 82.5, 66.0, 46.9, 38.3, 37.5, 31.9, 30.1, 29.6, 29.5, 29.4, 26.3, 25.8, 24.1, 23.8, 22.7, 14.1.

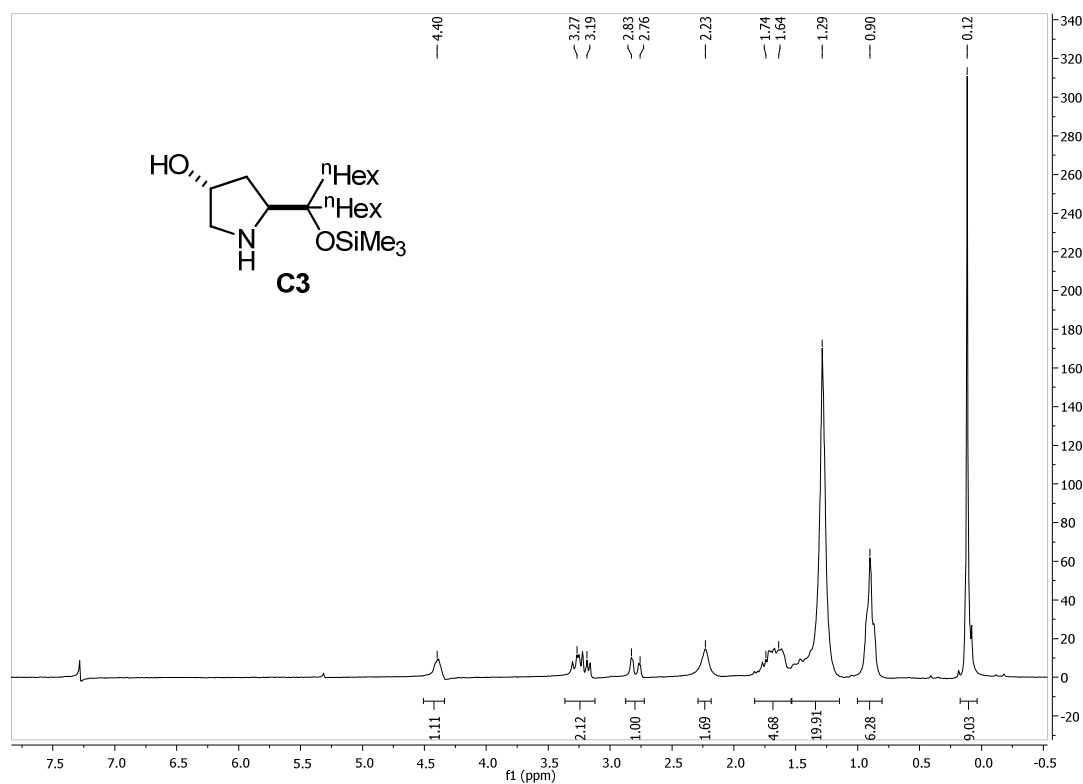
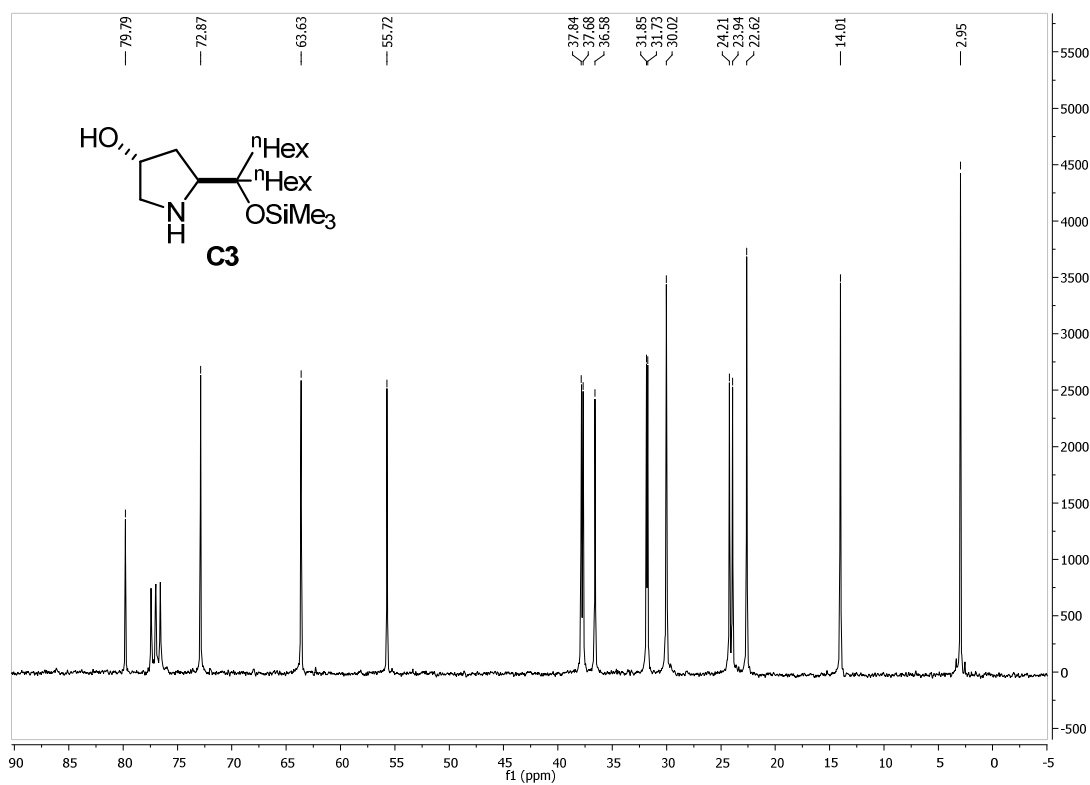
Masa exacta calculada para $\text{C}_{47}\text{H}_{74}\text{NOSi}$ 696.1472; encontrada, 696.1475.

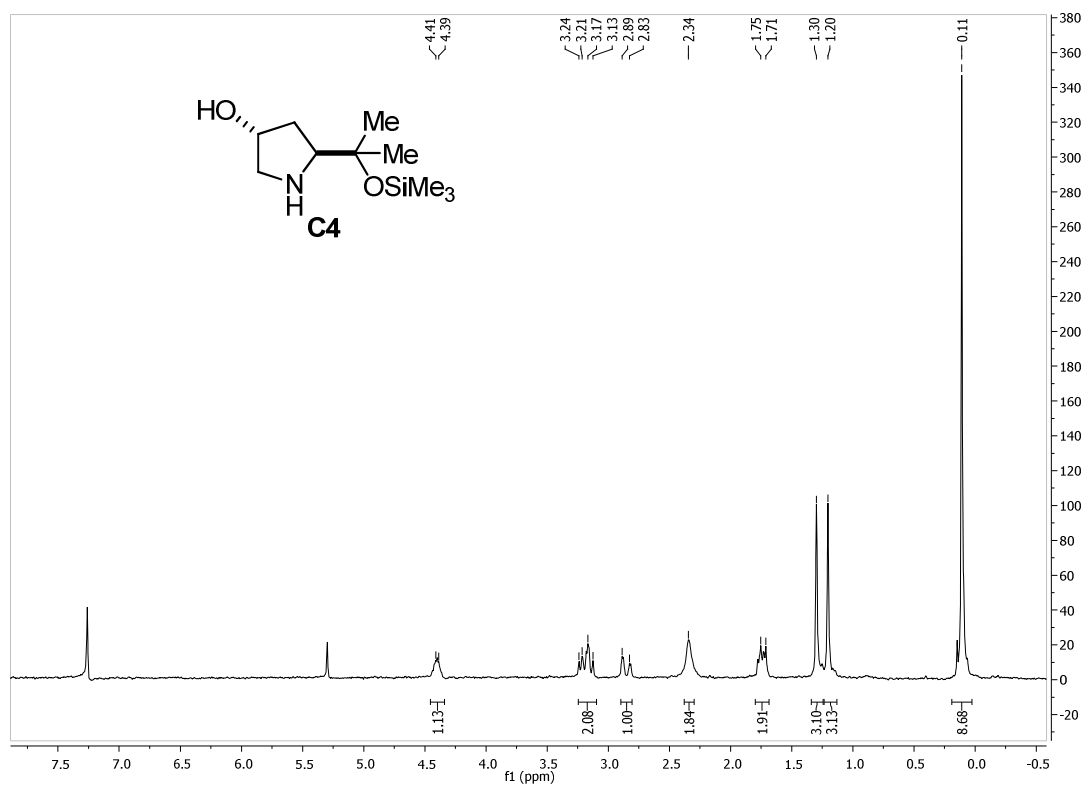
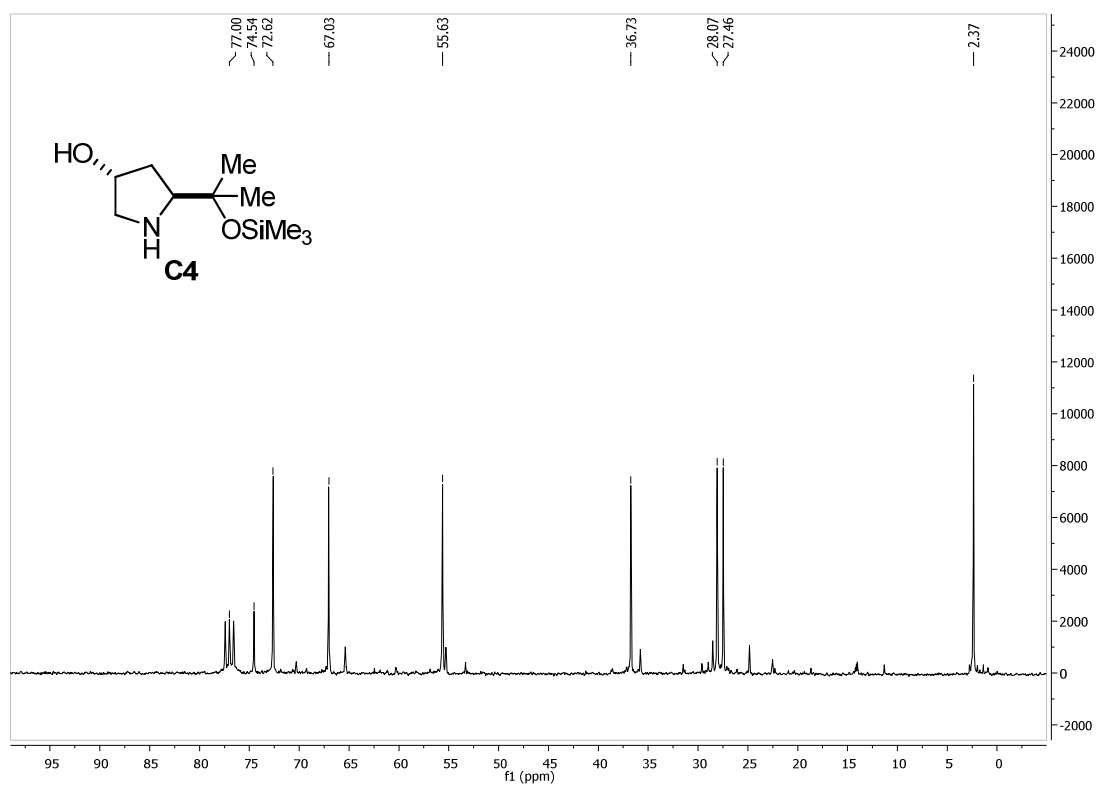
***rac*-C8: *rac*-2-((7-Trimetilsililoxi)tridecan-7-il)pirrolidina**

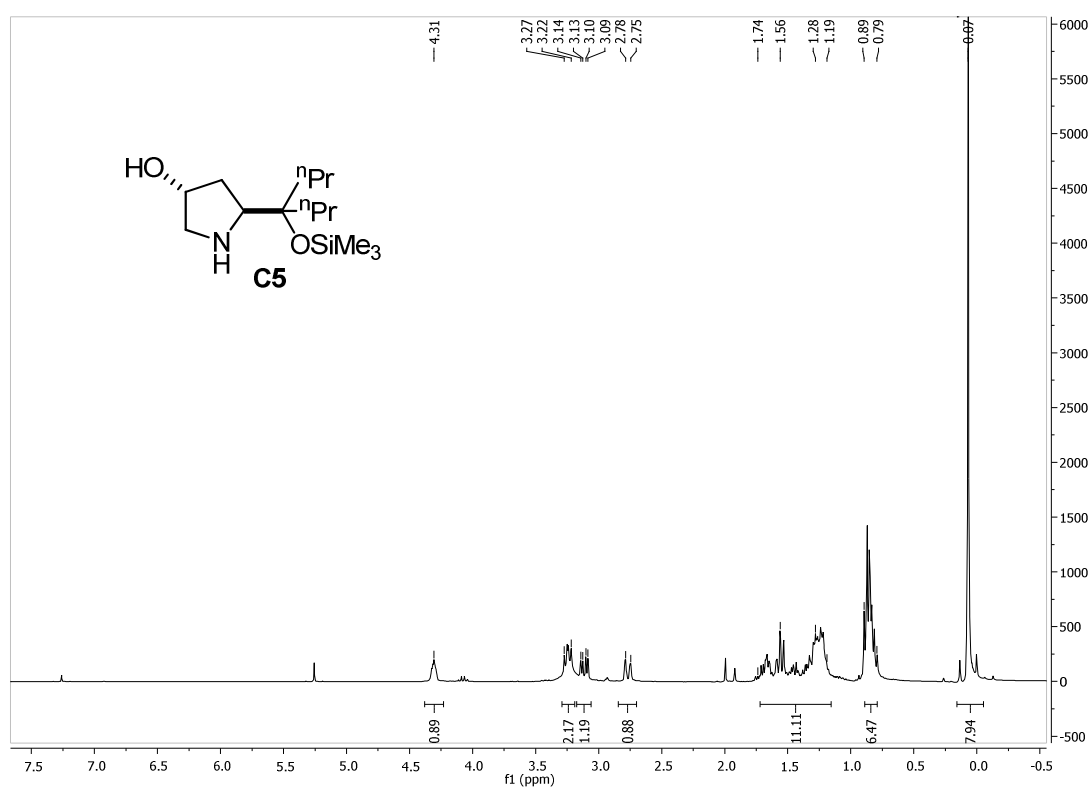
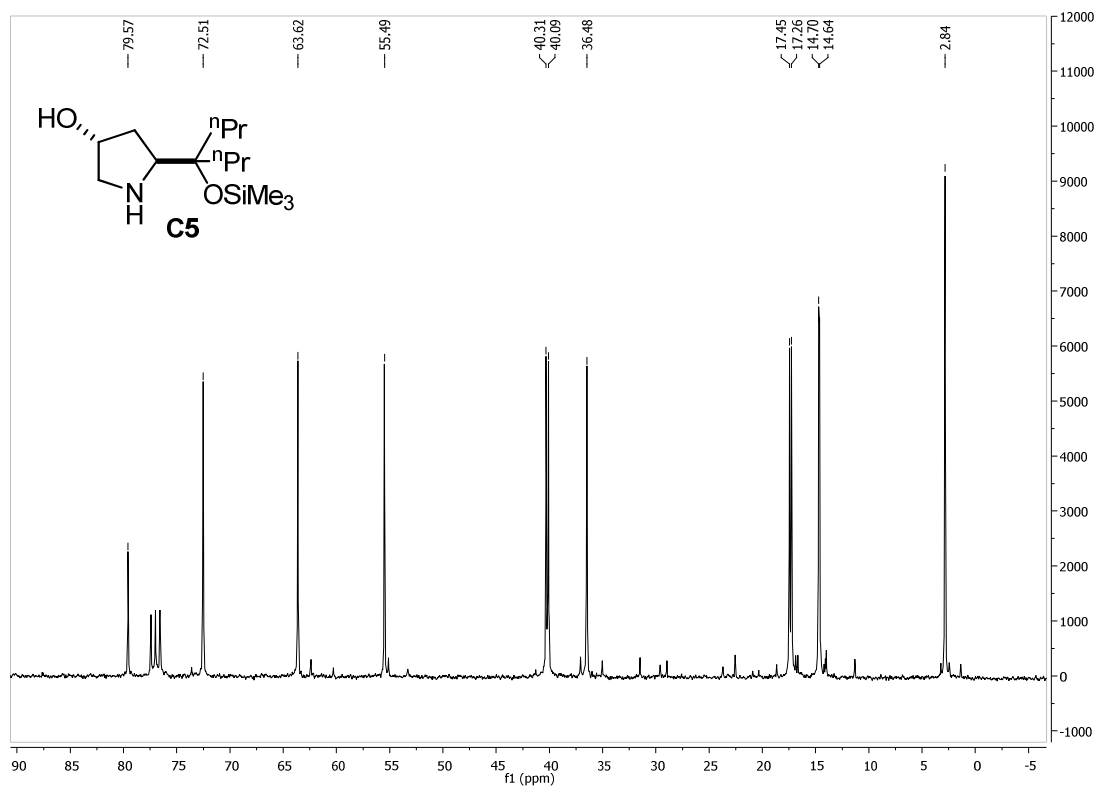


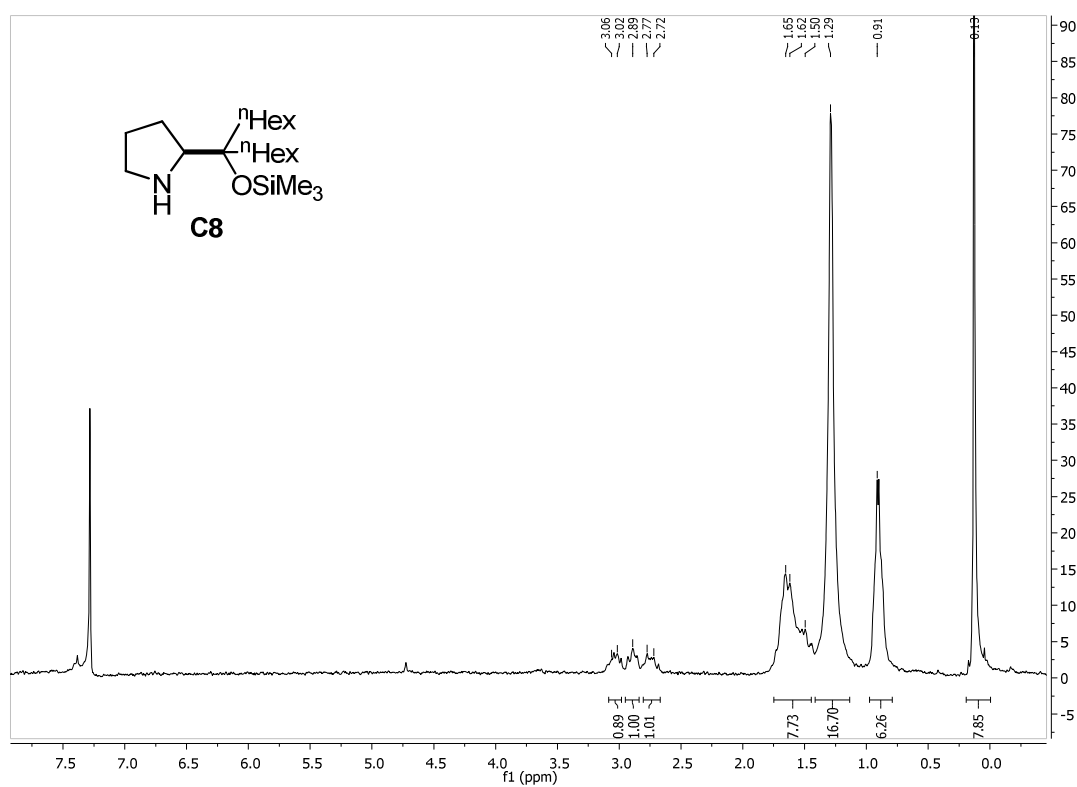
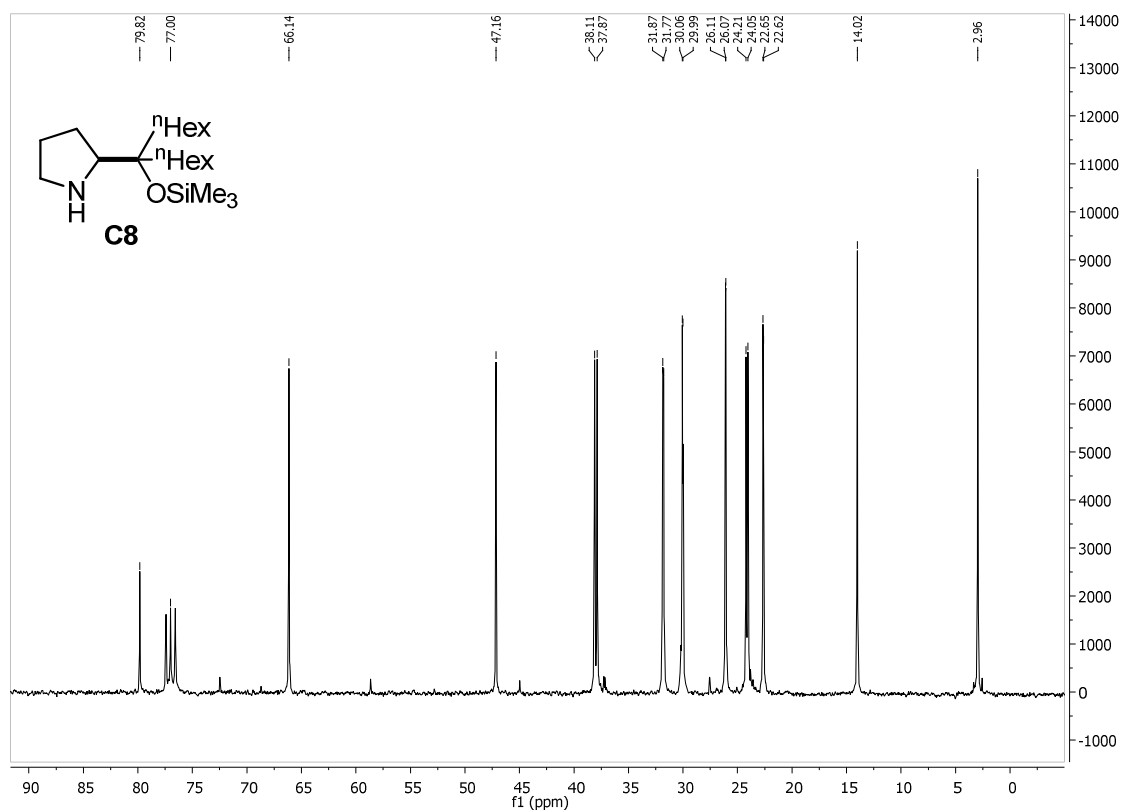
El catalizador racémico ***rac*-C8** se preparó siguiendo el mismo procedimiento experimental general que con el catalizador quirál **C8** pero utilizando la *L,D*-prolina como sustrato de partida.

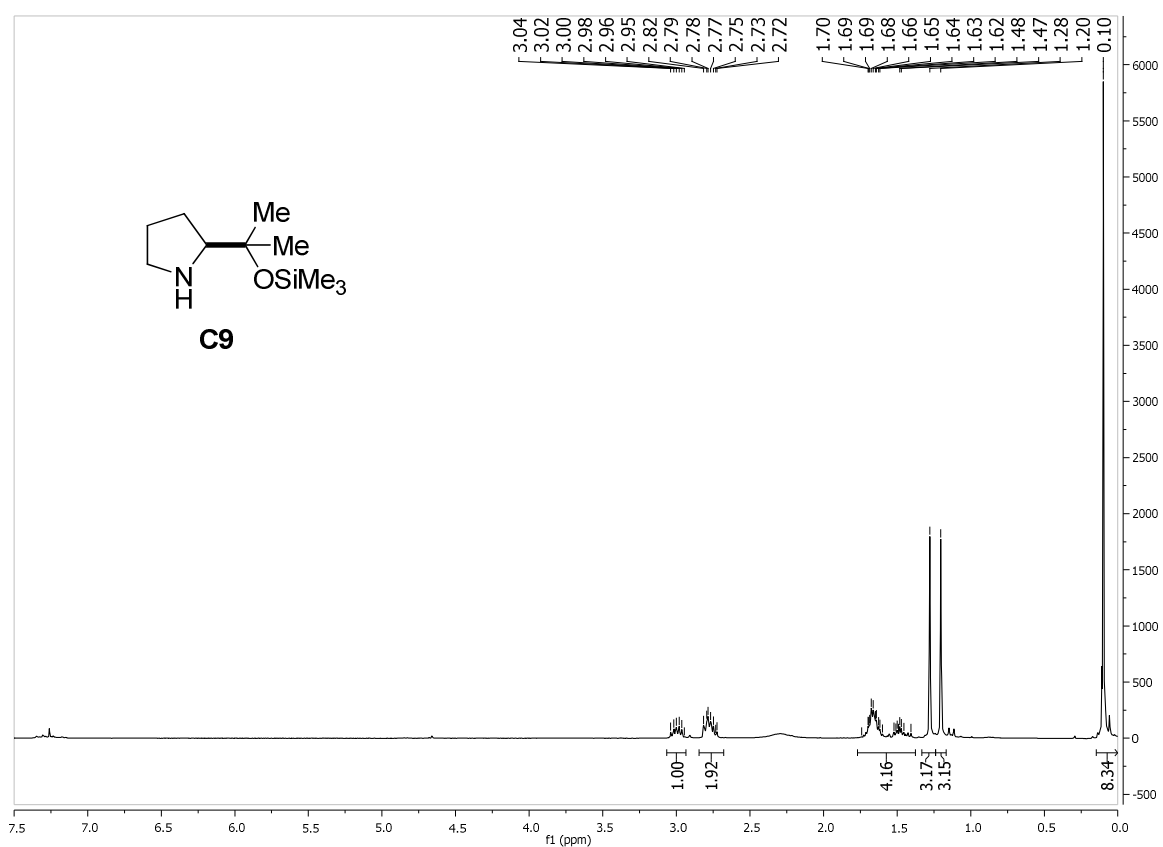
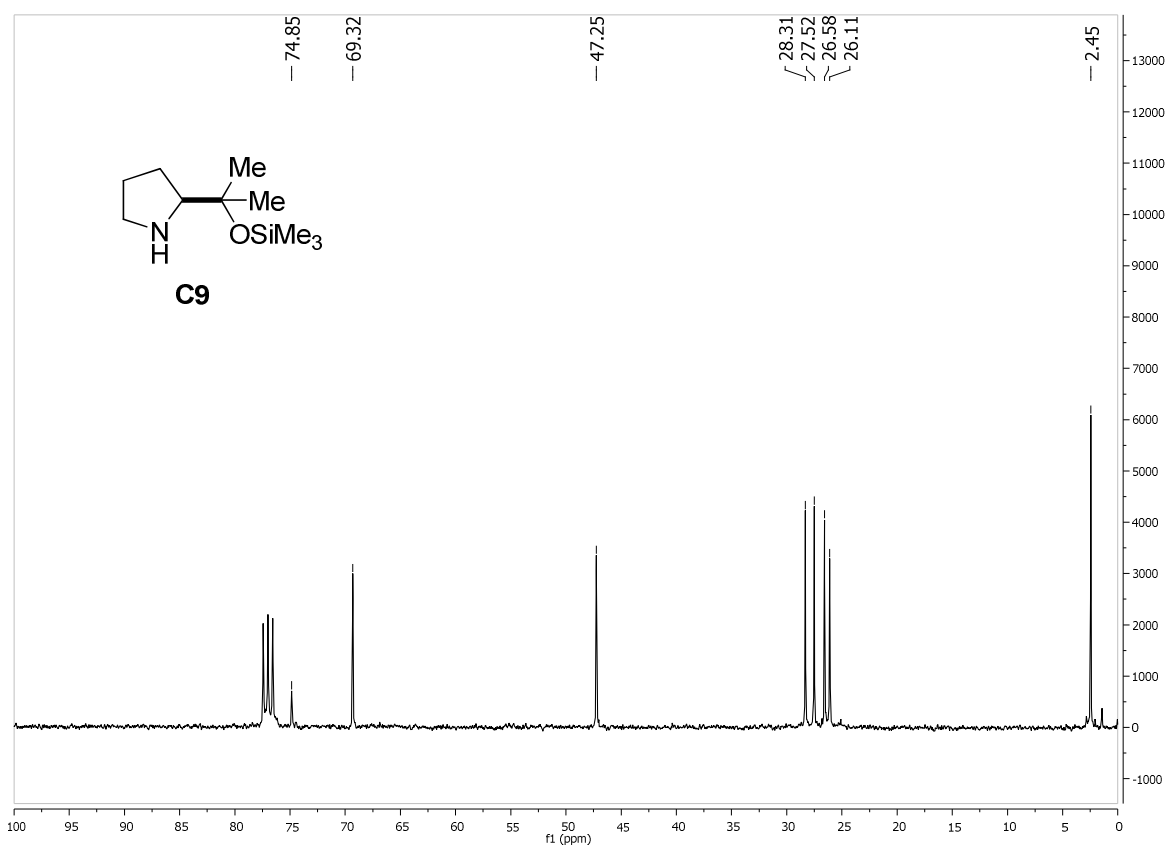
4.2.3. Selección de espectros de RMN

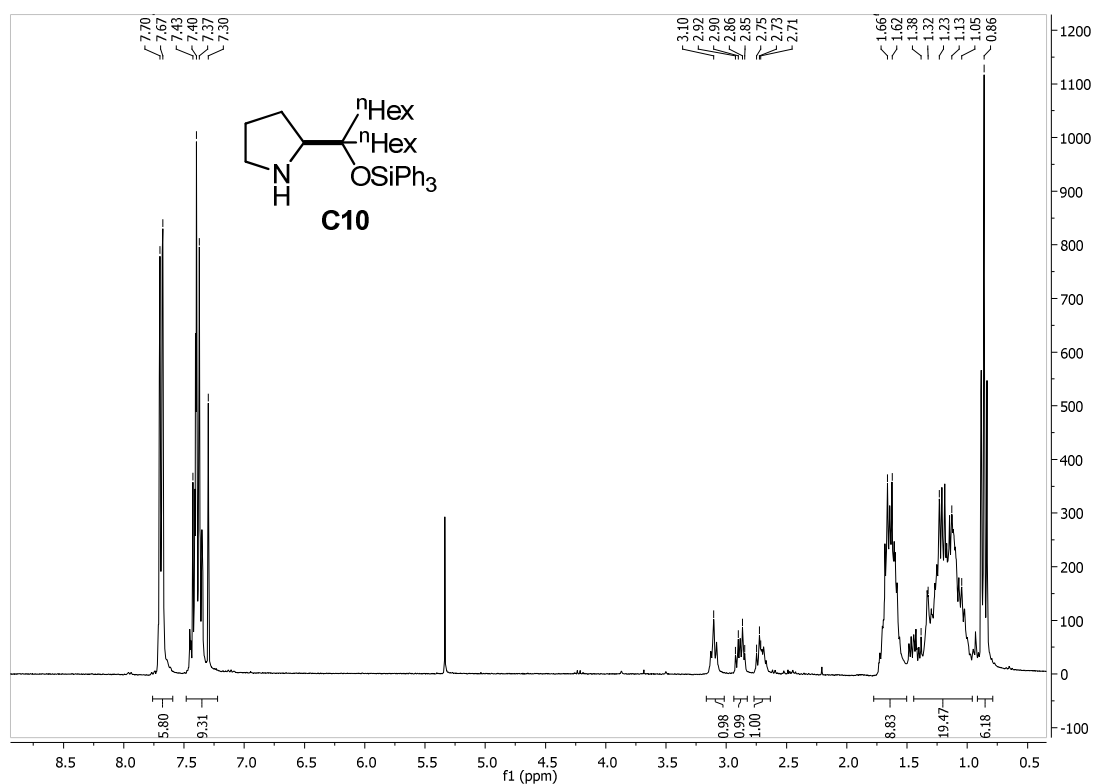
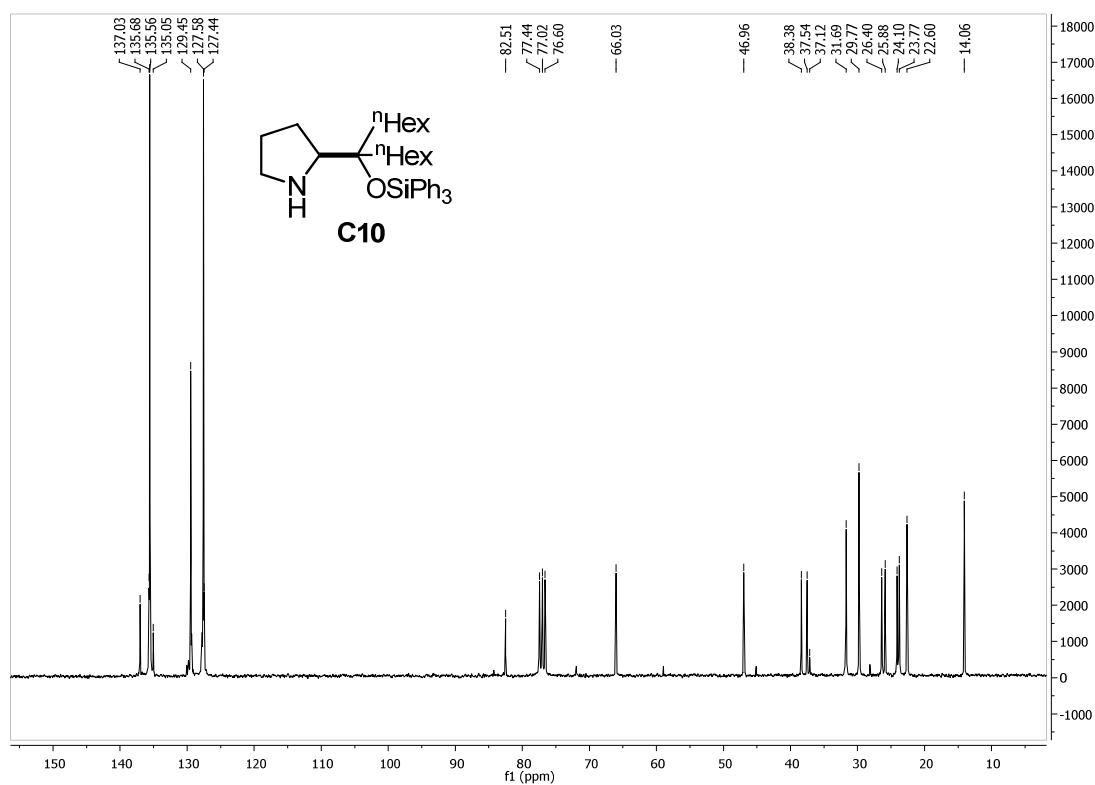
 ^1H -RMN (300 MHz) ^{13}C -RMN (75 MHz)

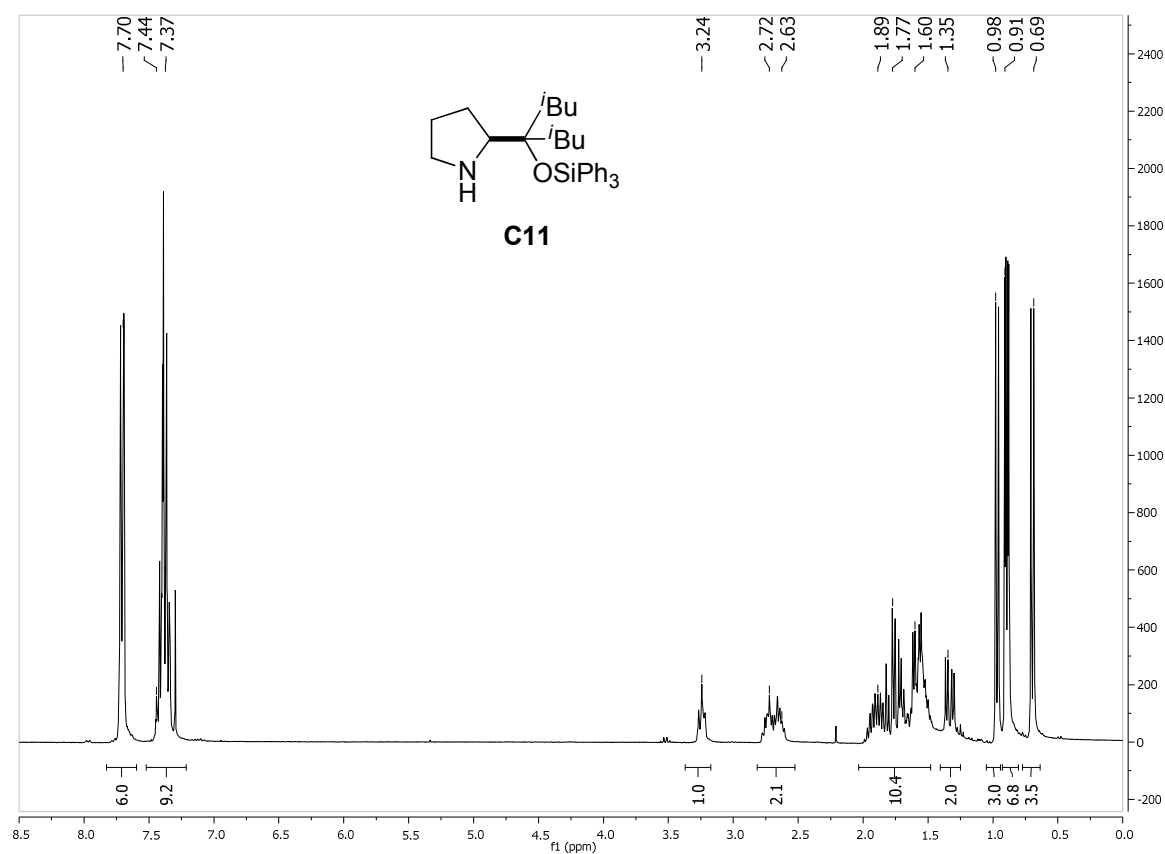
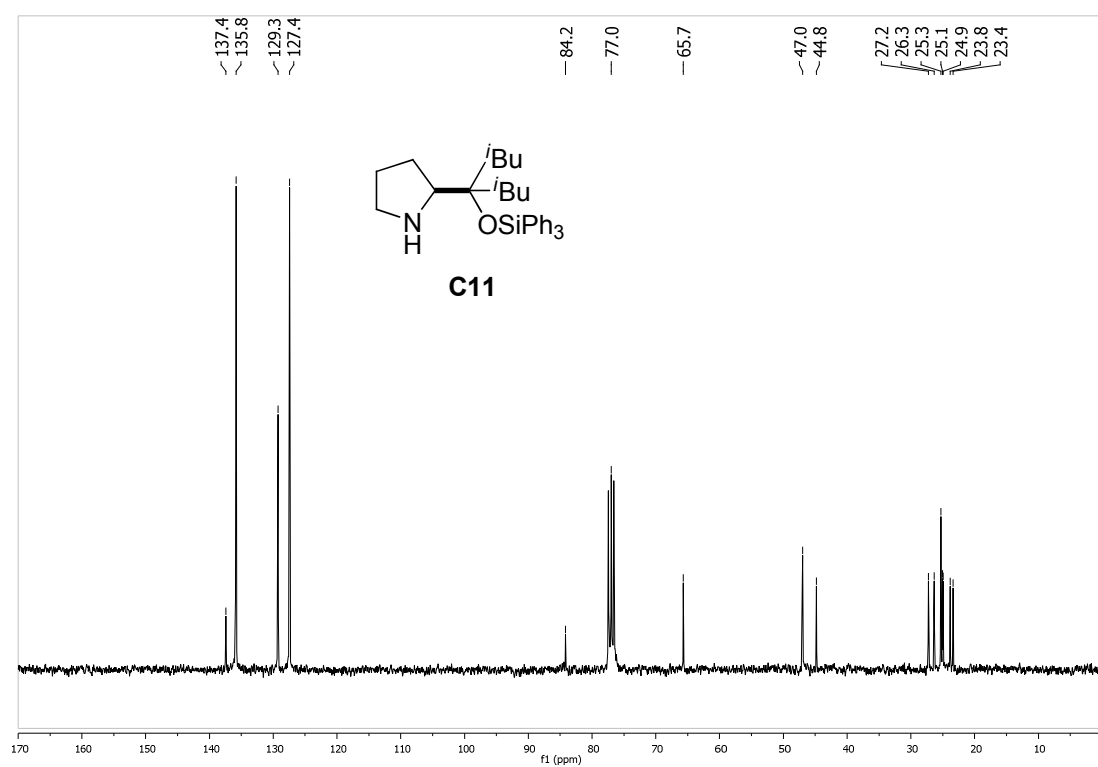
^1H -RMN (300 MHz) ^{13}C -RMN (75 MHz)

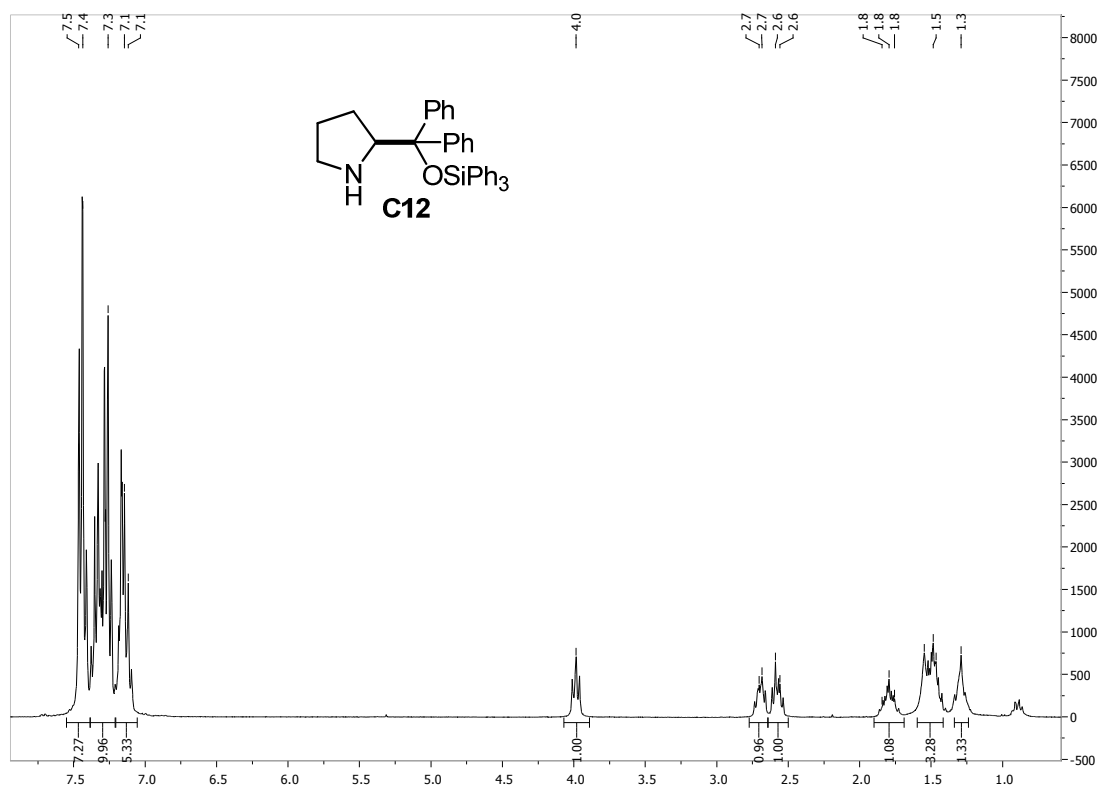
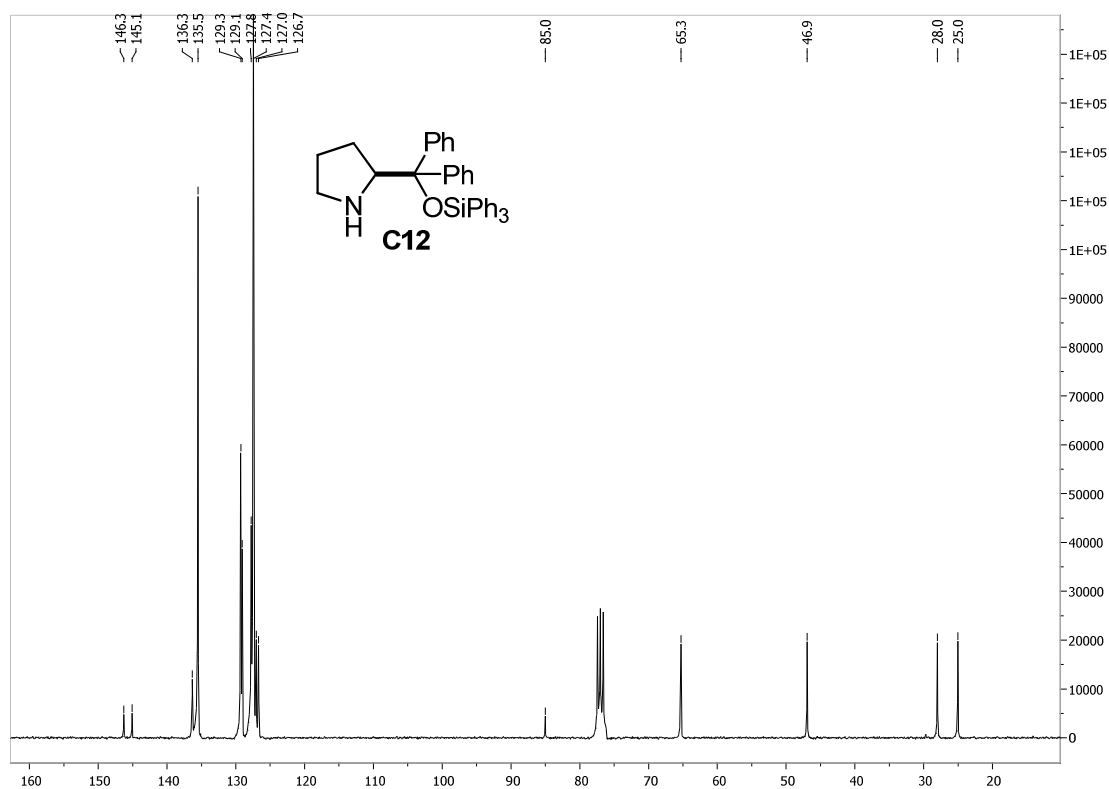
^1H -RMN (300 MHz): **^{13}C -RMN (75 MHz)**

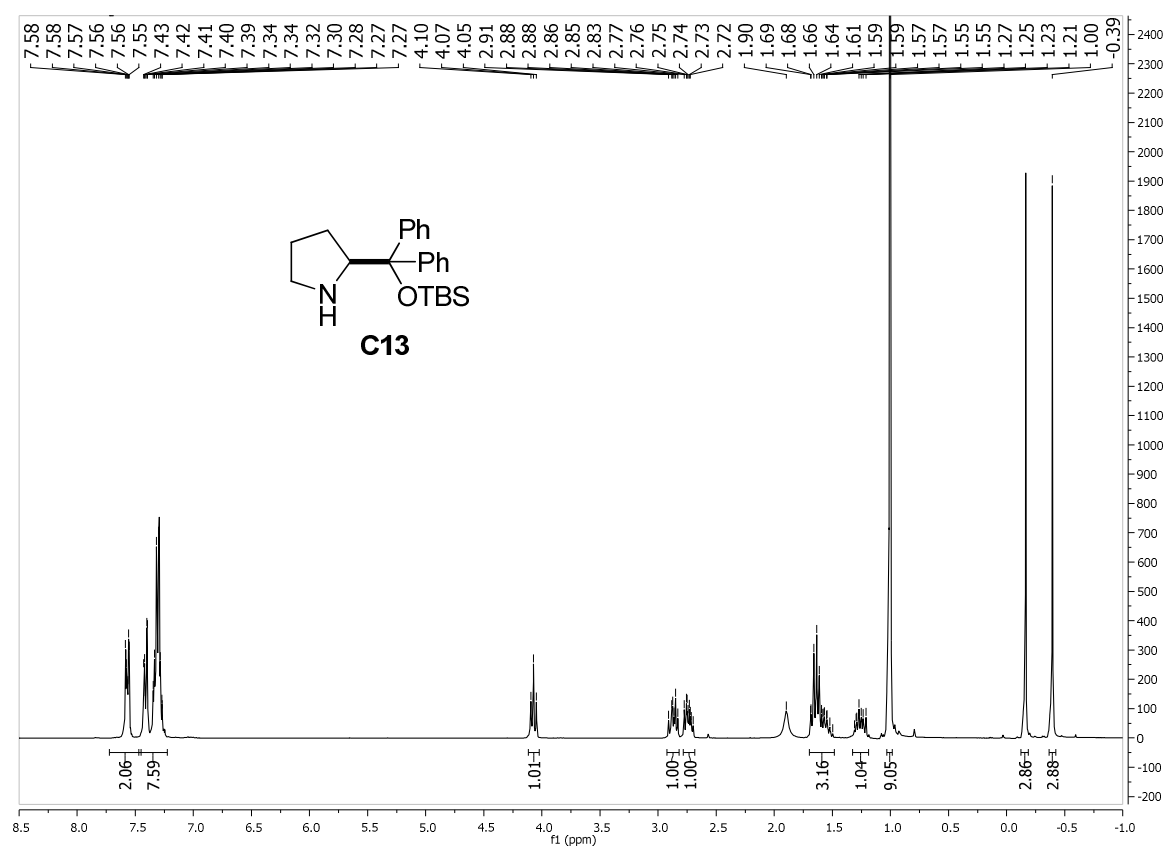
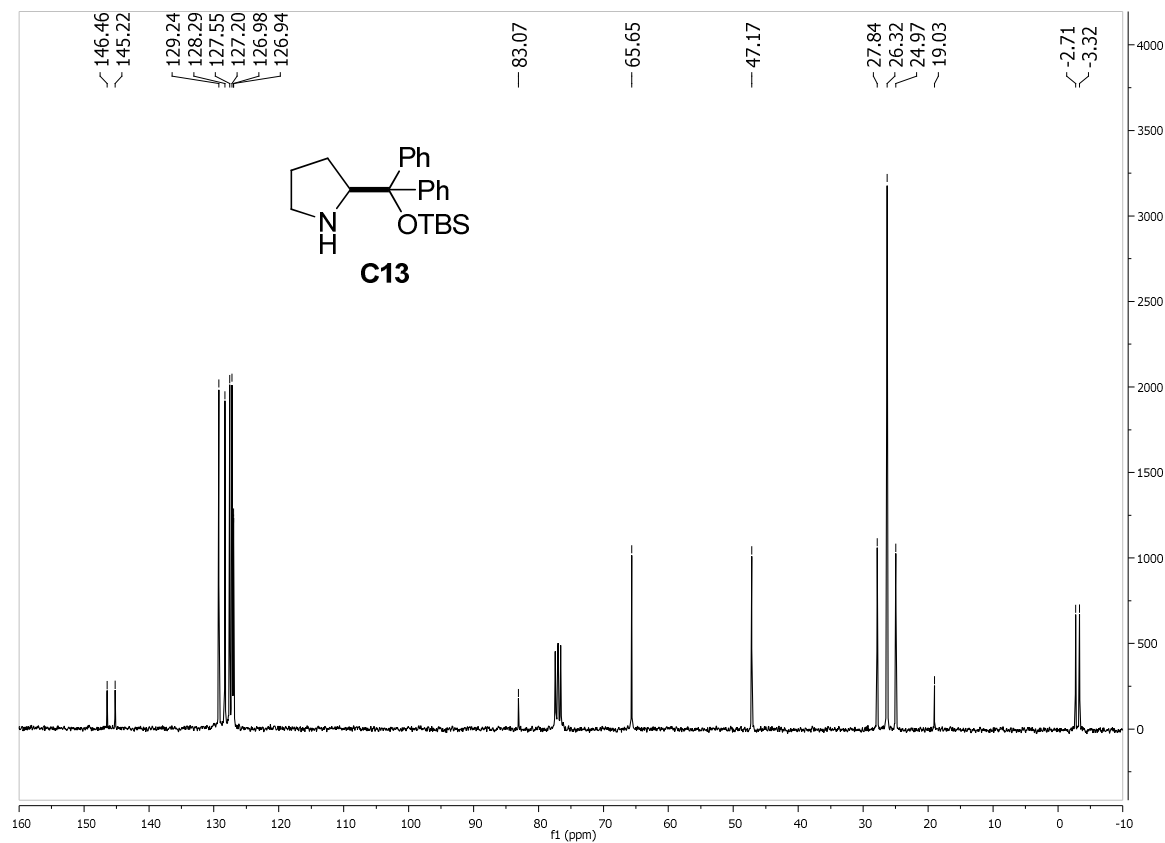
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (75 MHz)**

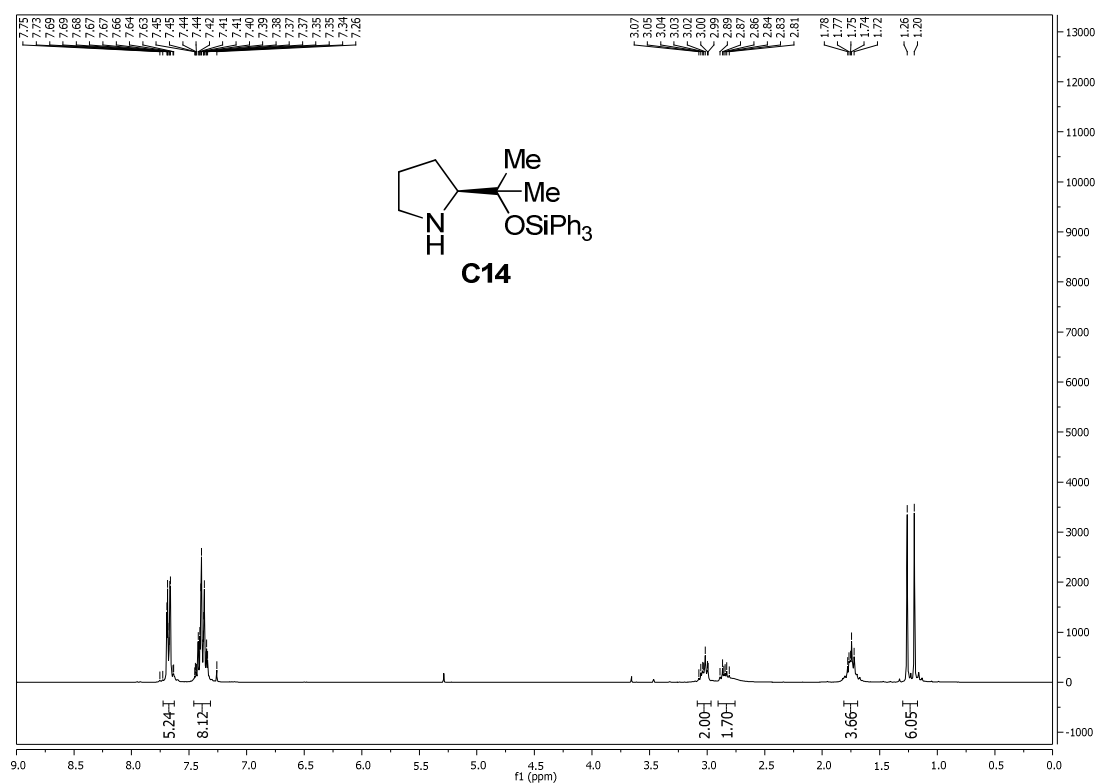
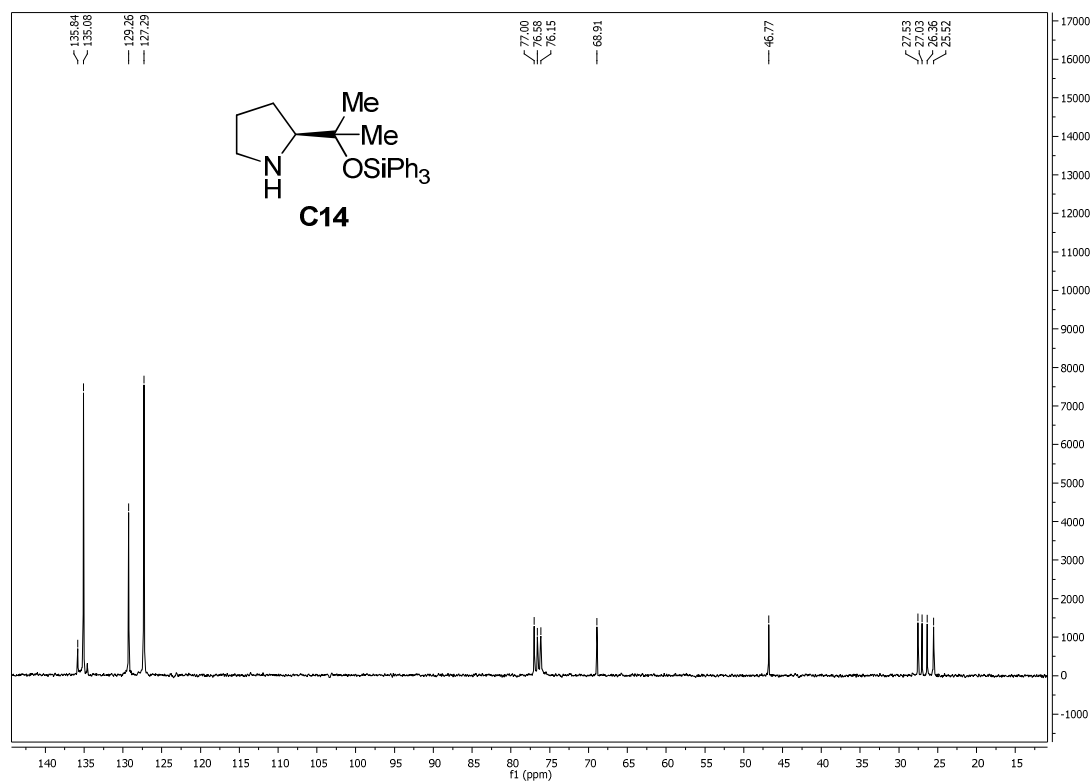
¹H-RMN (300 MHz)¹³C-RMN (75 MHz)

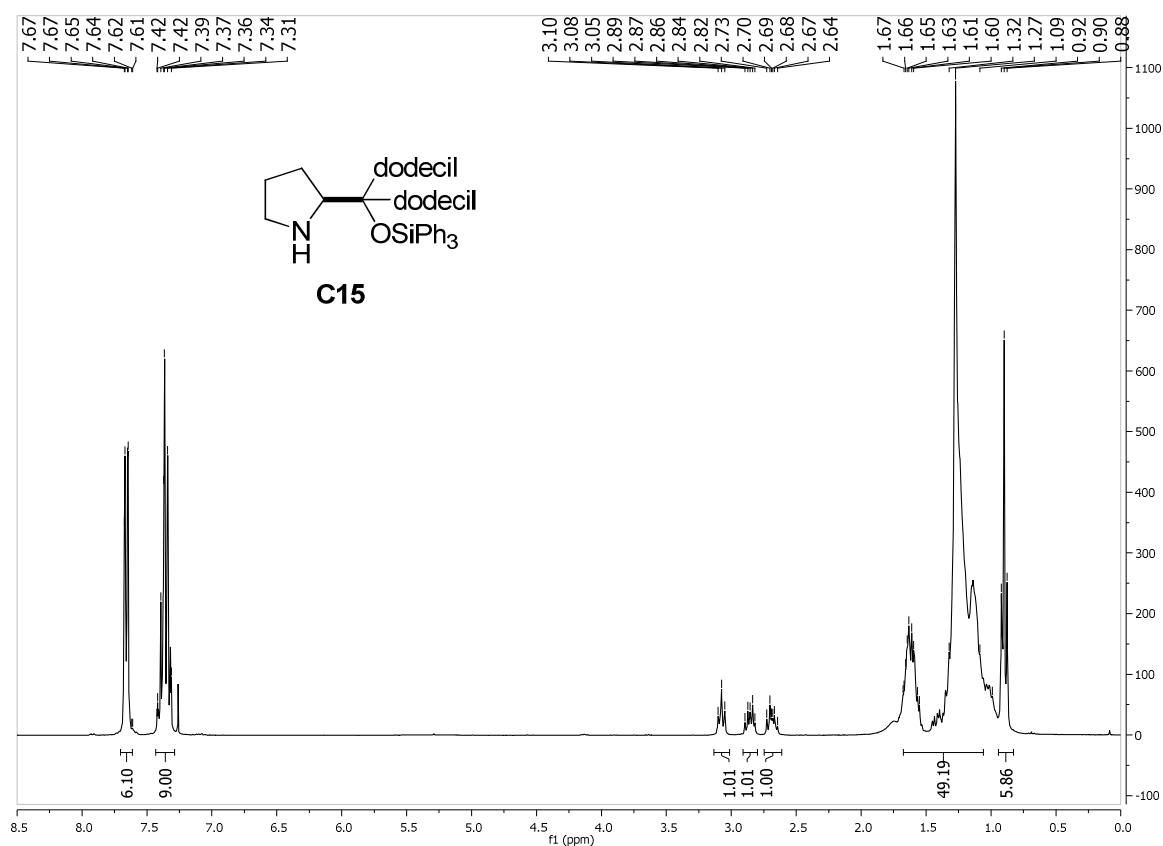
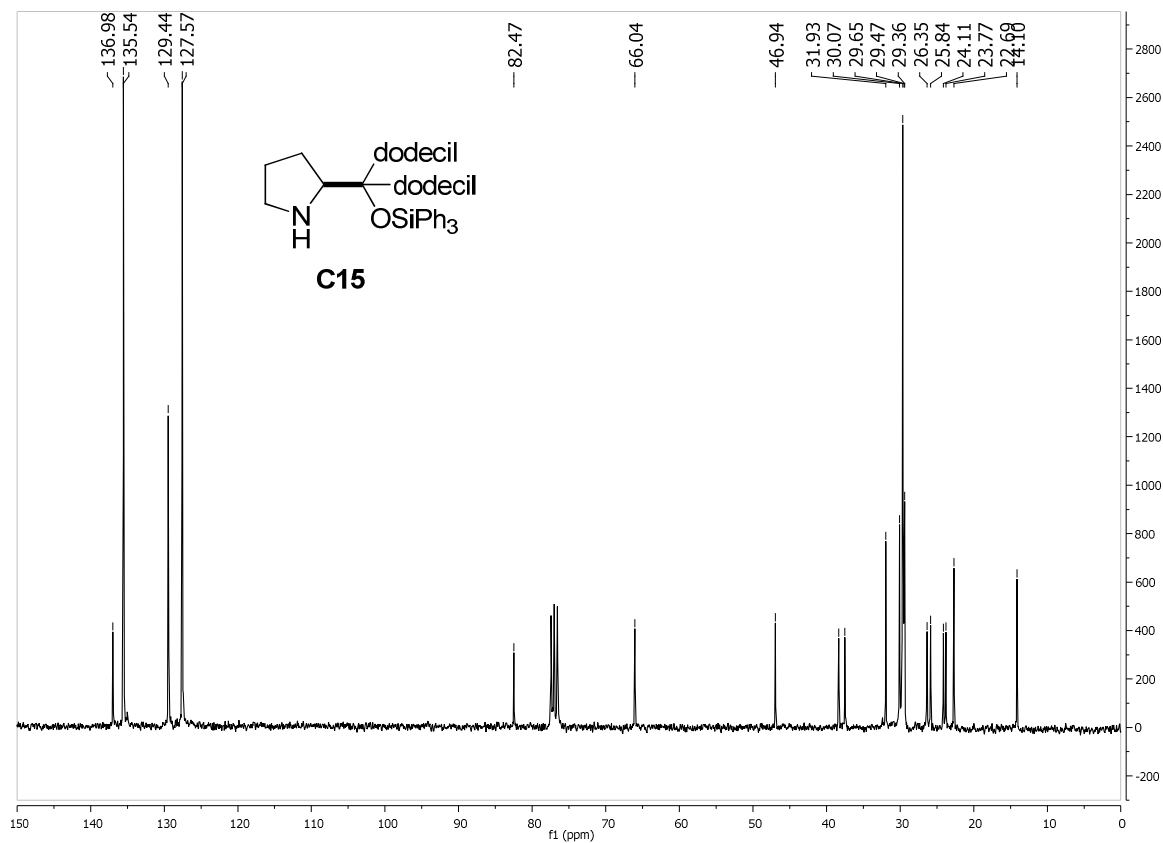
¹H-RMN (300 MHz)¹³C-RMN (75 MHz)

¹H-RMN (300 MHz)¹³C-RMN (75 MHz)

^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (75 MHz)**

¹H-RMN (300 MHz)¹³C-RMN (75 MHz)

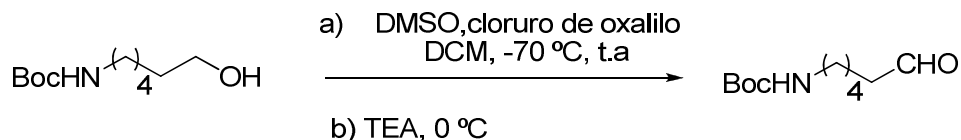
¹H-RMN (300 MHz)¹³C-RMN (75 MHz)

¹H-RMN (300 MHz)¹³C-RMN (75 MHz)

4.3. Preparación de aldehídos

4.3.1. Preparación de 6-(Boc-amino)-1-hexanal (**1G**)²¹⁹

4.1.1.

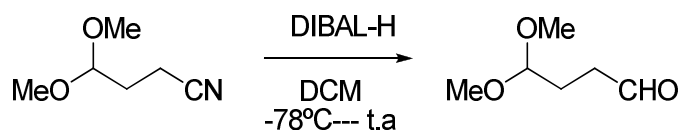


El aldehído **1G** se preparó mediante la oxidación de Swern utilizando como producto de partida el 6-dihidroxihexil *tert*-butilcarbamato (2.0 mL, 10 mmol). Una disolución previamente enfriada a -70 °C de cloruro de oxalilo (1.4 mL, 16.0 mmol) en diclorometano (DCM) (60 mL) se adicionó lentamente sobre una disolución de DMSO (2.27 mL, 32 mmol) en DCM. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 5 minutos y seguidamente se añadió gota a gota la solución comercial del alcohol (8 mmol) en DCM (16 mL), y la mezcla así obtenida se agitó durante una hora a -70 °C. A continuación se adicionó lentamente trietilamina (6.68 mL, 48 mmol), y tras permitir que la mezcla resultante alcanzara 0°C, se agitó a dicha temperatura durante una hora. Se vertió agua (40 mL) a la mezcla y se diluyó con Et₂O (400 mL). Tras separar la fase orgánica, ésta se lavó con agua (2 x 75 mL) y disolución acuosa saturada de NaCl (2 x 75 mL), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía *flash*, eluyendo con mezclas de hexano: acetato de etilo y se obtuvo así el producto deseado como un líquido incoloro con un 85% de rendimiento (1.85 g). Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 9.76 (t, *J*= 1.7 Hz, 1H), 3.11 (d, *J*= 6.5 Hz, 2H), 2.43, (dt, *J*= 1.7, 7.2, 7.3 Hz, 2H), 1.70-1.23 (m, 6H), 1.44 (s, 9H).

²¹⁹ Adaptado de: X. Xiao, S. Antony, G. Kohlhagen, Y. Pommier, M. Cushman, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 5147-5160.

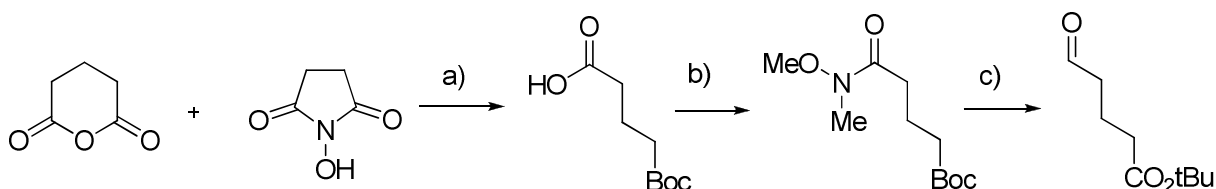
4.3.2. Preparación de 4,4-dimetoxibutiraldehído (1H)²²⁰



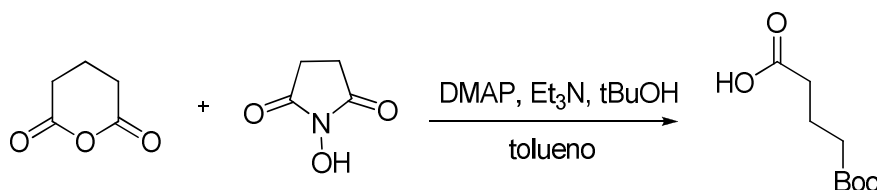
Sobre una disolución de 4,4-dimetoxibutanonitrilo (2.4 mL, 20 mmol) en DCM (120 mL) a -78 °C se adicionó lentamente DIBAL (1 M en hexano, 26 mL, 26 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. Seguidamente se permitió que esta mezcla alcanzara temperatura ambiente, se trató con una disolución saturada NH₄Cl (100 mL) se diluyó con agua y se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillento y con un 82% de rendimiento (2.2 g, 16 mmol). Los datos espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 9.80 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.37 (s, 5H), 2.54 (td, *J* = 7.1, 1.4 Hz, 2H), 1.98 (td, *J* = 7.1, 5.5 Hz, 2H).

4.3.3. Preparación de 5-(oxo)- pentanoato de *terc*-butilo (1I)²²¹



a) Preparación del ácido carboxílico:



El anhídrido glutárico (10.0 g, 87.6 mmol) se pesó en un matraz seco y se purgó con N₂. A continuación se adicionó tolueno anhidro (50 mL) seguido de *N*-hidroxisuccinimida (3.0 g, 26.1 mmol), DMAP (1.07 g, 8.8 mmol), *terc*-

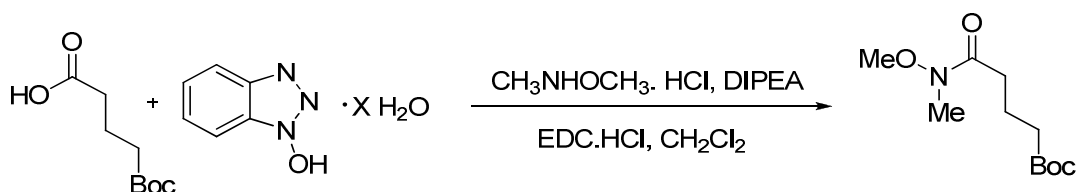
²²⁰ K. Takeishi, K. Sugishima, K. Sasaki, K. Tanaka, *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5681-5688.

²²¹ Y. Chi, E. P. English, W. C. Pomerantz, W. S. Horne, L. A. Joyce, L. R. Alexander, W. S. Fleming, E. A. Hopkins, S. H. Gellman *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6050-6055.

butanol (24.3 mL, 262.3 mmol) y trietilamina (3.6 mL, 25.8 mmol). El matraz se equipó con un condensador de reflujo, y la mezcla se calentó a 115 °C y se agitó durante 16 h a esta temperatura. Transcurrido este tiempo la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 300 mL de EtOAc y se lavó con una disolución del 5 % de NaHSO₄ (3 x 150 mL) seguido de una disolución saturada de NaCl (2 x 100 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, y finalmente se filtraron y evaporaron bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía *flash* eluyendo con una mezcla 1:1 de hexano / EtOAc y se obtuvieron así 8.32 g (50 % de rendimiento) del producto en forma de aceite incoloro. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.

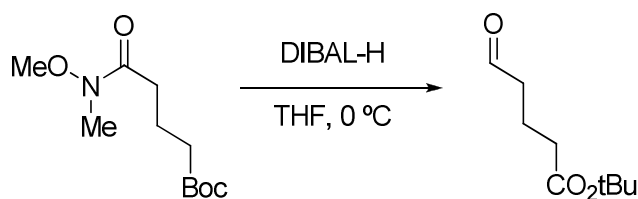
¹H RMN(300MHz, CDCl₃), δ: 10.83 (bs, 1H), 2.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.31 (t, *J* = 2.31 Hz, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

b) Preparación de la amida de Weinreb



El ácido carboxílico de partida (8.2 g, 44 mmol) se disolvió en DCM (200 mL). Se añadieron secuencialmente a la mezcla de reacción clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (4.72 g, 48.4 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (6.53 g, 48.4 mmol), diisopropiletilamina (17 mL, 97 mmol) y EDC·HCl (9.28 g, 48.4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del DCM. El crudo se diluyó con EtOAc (300 mL) y se lavó sucesivamente con una disolución acuosa del 5% de NaHSO₄ (3 x 150 mL), otra del 5% de NaHCO₃ (3 x 100 mL) y finalmente una disolución saturada de NaCl (2x100mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida y se obtuvieron así 4.8 g (50 % de rendimiento) del producto en forma de aceite amarillento, que se utilizó sin purificación adicional.

¹H RMN (300MHz, CDCl₃), δ: 3.68 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.48 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

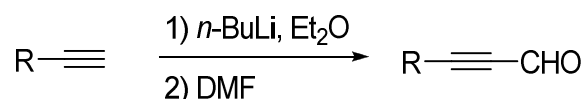
c) 5-(oxo)- pentanoato de *terc*-butilo

La amida de Weinreb (5.0 g, 21.6 mmol) se disolvió en THF seco (100 mL) y la disolución resultante se enfrió a 0°C bajo atmósfera de N₂. A continuación se adicionó gota a gota DIBAL-H (43 mL de una solución 1.0 M en DCM, 43 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 0 °C durante 30 min y después se inactivó por adición lenta de EtOAc (50 mL). La mezcla se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 400 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron sucesivamente con una disolución saturada de NaHCO₃ (100 mL) y otra de NaCl (100 mL). Seguidamente esta fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* utilizando como eluyente hexano/EtOAc 3/1 y se obtuvieron así 2.2 g (59 % de rendimiento) del producto como un aceite incoloro. Los datos espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 9.78 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 2.51 (td, *J* = 7.3 Hz, 1.4 Hz, 2H), 2.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

4.3.4. Preparación de aldehídos propargílicos²²²

Todos los aldehídos propargílicos han sido sintetizados tal y como se describe a continuación, excepto el fenilpropargilaldehído, el octinal y el 3-trimetilsilil-2-propinal que son comerciales y se adquirieron de la casa Aldrich.

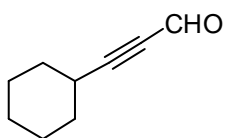


A un matraz seco, previamente enfriado a -78 °C y cargado con 50 mL de Et₂O, se añadieron *n*-BuLi (20 mL, 50 mmol, 2.5 M en hexano) y el alquino

²²² L.Brandsma, *Preparative Acetylenic Chemistry (Studies in Organic Chemistry 34)* Ed. Elsevier, Amsterdam, **1988**, 97-112

correspondiente (50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 minutos, después de lo cual se añadió lentamente DMF (4.3 mL, 62.5 mmol). Se permitió que la mezcla resultante alcanzara lentamente temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 20 minutos adicionales. Finalmente la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se añadió gota a gota una disolución saturada de NaHCO_3 hasta pH 6-7. Las fase orgánica se separó y la acuosa se extrajo con Et_2O . Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida.

Ciclohexilpropinal (**31c**)²²³

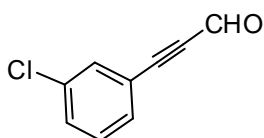


El aldehído **31c** se preparó a partir del etinilciclohexano (1.3 mL, 10 mmol) siguiendo el procedimiento general.

Líquido amarillento. Rendimiento: 90% (1.22 g). Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.

¹H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 9.23 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 2.70 – 2.55 (m, 1H), 1.96 – 1.83 (m, 2H), 1.83 – 1.67 (m, 2H), 1.56 (m, 3H), 1.48 – 1.23 (m, 3H).

m-Clorofenilpropinal (**31d**)²²⁴

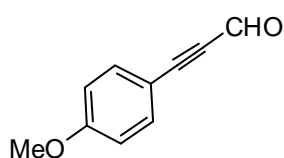


El aldehído **31d** se preparó a partir del 1-cloro-2-etinilbenzeno (1.23 g, 10 mmol) siguiendo el procedimiento general. Se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con hexano/ EtOAc 98:2. Rendimiento: 56% (0.92 g). Líquido amarillento. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.

¹H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 9.48 (s, 1H), 7.65 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.30 (dd, $J = 11.7, 4.0$ Hz, 1H).

²²³ Y. -L. Shen, W. -T. Wu, Q. Liu, G. -L. Wu, L. -M. Wu. *J. Chem. Res.* **2006**, 545-546.

²²⁴ C.R. Solorio-Alvarado, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 11881-11883.

***p*-Metoxifenilpropinal (31e)**²²⁵

El aldehído **31e** se preparó a partir del 1- etinil-4-metoxibenceno (1.30 g, 10 mmol) siguiendo el procedimiento general. El crudo se purificó mediante lavados con hexano caliente. Rendimiento: 52% (0.83 g). Cristales incoloros. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 9.39 (s, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 6.95 – 6.88 (m, 2H), 3.85 (s, 3H).

Isobutilpropinal (31f)²²³

El aldehído **31f** se preparó a partir del 4-metil-1-pentino (1.17 mL, 10 mmol) siguiendo el procedimiento general. Líquido amarillento. Rendimiento: 70% (0.77 g). Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 9.23 (s, 1H), 2.35 (dd, *J* = 6.5, 0.7 Hz, 2H), 2.04 – 1.89 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H).

4.4. Preparación de iminas**4.4.1. Preparación de *N*-nosil iminas aromáticas**²²⁶

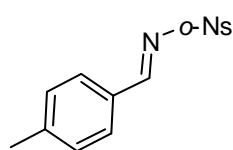
Una mezcla de aldehído (11 mmol), la sulfonamida correspondiente (10 mmol), MS 4Å en polvo activado²²⁷ (4 g, 400mg/ mmol) y resina Amberslyst-15

²²⁵ S. Ma, J. Liu, S. Li, B. Chen, J. Cheng, J. Kuang, Y. Liu, B. Wan, Y. Wang, J. Ye, Q. Yu, W. Yuan, S. Yu, *Adv. Synth. Cat.* **2011**, 353, 1005-1017.

²²⁶ Adaptado de: J Esquivias, R. Gomez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 629-633.

(35 mg/mmol) en tolueno seco (20 mL) se calentó a reflujo en un tubo sellado, previamente flameado con ayuda de un soplete, durante 16 horas. La mezcla se filtró a través de un lecho de celita y se concentró. El sólido resultante se disgregó con hexano y se filtró obteniendo las iminas correspondientes con la suficiente pureza como para ser utilizadas en la reacción sin necesidad de posterior purificación. En cualquier caso las iminas pueden ser cristalizadas en hexano:DCM.

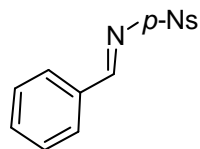
***N*-(4-Metilbenciliden)-2-nitroanilina (4a)**²²⁸



La imina **4a** se preparó a partir del *p*-metilbenzaldehído (1.18 mL, 10 mmol) y 2-nitrosulfonilamida (2.2 g) siguiendo el procedimiento general. Rendimiento: 85% (2.40 g). Sólido color beige. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃), δ: 9.04 (s, 1H), 8.51 – 8.28 (m, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.84 – 7.61 (m, 3H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.45 (s, 3H).

***N*-(Benciliden)-4-nitroanilina (4b)**²²⁹

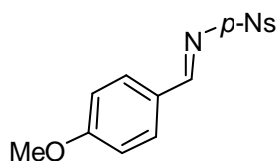


La imina **4b** se preparó a partir del benzaldehído (1.01 mL, 10 mmol) y 4-nitrosulfonilamida (2.2 g) siguiendo el procedimiento general. Rendimiento: 82% (1.85 g). Sólido amarillento. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 9.17 (s, 1H), 8.47 – 8.38 (m, 2H), 8.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.04 – 7.96 (m, 2H), 7.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H).

²²⁷ Calentado en un baño de arena a 150°C a presión reducida durante 2 horas (bomba de vacío 2-4 mmbar)

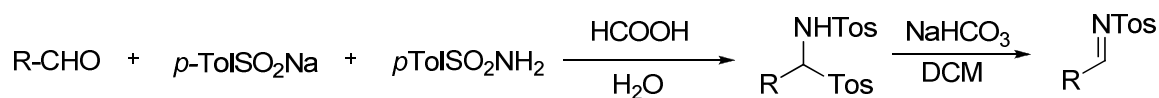
²²⁸ S. Castellano, H. D. G. Fiji, S. S. Kinderman, M. Watanabe, P. de Leon, F. Tamanoi, O. Kwon, *J. Am. Chem. Soc.* **2007** 129, 5843-5845.

***N*-(Metilbenciliden)-4-nitroanilina (4c)**²²⁹

La imina **4c** se preparó a partir del *p*-metoxilbenzaldehído (1.22 mL, 10 mmol) y 4-nitrosulfonamida (2.2 g) siguiendo el procedimiento general. Rendimiento: 80% (2.05 g). Sólido color beige.

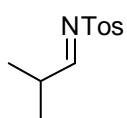
Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 9.06 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 8.23 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H).

4.4.2. Preparació de *N*-tosil iminas alifáticas²³⁰

R: Alif.

Una mezcla de aldehído (10 mmol), *p*-toluensulfonamida (1.71 g, 10 mmol), y *p*-toluensulfonato de sodio (1.78 g, 10 mmol) en ácido fórmico (15 mL) y H₂O (15 mL) se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. El precipitado blanco resultante se separó por filtración, se lavó con H₂O (3 x 10 mL) y hexano (20 mL) y después se disolvió en DCM (100 mL). La disolución se lavó rápidamente con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (70 mL). La fase orgánica se decantó y la fase acuosa se extrajo con DCM (70 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron rápidamente con MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. Todos los productos mostraron la pureza suficiente para ser utilizados en la siguiente reacción sin purificación adicional.

4-Metil-*N*-(2-metilpropiliden)benzenosulfonamida (8a)²³⁰

La imina **8a** se preparó a partir del isobutiraldehído (0.91 mL, 10 mmol) siguiendo el procedimiento general. Rendimiento: 82% (1.84 g). Sólido blanco. Los datos físicos y espectroscópicos

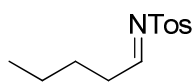
²²⁹ Y.-X. Jia, J.-H. Xie, H.-F. Duan, L. -X. Wang, Q.-L. Zhou, *Org. Lett.*, **2006**, 8.1621-1624.

²³⁰ F. Chemla, V. Hebbe, J. -F. Normant, *Synthesis* **2000**, 1, 75-77.

resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 8.51 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.63-2.75 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H).

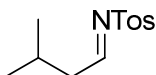
4-Metil-*N*-pentilidenbencenosulfonamida (**8b**)²³⁰



La imina **8b** se preparó a partir del valeraldehído (1.06 mL, 10 mmol) siguiendo el procedimiento general. Rendimiento: 62% (1.48 g). Sólido blanco. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.

^1H RMN (3000 MHz, CDCl_3), δ : 8.60 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.46-2.56 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.54-1.67 (m, 2H), 1.39-1.31 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H).

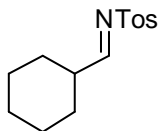
4-Metil-*N*-(3-metilbutiliden)bencenosulfonamida (**8c**)²³⁰



La imina **8c** se preparó a partir del isovaleraldehído (1,07 mL, 10 mmol) siguiendo el procedimiento general. Rendimiento: 80% (1.91 g). Sólido blanco. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.

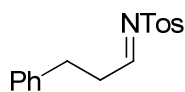
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 8.59 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (dd, $J = 5.3, 6.8$ Hz, 2H), 2.08 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.6$, 6H).

N-(Ciclohexilmetilen)-4-metilbencenosulfonamida **8d**²³⁰



La imina **8d** se preparó a partir del ciclohexilcarbaldehído (1.21 mL, 10 mmol) siguiendo el procedimiento general. Rendimiento: 89% (2.36 g). Sólido blanco. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 8.48 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.60-1.94 (m, 5H), 1.12-1.39 (m, 5H).

4-Metill-*N*-(3-fenilpropiliden)bencenosulfonamida **8e**²³¹

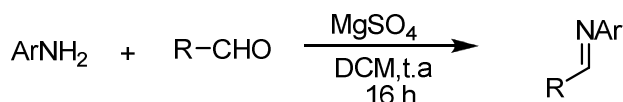
La imina **8e** se preparó a partir del hidrocinaamaldehído (1.3 mL, 10 mmol) siguiendo el procedimiento general.

Rendimiento: 71% (2.03 g). Sólido blanco. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.

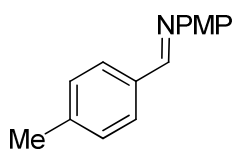
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.62 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.15-7.29 (m, 3H), 7.12, (d, *J* = 7.2, 2H), 2.93-2.99 (m, 2H), 2.80-2.88 (m, 2H), 2.44 (s, 3H).

4.4.3. Síntesis de *N*-aril iminas aromáticas y propargílicas

Las *N*-aril iminas derivadas tanto de aldehídos aromáticos como propargílicos se sintetizaron siguiendo el procedimiento descrito a continuación.



Un matraz con MgSO₄ (1 g, 100 mg/mmol) se calentó, con la ayuda de un soplete, bajo atmosfera de nitrógeno. Posteriormente se permitió que alcanzara temperatura ambiente y se adicionaron una disolución de la amina (10 mmol) en DCM (10 mL) y el aldehído correspondiente (11 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se filtró sobre celita y el disolvente se evaporó bajo presión reducida para obtener la imina correspondiente. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los de la bibliografía.

***N*-(4-Metilbenciliden)-4-metoxianilina (**13a**)**²³²

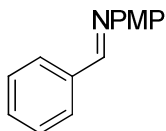
La imina **13a** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de *p*-metilbenzaldehído (1.30 mL, 11 mmol) y *p*-anisidina (1.23g, 10 mmol). El producto crudo se trituró con hexano. Sólido gris. Rendimiento: 1.98 g (88%).

²³¹ P. Wipf, C. Kendall, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 761-768.

²³² S. Cabiddu, E. Cadoni, A. Ianni, G. Gelli, S. Melis, A. M. Bernard, M. G. Cabiddu, S. Montis, C. Fattuoni, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 3393-3401

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3), δ : 8.47 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.27 (m, 4H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

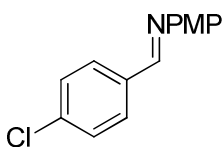
***N*-Benciliden-4-metoxianilina (13b)**²³³



La imina **13b** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de benzaldehído (1.12 mL, 11 mmol) y *p*-anisidina (1.23g, 10 mmol). El producto crudo se trituró con mezclas de hexano:DCM. Sólido color plata. Rendimiento: 1.79 g (85%).

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3), δ : 8.51 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 7.55 – 7.40 (m, 3H), 7.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.86 (s, 4H).

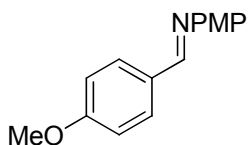
***N*-(4-Clorobenciliden)-4-metoxianilina (13c)**²³⁴



La imina **13c** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de *p*-cloro benzaldehído (1.54g, 11 mmol) y *p*-anisidina (1.23g, 10 mmol). El producto crudo se trituró con mezclas de hexano:DCM. Sólido amarillento. Rendimiento: 1.96 g (80%).

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3), δ : 8.47 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 3H), 6.96 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H).

4-Metoxi-*N*-(4-metoxibenciliden) anilina (13d)²³⁵



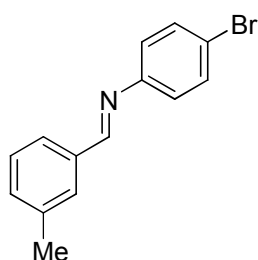
La imina **13d** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de *p*-metoxi benzaldehído (1.54g, 11 mmol) y *p*-anisidina (1.5g, 10 mmol). El producto crudo se trituró con hexano. Sólido amarillo. Rendimiento: 1.95 g (81%).

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3), δ : 8.43 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.97 (dd, $J = 10.5, 8.9$ Hz, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).

²³³ M. N. Ibrahim, H. K. Al-Deeb, *E-J.Chem.*, **2006**, 3, 257-261.

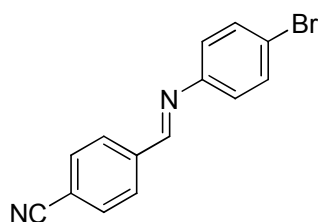
²³⁴ M. Barbarotto, J. Geist, S. Choppin, F. Colobert *Tetrahedron Asymmetry*, **2009**, 20, 2780-2787.

²³⁵ M. N. Ibrahim, H. K. Al-Deeb, *E-J.Chem.*, **2006**, 3, 257-261.

4-Bromo-*N*-(3-metilbenciliden) anilina (13e)²³⁶

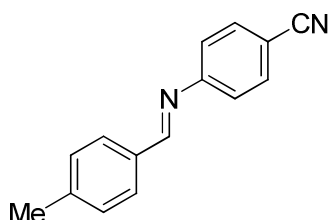
La imina **13e** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de 2-metilbenzaldehído (1.3 mL, 11 mmol) y *p*-bromo anilina (1.72 g, 10 mmol). El producto crudo se trituró con hexano. Sólido blanco. Rendimiento: 1.62 g (72%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.44 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.16 – 7.07 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).

4-(((4-Bromofenil)imino)metil)benzonitrilo (13f)²³⁷

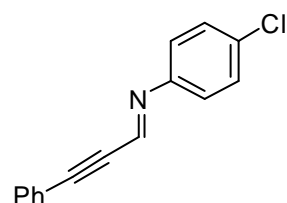
La imina **13f** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de *p*-formilbenzonitrilo (1.31 mL, 11 mmol) y *p*-bromo anilina (1.27 g, 10 mmol). El producto crudo se trituró con hexano. Sólido amarillento. Rendimiento: 2.13 g (75%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.51 (s, 1H), 8.10 – 7.99 (m, 2H), 7.86 – 7.75 (m, 2H), 7.65 – 7.50 (m, 2H), 7.23 – 7.09 (m, 2H).

4-((4-Metilbenciliden) amino)benzonitrilo (13g)

La imina **13g** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de *p*-metilbenzaldehído (1.3 mL, 11 mmol) y *p*-aminobenzonitrilo (1.18g, 10 mmol). El producto crudo se trituró con hexano. Sólido blanco. Rendimiento: 1.58 g (72%).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 8.38 (s, 1H), 7.76 (dd, *J*=8.1, 24.6 Hz, 4H), 7.34 – 7.22 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).

***N*-3-Fenilprop-2-inil (4-cloroliden) anilina (16a)**²³⁸

La imina **16a** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de fenilpropinal **31a** (1.34 mL) y *p*-cloroanilina (1.27g). Sirope naranja. Rendimiento

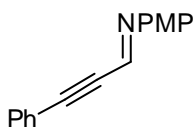
²³⁶ A. Dovoodnia, M. Bakavoli, F. Khorramdelan, M. Roshani, *Ind. J. Heter. Chem.* **2006**, 16, 147-150.

²³⁷ A. Bolognese, M. V. Diurno, O. Mazzoni, F. Giordano, *Tetrahedron* **1991**, 47, 7417-7428.

cuantitativo. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.92 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 1.7, 8.9 Hz, 2H), 7.43-7.32 (m, 5H), 7.17-7.11 (m, 2H).

***N*-3-Fenilprop-2-inil-(4-metoxiliden) anilina (16b)²³⁸**

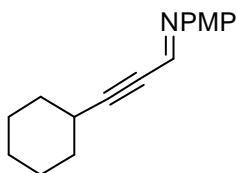


La imina **16b** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de fenilpropinal **31a** (1.34 mL) y *p*-anisidina (1.23g). El producto puro se cristalizó en EtOH. Sólido amarillo.

Rendimiento: 2.11g (90%). Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los descritos en la bibliografía.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.95 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 2H), 7.41-7.36 (m, 3H), 7.24 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H).

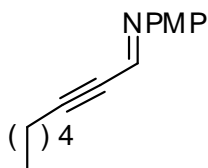
(3-Ciclohexilprop-2-iniliden)-4-metoxianilina (16c)



La imina **16c** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de ciclohexilpropinal **31c** (1.5 g) y *p*-anisidina (1.23 g). El producto puro se cristalizó en EtOH. Sólido amarillo. Rendimiento: 82% (1.98 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.69 – 2.55 (m, 1H), 1.96 – 1.85 (m, 2H), 1.81 – 1.71 (m, 3H), 1.63 – 1.49 (m, 4H), 1.41 – 1.27 (m, 4H).

4-Metoxi-*N*-(oct-2-iniliden)anilina (16d)

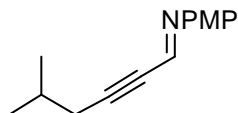


La imina **16d** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de 2-octinal **31b** (1.43 mL, 10 mmol) y *p*-anisidina (1.23 g, 10 mmol). Sirope naranja. Rendimiento cuantitativo.

²³⁸ S. Makoto; T. Mitsue; I. Tomohiro; H. Iwao, *Synlett*, **2006**, 11, 1687-1690.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.70 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H), 1.47-1.28 (m, 4H), 0.92 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

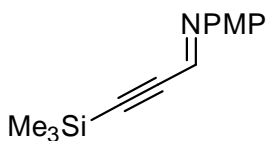
4-Metoxi-*N*-(5-metilhex-2-iniliden)anilina (**16e**)



La imina **16e** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de 3-isobutilpropinal **31f** (1.21 g) y *p*-anisidina (1.23 g). Líquido amarillo. Rendimiento: 75 % (1.61 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.69 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.77 (s, 4H), 2.31 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.00 – 1.84 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

4-Metoxi-*N*-(3-(trimetilsilil)prop-2-iniliden)anilina (**16f**)

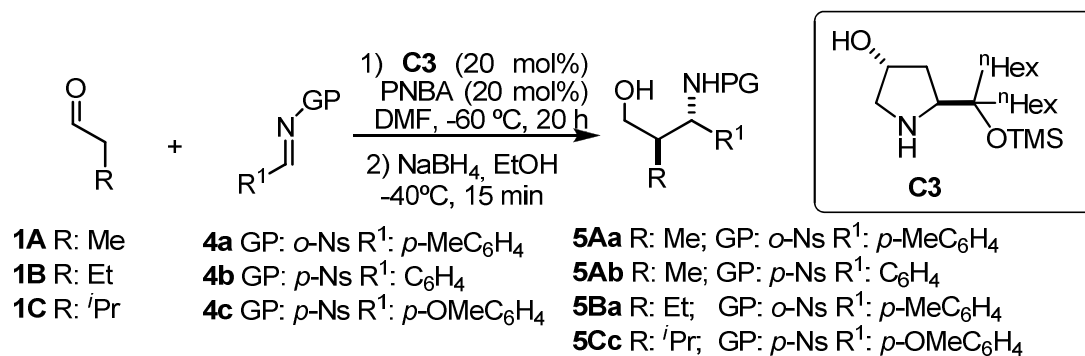


La imina **16f** se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de 3-(trimetilsilil)-2-propinal (1.62 mL, 10 mmol) y *p*-anisidina (1.23 g, 10 mmol). Sólido amarillento. Rendimiento 92% (2.13 g).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.74 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 3H), 3.84 (s, 3H), 0.29 (s, 9H).

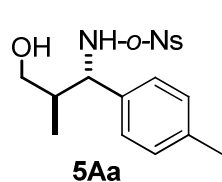
4.5. Reacción de Mannich *anti*-selectiva de aldehídos con *N*-sulfonil iminas

4.5.1. Procedimiento general:



Sobre una disolución de la imina (0.5 mmol, 1 equiv.), ácido *p*-nitrobenzoico (17 mg, 0.1 mmol) y el catalizador (0.1 mmol, 20 mol%) en DMF (2 mL) a -60 °C se añadió el correspondiente aldehído (1.5 mmol, 3 equiv.) y la disolución resultante se agitó a -60 °C durante 20 horas. Posteriormente, se adicionaron a esta temperatura EtOH (1 mL) y NaBH₄ (4.5 mmol, 8equiv.), y tras agitar durante 30 min a -40 °C se añadió a la mezcla de reacción y a dicha temperatura una disolución acuosa saturada de NaCl (2 mL) y se permitió que ésta alcanzara temperatura ambiente. Tras extraer con Et₂O (3 x 4 mL), la combinación de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (3 x 15 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía *flash* en columna. La diastereoselectividad del proceso se determinó por análisis de ¹H-RMN en el crudo de reacción.

***N*-((1*S*,2*R*)-3-Hidroxi-2-metil-1-*p*-tolilpropil)-2-nitrobenzenosulfonamida
(5Aa)**



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de propanal **1A** (0.12 mL, 1.5 mmol) y *N*-nosil-tolilimina **4a** (152 mg, 0.5 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna *flash* (hexano:AcOEt 80:20) y se obtuvo el producto del título en forma de aceite y

con una relación diastereomérica *sin:anti* de 7:93. Rendimiento: 110 mg (61%). $[\alpha]_D^{20} = -71.2$ ($c = 0.98$, 93% ee, DCM).

Datos espectroscópicos del isómero mayoritario *anti*:

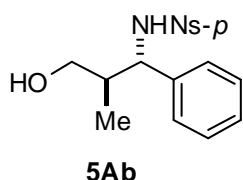
^1H -RMN (300MHz, CDCl_3), δ : 7.76-7.67 (m, 2H), 7.62-7.53 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 1H) 6.98-6.83 (m, 4H), 6.62 (d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H), 4.49 (t, $J = 8.3\text{ Hz}$, 1H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.74-3.62 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.08-1.90 (m, 2H), 0.95 (d, $J = 7.0$, 3H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3), δ : 137.2, 136.2, 134.7, 132.5, 132.2, 130.8, 130.6, 128.9, 126.8, 124.8, 64.5, 62.2, 40.7, 20.9, 14.6.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, 365.1621; encontrada, 365.1622.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano:isopropanol 70:30, flujo=0.5 mL/min, tiempos de retención: 108.5 min (minoritario), y 116.5 min (mayoritario)).

***N*-[(1*S*,2*R*)-3-Hidroxi-2-metil-1-fenilpropil]-4-nitrobenzenosulfonamida (5Ab)**



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de propanal (0.12 mL, 1.5 mmol) y *N*-*p*-nosil-fenilimina **4b** (145 mg, 0.5 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna *flash* (hexano:AcOEt, 80:20) y se obtuvo así el producto del título en forma de sólido blanco y con una relación diastereomérica *sin:anti* de 9:91. Rendimiento: 59% (90mg). P.f.: 130-132 °C. $[\alpha]_D^{20} = -56.8$ ($c = 1$, 97% ee, DCM).

Datos espectroscópicos del isómero mayoritario *anti*:

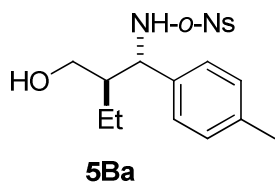
^1H -RMN (300MHz, CDCl_3), δ : 8.12-8.05 (m, 2H), 7.75-7.69 (m, 2H), 7.19-7.10 (m, 3H), 7.04-6.98 (m, 2H), 4.43 (d, $J = 7.7\text{ Hz}$, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 0.91 (d, $J = 7.0\text{ Hz}$, 3H)

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3), δ : 149.5, 146.7, 139.3, 128.4, 128.1, 127.7, 127.1, 123.6, 65.4, 63.0, 40.3, 14.7.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, 352.0936; encontrada, 352.0940.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano:isopropanol 80:20, flujo=0.5 mL/min, tiempos de retención 34.4 min (minoritario), and 42.8 min (mayoritario)).

***N*-[*(1S, 2R)*-2-(Hidroximetil)-1-*p*-tolilbutil]-2-nitrobenzenosulfonamida (**5Ba**)**



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de butanal **1B** (0.2 mL, 1.5 mmol) y *N*-*o*-nosil-*p*-metil-fenilimina **4a** (152 mg, 0.5 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna *flash* (hexano:AcOEt, 80:20) y se obtuvo el producto del título en forma de aceite y con una relación diastereomérica *sin:anti* de 7:93. Rendimiento: 71% (134 mg). $[\alpha]_D^{20} = -68.5$ ($c = 0.93$, 91% ee, DCM).

Datos espectroscópicos del isómero mayoritario *anti*:

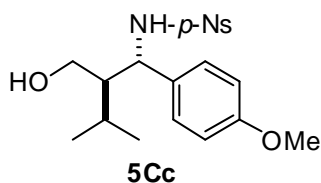
^1H -RMN (300MHz, CDCl_3), δ : 7.71 (dd, $J = 7.9, 25.2$ Hz, 2H), 7.55 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.72-4.64 (m, 1H), 3.98-3.82 (m, 1H), 3.80-3.69 (m, 1H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.54-1.43 (m, 2H), 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3), δ : 137.4, 137.0, 135.4, 132.8, 132.5, 131.1, 129.2, 127.2, 125.1, 61.7, 61.3, 47.6, 21.7, 21.3, 12.0.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$, 380.1207; encontrada, 380.1210.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano:isopropanol 80:20, flujo=0.5 mL/min, tiempos de retención: 112.2 min (minoritario), y 123.3 min (mayoritario)).

***N*-[(1*S*,2*R*)-2-(Hidroximetil)-1-(4-metoxifenil)-3-metilbutil]-4-nitrobenceno sulfonamida (**5Cc**)**



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de isovaleraldehído **1C** (0.16 mL, 1.5 mmol) y *N*-*p*-nosil-4-metoxi-fenilimina **4c** (160 mg, 0.5 mmol). El crudo de reacción se purificó

por cromatografía de columna *flash* (hexano:AcOEt, 80:20) y se obtuvo así el producto del título en forma sólido blanco con una relación diastereomérica *sin:anti* de 1 : 99. Rendimiento: 52% (106 mg). P.f: 152-155 °C. $[\alpha]_D^{20} = -51.2$ ($c = 1$, 99% ee, DCM).

Datos espectroscópicos del isómero mayoritario *anti*:

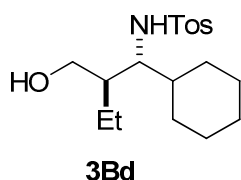
^1H -RMN (300MHz, CDCl_3), δ : 8.12-8.02 (m, 2H), 7.74-7.64 (m, 2H), 6.99-6.87 (m, 2H), 6.68-6.56 (m, 2H), 4.81-4.74 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.73(s, 3H), 1.9-1.77 (m, 1H), 1.47-1.35 (m, 1H), 1.06 (d, $J=7.8$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)

^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3), δ : 158.9, 149.2, 147.1, 131.7, 128.1, 123.5, 113.6, 60.7, 60.0, 55.3, 51.6, 25.6, 21.2, 18.8.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$, 409.1355; encontrada, 409.1354.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano:isopropanol 90:10, flujo=0.8 mL/min. tiempos de retención: 57.8 min (minoritario), y 65.6 min (mayoritario)).

***N*-((1*R*,2*R*)-1-Ciclohexil-2-(hidroximetil)butil)-4-metilbencenosulfonamida (**9Bd**).**



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de butanal **1B** (0.2 mL, 1.5 mmol) y *N*-tosil-ciclohexilimina **8d** (133 mg, 0.5 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna *flash* (hexano:AcOEt, 80:20) y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite y con una relación diastereomérica *sin:anti* de 25:75. Rendimiento: 65% (110mg). $[\alpha]_D^{20} = -95.5$ ($c = 0.98$, 93% ee, DCM).

Datos espectroscópicos del isómero mayoritario *anti*:

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃), δ: 7.77(d, *J*= 8.1Hz, 2H), 7.30 (d, *J*= 7.9 Hz, 2H), 5.27 (d, *J*= 9.0Hz, 1H), 3.95-3.82 (m, 1H), 3.73-3.57 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.79-0.97 (m, 12H), 0.89 (t, *J*= 7.33 Hz, 3H).

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃), δ: 142.8, 139.1, 129.3, 126.9, 61.6, 42.8, 40.8, 30.8, 28.5, 26.3, 22.0, 21.5, 11.9.

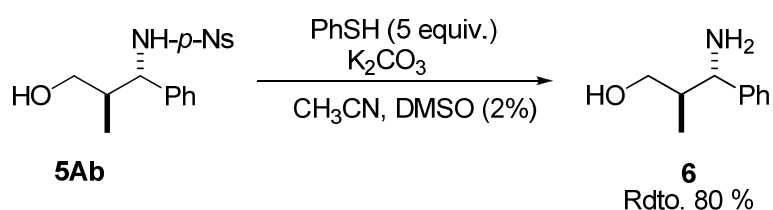
Masa exacta calculada para C₁₈H₃₀NO₃S, 340.1882.; encontrada, 340.1879.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano:isopropanol 70:30, flujo=0.5 mL/min, tiempos de retención: 23.5 min (mayoritario), and 28.8 min (minoritario)).

4.5.2. Preparación de muestras racémicas

Las muestras racémicas se prepararon paralelamente a las enantioselectivas siguiendo el procedimiento general y utilizando el catalizador racémico **C8** a -20 ó 0 °C.

4.5.3. Eliminación del grupo nosilo



Sobre una disolución (1mL) del aducto **5Ab** (143 mg, 0.5 mmol) en CH₃CN, con una relación diastereomérica *anti:sin* de 91:9 y bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron K₂CO₃ (277 mg, 2 mmol), PhSH (0.26 mL, 2.5 mmol) y DMSO (2 mol %) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Transcurrido este tiempo los disolventes se evaporaron a presión reducida y al residuo resultante se añadieron CH₂Cl₂ (5 mL) y NaOH (1M, 5mL). Las fases se separaron, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se

evaporó bajo presión reducida. Finalmente, el crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna *flash* (eluyente CH₂Cl₂ - CH₂Cl₂:NH₃ (solución 7N MeOH) 90:10) y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite incoloro. Rendimiento 80% (30mg). $[\alpha]_D^{20} = -2.1$ (c= 0.2, 97% ee, MeOH), Bibl.²³⁹ $[\alpha]_D^{20} = -1.5$ (c= 0.2, MeOH).

Datos espectroscópicos del isomero mayoritario *anti*:

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.40–7.21 (m, 5 H), 3.80–3.58 (m, 3H), 2.58 (br s, 2H), 2.08–1.92 (m, 1H), 0.65 (d, *J*= 6.9Hz, 3H).

¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃), δ: 128.9, 127.5, 127.0, 126.5, 69.1, 40.2, 29.7, 15.1 ppm.

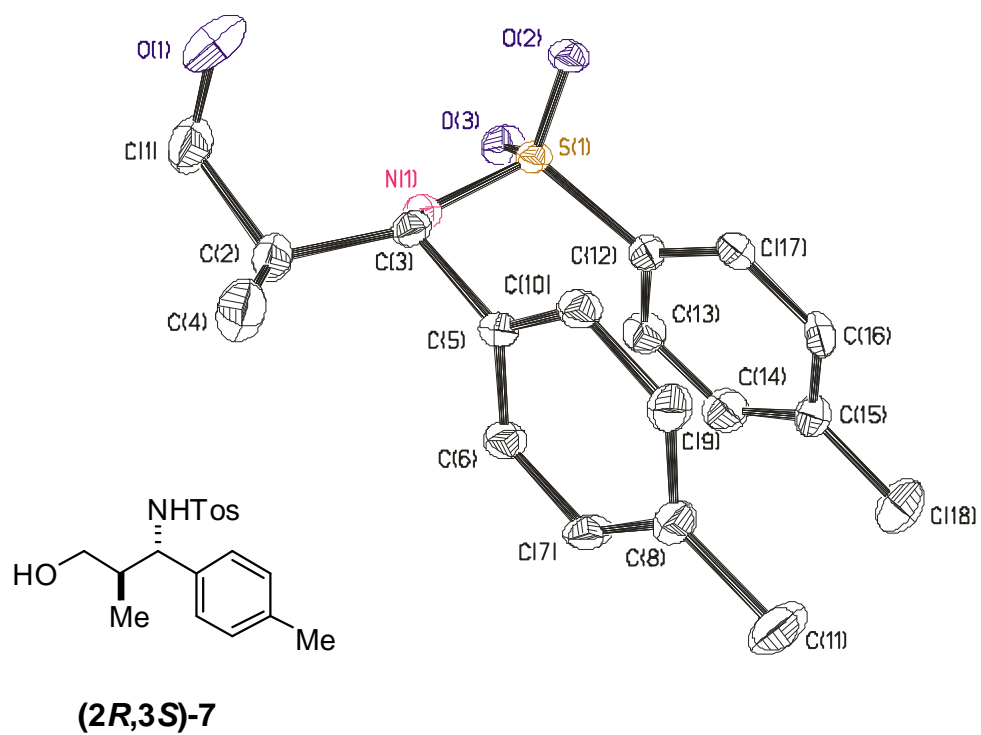
Masa exacta calculada para C₁₀H₁₅NO (M, H⁺), 165.1154; encontrada, 165.1160.

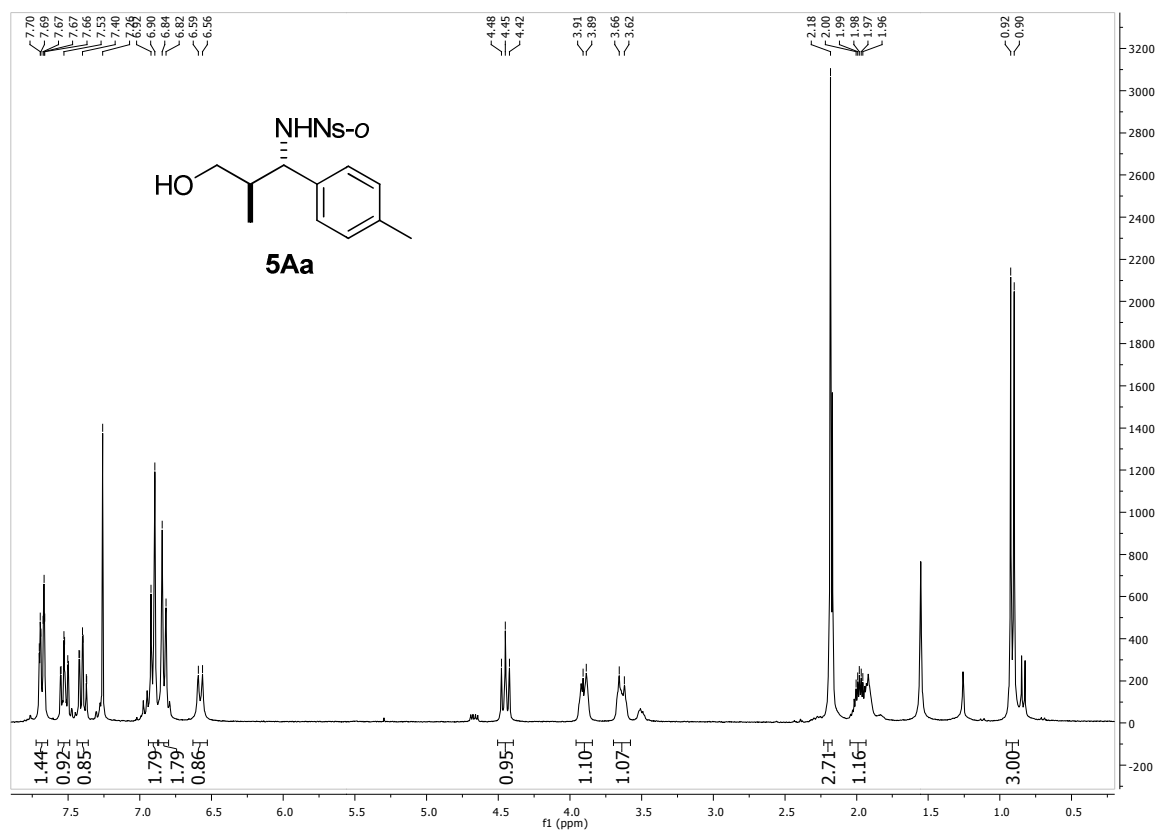
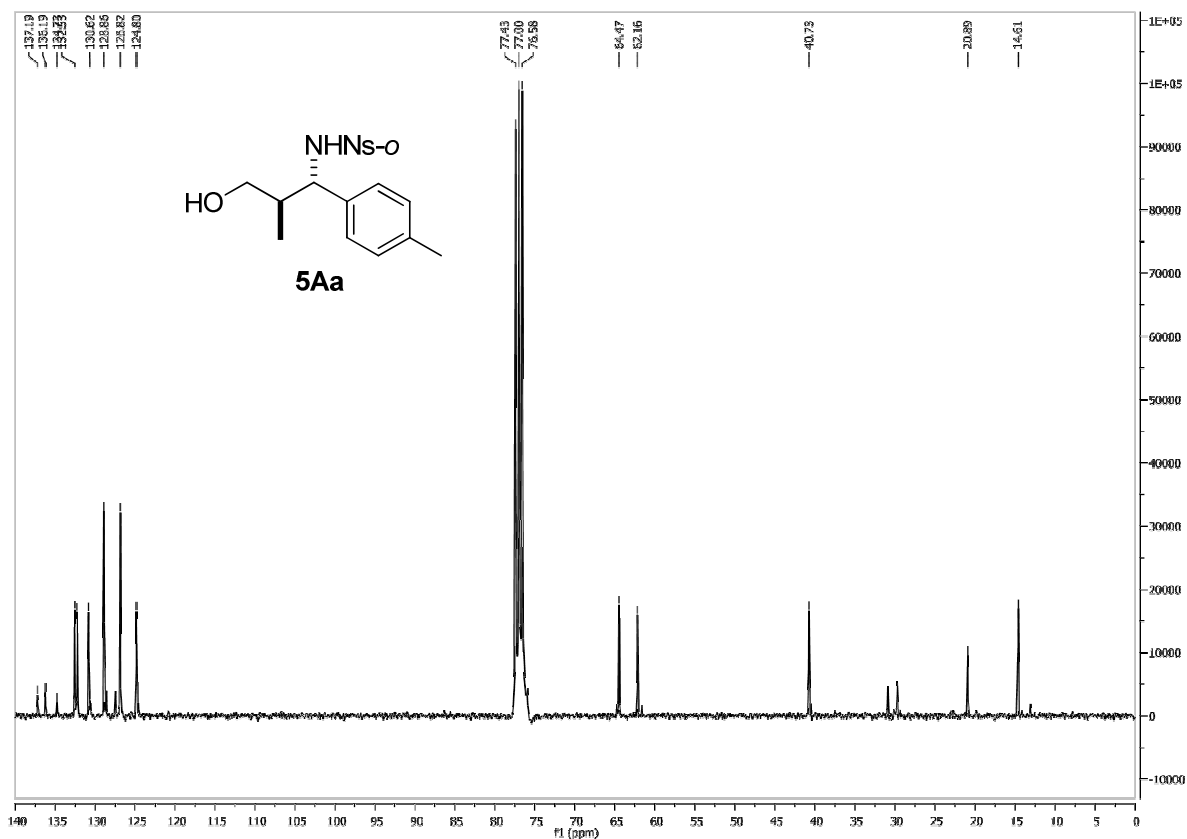
4.5.4. Determinación de la configuración absoluta

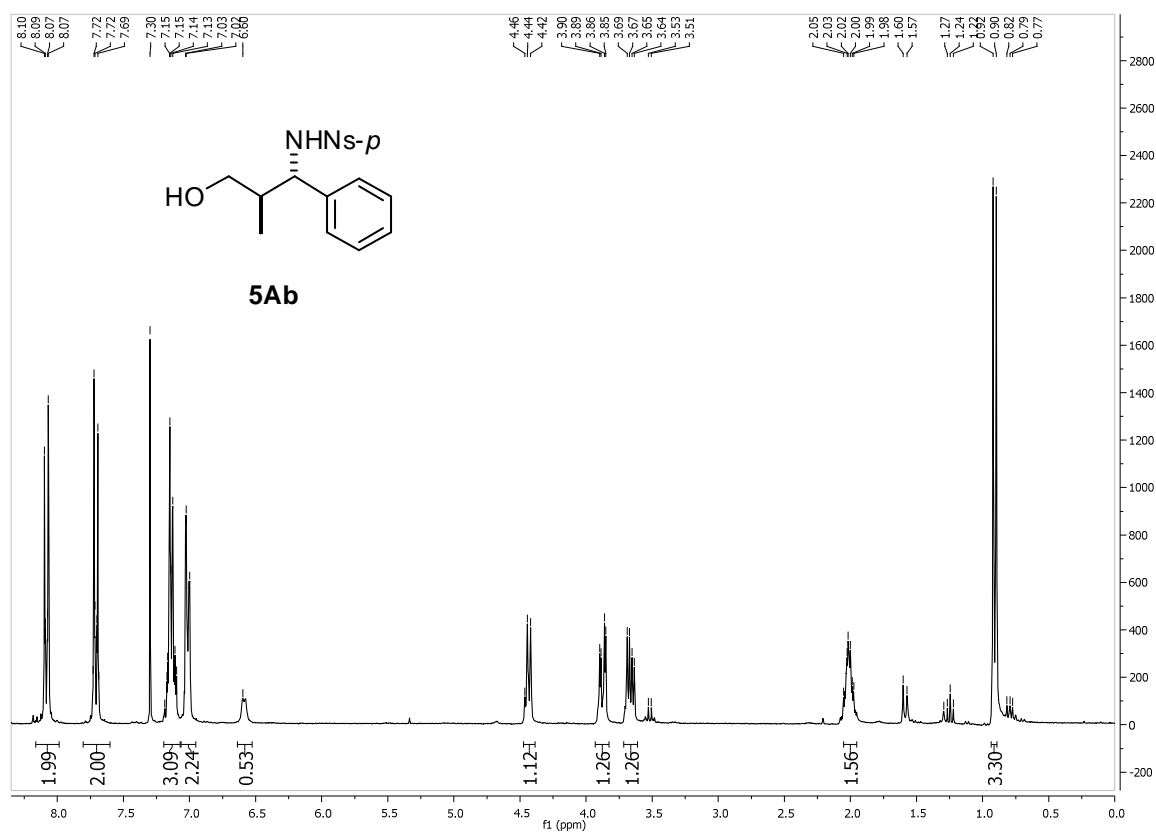
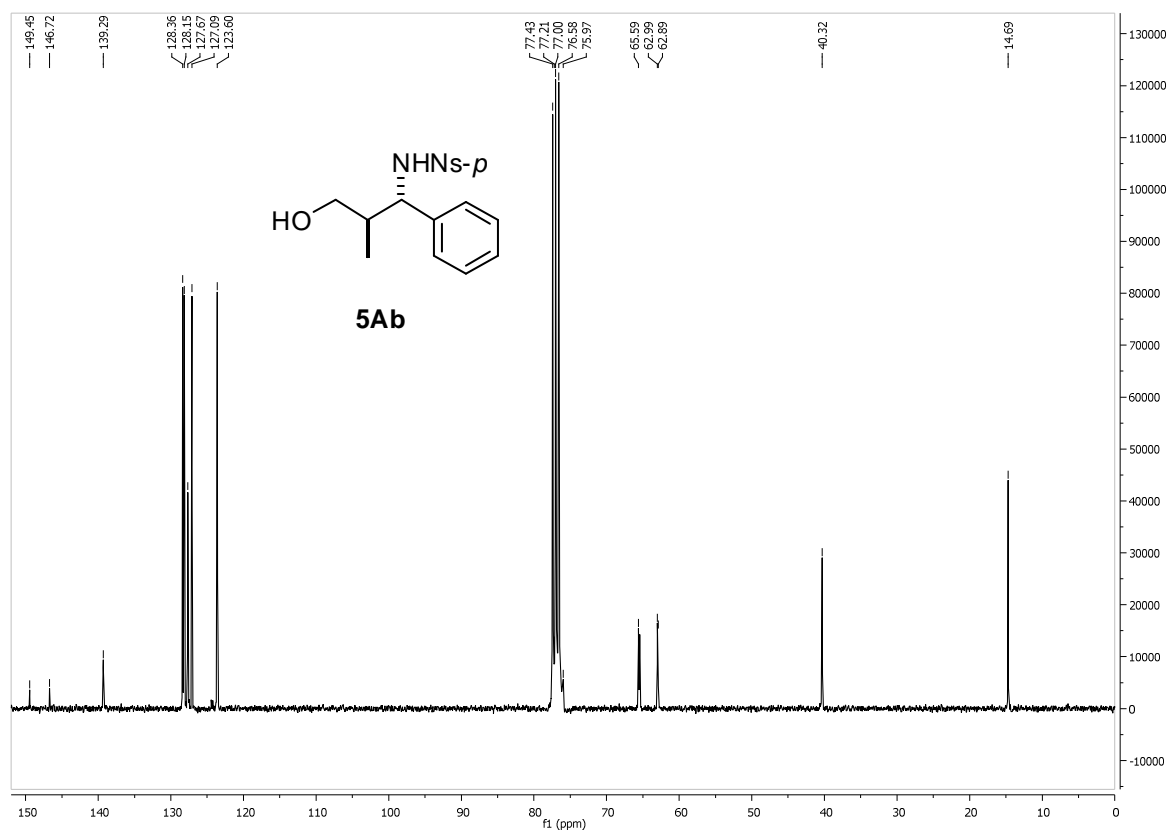
La configuración absoluta de los aductos de Mannich de este apartado se estableció por analogía y asumiendo un mecanismo de reacción uniforme en base al rayos X del aducto (2*R*,3*S*)-**7**,²⁴⁰ que fue sintetizado por la Dra. Irene Velilla, siguiendo el mismo procedimiento general anterior utilizado para las *N*-Tosil iminas.

²³⁹ Zhang, Y.; Birman, V. B. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2525-2529.

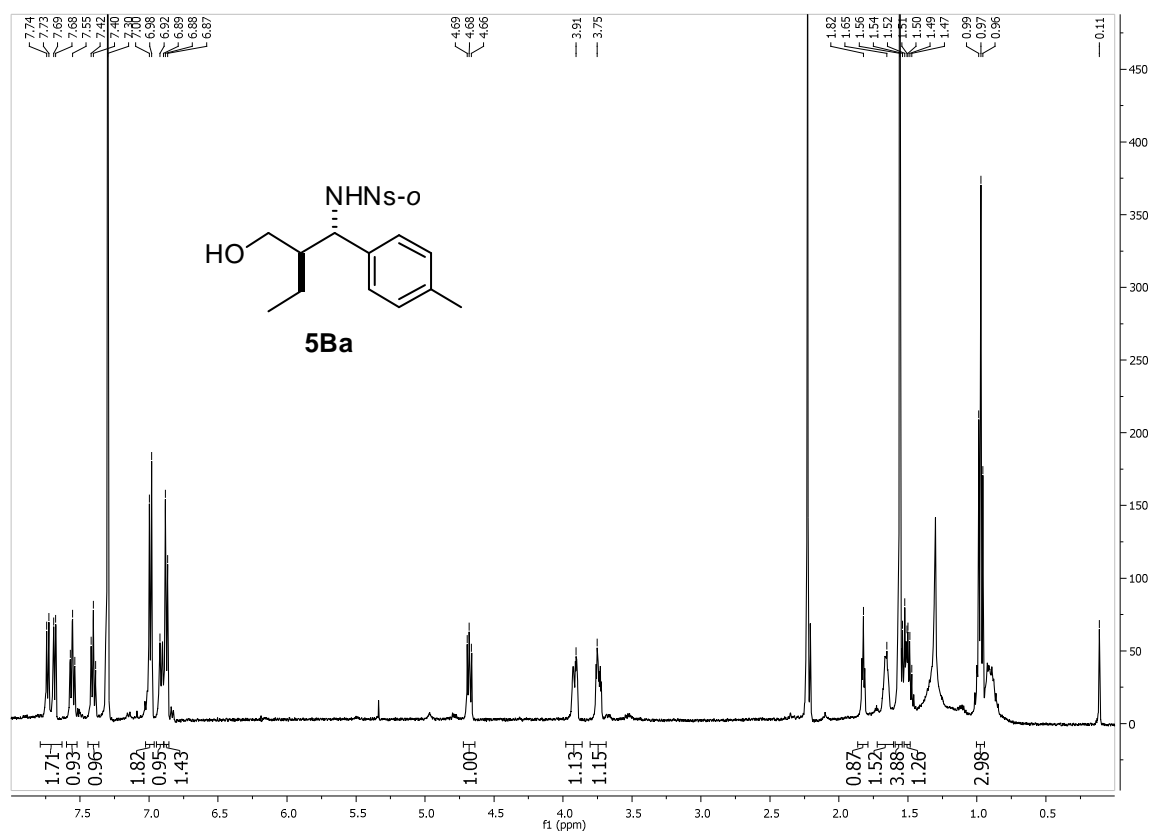
²⁴⁰ Los datos cristalográficos del compuesto **7** se han depositado en el Cambridge Crystallographic Data Centre, CCDC N° 726915. Estos datos se pueden obtener online (<http://www.ccdc.cam.ac.uk>) libre de cargos (o desde el Cambridge Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, U.K.; fax: (+44)1223-336-033, e-mail: depositccdc.cam.ac.uk). Igualmente se encuentran recogidos en el material suplementario del artículo: E. Gómez-Bengoa, M. Maestro, A. Mielgo, I. Otazo, C. Palomo, I. Velilla, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 5333-5342.



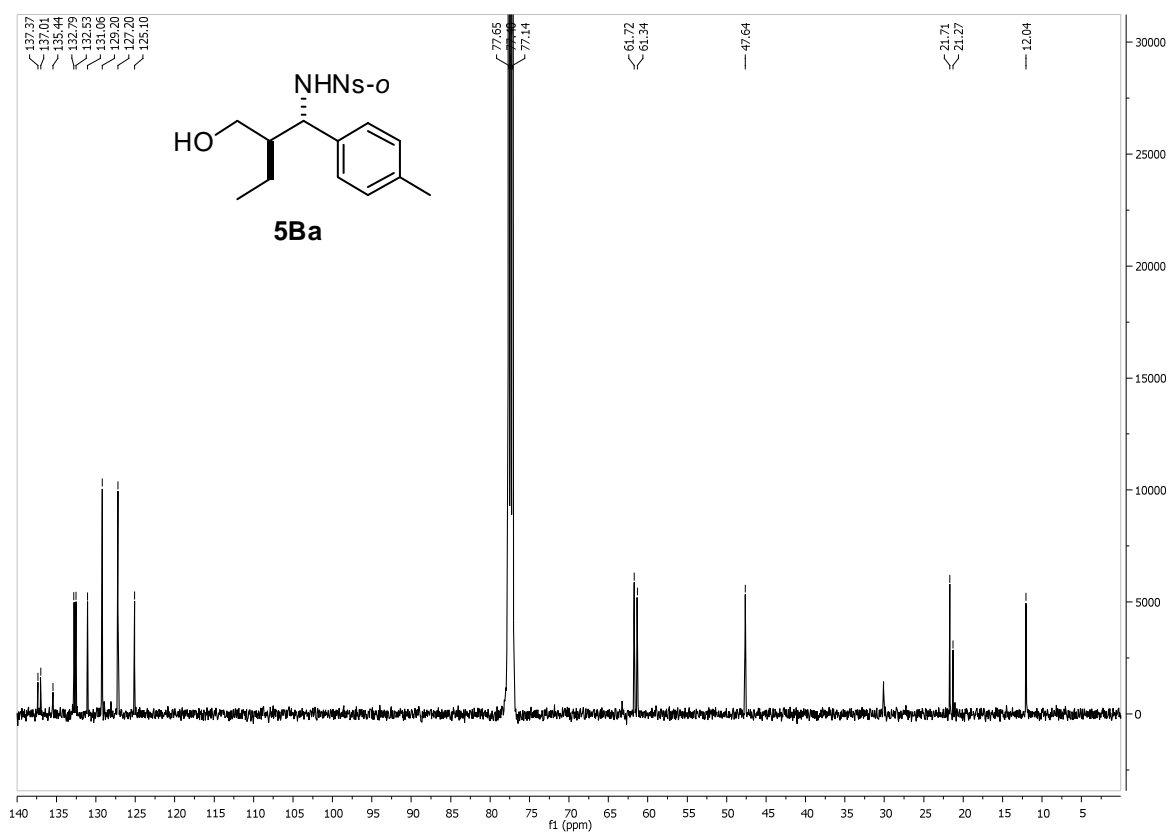
4.5.5. Selección de espectros de ^1H y ^{13}C -RMN ^1H -RMN (300 MHz) ^{13}C -RMN (125 MHz)

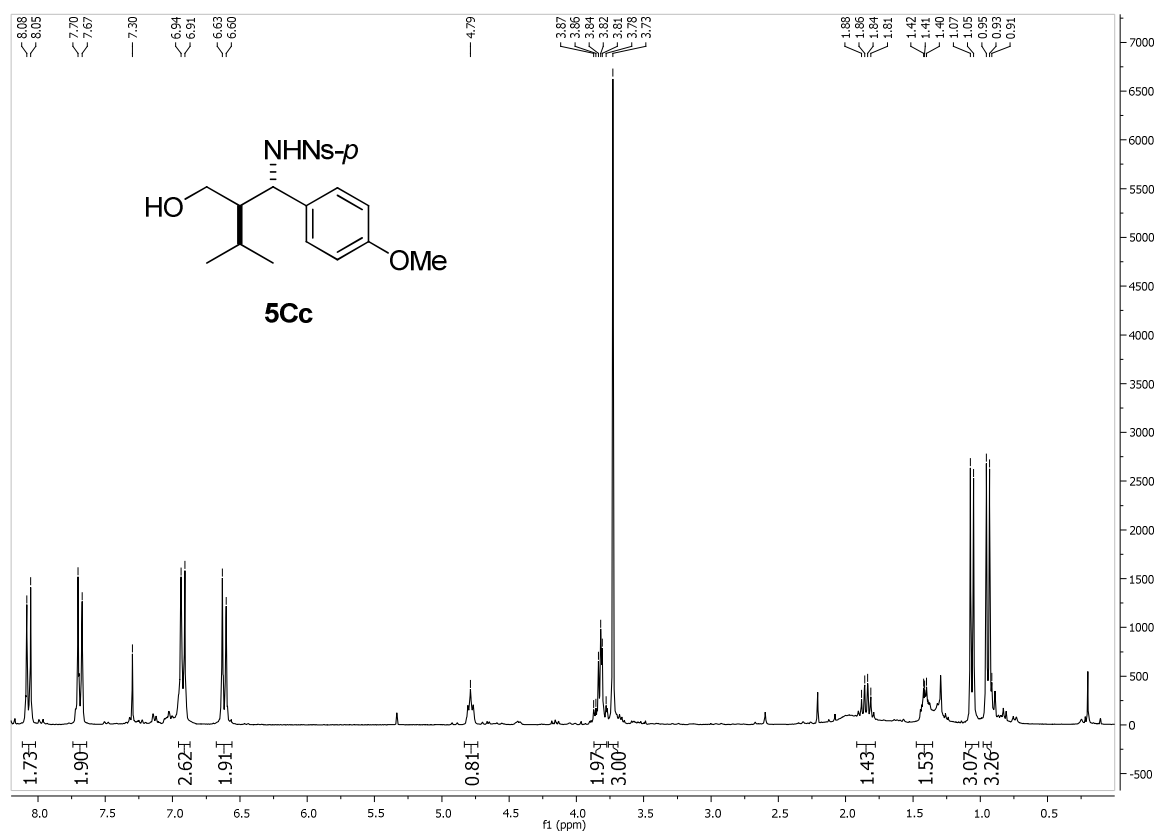
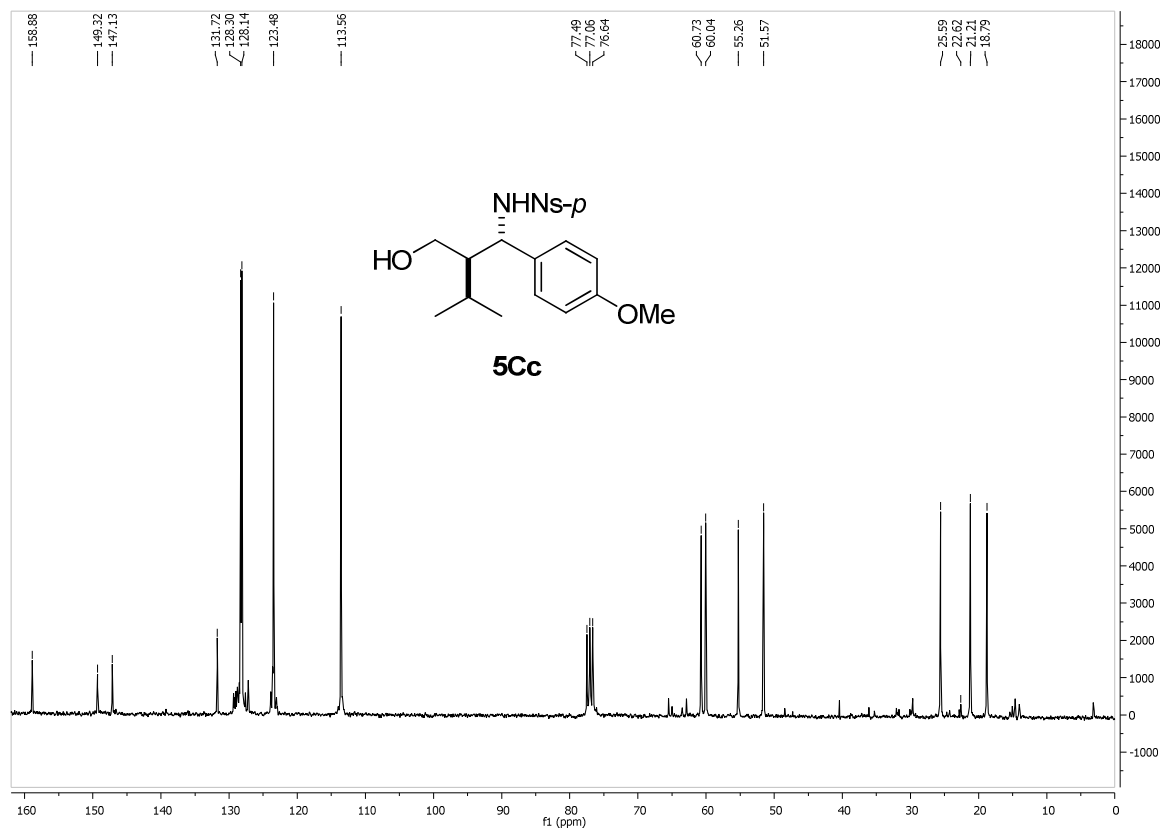
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

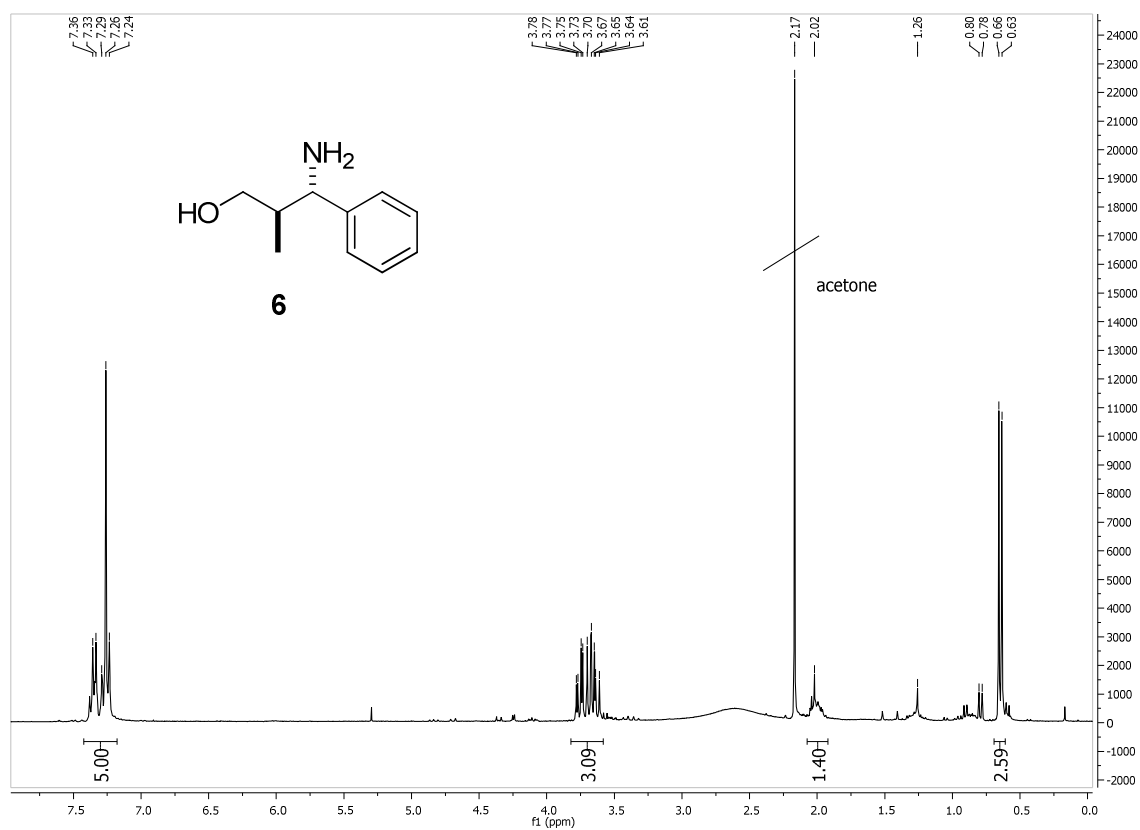
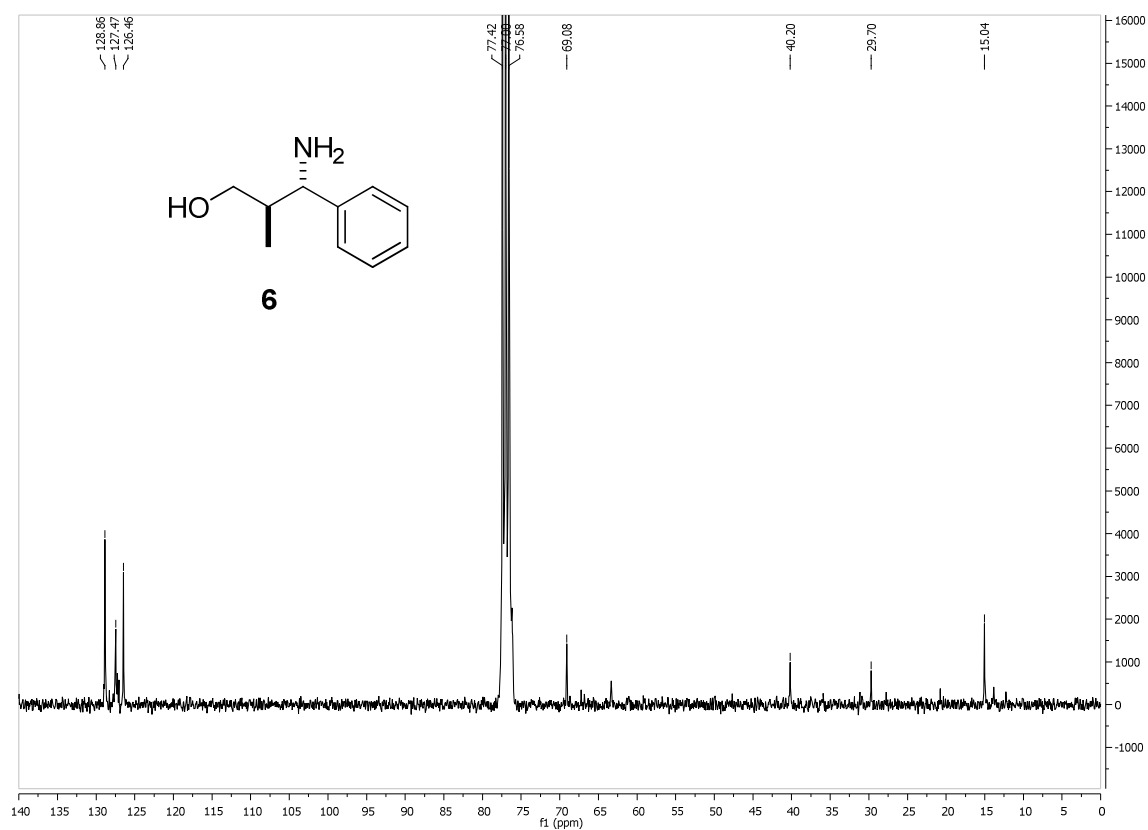
¹H-RMN (300 MHz)

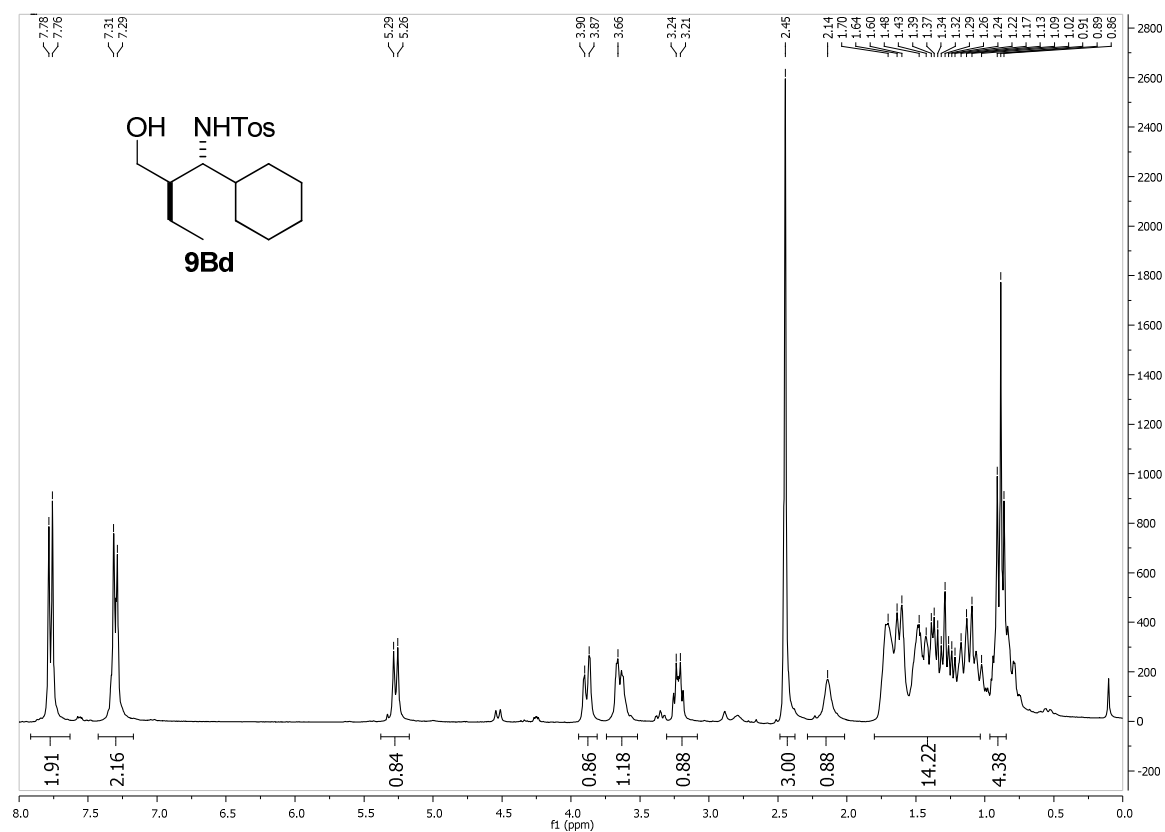
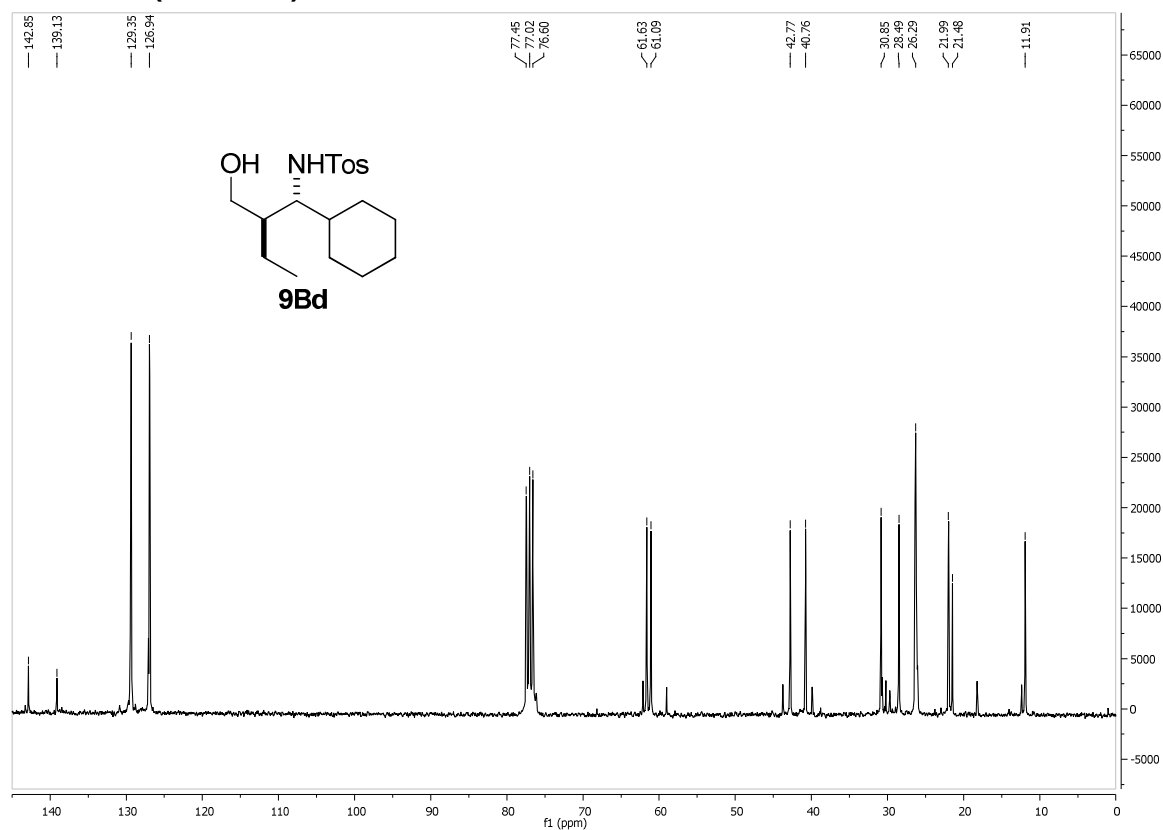


¹³C-RMN (125 MHz)



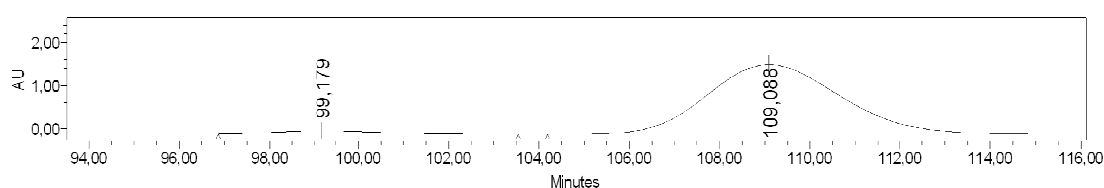
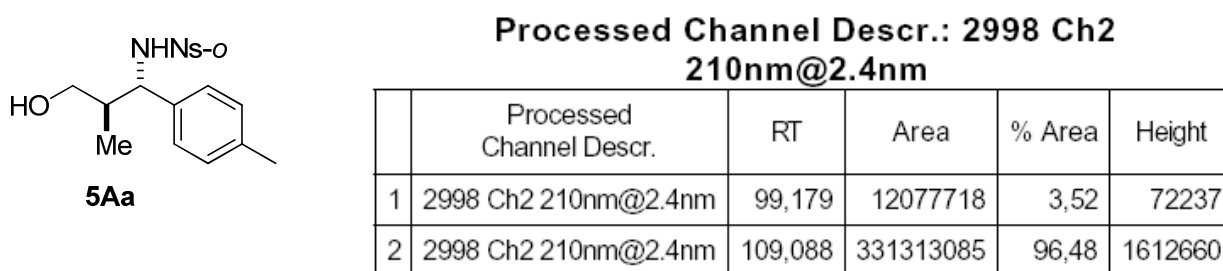
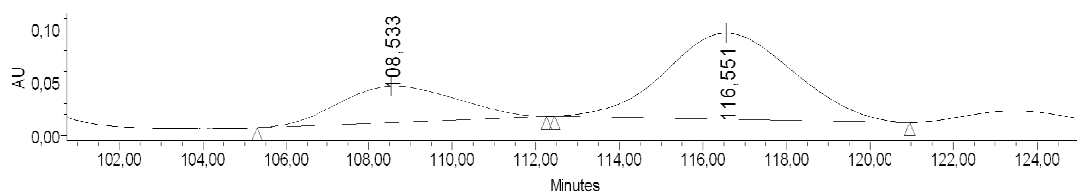
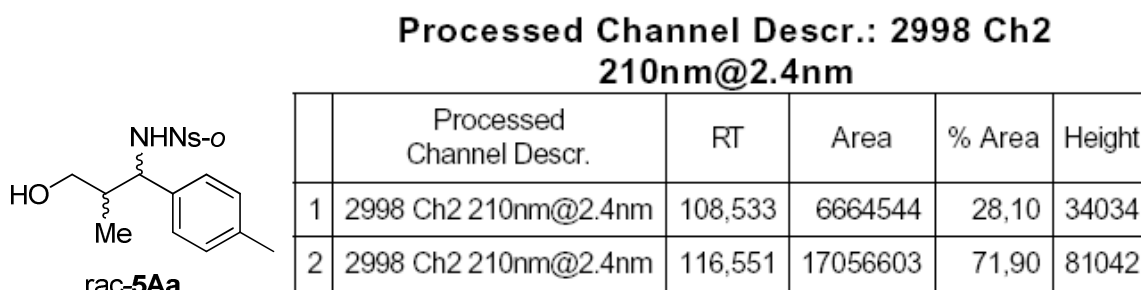
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (125 MHz)**

H-RMN (300 MHz)**13C-RMN (125 MHz)**

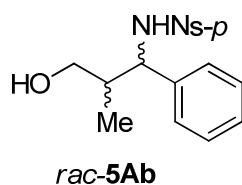
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

4.5.6. Selección de cromatogramas de HPLC

Chiralpack IC, 0.5 mL/min, hexano:isopropanol 70:30, $\lambda = 210$ nm

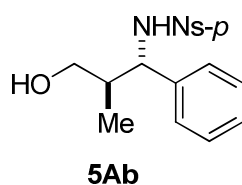
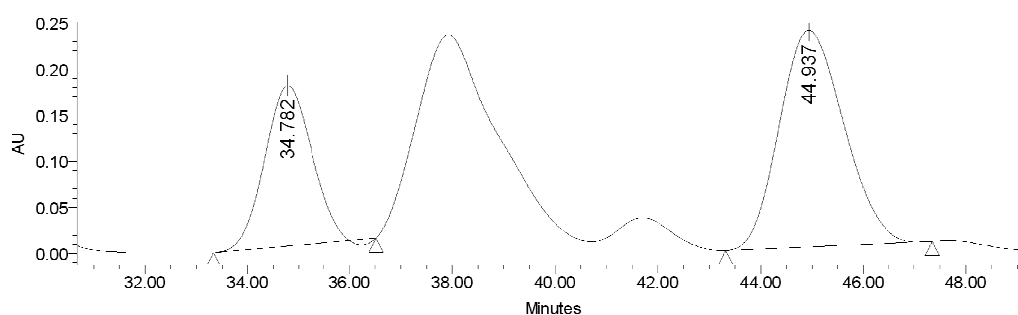


Chiralpack IC, 0.5 mL/min, hexano:isopropanol 80:20, $\lambda = 271$ nm



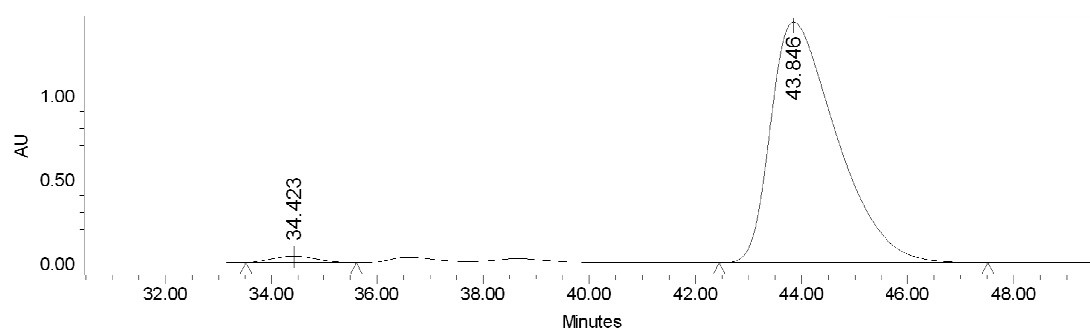
Processed Channel Descr.: PDA271.6 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 271.6 nm	34.793	15411954	39.18	234361
2	PDA 271.6 nm	44.916	23929341	60.82	284284



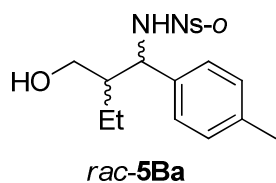
Processed Channel Descr.: PDA271.7 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 271.7 nm	34.413	2307829	1.68	38717
2	PDA 271.7 nm	43.849	135284293	98.32	1568593

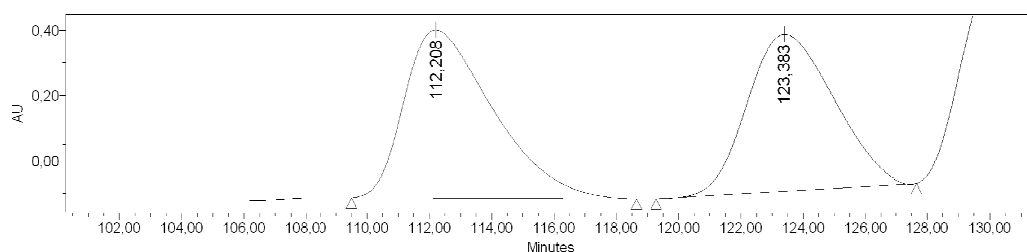


Chiralpack IC, 0.5 mL/min, hexano:isopropanol 80:20, $\lambda = 210$ nm

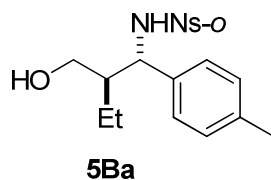
**Processed Channel Descr.: 2998 Ch2
210nm@2.4nm**



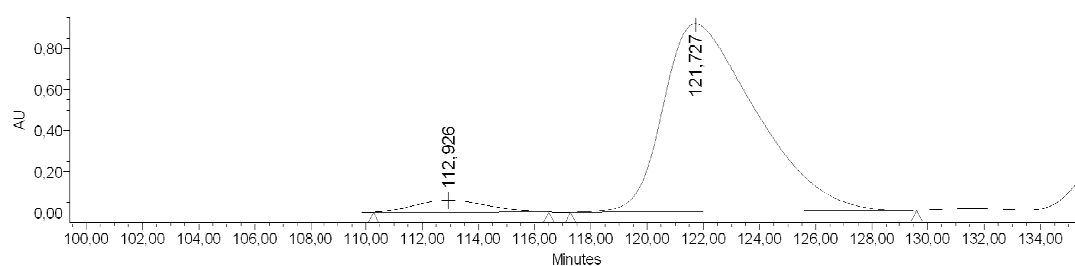
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	2998 Ch2 210nm@2.4nm	112,208	101407976	52,23	514017
2	2998 Ch2 210nm@2.4nm	123,383	92731583	47,77	480404



**Processed Channel Descr.: 2998 Ch2
210nm@2.4nm**

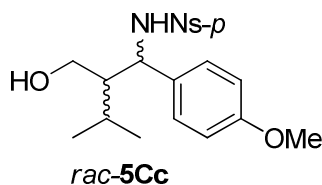


	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	2998 Ch2 210nm@2.4nm	112,926	10151090	4,65	57824
2	2998 Ch2 210nm@2.4nm	121,727	208148781	95,35	914699

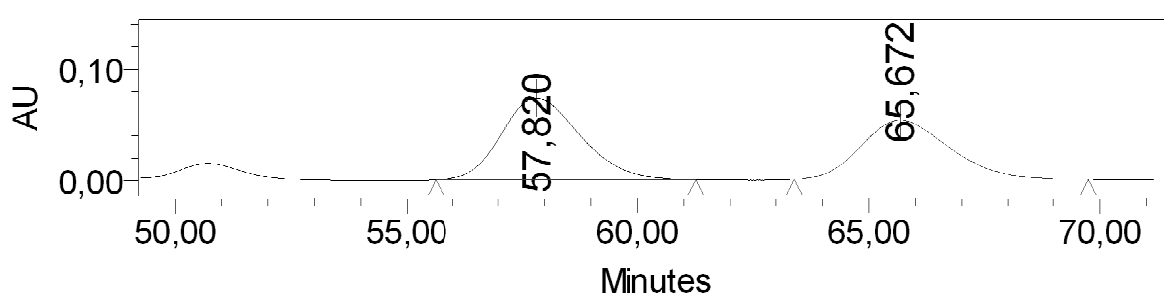


Chiralpack IC, 0.8 mL/min, hexano:isopropanol 90:10, $\lambda = 283 \text{ nm}$

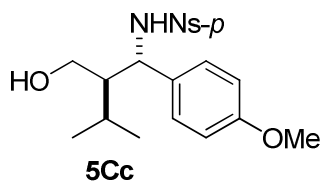
Processed Channel Descr.: PDA 283,0 nm



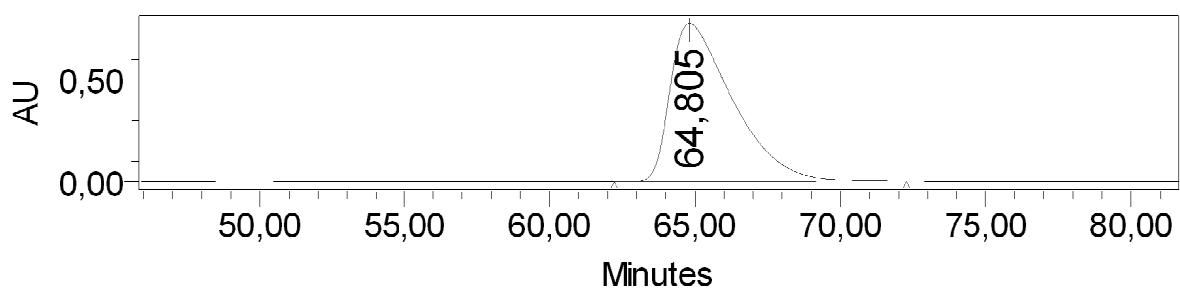
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 283,0 nm	57,820	8503362	55,65	73072
2	PDA 283,0 nm	65,672	6777355	44,35	52440



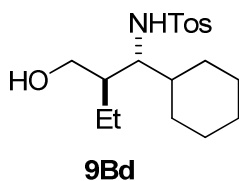
Processed Channel Descr.: PDA 283,0 nm



	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 283,0 nm	64,805	115722898	100,00	775599

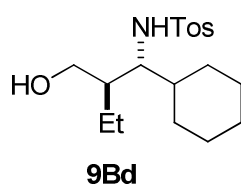
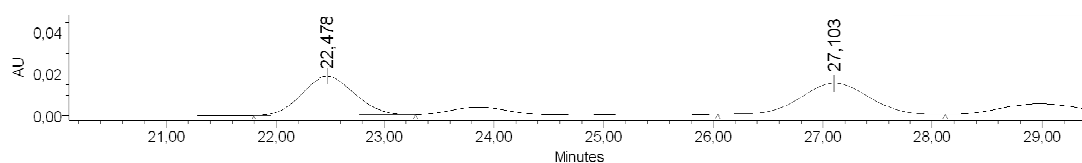


Chiralpack IC, 0.5 mL/min, hexano:isopropanol 70:30, $\lambda = 244$ nm



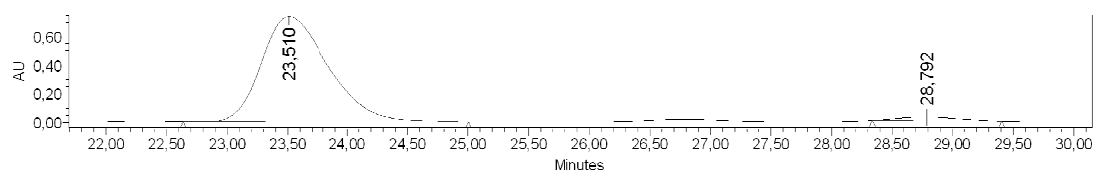
Processed Channel Descr.: PDA 244,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 244,0 nm	22,478	633479	49,74	18766
2	PDA 244,0 nm	27,103	640160	50,26	14942



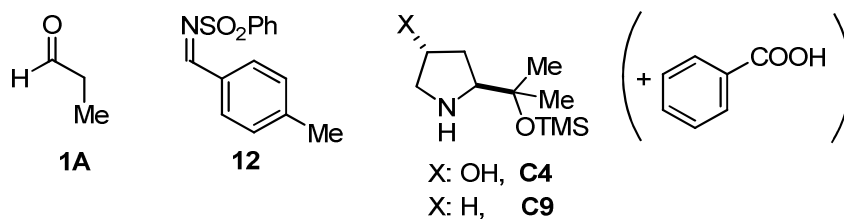
Processed Channel Descr.: PDA 244,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 244,0 nm	23,510	28629244	96,82	737029
2	PDA 244,0 nm	28,792	941003	3,18	26268



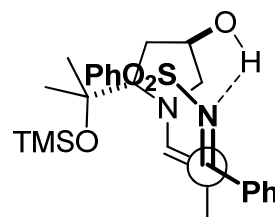
4.5.7. Métodos computacionales

Coordenadas cartesianas de los puntos estacionarios de la reacción de Mannich de las enaminas derivadas del propionaldehído y los catalizadores **C4** y **C9** la *N*-sulfonil-imina **8** en presencia o ausencia de ácido benzoico.



TS1-*anti*

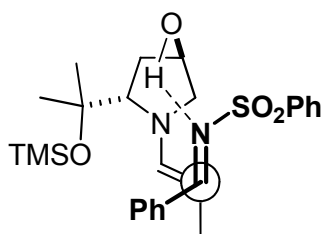
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-0.421647	0.984110	2.978414
2	6	0	-1.407638	-0.219037	2.909169
3	6	0	-1.880193	-0.351581	1.440067
4	6	0	-0.801022	1.809793	1.735378
5	6	0	-0.909395	0.787025	-0.524934
6	6	0	-0.011179	1.681314	-1.172857
7	6	0	-0.110286	1.729269	-2.689949
8	6	0	-3.421632	-0.373039	1.204241
9	6	0	-4.126048	0.906316	1.678073
10	6	0	-3.995631	-1.612632	1.909424
11	1	0	-2.251260	-0.051803	3.586149
12	1	0	-0.595843	1.570694	3.886354
13	1	0	-0.887655	-1.123152	3.229835
14	1	0	-1.479247	-1.263776	0.996660
15	1	0	-1.657008	2.465835	1.938086
16	1	0	0.029598	2.408948	1.370528
17	1	0	-1.238864	-0.097691	-1.058857
18	1	0	0.071984	2.666315	-0.718683
19	1	0	0.740982	2.270875	-3.113797
20	1	0	-1.018992	2.244983	-3.026229
21	1	0	-0.114664	0.717884	-3.112017
22	1	0	-5.206254	0.823500	1.517537
23	1	0	-3.769541	1.779972	1.124087
24	1	0	-3.970776	1.081553	2.747618
25	1	0	-5.067617	-1.696253	1.708423
26	1	0	-3.859055	-1.562140	2.994385
27	1	0	-3.504257	-2.518208	1.540041
28	1	0	1.204155	0.279555	2.114963
29	7	0	-1.209266	0.790677	0.753379
30	8	0	0.935638	0.629069	3.003786
31	6	0	2.566572	2.125023	-0.540813
32	6	0	4.168071	4.419307	-0.227737
33	6	0	3.144560	2.756235	-1.652555
34	6	0	2.822514	2.648570	0.737242
35	6	0	3.611192	3.788059	0.887893



36	6	0	3.937700	3.894472	-1.499414
37	6	0	3.423441	-2.801636	-1.451574
38	6	0	5.059285	-3.095043	0.800367
39	6	0	3.003548	-2.345129	-0.202609
40	6	0	4.675621	-3.409837	-1.569219
41	6	0	5.492750	-3.554255	-0.447497
42	6	0	3.811559	-2.488688	0.928964
43	6	0	1.715432	0.902298	-0.737201
44	1	0	1.850050	0.458566	-1.727231
45	1	0	2.993919	2.338741	-2.644902
46	1	0	2.418487	2.147328	1.611213
47	1	0	3.802120	4.178395	1.884325
48	1	0	4.382700	4.362864	-2.373547
49	1	0	5.693825	-3.212756	1.674631
50	1	0	5.009059	-3.773289	-2.537648
51	1	0	4.786661	5.304384	-0.104619
52	1	0	3.459790	-2.136301	1.893169
53	1	0	2.766133	-2.689480	-2.307093
54	1	0	6.466574	-4.027427	-0.542283
55	7	0	1.712482	0.021440	0.328543
56	8	0	0.753541	-2.150443	1.146991
57	8	0	0.717573	-1.685122	-1.352288
58	16	0	1.397786	-1.542482	-0.037203
59	8	0	-3.566777	-0.532558	-0.209252
60	14	0	-4.814007	-0.356134	-1.322044
61	6	0	-4.179528	-1.243522	-2.853917
62	1	0	-4.909907	-1.195402	-3.670995
63	1	0	-3.978187	-2.299839	-2.643601
64	1	0	-3.246054	-0.797175	-3.215501
65	6	0	-5.113038	1.468678	-1.717452
66	1	0	-5.818027	1.566718	-2.552897
67	1	0	-4.182124	1.966980	-2.013767
68	1	0	-5.532001	2.021589	-0.869129
69	6	0	-6.431916	-1.140089	-0.736484
70	1	0	-7.193595	-1.049361	-1.521569
71	1	0	-6.834748	-0.657071	0.161506
72	1	0	-6.309707	-2.207230	-0.518750

TS1-sin

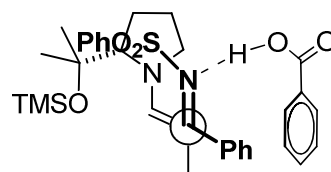
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-0.303949	-2.613473	0.830290
2	6	0	1.060389	-2.596045	1.548567
3	6	0	1.818653	-1.379792	0.957080
4	6	0	0.084290	-2.128270	-0.570988
5	6	0	1.021059	0.182592	-0.777131
6	6	0	0.107363	0.734675	-1.712382
7	6	0	0.621406	1.909836	-2.531113
8	6	0	3.331334	-1.598997	0.656973
9	6	0	3.571704	-2.653766	-0.432291
10	6	0	4.034973	-1.986531	1.967505
11	1	0	3.877186	-1.212720	2.726068
12	1	0	-0.725699	-3.626520	0.788461
13	1	0	1.595974	-3.531214	1.351108
14	1	0	0.926793	-2.504379	2.628398
15	1	0	1.761327	-0.522264	1.632069
16	1	0	0.627569	-2.920197	-1.103565



17	1	0	-0.764198	-1.806167	-1.171463
18	1	0	1.753434	0.845035	-0.325670
19	1	0	-0.457293	0.019490	-2.307370
20	1	0	-0.210823	2.428655	-3.019434
21	1	0	1.307594	1.581025	-3.321733
22	1	0	1.152692	2.636166	-1.905481
23	1	0	4.645589	-2.780535	-0.603780
24	1	0	3.108385	-2.354396	-1.376945
25	1	0	3.174052	-3.631828	-0.143202
26	1	0	5.111243	-2.086232	1.801414
27	1	0	3.665428	-2.939255	2.359854
28	1	0	-1.561324	-1.058223	0.865724
29	7	0	1.021564	-1.031394	-0.258443
30	8	0	-1.197939	-1.742851	1.491124
31	6	0	-5.853881	0.254970	-0.759503
32	6	0	-4.706360	-0.423407	-0.351213
33	6	0	-7.060090	-0.743251	1.084641
34	6	0	-4.717015	-1.265802	0.764789
35	6	0	-5.901542	-1.417133	1.483297
36	6	0	-7.035865	0.089716	-0.034446
37	6	0	-0.743296	2.190296	0.501538
38	6	0	0.368313	3.803670	2.523593
39	6	0	-0.462154	1.654099	1.768496
40	6	0	-0.479684	3.548383	0.274023
41	6	0	0.074421	4.349822	1.274519
42	6	0	0.093159	2.454878	2.766034
43	6	0	-1.338132	1.359122	-0.601460
44	1	0	-1.751808	1.976767	-1.405609
45	1	0	-7.980806	-0.868645	1.648423
46	1	0	-3.812919	-1.781096	1.074028
47	1	0	-5.920747	-2.063892	2.356310
48	1	0	-7.936081	0.612844	-0.345664
49	1	0	0.795781	4.424926	3.306226
50	1	0	-0.688267	0.612495	1.973010
51	1	0	-0.725797	3.985945	-0.690161
52	1	0	0.265525	5.401734	1.078504
53	1	0	0.300117	2.026166	3.743521
54	1	0	-5.808820	0.897873	-1.631936
55	7	0	-2.129152	0.314893	-0.194443
56	8	0	-2.800055	-1.595971	-1.754159
57	8	0	-3.469134	0.761936	-2.380862
58	16	0	-3.204354	-0.234628	-1.319589
59	8	0	3.807926	-0.316618	0.234365
60	14	0	5.191559	0.249990	-0.540454
61	6	0	5.122761	-0.103752	-2.394835
62	1	0	4.187745	0.262748	-2.834982
63	1	0	5.201511	-1.172732	-2.621420
64	1	0	5.948937	0.402772	-2.909919
65	6	0	6.782879	-0.474804	0.178064
66	1	0	6.866897	-1.556754	0.022336
67	1	0	6.869503	-0.280709	1.253265
68	1	0	7.650131	-0.011389	-0.309745
69	6	0	5.139154	2.106100	-0.236764
70	1	0	4.222160	2.552628	-0.638513
71	1	0	5.988926	2.608851	-0.714587
72	1	0	5.175326	2.331938	0.834977

TS2-anti

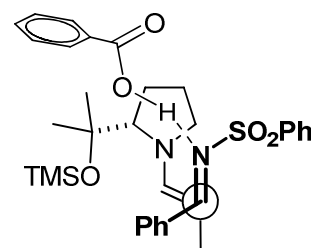
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-0.678669	-2.875889	-0.636874
2	6	0	-3.837615	-0.846060	-1.458981
3	6	0	-2.020777	-2.728114	-1.355865
4	6	0	-2.027737	1.601109	2.857951
5	6	0	-2.329692	-1.221360	-1.255490
6	6	0	-0.840960	-1.955795	0.568468
7	6	0	-4.026848	0.630375	-1.864463
8	6	0	-1.979869	0.205704	0.790391
9	6	0	-4.402236	-1.704801	-2.610480
10	6	0	-1.326446	0.592208	1.971625
11	6	0	-6.079019	0.952202	1.068729
12	6	0	-6.148586	-2.025936	1.865156
13	6	0	-7.435895	-1.098474	-0.787826
14	1	0	-4.439959	-2.761234	-2.335650
15	1	0	-3.792818	-1.599549	-3.515184
16	1	0	-5.085413	0.821564	-2.073458
17	1	0	-3.458724	0.844713	-2.774817
18	1	0	-7.015093	1.121773	1.616273
19	1	0	-1.352055	-2.459604	1.401071
20	1	0	-5.418609	-1.379785	-2.852118
21	1	0	-1.746200	-0.691904	-2.016273
22	1	0	-0.454876	-3.904023	-0.339754
23	1	0	0.109131	-1.559588	0.919182
24	1	0	-2.692359	0.895235	0.362568
25	1	0	-2.796813	-3.300194	-0.832762
26	1	0	-1.986968	-3.062004	-2.395579
27	1	0	-3.696338	1.345887	-1.111953
28	1	0	-0.766333	-0.174230	2.499865
29	1	0	-1.320353	2.101510	3.526608
30	1	0	-2.789118	1.126592	3.492081
31	1	0	-2.531883	2.373575	2.263136
32	1	0	-7.417655	-0.391900	-1.625799
33	1	0	-8.395394	-0.964253	-0.271862
34	1	0	-7.424095	-2.112580	-1.203290
35	1	0	-5.317217	-1.894939	2.567176
36	1	0	-6.128804	-3.065290	1.517806
37	1	0	-7.082281	-1.876086	2.421141
38	1	0	-6.031708	1.693878	0.263572
39	1	0	-5.253031	1.155910	1.760490
40	7	0	-1.723820	-0.871762	0.070553
41	8	0	-4.514252	-1.173994	-0.246789
42	14	0	-6.010386	-0.823229	0.423599
43	6	0	1.207340	3.866423	-2.162144
44	6	0	2.137022	4.792839	-2.638652
45	6	0	3.427707	4.380972	-2.973794
46	6	0	3.793267	3.038433	-2.838545
47	6	0	0.355259	1.614257	1.153182
48	6	0	1.151951	1.740128	2.406184
49	6	0	1.153005	2.968060	3.085636
50	6	0	1.929209	0.685629	2.913267
51	6	0	2.687754	0.865036	4.067475
52	6	0	2.687919	2.094044	4.734528
53	6	0	1.918177	3.146228	4.239746
54	6	0	1.585797	2.530072	-2.029387
55	6	0	2.873244	2.103247	-2.367644



56	1	0	3.283664	2.227983	5.633543
57	1	0	0.564631	3.795382	2.696079
58	1	0	1.934676	-0.276699	2.410060
59	1	0	3.283261	0.039569	4.448432
60	1	0	1.912796	4.107330	4.747124
61	1	0	4.796957	2.718175	-3.104400
62	1	0	4.149273	5.104442	-3.343890
63	1	0	3.145179	1.058276	-2.262395
64	1	0	0.195023	4.161646	-1.908597
65	1	0	1.849906	5.834857	-2.751120
66	1	0	-0.245100	2.495121	0.920046
67	7	0	0.924948	0.948951	0.117044
68	8	0	0.530642	0.126762	-2.241848
69	8	0	-0.918763	2.029151	-1.365781
70	16	0	0.390498	1.332976	-1.405548
71	6	0	6.751088	-4.071199	-0.560217
72	6	0	6.615446	-2.790740	-1.101962
73	6	0	5.488252	-2.023912	-0.810605
74	6	0	4.489145	-2.537042	0.027402
75	6	0	4.630030	-3.821460	0.569175
76	6	0	5.756678	-4.585885	0.276016
77	6	0	3.263630	-1.753778	0.369948
78	1	0	3.844945	-4.199046	1.215978
79	1	0	5.374588	-1.028599	-1.225185
80	1	0	7.388641	-2.390162	-1.752080
81	1	0	5.861294	-5.581864	0.697958
82	1	0	7.630630	-4.667441	-0.789376
83	1	0	2.360007	-0.074197	0.026668
84	8	0	3.227554	-0.546758	-0.189934
85	8	0	2.387612	-2.190254	1.109407
86	1	0	0.136366	-2.509382	-1.268258

TS2-sin

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-1.177816	0.777927	-3.541164
2	6	0	-3.367041	1.374942	-0.430084
3	6	0	-2.364214	1.449398	-2.845909
4	6	0	-1.780108	-3.609995	0.182798
5	6	0	-2.132284	1.132980	-1.357685
6	6	0	-0.997433	-0.531495	-2.770480
7	6	0	-2.968894	1.476145	1.057395
8	6	0	-1.704595	-1.210670	-0.520023
9	6	0	-3.996926	2.727471	-0.825121
10	6	0	-1.080575	-2.473777	-0.538637
11	6	0	-5.322973	-1.207142	1.621643
12	6	0	-6.463010	-1.370633	-1.241098
13	6	0	-6.913771	1.161491	0.470945
14	1	0	-4.781966	2.995097	-0.112052
15	1	0	-4.443195	2.678846	-1.821094
16	1	0	-3.247955	3.527504	-0.813653
17	1	0	-3.841102	1.765596	1.654408
18	1	0	-2.198029	2.242382	1.184295
19	1	0	-3.312036	1.004469	-3.172028
20	1	0	-1.344904	0.602262	-4.607515
21	1	0	-2.572839	0.549493	1.474865
22	1	0	-2.403644	2.524903	-3.032229

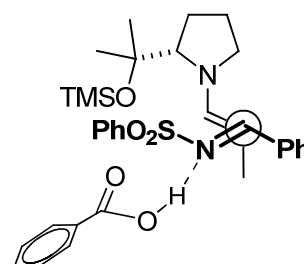


23	1	0	-1.319347	1.762839	-0.979823
24	1	0	-1.560707	-1.357908	-3.221834
25	1	0	0.051383	-0.813455	-2.691945
26	1	0	-2.295247	-0.955699	0.349000
27	1	0	-0.595067	-2.769012	-1.465418
28	1	0	-1.080075	-4.424644	0.403163
29	1	0	-2.585779	-4.038115	-0.427917
30	1	0	-2.217675	-3.282282	1.132569
31	1	0	-7.380292	-1.840080	-0.864984
32	1	0	-4.630214	-2.033397	1.422707
33	1	0	-6.243958	-1.643444	2.029370
34	1	0	-4.880869	-0.582641	2.405942
35	1	0	-6.536671	1.822610	1.259862
36	1	0	-7.857224	0.732703	0.832946
37	1	0	-7.146988	1.779200	-0.403701
38	1	0	-5.767576	-2.171344	-1.517446
39	1	0	-6.717795	-0.822143	-2.155145
40	7	0	-1.586131	-0.260690	-1.430094
41	8	0	-4.298127	0.323201	-0.681770
42	14	0	-5.704700	-0.230020	0.049515
43	6	0	-0.322187	-0.312383	3.652966
44	6	0	-0.140771	-2.665744	4.151152
45	6	0	0.199175	-2.914386	2.820100
46	6	0	0.280231	-1.867763	1.889168
47	6	0	4.818785	-0.771161	-0.872774
48	6	0	5.930340	-3.205607	-0.045443
49	6	0	4.060723	-1.944463	-0.887090
50	6	0	6.140809	-0.825072	-0.432294
51	6	0	6.695836	-2.038184	-0.016776
52	6	0	4.605922	-3.164292	-0.482828
53	6	0	0.680150	-2.179468	0.485246
54	6	0	-0.404223	-1.362694	4.572128
55	6	0	0.017661	-0.558809	2.323780
56	1	0	-0.192519	-3.490402	4.857242
57	1	0	-0.666664	-1.164493	5.608012
58	1	0	6.740864	0.080824	-0.419584
59	1	0	0.419843	-3.930420	2.503028
60	1	0	0.075063	0.267038	1.621522
61	1	0	-0.519359	0.707577	3.973010
62	1	0	0.887971	-3.239245	0.321116
63	1	0	7.727473	-2.074286	0.323142
64	1	0	6.365483	-4.151329	0.266109
65	1	0	4.000830	-4.063135	-0.532144
66	1	0	4.377201	0.161582	-1.204777
67	7	0	1.500017	-1.294570	-0.141664
68	8	0	1.954773	-3.284384	-1.751161
69	8	0	2.282681	-0.876898	-2.513032
70	16	0	2.348236	-1.891016	-1.442305
71	6	0	3.742131	3.667010	0.546791
72	6	0	1.582742	4.764944	0.581812
73	6	0	3.606901	6.075066	0.727536
74	6	0	2.211830	6.002752	0.689680
75	6	0	2.343226	3.590679	0.507978
76	6	0	4.369696	4.906892	0.657120
77	6	0	1.627689	2.283257	0.392640
78	1	0	1.944341	0.363738	0.181306
79	1	0	4.324741	2.754189	0.493932
80	1	0	5.454474	4.962829	0.688125
81	1	0	1.617453	6.910809	0.745333
82	1	0	4.098838	7.040604	0.812539

83	1	0	0.501106	4.684401	0.553355
84	8	0	2.442135	1.240271	0.309096
85	8	0	0.401639	2.201853	0.390873
86	1	0	-0.277503	1.393710	-3.440502

TS2'-sin

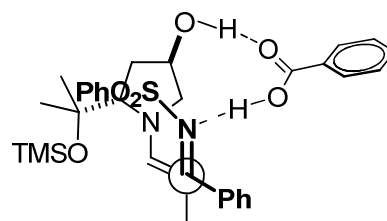
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	3.749092	0.954525	-2.533169
2	6	0	4.415088	-1.367170	0.326614
3	6	0	4.308732	-0.404575	-2.081319
4	6	0	-0.078505	1.513451	1.685605
5	6	0	3.516273	-0.778200	-0.802383
6	6	0	3.369884	1.625050	-1.210703
7	6	0	3.615028	-1.665705	1.603329
8	6	0	1.717887	0.519043	0.277460
9	6	0	5.038266	-2.673335	-0.200145
10	6	0	0.783077	1.573864	0.434838
11	6	0	5.720927	0.578896	3.349269
12	6	0	7.742554	1.115195	1.084895
13	6	0	7.480472	-1.720408	2.283851
14	1	0	5.653976	-3.137995	0.575253
15	1	0	5.673540	-2.487699	-1.070543
16	1	0	4.258345	-3.388476	-0.485333
17	1	0	4.250187	-2.185746	2.328752
18	1	0	2.754965	-2.310890	1.392509
19	1	0	5.368993	-0.303507	-1.835703
20	1	0	4.471337	1.542976	-3.106850
21	1	0	3.254669	-0.747581	2.073797
22	1	0	4.203492	-1.172907	-2.851150
23	1	0	2.722532	-1.495227	-1.031616
24	1	0	4.251903	2.027543	-0.698585
25	1	0	2.625856	2.414731	-1.312438
26	1	0	1.427286	-0.445732	0.682909
27	1	0	1.140508	2.571638	0.187759
28	1	0	-0.946896	2.170555	1.602598
29	1	0	0.492826	1.821958	2.570515
30	1	0	-0.449606	0.497996	1.851060
31	1	0	8.518204	1.389993	1.810151
32	1	0	5.138057	1.474458	3.103479
33	1	0	6.480936	0.873283	4.084460
34	1	0	5.047886	-0.132188	3.840675
35	1	0	6.827564	-2.480617	2.728539
36	1	0	8.255297	-1.486818	3.025369
37	1	0	7.978925	-2.170371	1.417623
38	1	0	7.220783	2.034458	0.794082
39	1	0	8.243796	0.720609	0.193583
40	7	0	2.834635	0.498417	-0.428712
41	8	0	5.438089	-0.398791	0.575743
42	14	0	6.547737	-0.145078	1.812625
43	6	0	-2.538913	4.387378	-1.026793
44	6	0	-0.756618	4.648559	-2.631549
45	6	0	-0.301078	3.368763	-2.320040
46	6	0	-0.956884	2.579761	-1.360955
47	6	0	-2.908037	-3.012387	-0.823047
48	6	0	-3.351574	-2.882206	-3.585901
49	6	0	-2.095500	-2.228454	-1.641261
50	6	0	-3.955113	-3.733403	-1.400110



51	6	0	-4.178269	-3.666542	-2.776538
52	6	0	-2.302637	-2.159158	-3.020631
53	6	0	-0.415842	1.209900	-1.082427
54	6	0	-1.880180	5.163832	-1.981767
55	6	0	-2.086135	3.104339	-0.715708
56	1	0	-0.240959	5.238301	-3.385195
57	1	0	-2.240248	6.161107	-2.220810
58	1	0	-4.592683	-4.350797	-0.773142
59	1	0	0.564729	2.965589	-2.842714
60	1	0	-2.608742	2.522224	0.035289
61	1	0	-3.414526	4.778778	-0.515755
62	1	0	0.348733	0.934134	-1.813075
63	1	0	-4.994335	-4.229743	-3.221509
64	1	0	-3.521950	-2.836853	-4.658033
65	1	0	-1.643550	-1.556205	-3.636446
66	1	0	-2.712462	-3.053747	0.242348
67	7	0	-1.329648	0.221991	-0.795662
68	8	0	0.409380	-1.376044	-1.869182
69	8	0	-0.486180	-1.893411	0.427333
70	16	0	-0.733621	-1.310196	-0.915420
71	6	0	-6.239135	-0.906430	1.438857
72	6	0	-6.089371	0.916575	3.028877
73	6	0	-7.991576	-0.572393	3.072741
74	6	0	-7.305695	0.531080	3.587532
75	6	0	-5.549765	0.200255	1.952886
76	6	0	-7.457231	-1.289079	1.999249
77	6	0	-4.243897	0.653673	1.381574
78	1	0	-2.924640	0.188768	0.025421
79	1	0	-5.815487	-1.454760	0.604494
80	1	0	-7.991285	-2.146641	1.598383
81	1	0	-7.720490	1.089372	4.422627
82	1	0	-8.941440	-0.873094	3.507680
83	1	0	-5.538347	1.770581	3.408999
84	8	0	-3.829081	-0.099370	0.364394
85	8	0	-3.637911	1.628030	1.808944
86	1	0	2.850703	0.818413	-3.145503

TS3-anti

Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-0.891422	-3.230974	0.647471
2	6	0	-3.619492	-1.286276	-1.253540
3	6	0	-2.199208	-3.183979	-0.140929
4	6	0	-2.214770	2.101375	2.556271
5	6	0	-2.245958	-1.739589	-0.671755
6	6	0	-0.873245	-1.865446	1.349078
7	6	0	-3.486145	-0.032423	-2.139854
8	6	0	-2.033676	0.234247	0.906922
9	6	0	-4.158484	-2.426650	-2.142127
10	6	0	-1.458369	0.913066	1.997868
11	1	0	-5.048697	-2.088936	-2.680519
12	1	0	-4.431342	-3.298564	-1.542764
13	1	0	-3.412544	-2.730258	-2.885057
14	1	0	-4.463083	0.225366	-2.564563
15	1	0	-2.804156	-0.240117	-2.970435
16	1	0	0.984835	-3.058791	0.112807
17	1	0	-3.057042	-3.370725	0.515656

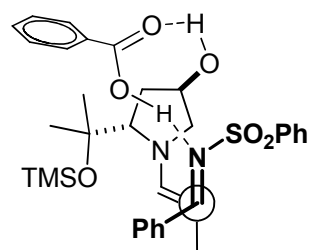


18	1	0	-0.883248	-4.042134	1.392075
19	1	0	-3.087594	0.843180	-1.627142
20	1	0	-2.187881	-3.924502	-0.942117
21	1	0	-1.493655	-1.630316	-1.459733
22	1	0	-1.317623	-1.925992	2.351007
23	1	0	0.137598	-1.466223	1.430215
24	1	0	-2.725040	0.772169	0.275101
25	1	0	-0.956862	0.299501	2.741256
26	1	0	-1.553882	2.745822	3.146206
27	1	0	-3.035028	1.793979	3.218945
28	1	0	-2.647740	2.708798	1.751840
29	7	0	-1.718658	-0.985213	0.511384
30	8	0	0.156232	-3.386505	-0.287702
31	6	0	2.227045	4.534619	-2.907907
32	6	0	3.380862	3.947266	-3.430346
33	6	0	2.608019	1.765673	-2.720003
34	6	0	0.281845	1.759476	1.146783
35	6	0	1.093041	1.898837	2.389560
36	6	0	2.642411	2.267379	4.709484
37	6	0	1.120006	3.138582	3.046882
38	6	0	1.857758	0.842973	2.913366
39	6	0	2.622782	1.028067	4.062113
40	6	0	1.889768	3.323158	4.196923
41	6	0	1.259342	3.744874	-2.285218
42	6	0	3.568810	2.565641	-3.337358
43	6	0	1.461762	2.366808	-2.193754
44	1	0	3.241957	2.406753	5.605024
45	1	0	0.551260	3.971244	2.640754
46	1	0	1.852820	-0.125637	2.423176
47	1	0	3.208418	0.200707	4.454082
48	1	0	1.902951	4.293437	4.686283
49	1	0	4.462429	2.108319	-3.753259
50	1	0	4.131716	4.564919	-3.915874
51	1	0	2.737375	0.691571	-2.649278
52	1	0	0.347072	4.178849	-1.890465
53	1	0	-0.278464	2.655675	0.879325
54	1	0	2.075490	5.607489	-2.990035
55	7	0	0.825479	1.039596	0.131373
56	8	0	0.174295	0.073310	-2.126471
57	8	0	-1.012967	2.172778	-1.299397
58	16	0	0.215319	1.345669	-1.386240
59	6	0	3.293113	-1.524784	0.306537
60	6	0	4.606764	-2.159397	-0.003942
61	6	0	7.045455	-3.410726	-0.546817
62	6	0	4.823671	-3.483968	0.398526
63	6	0	5.619108	-1.462452	-0.678508
64	6	0	6.834586	-2.088975	-0.947427
65	6	0	6.038644	-4.107750	0.126419
66	1	0	2.263273	0.117678	0.066731
67	1	0	4.029553	-4.005904	0.921975
68	1	0	5.445253	-0.436386	-0.983011
69	1	0	7.618335	-1.546924	-1.469580
70	1	0	6.202051	-5.135693	0.438165
71	1	0	7.994006	-3.897212	-0.758953
72	8	0	2.405161	-2.118085	0.924971
73	8	0	3.184862	-0.279251	-0.121632
74	8	0	-4.502870	-1.091620	-0.145168
75	14	0	-6.011975	-0.386442	0.055680
76	6	0	-7.242783	-0.872202	-1.295164
77	1	0	-6.962966	-0.485669	-2.281969

78	1	0	-8.233402	-0.463757	-1.056626
79	1	0	-7.346658	-1.960134	-1.377547
80	6	0	-6.602661	-1.045306	1.718055
81	1	0	-5.891142	-0.802534	2.515646
82	1	0	-6.715605	-2.135316	1.694643
83	1	0	-7.572800	-0.613821	1.993931
84	6	0	-5.877706	1.496896	0.128592
85	1	0	-5.501393	1.924357	-0.807234
86	1	0	-5.206076	1.816750	0.934173
87	1	0	-6.860600	1.944530	0.324153

TS3-sin

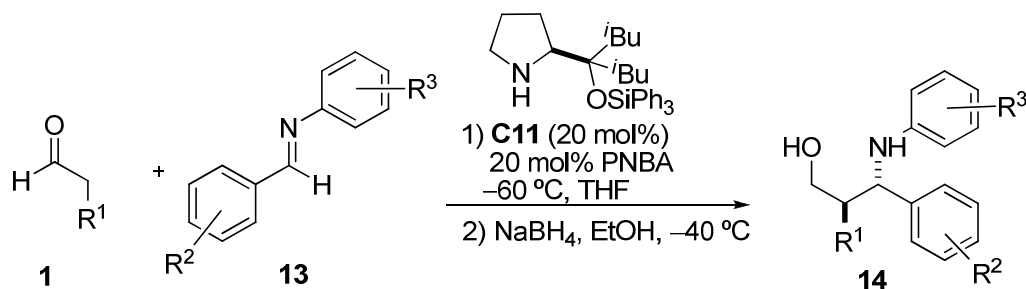
Center Number	Atomic Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
			X	Y	Z
1	6	0	-1.130318	1.879960	-2.827597
2	6	0	-3.626048	1.397429	0.084342
3	6	0	-2.465292	2.181652	-2.127770
4	6	0	-1.799250	-3.433889	-0.598090
5	6	0	-2.314106	1.514918	-0.752024
6	6	0	-0.824304	0.440338	-2.376349
7	6	0	-3.334442	1.127144	1.575640
8	6	0	-1.763634	-0.942387	-0.571188
9	6	0	-4.367883	2.747864	-0.000023
10	6	0	-1.080273	-2.130624	-0.895990
11	1	0	-5.214099	2.751704	0.693059
12	1	0	-4.750382	2.922999	-1.008200
13	1	0	-3.706954	3.578512	0.272441
14	1	0	-4.274424	1.073444	2.135531
15	1	0	-2.750216	1.954671	1.992835
16	1	0	0.246508	2.585493	-1.611253
17	1	0	-3.303650	1.721027	-2.664890
18	1	0	-1.230010	1.929535	-3.916003
19	1	0	-2.775612	0.209123	1.762993
20	1	0	-2.625342	3.258976	-2.063910
21	1	0	-1.604822	2.100891	-0.155365
22	1	0	-1.167229	-0.295944	-3.112826
23	1	0	0.242923	0.290361	-2.206902
24	1	0	-2.467698	-0.981909	0.248510
25	1	0	-0.511220	-2.140435	-1.821236
26	1	0	-1.097677	-4.276519	-0.605457
27	1	0	-2.568603	-3.654904	-1.349388
28	1	0	-2.287994	-3.413009	0.383491
29	7	0	-1.611530	0.247230	-1.128743
30	8	0	-0.124466	2.812746	-2.487028
31	6	0	-0.452468	-0.614925	3.608970
32	6	0	-0.607199	-3.015395	3.802750
33	6	0	-0.183535	-3.143975	2.478478
34	6	0	0.110321	-2.011856	1.704676
35	6	0	4.927847	-1.129681	-0.621652
36	6	0	5.729271	-3.804170	-0.389884
37	6	0	4.049060	-2.169528	-0.935943
38	6	0	6.213346	-1.441120	-0.180495
39	6	0	6.613964	-2.774727	-0.062999
40	6	0	4.438870	-3.505607	-0.829485
41	6	0	0.600091	-2.192547	0.307637
42	6	0	-0.741578	-1.750009	4.373034
43	6	0	-0.031707	-0.741786	2.286440
44	1	0	6.044350	-4.840981	-0.309280



45	1	0	7.618550	-3.010794	0.277814
46	1	0	3.741526	-4.289158	-1.105413
47	1	0	4.607462	-0.098939	-0.723710
48	1	0	6.905824	-0.640703	0.065350
49	1	0	0.698104	-3.237752	0.007482
50	1	0	-0.062340	-4.133428	2.045070
51	1	0	0.177329	0.143637	1.694575
52	1	0	-0.552268	0.374683	4.047476
53	1	0	-0.823587	-3.905116	4.388187
54	1	0	-1.065624	-1.646369	5.405132
55	7	0	1.566055	-1.341810	-0.116155
56	8	0	1.826463	-3.033589	-2.071796
57	8	0	2.477796	-0.583430	-2.346584
58	16	0	2.382638	-1.786952	-1.501239
59	6	0	1.996024	2.068973	0.469233
60	6	0	2.764032	3.324923	0.705186
61	6	0	4.146015	5.715230	1.133365
62	6	0	2.176065	4.549585	0.360698
63	6	0	4.048736	3.303024	1.266234
64	6	0	4.734559	4.496836	1.481431
65	6	0	2.867201	5.740214	0.570639
66	1	0	2.136521	0.130245	0.467480
67	1	0	1.183538	4.549483	-0.077713
68	1	0	4.496086	2.351495	1.531316
69	1	0	5.729106	4.477875	1.918681
70	1	0	2.411093	6.687003	0.295058
71	1	0	4.684506	6.644754	1.298881
72	8	0	0.831348	2.070470	0.060091
73	8	0	2.660018	0.964093	0.756492
74	8	0	-4.422735	0.376833	-0.512226
75	14	0	-5.828678	-0.445331	-0.097923
76	6	0	-7.185451	0.693256	0.562646
77	1	0	-6.930209	1.142083	1.529714
78	1	0	-8.107813	0.116301	0.708667
79	1	0	-7.413215	1.506153	-0.136059
80	6	0	-6.380483	-1.233476	-1.714551
81	1	0	-5.593191	-1.872283	-2.130822
82	1	0	-6.621573	-0.472569	-2.465632
83	1	0	-7.272410	-1.855057	-1.568449
84	6	0	-5.477049	-1.789223	1.183365
85	1	0	-4.717308	-2.495161	0.827650
86	1	0	-6.388776	-2.366342	1.384649
87	1	0	-5.131250	-1.380661	2.139570

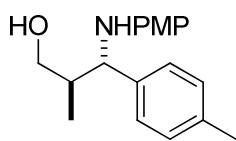
4.6. Reacción de Mannich de aldehídos con *N*-aril iminas aromáticas

4.6.1. Procedimiento general



R ¹ : Me	1A	13a	R ² : PMP	R ³ : <i>p</i> -MeC ₆ H ₄
R ¹ : Bn	1C	13b	R ² : PMP	R ³ : C ₆ H ₄
R ¹ : ⁿ Bu	1E	13c	R ² : PMP	R ³ : <i>p</i> -ClC ₆ H ₄
		13d	R ² : PMP	R ³ : <i>p</i> -OMeC ₆ H ₄
		13e	R ² : <i>p</i> -BrC ₆ H ₄	R ³ : <i>m</i> -MeC ₆ H ₄
		13f	R ² : <i>p</i> -BrC ₆ H ₄	R ³ : <i>p</i> -CNC ₆ H ₄
		13g	R ² : <i>p</i> -CNC ₆ H ₄	R ³ : <i>p</i> -MeC ₆ H ₄

A una disolución de la imina (0.5 mmol, 1 equiv.), ácido *p*-nitrobenzoico (17 mg, 0.1 mmol) y el catalizador (0.1 mmol, 20 mol%) en THF (1.5 mL) a -60 °C se añadió el correspondiente aldehído (1.5 mmol, 3 equiv.). La disolución resultante se agitó a la misma temperatura durante 20 horas, tras lo cual se adicionaron EtOH (1 mL) y NaBH₄ (4.5 mmol, 8 equiv.) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 30 minutos a -40 °C. Seguidamente se añadió a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de NaCl (2 mL), y se permitió que alcanzara temperatura ambiente. Tras extraer con DCM (3 x 4 mL), la combinación de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (8 mL) y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna *flash*. La diastereoselectividad del proceso se determinó por análisis de ¹H-RMN del crudo de reacción.

(2*R*,3*S*)-3-(4-Metoxifenilamino)-2-metil-3-*p*-tolilpropan-1-ol (14Aa)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de propanal **1A** (0.11mL, 1.5 mmol) y *N*-metilbenciliden-4-metoxianilina **13a** (113 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 5:95. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (eluyendo con un gradiente de hexano:AcOEt 90:10 a 80:20) y se obtuvo así el producto del título en forma sólido blanco. P.f: 95-97 °C. Rendimiento: 80% (114 mg). $[\alpha]_D^{20} = -91$ ($c = 1$, 98% ee, CHCl₃).

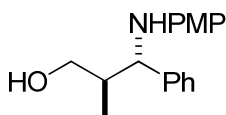
Datos espectroscópicos del isómero mayoritario:

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ : 7.29 – 7.23 (m, 7H), 7.18 – 7.04 (m, 8H), 6.67 (d, $J = 9.0$ Hz, 4H), 6.54 (d, $J = 9.0$ Hz, 4H), 4.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.81 – 3.59 (m, 13H), 2.30 (s, 6H), 2.14 – 2.01 (m, 2H), 0.93 (d, $J = 7.1$ Hz, 4H), 0.80 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃), δ : 152.8, 141.0, 139.2, 136.6, 129.2, 126.9, 116.5, 114.7, 67.7, 65.2, 55.6, 41.2, 21.0, 14.7.

Masa exacta calculada para C₁₈H₂₃NO₂ (M, H⁺), 286.1762; encontrada, 286.1757.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, hexano/isopropanol 95/5, flujo= 0.5 mL/min, tiempos de retención: 52.5 min (minoritario) y 68.5 min (mayoritario)).

(2*R*,3*S*)-3-(4-Metoxifenilamino)-2-metil-3-fenilpropan-1-ol (14Ab)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de propanal **1A** (0.12mL, 1.5 mmol) y *N*-benciliden-4-metoxianilina **13b** (106 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* 5:95. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (eluyendo con hexano:AcOEt 90/10 a 80/20) y se obtuvo así el producto del título en forma sólido blanco. P.f: 88-91 °C Rendimiento: 80% (109 mg). $[\alpha]_D^{20} = -67$ ($c = 1$, 97% ee, CHCl₃).

Datos espectroscópicos del isómero mayoritario:

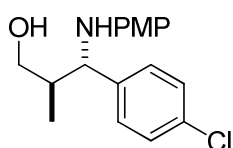
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.37–7.15 (m, 5H), 6.74–6.62 (m, 2H), 6.59–6.47 (m, 2H), 4.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.78–3.65 (m, 5H), 2.11 (d, *J* = 25.8 Hz, 1H), 0.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ: 152.7, 142.3, 141.1, 128.5, 127.1, 127.0, 116.3, 114.7, 67.5, 65.3, 55.7, 41.2, 14.7.

Masa exacta calculada para C₁₇H₂₂NO₂ (M, H⁺), 272.1651; encontrada, 272.1649.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó mediante análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IA, hexano/isopropanol 95/5, flujo = 0.5 mL/min, tiempos de retención: 49.1 min (minoritario) y 53.1 min (mayoritario)).

(2*R*,3*S*)-3-(4-Clorofenil)-3-(4-metoxifenilamino)-2-metilpropan-1-ol (14Ac)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de propanal **1A** (0.12 mL, 1.5 mmol) y *N*-clorobenciliden-4-metoxianilina **13c** (123 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 8:92. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (eluyendo con un gradiente de hexano/acetato de etilo 90/10 a 80/20) y se obtuvo así el producto del título en forma de sólido blanco. P. f. 80-82 °C. Rendimiento: 67% (102 mg). [α]_D²⁰ = +45 (*c* = 0.55, 98% ee, CHCl₃).

Datos espectroscópicos del isómero mayoritario:

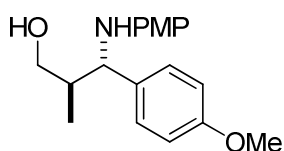
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.28 (q, *J* = 8.6 Hz, 4H), 6.71 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.24 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.80 – 3.64 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.16 – 2.01 (m, 1H), 0.88 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃), δ: 152.7, 140.9, 140.9, 132.7, 128.6, 128.4, 116.0, 114.8, 67.0, 64.2, 55.7, 41.2, 14.6.

Masa exacta calculada para C₁₇H₂₁ClNO₂, 307.1182; encontrada, 307.1173.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó mediante análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IB, hexano/isopropanol 95/5, flujo= 0.5 mL/min, tiempos de retención: 41.7 min (mayoritario) y 46.4 min (minoritario)).

(2*R*,3*S*)-2-Metil -3-(4-metoxifenil)-3-(4-metoxifenilamino)propan-1-ol (14Ad)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de propanal **1A** (0.12mL, 1.5 mmol) y *N*-(4-metoxibenciliden)-4-metoxianilina **13d** (121 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 10:90. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (eluyendo con hexano/acetate de etilo 90/10 a 80/20) y se obtuvo así el producto del título en forma de sólido blanco. P.f. 90-95 °C Rendimiento: 79% (114 mg). $[\alpha]_D^{20} = -79$ ($c = 1$, 98% ee, CHCl₃). Datos espectroscópicos del isómero mayoritario

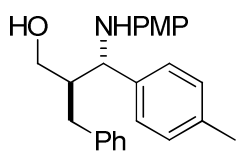
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ : 7.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.68 (dd, $J = 20.7, 9.0$ Hz, 3H), 4.16 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.94 – 3.61 (m, 2H), 2.29 – 2.11 (m, 1H), 0.81 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃), δ : 158.8, 153.6, 139.2, 133.2, 128.3, 117.6, 114.6, 113.9, 67.5, 66.1, 55.6, 55.2, 40.7, 14.7.

Masa exacta calculada para C₁₇H₂₁ClNO₂, 307.1182; encontrada, 307.1173.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó mediante análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, hexano/isopropanol 95/5, flujo= 0.5 mL/min, tiempos de retención: 29.6 min (minoritario) y 41.3 min (mayoritario)).

(2*R*,3*S*)-2-Bencil-3-(4-metilfenil)-3(4-metoxifenilamino)propan-1-ol (14Da)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de hidrocinaldehído **1D** (0.20mL, 1.5 mmol) y *N*-metilbenciliden-4-metoxianilina **13a** (113 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 10:90. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (eluyendo con hexano/AcOEt 90/10) y se

obtuvo así el producto del título en forma sólido blanco. P.f.: 110-115 °C. Rendimiento: 83% (178 mg). $[\alpha]_D^{20} = -67$ ($c = 1$, 97% ee, CHCl_3).

Datos espectroscópicos del isómero mayoritario:

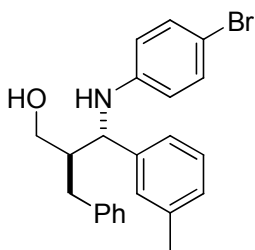
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.36 – 7.09 (m, 10H), 6.72 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.52 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.41 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.83 – 3.68 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.64 (dd, $J = 11.0$, 5.3 Hz, 2H), 2.85 (dd, $J = 13.7$, 6.0 Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 13.8$, 9.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.29 – 2.14 (m, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 152.2, 141.4, 140.3, 139.5, 136.5, 129.2, 129.0, 128.4, 126.8, 126.1, 115.3, 114.8, 63.0, 62.1, 55.7, 48.4, 35.4, 21.0.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{NO}_2$, 362.2032; encontrada, 362.2028.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IB, hexano/isopropanol 90/10, flujo= 0.5 mL/min, tiempos de retención: 25.9 min (mayoritario) y 40.4 min (minoritario)).

(2*R*,3*S*)-2-Bencil-3-(4-bromofenilamino)-3-*m*-tolilpropan-1-ol (14De)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de hidrocinaldehído **1D** (0.2 mL, 1.5 mmol) y 4-bromo-*N*-(3-metilbenciliden)anilina **13e** (137 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 8:92. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash*

(eluyendo con hexano/acetato de etilo 95/5) y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 66% (135 mg). $[\alpha]_D^{20} = -25.0$ ($c = 1$, 99% ee, DCM).

Datos espectroscópicos del isómero mayoritario:

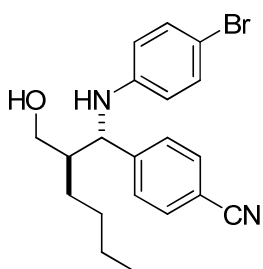
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.41 – 7.04 (m, 11H), 6.46 – 6.36 (m, 2H), 4.47 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 10.8$, 2.5 Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 10.8$, 4.1 Hz, 1H), 2.95 (ddd, $J = 32.0$, 13.6, 7.8 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.22 – 2.13 (m, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 146.7, 142.1, 140.2, 138.2, 131.8, 129.1, 128.6, 128.5, 127.9, 127.5, 126.3, 123.8, 114.7, 108.27, 62.2, 60.0, 48.3, 35.5, 21.6.

Masa exacta calculada para $C_{23}H_{25}BrNO$ (M , H^+), 410.1119; encontrada, 410.1111.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak OD-H, hexano/isopropanol 95/5, flujo= 0.5 mL/min, tiempos de retención: 28.2 min (mayoritario) y 32.6 min (minoritario.)).

4-((1*S*,2*R*)-1-(4-Bromofenilamino)-2-(hidroximetil)hexil) benzonitrilo (**14Ef**)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de hexanal **1E** (0.18 mL, 1.5 mmol) y 4-((4-bromofenilimino)metil)benzonitrilo **13f** (143 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 1:99. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash*

(eluyendo con hexano/AcOEt 90/10) y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite incoloro. Rendimiento: 61% (118 mg). $[\alpha]_D^{20} = -12.6$ ($c = 0.5$, 99% ee, DCM).

Datos espectroscópicos del isómero mayoritario:

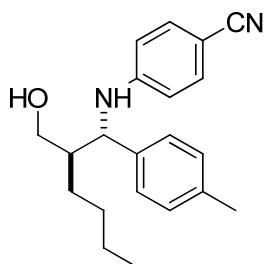
1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$), δ : 7.69 – 7.60 (m, 5H), 7.53 – 7.43 (m, 6H), 7.22 – 7.13 (m, 5H), 6.37 – 6.28 (m, 6H), 4.56 (d, $J = 4.7$ Hz, 3H), 3.66 (d, $J = 3.3$ Hz, 6H), 1.88 – 1.79 (m, 3H), 1.67 – 1.55 (m, 9H), 1.47 – 1.26 (m, 16H), 0.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 9H).

^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$), δ : 148.5, 146.1, 132.41, 132.2, 131.9, 127.7, 118.8, 114.4, 110.9, 108.7, 62.3, 60.7, 45.8, 29.7, 29.6, 28.4, 22.7, 14.0.

Masa exacta calculada para $C_{20}H_{24}BrN_2O$ (M , H^+), 388.0994; encontrada, 388.0990.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IB, hexano/isopropanol 95/5, flujo= 0.5 mL/min, tiempos de retención: 33.7 min (minoritario) and 39.0 min (mayoritario)).

4-((1*S*,2*R*)-2-(Hidroximetil)-1-*p*-tolilhexilamino)benzonitrilo (14Eg)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de hexanal **1E** (0.18 mL, 1.5 mmol) y 4-(4-metilbencilidenamino)benzonitrilo **13g** (110 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 15:85. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (eluyendo con hexano/AcOEt 95/5) y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 67% (108 mg). $[\alpha]_D^{20} = -25.0$ ($c = 0.82$, 97% ee, CHCl₃).

Datos espectroscópicos del isómero mayoritario:

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ : 7.33 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.19 (q, $J = 8.2$ Hz, 4H), 6.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.21 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.62 – 4.50 (m, 1H), 3.83 – 3.59 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.90 – 1.74 (m, 1H), 1.69 – 1.53 (m, 4H), 1.50 – 1.24 (m, 6H), 0.92 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃), δ : 151.08, 138.47, 136.80, 133.52, 129.36, 126.50, 120.63, 112.47, 97.88, 77.42, 76.99, 76.57, 62.32, 60.23, 45.84, 31.89, 28.74, 27.06, 22.54, 13.98.

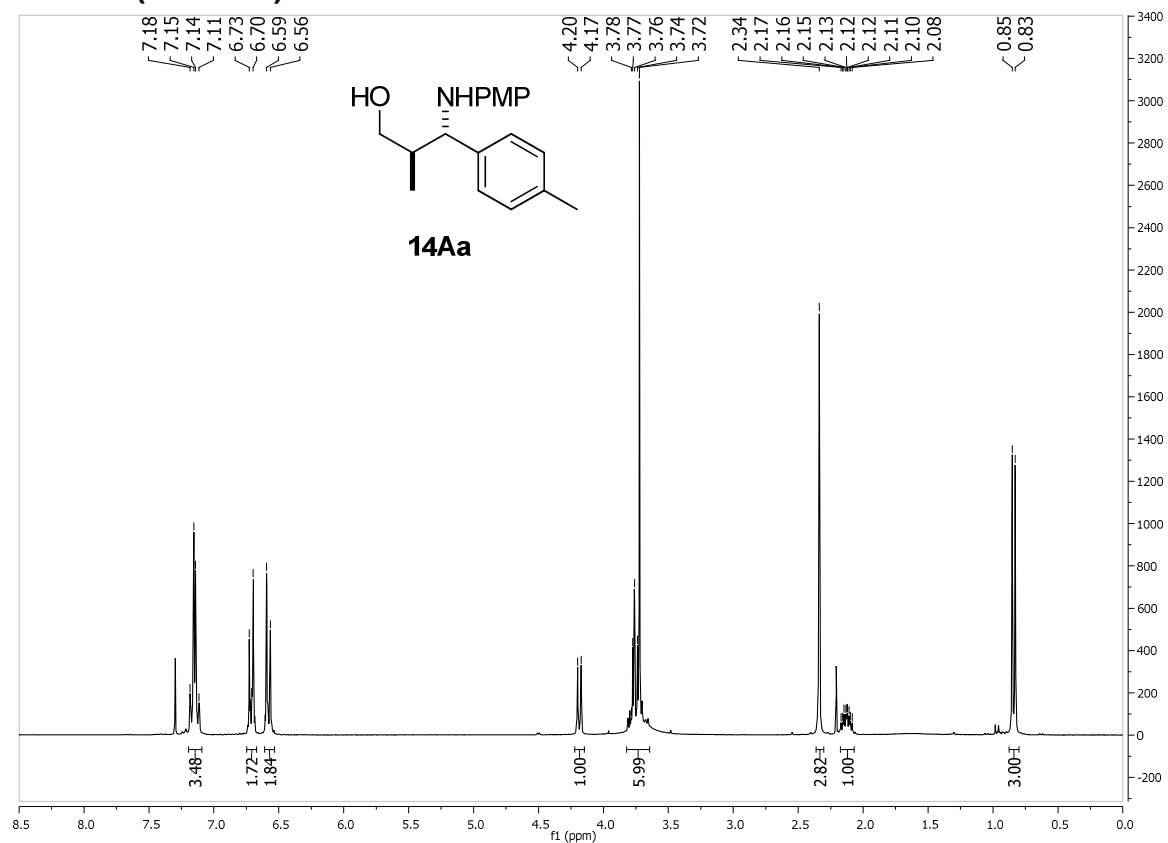
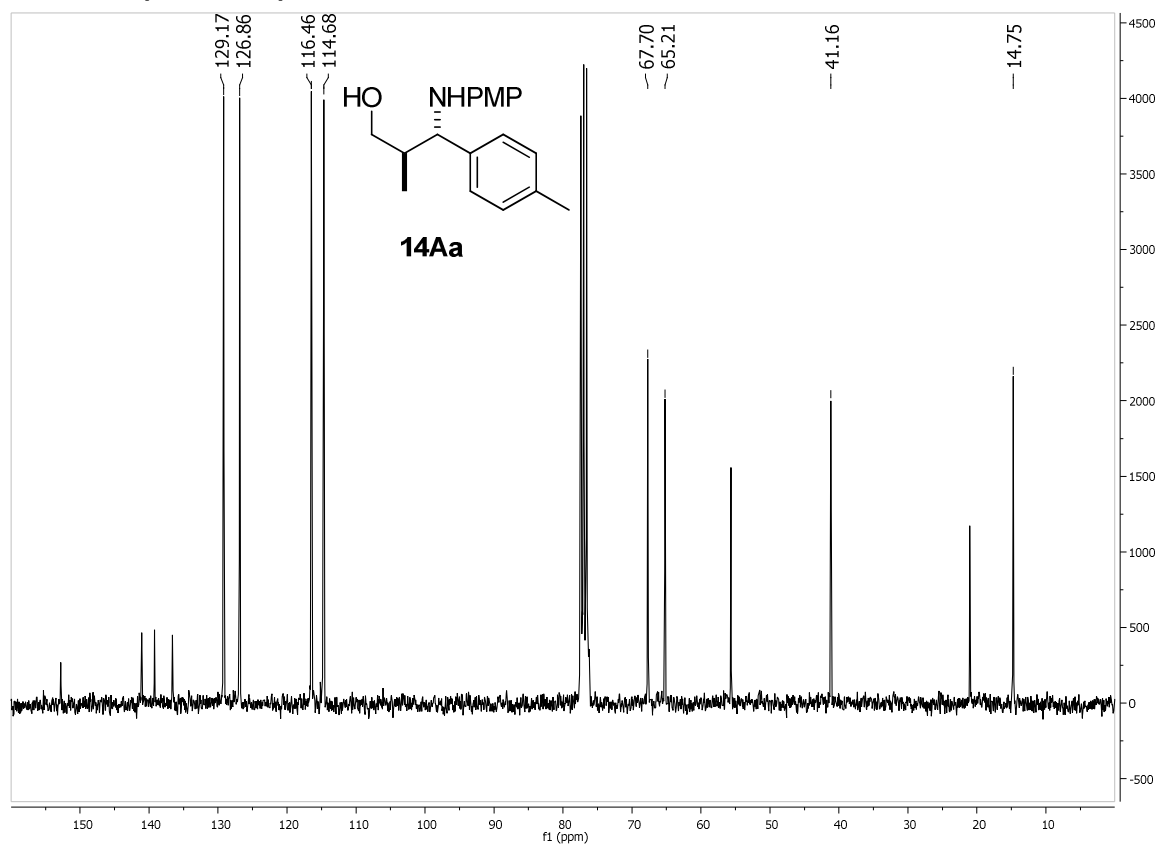
Masa exacta calculada para C₂₁H₂₇N₂O 323.2045; encontrada, 323.2050.

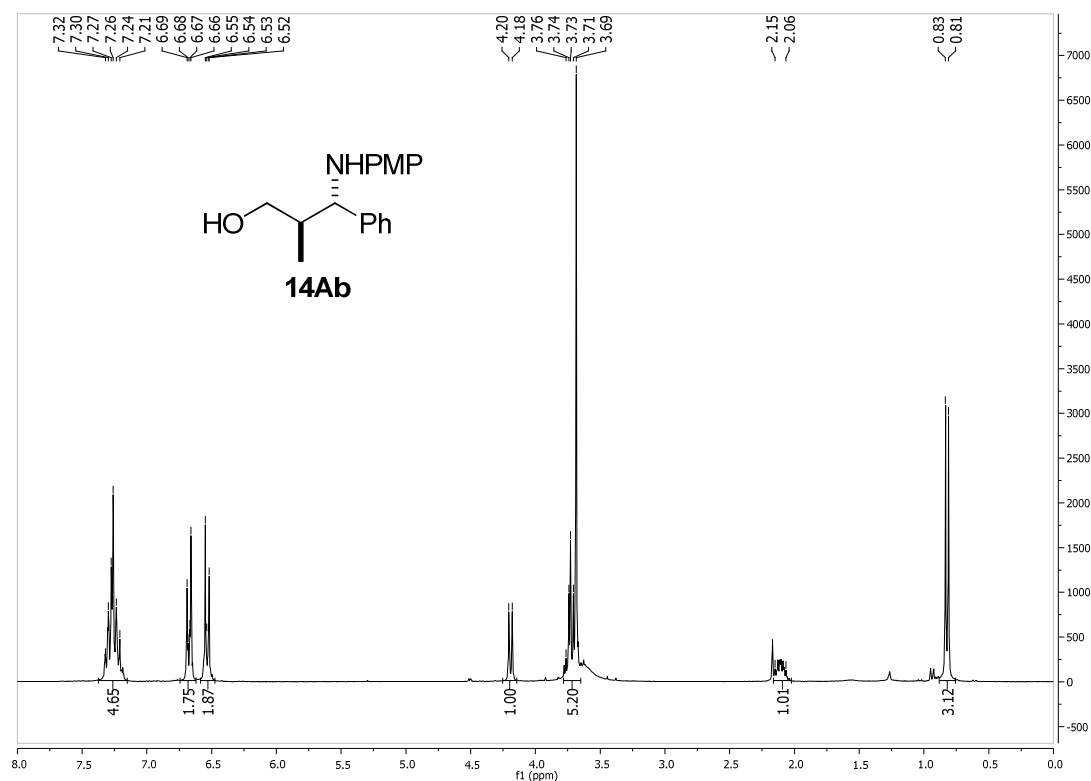
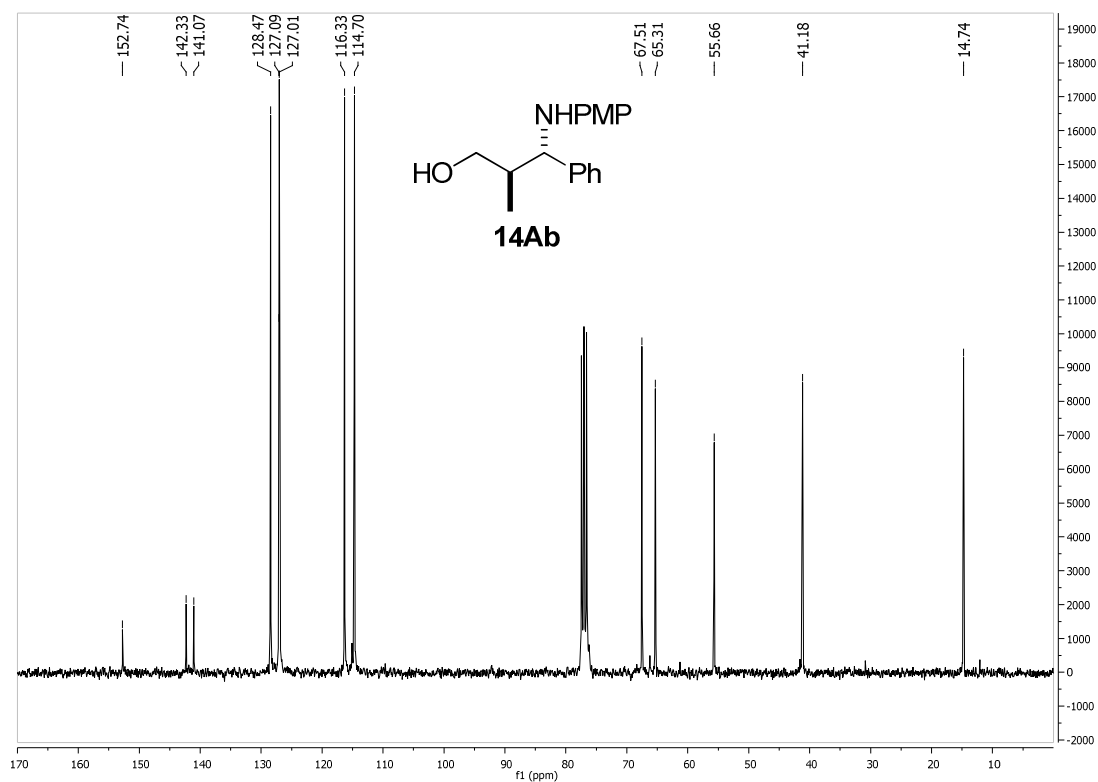
La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AS-H, hexano/isopropanol 90/10, flujo= 0.5 mL/min, tiempos de retención: 25.3 min (minoritario) y 40.0 min (mayoritario.)).

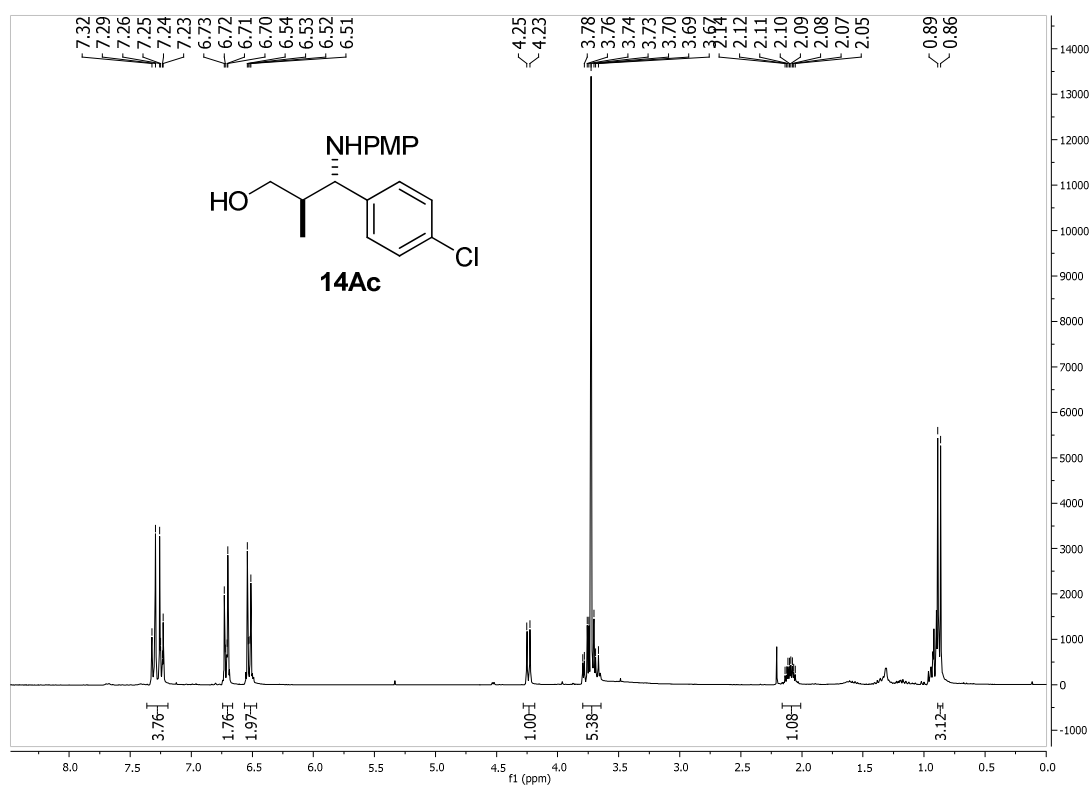
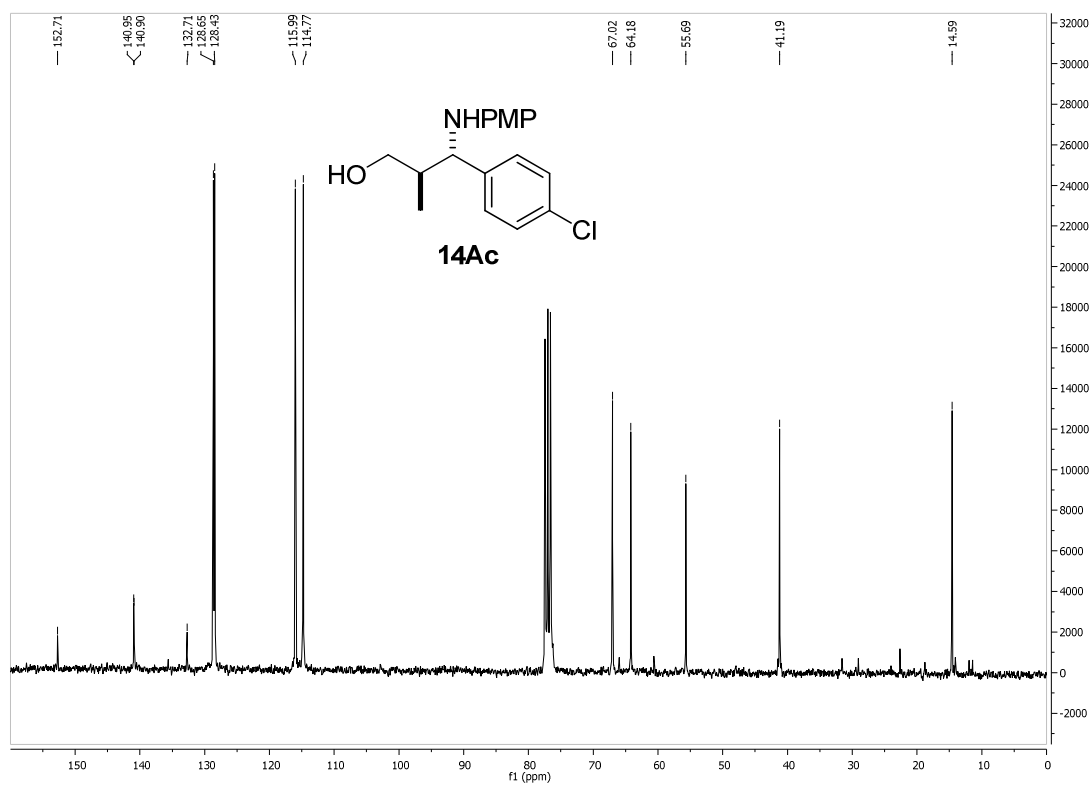
4.6.2. Preparación de muestras racémicas

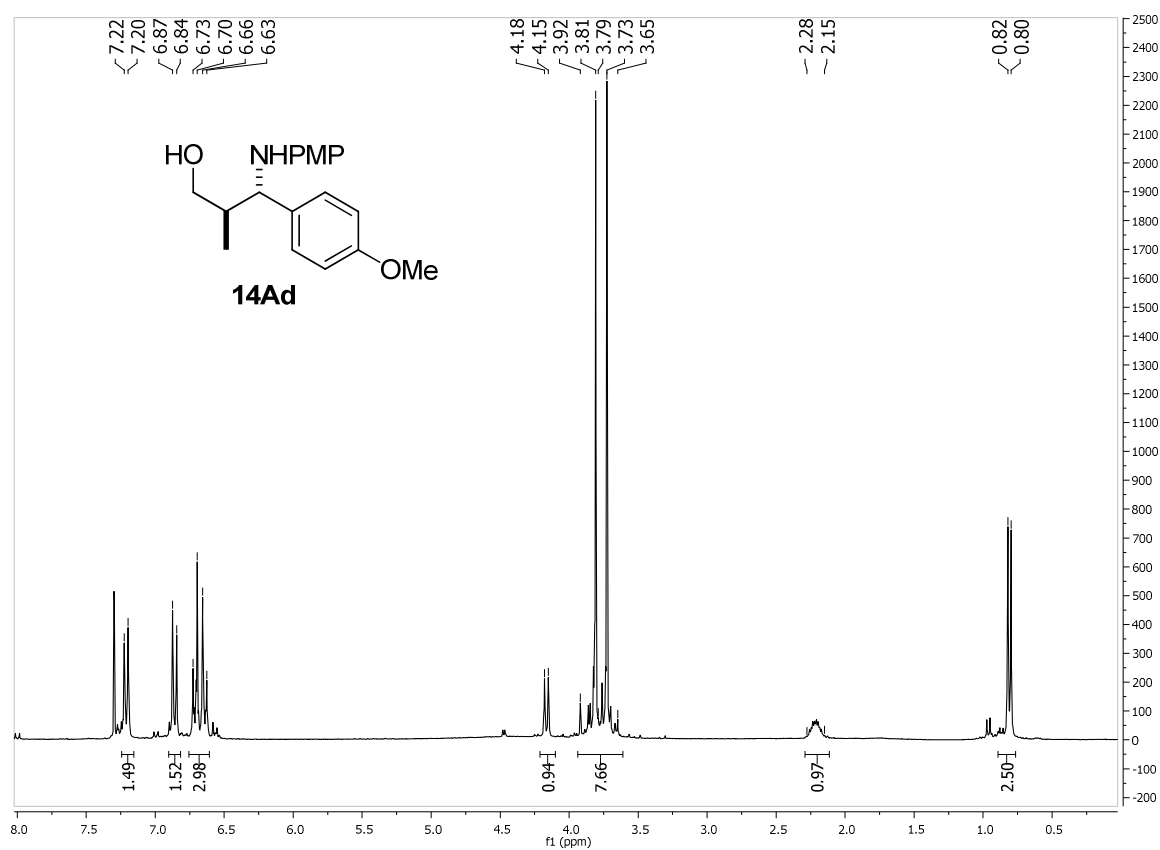
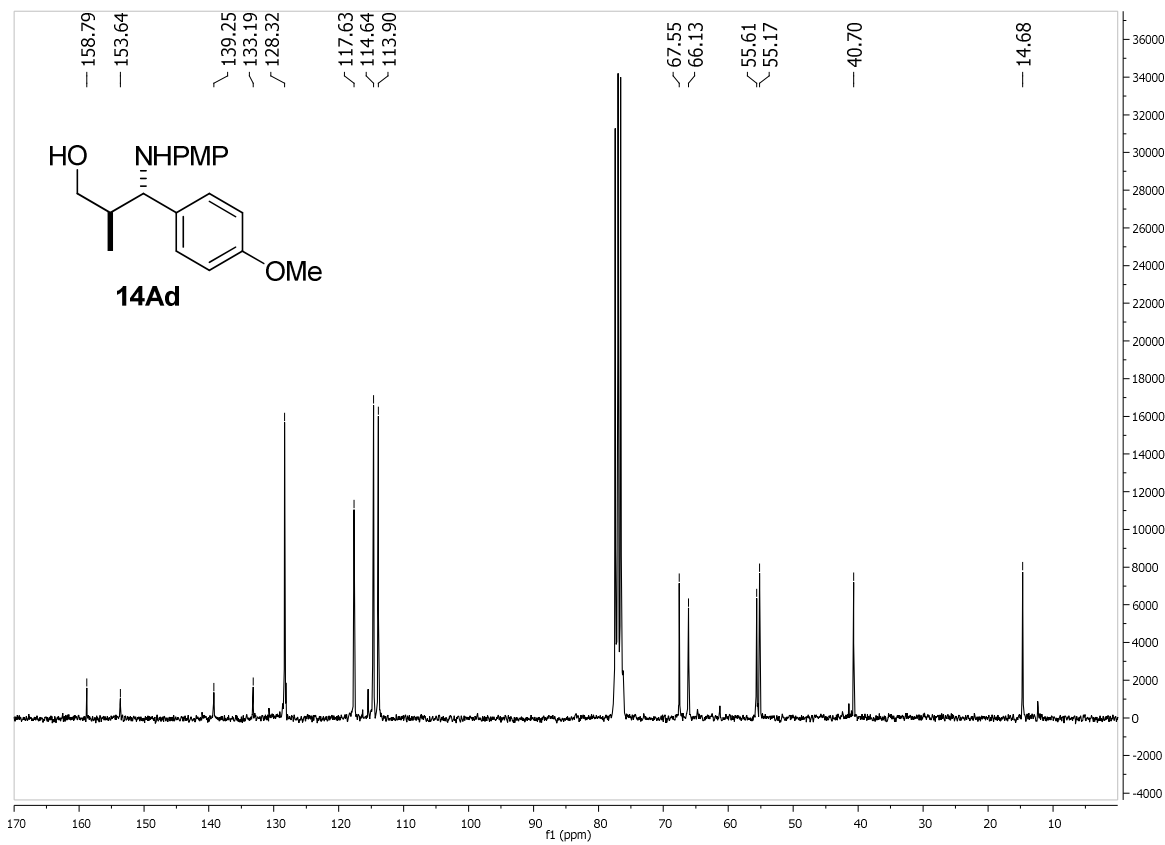
Las muestras racémicas se prepararon paralelamente a las enantioselectivas siguiendo el procedimiento general y utilizando el catalizador racémico **C8** a -20 ó 0 °C.

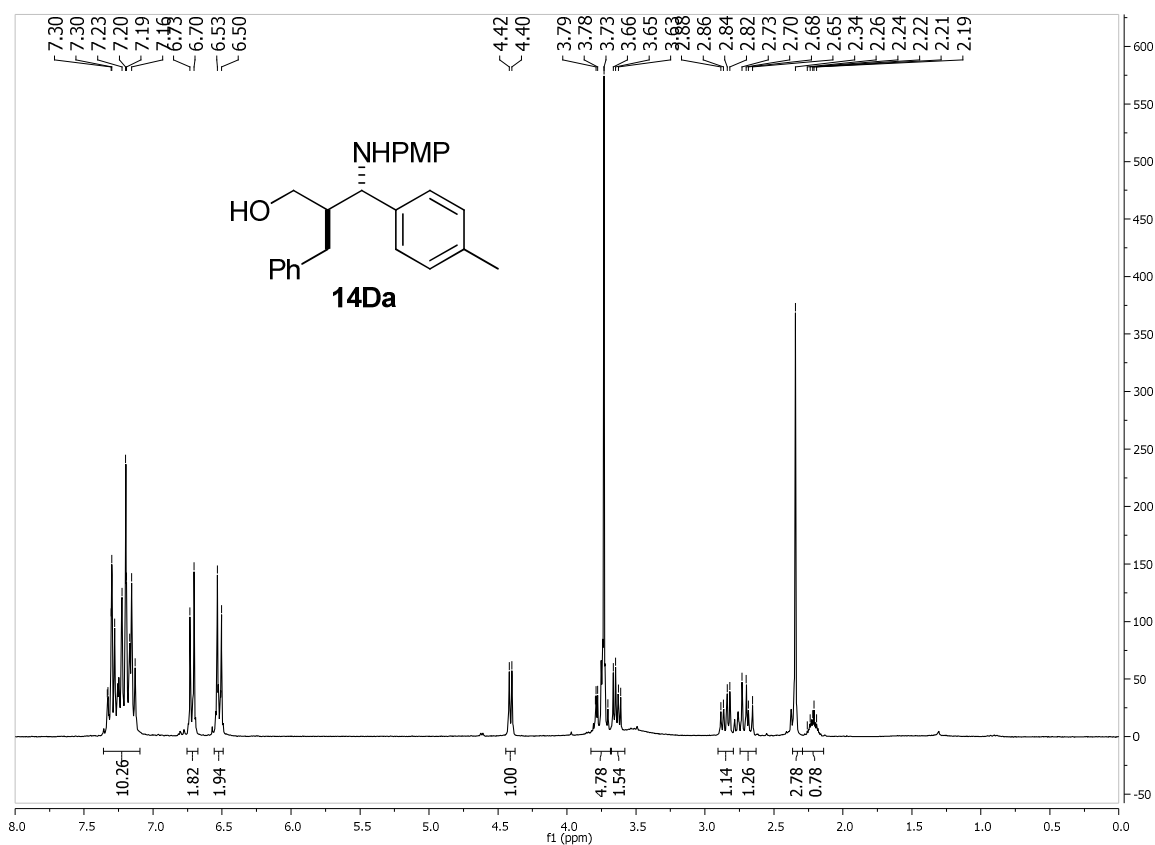
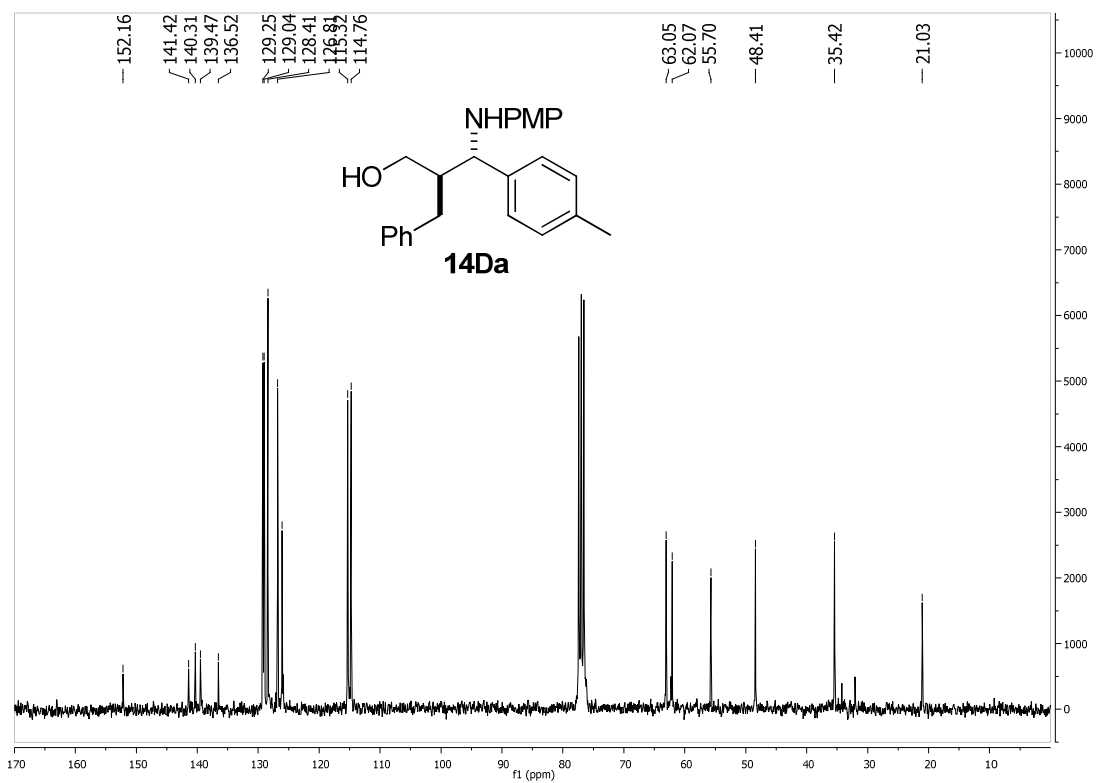
4.6.3. Selección de espectros de RMN

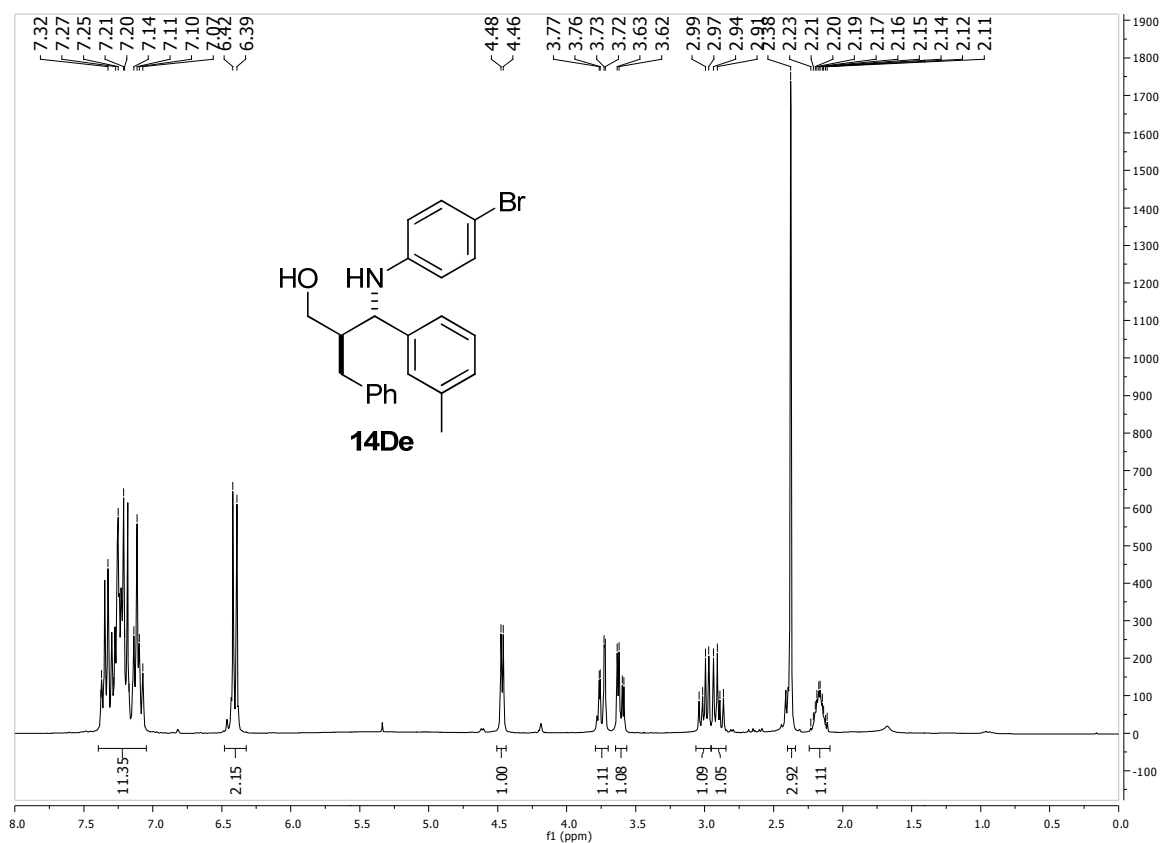
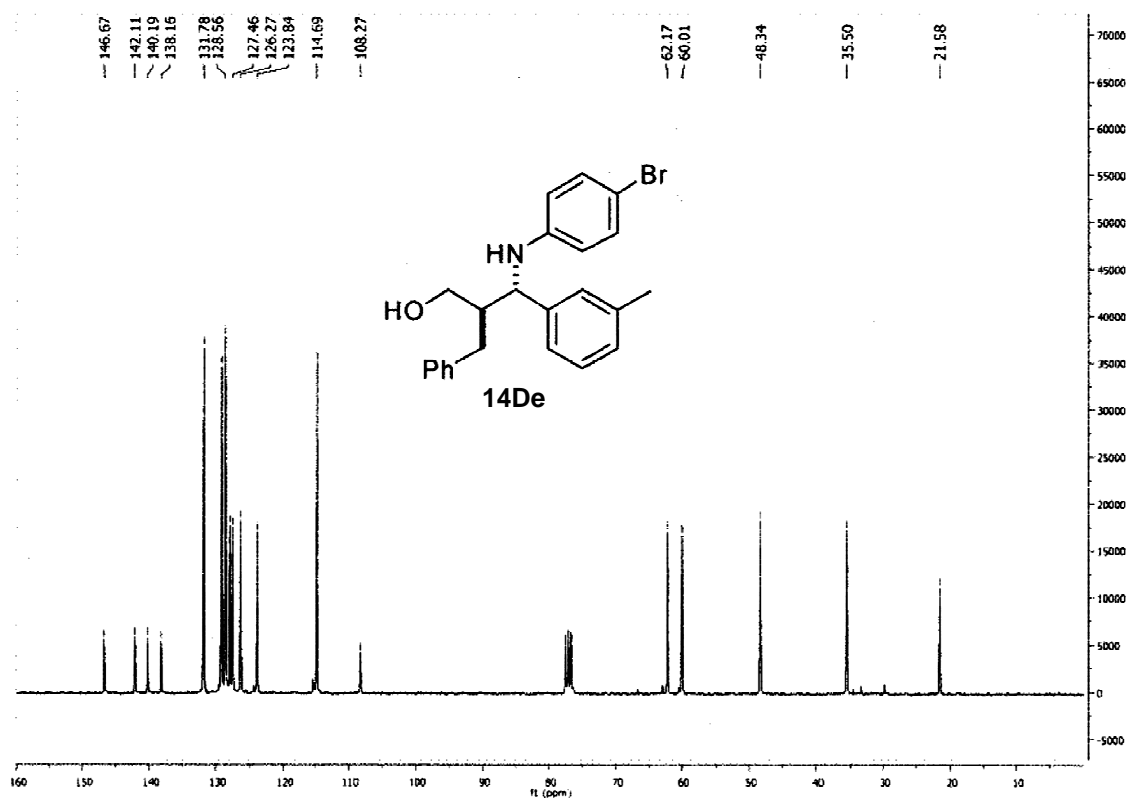
 ^1H -RMN (300 MHz) ^{13}C -RMN (125 MHz)

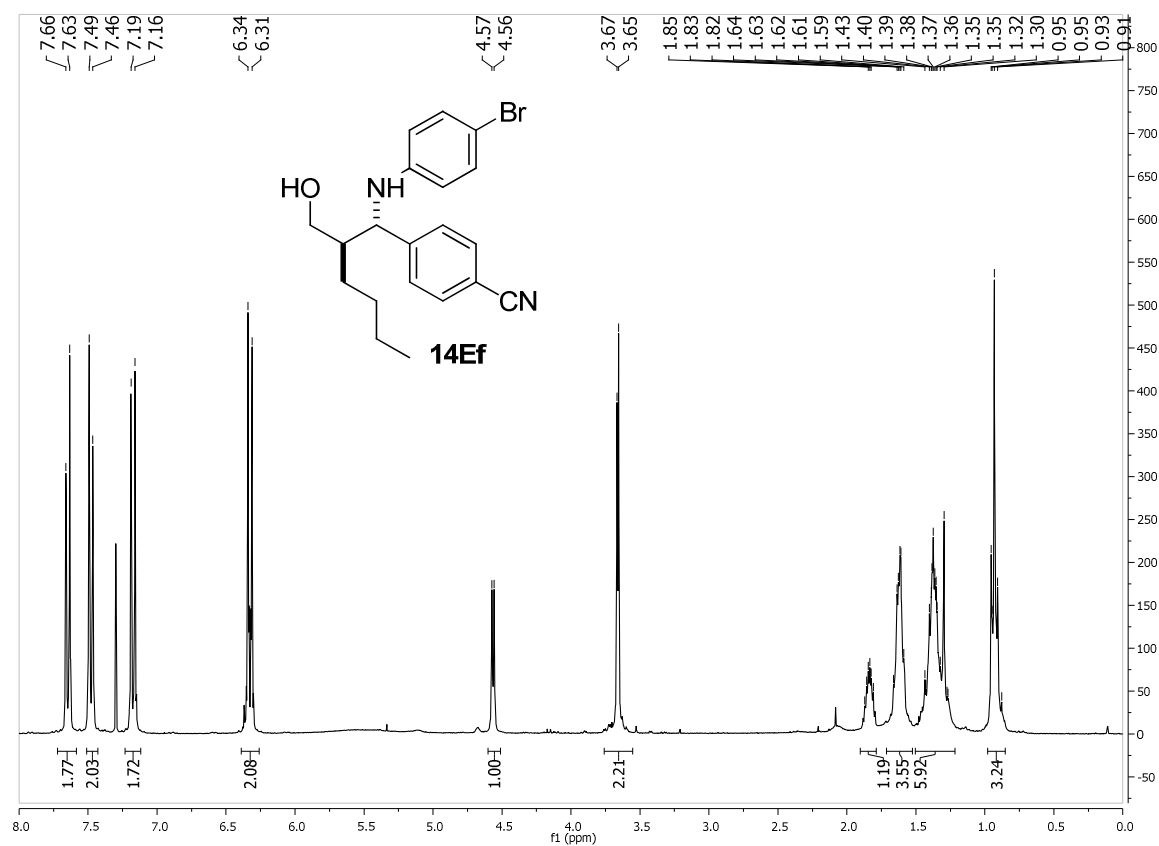
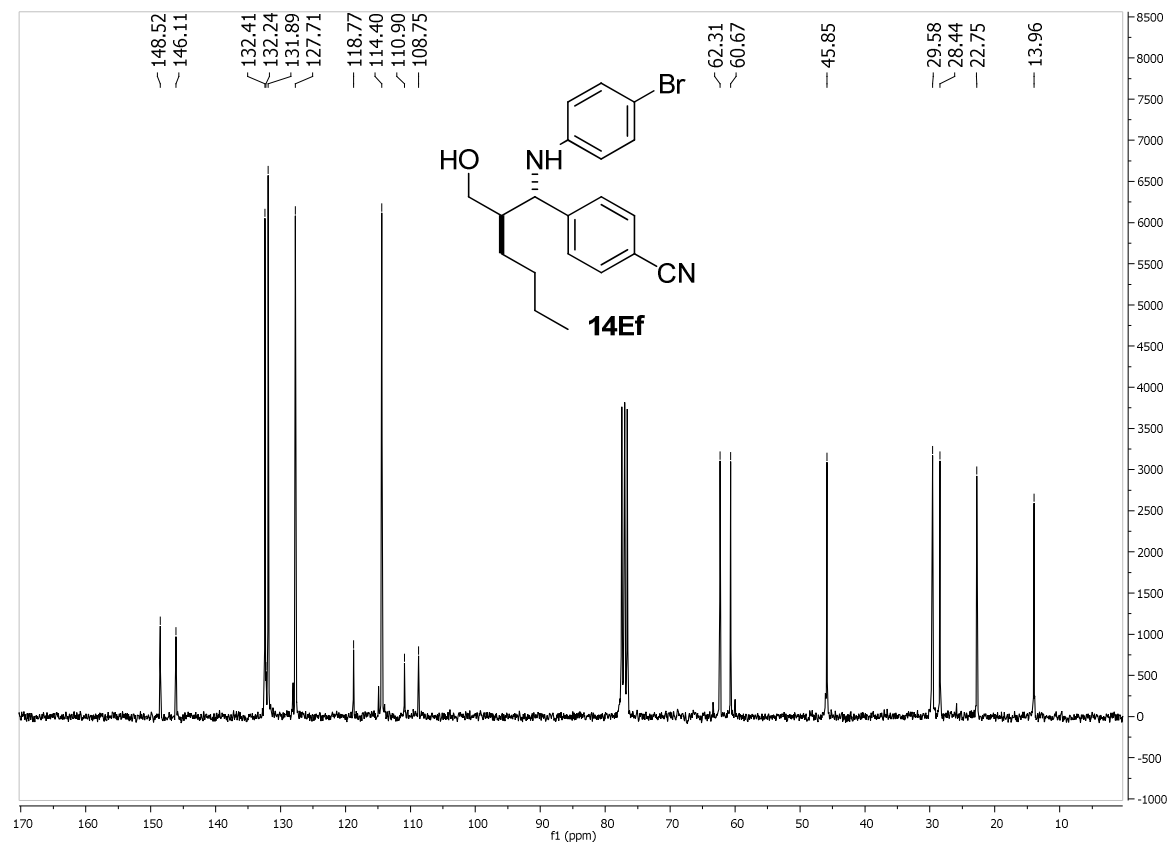
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

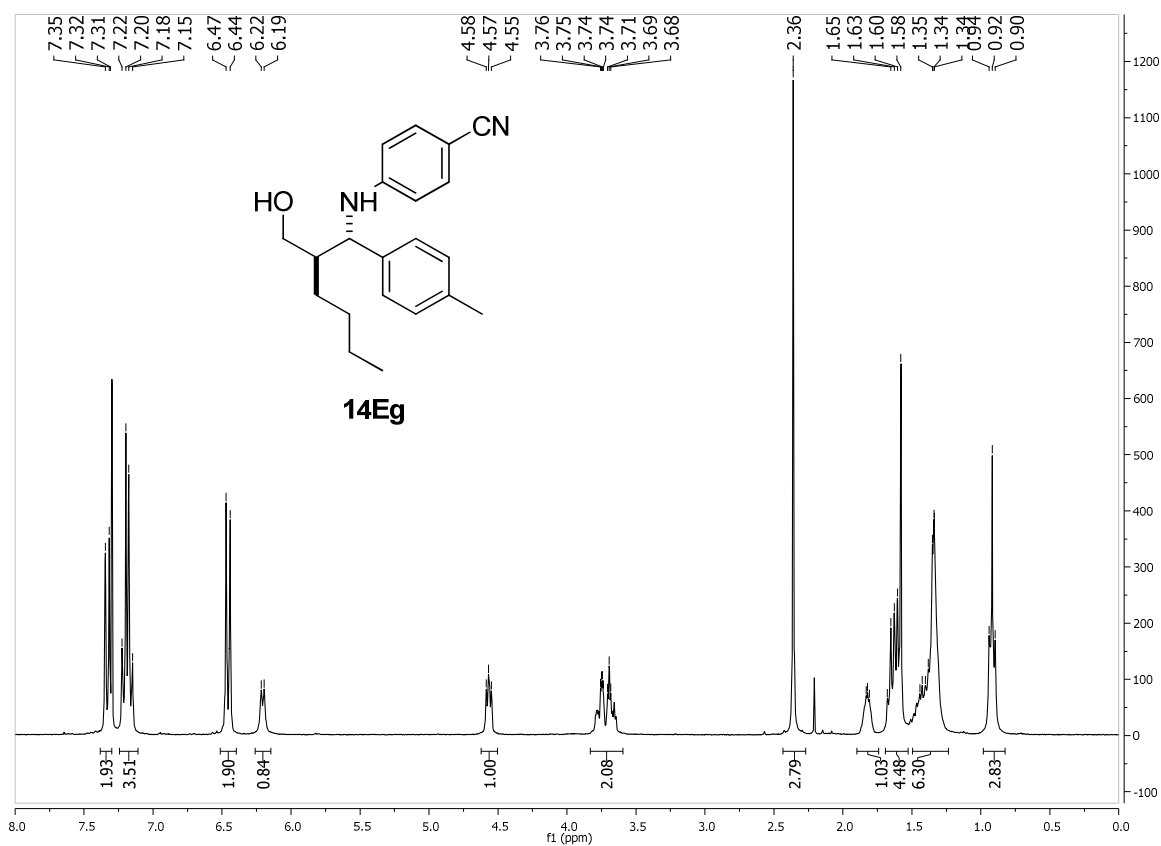
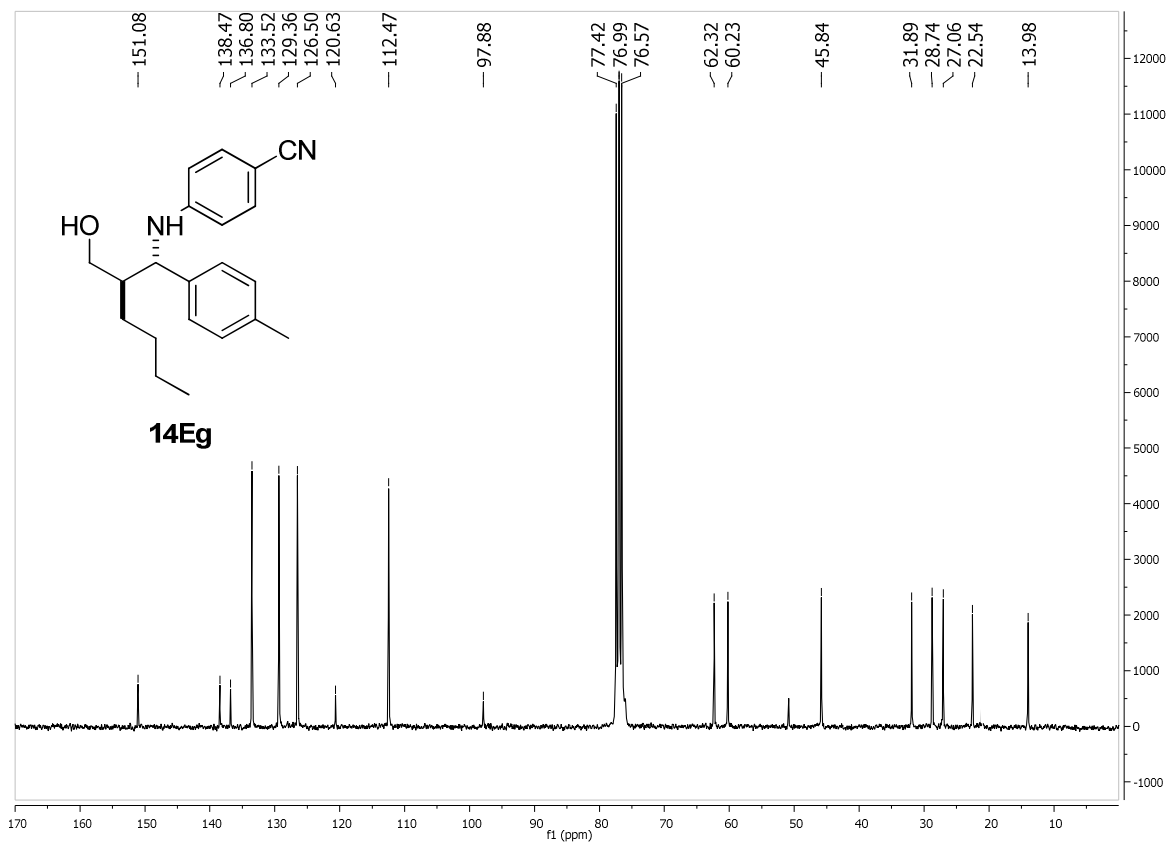
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

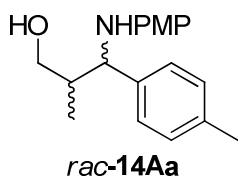
^1H -RMN (300 MHz) ^{13}C -RMN (125 MHz)

^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

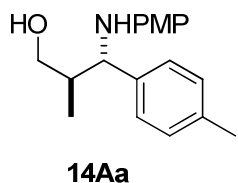
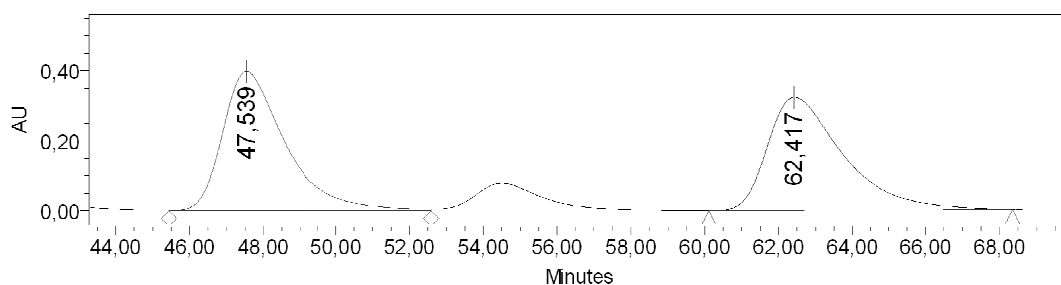
4.6.4. Selección de cromatogramas de HPLC

Chiralpack AD-H, 0.5 mL/min, hexano:isopropanol 95:5, $\lambda = 240$ nm



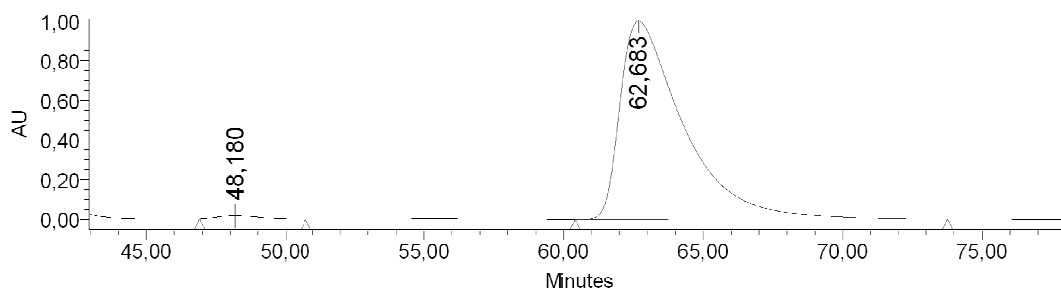
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	47,539	47280483	50,65	397931
2	PDA 240,0 nm	62,417	46057903	49,35	323106

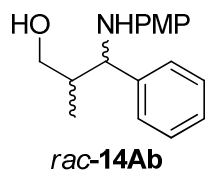


Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	48,180	1560785	0,98	15571
2	PDA 240,0 nm	62,683	157647588	99,02	999743

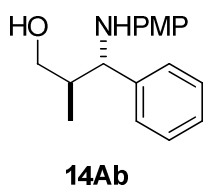
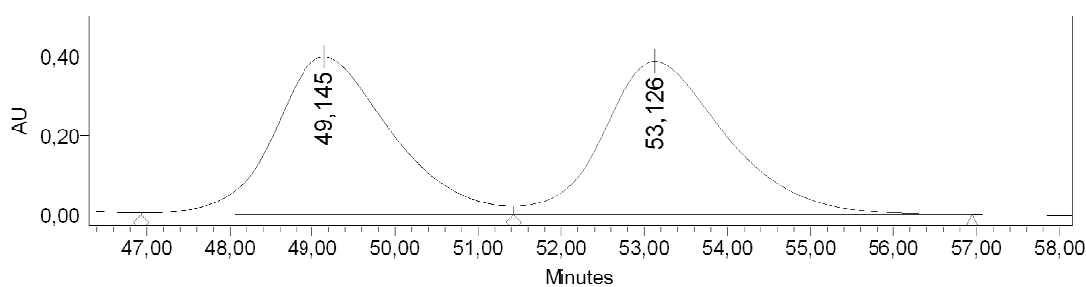


Chiralpack IA, 0.5 mL/min, hexano:isopropanol 95:5, $\lambda = 240$ nm



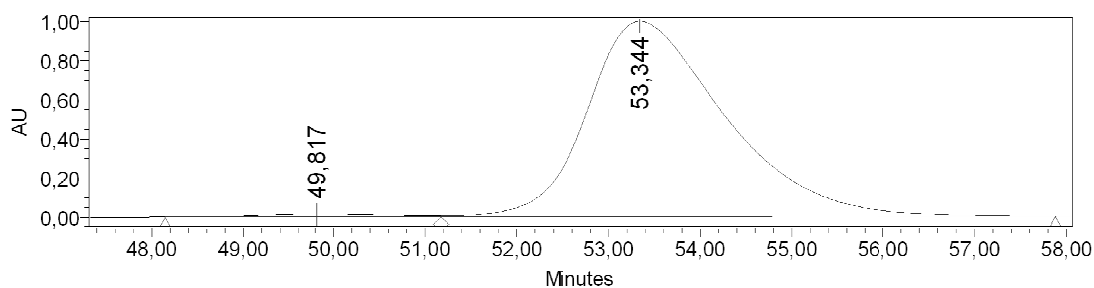
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	49,145	39343756	49,81	397499
2	PDA 240,0 nm	53,126	39650301	50,19	385727

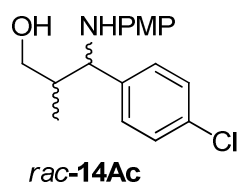


Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	49,817	1434034	1,35	14516
2	PDA 240,0 nm	53,344	104424590	98,65	997954

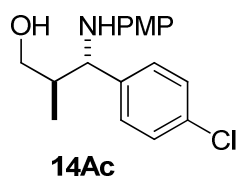
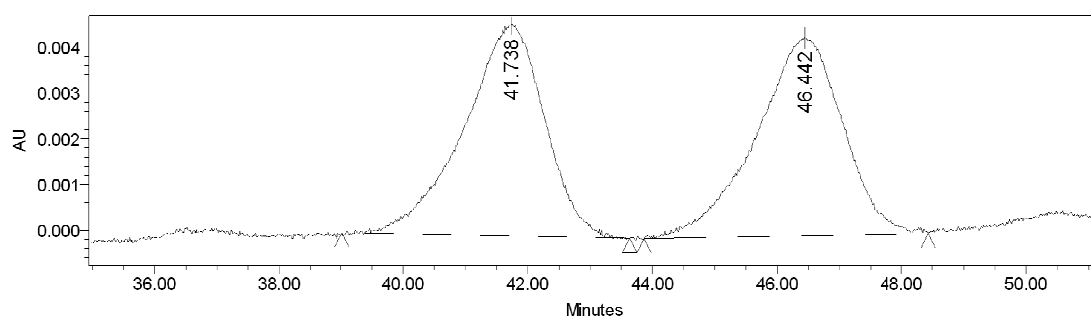


Chiralpack IB, 0.5 mL/min, hexano:isopropanol 95:5, $\lambda = 295$ nm



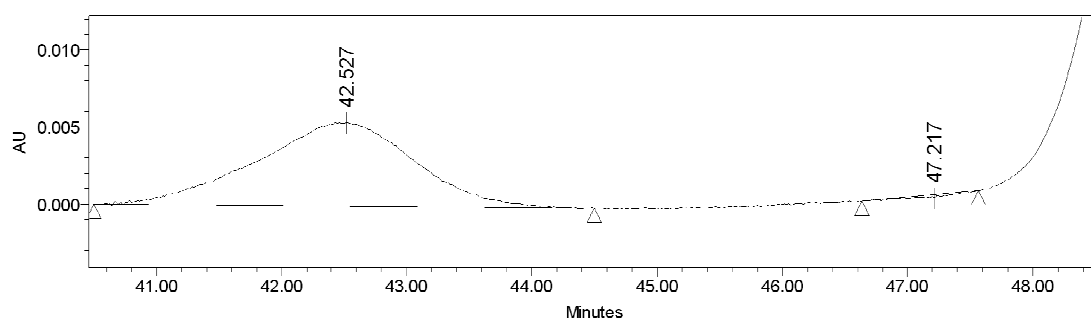
Processed Channel Descr.: PDA 295.0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 295.0 nm	41.738	414846	49.78	4621
2	PDA 295.0 nm	46.442	418503	50.22	4321

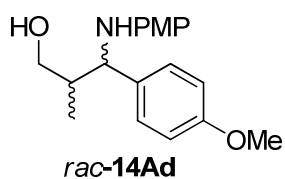


Processed Channel Descr.: PDA 295.4 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 295.4 nm	42.527	474295	99.10	5414
2	PDA 295.4 nm	47.217	4285	0.90	-222

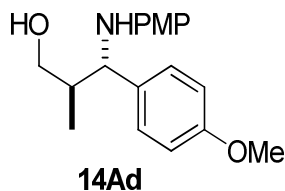
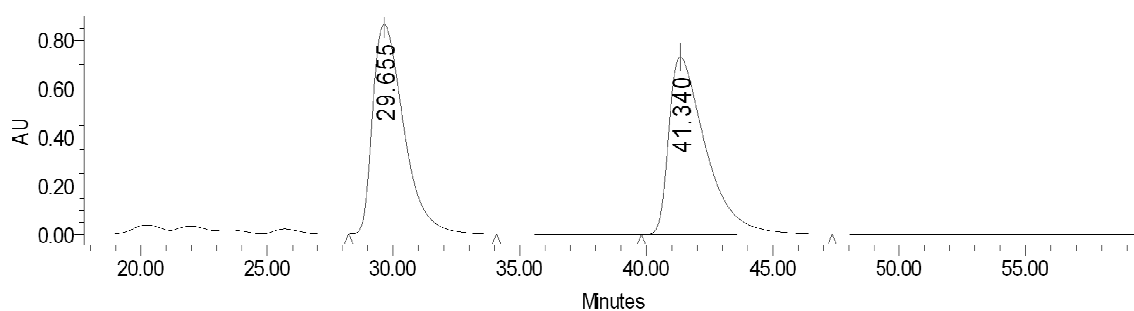


Chiralpack AD-H, 0.5 mL/min, hexano:isopropanol 95:5, $\lambda = 254$ nm



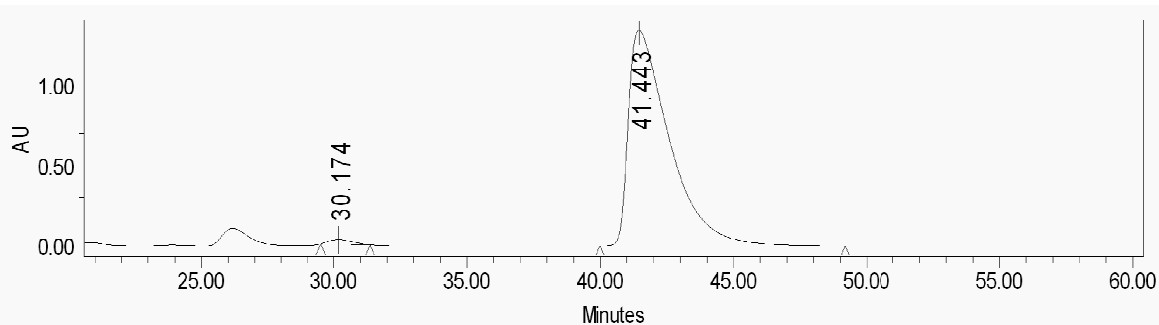
Processed Channel Descr.: PDA 254.0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 254.0 nm	29.655	72997409	49.78	862571
2	PDA 254.0 nm	41.340	73643319	50.22	731037

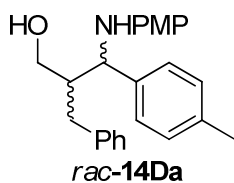


Processed Channel Descr.: PDA 254.0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 254.0 nm	30.174	1567982	1.08	24988
2	PDA 254.0 nm	41.443	143268424	98.92	1347178

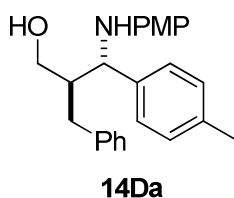
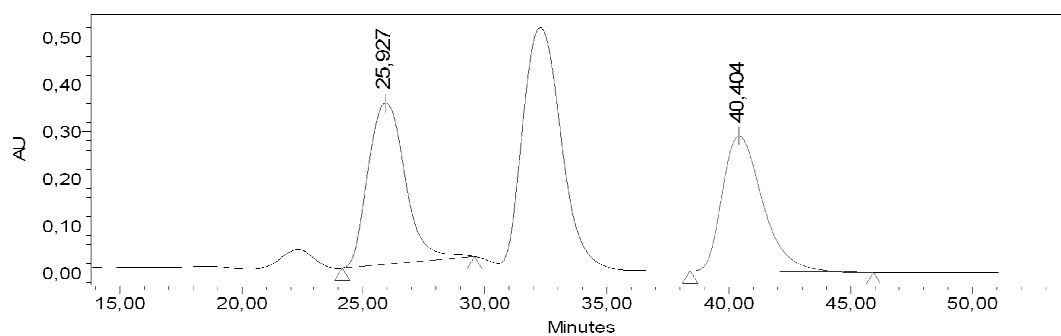


Chiralpack OD-H, 0.5 mL/min, hexano:isopropanol 95:5, $\lambda = 254$ nm



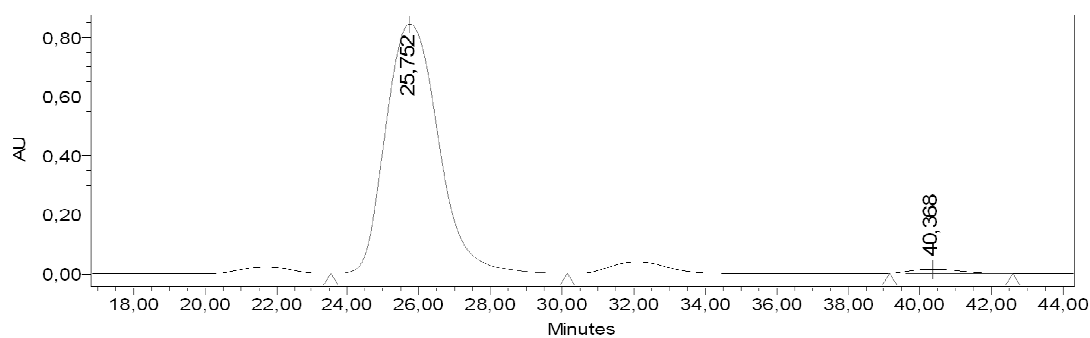
Processed Channel Descr.: PDA 254,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 254,0 nm	25,927	36203792	52,30	342808
2	PDA 254,0 nm	40,404	33016595	47,70	287068

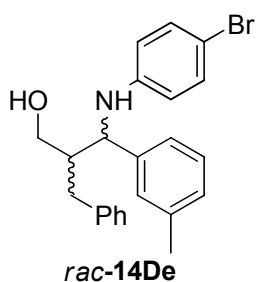


Processed Channel Descr.: PDA 254,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 254,0 nm	25,752	85754266	98,51	844102
2	PDA 254,0 nm	40,368	1297597	1,49	13301

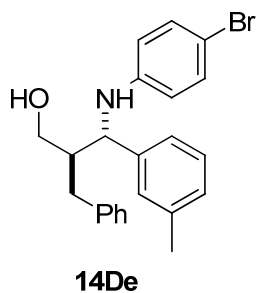
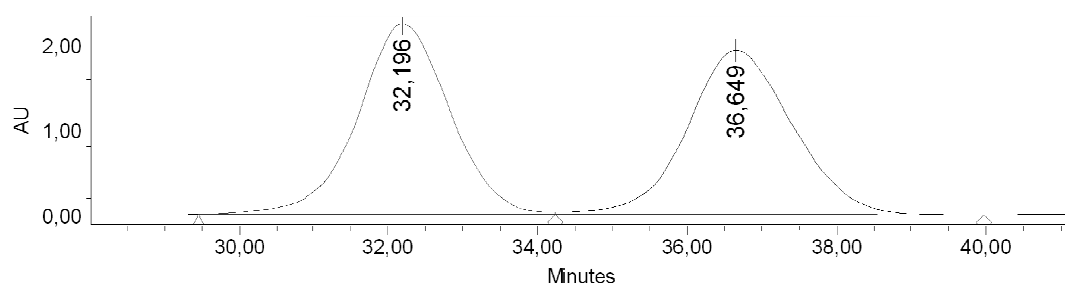


Chiralpack OD-H, 0.5 mL/min, hexano:isopropanol 95:5, $\lambda = 240$ nm



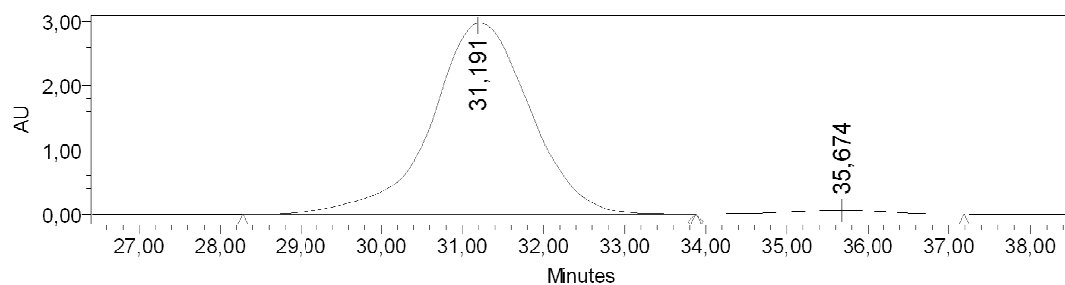
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	32,196	192592166	50,47	2244513
2	PDA 240,0 nm	36,649	189028691	49,53	1931435

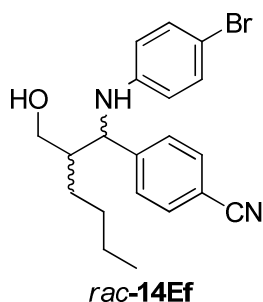


Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	31,191	251071635	98,23	2976330
2	PDA 240,0 nm	35,674	4534758	1,77	54375

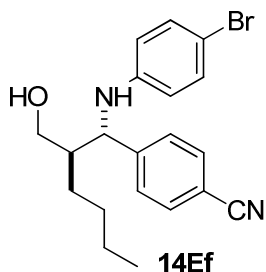
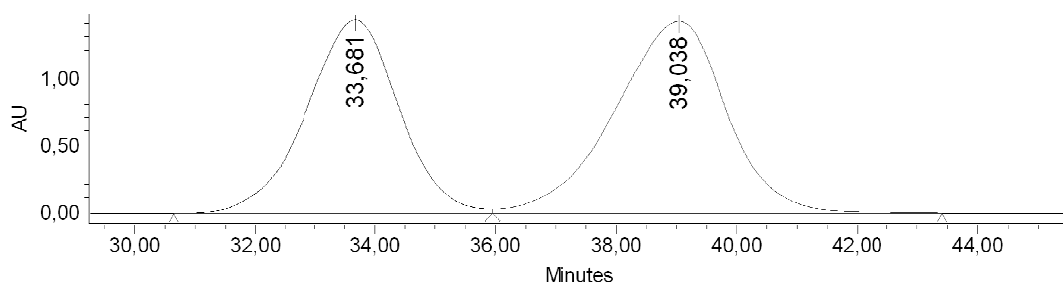


Chiralpack IB, 0.5 mL/min, hexano:isopropanol 95:5, $\lambda = 240$ nm



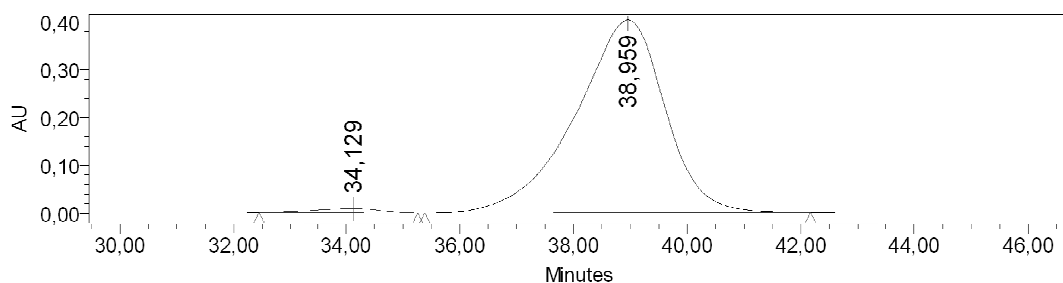
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	33,681	155047462	45,66	1443698
2	PDA 240,0 nm	39,038	184492540	54,34	1430906

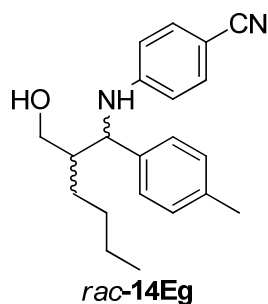


Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	34,129	692349	1,55	8305
2	PDA 240,0 nm	38,959	44039682	98,45	402316

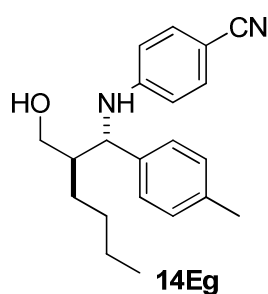
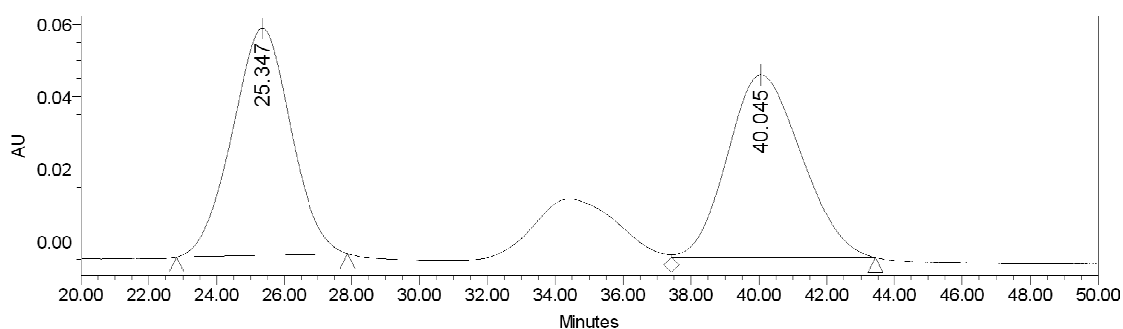


Chiralpack AS-H, 0.5 mL/min, hexano:isopropanol 90:10, $\lambda = 240$ nm



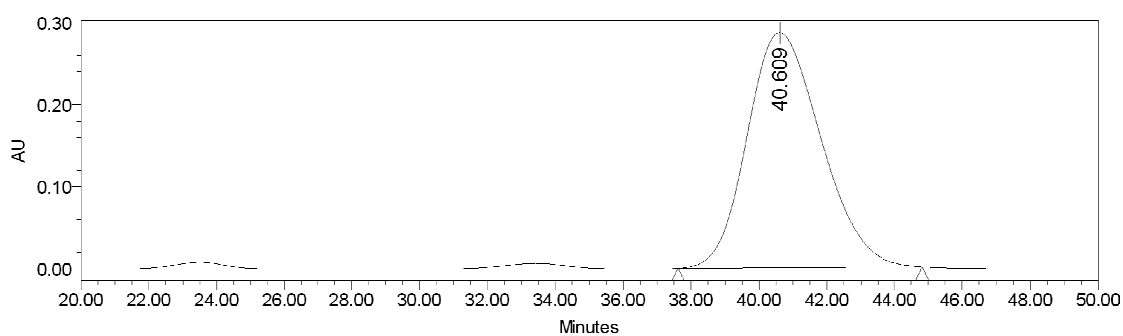
Processed Channel Descr.: PDA 240.0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240.0 nm	25.347	7568658	49.78	62893
2	PDA 240.0 nm	40.045	7634209	50.22	50510



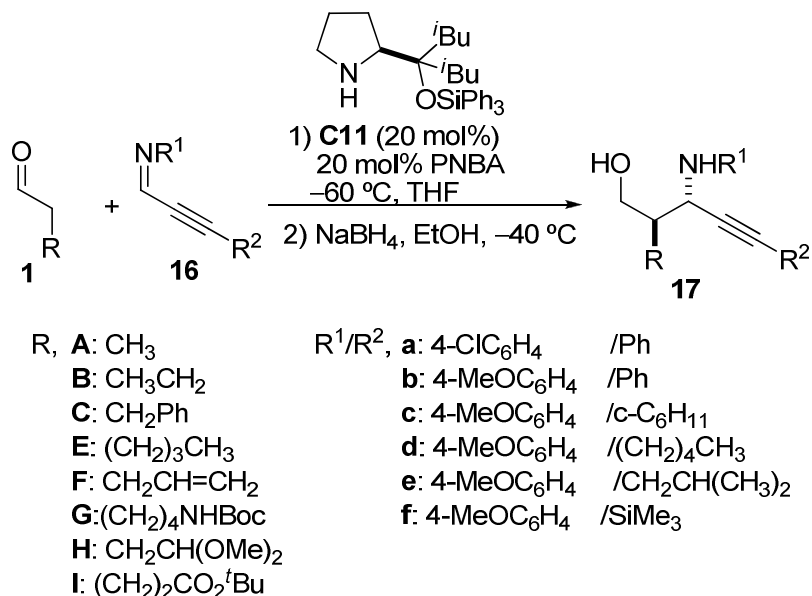
Processed Channel Descr.: PDA 240.0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240.0 nm	40.616	6402039	100.00	43273

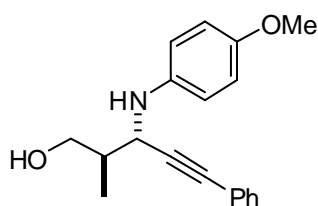


4.7. Reacción de Mannich de aldehídos con *N*-aril iminas propargílicas

4.7.1. Procedimiento general



Sobre una disolución de la imina propargílica (0.5 mmol, 1 equiv.), ácido *p*-nitrobenzoico (17 mg, 0.1 mmol) y el catalizador (0.1 mmol, 20 mol%) en THF (1.5 mL) a -60 °C se añadió el correspondiente aldehído (1.5 mmol, 3 equiv.). La disolución resultante se agitó a la misma temperatura durante 20 horas, tras lo cual se adicionaron EtOH (1 mL) y NaBH₄ (4.5 mmol, 8 equiv.) a la misma temperatura y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a -40 °C. Posteriormente, se añadió sobre la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de NaCl (2 mL), y se permitió que ésta alcanzara temperatura ambiente. Tras extraer con DCM (3 x 4 mL), la combinación de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (8 mL) y se secó con MgSO₄; se filtró y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía de columna *flash*. La diastereoselectividad del proceso se determinó por análisis de ¹H-RMN en el crudo de reacción.

(2*R*,3*S*)-3-(4-Metoxifenilamino)-2-metil-5-fenilpent-4-in-1-ol (17Ab)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de propanal **1A** (0.11 mL, 1.5 mmol) y 4-methoxy-*N*-(3-fenilprop-2-iniliden) anilina **16b** (118 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* >5:95. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (eluyendo con hexano/acetato de etilo 80/20) y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 85% (133 mg). $[\alpha]_D^{20} = -135.5$ ($c = 1$, 98% ee, DCM).

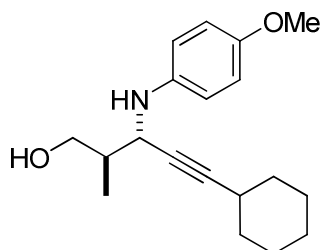
Datos espectroscópicos del isómero mayoritario:

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃), δ : 7.36-7.32 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 3H), 6.83-6.79 (m, 4H), 4.28 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.85-3.72 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ , 153.7, 140.4, 131.7, 128.2, 128.1, 117.4, 116.8, 88.6, 84.6, 67.2, 55.7, 53.1, 40.2, 13.6.

Masa exacta calculada para C₁₉H₂₂NO₂, 296.1651; encontrada, 296.1665.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, hexano/isopropanol 97/3, flujo= 0.6 mL/min, tiempos de retención: 62.4 min (minoritario) y 75.3 min (mayoritario)).

(2*R*,3*S*)-5-Ciclohexil-3-(4-metoxifenilamino)-2-metilpent-4-in-1-ol (17Ac)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de propanal **1A** (0.11 mL, 1.5 mmol) y *N*-(3-ciclohexilprop-2-iniliden)-4-metoxianilina **16c** (121 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 10:90. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (eluyendo con hexano/acetato de etilo 80/20) y se obtuvo así el producto

del título en forma de sólido blanco. P.f.: 80-82 °C. Rendimiento: 60% (137 mg). $[\alpha]_D^{20} = -106.32$ ($c=0.82$ 97% ee, CHCl_3).

Datos espectroscópicos del isómero mayoritario:

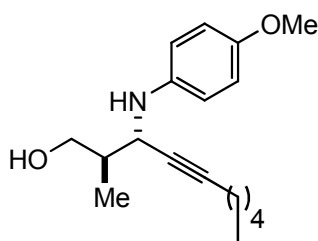
^1H -RMN (300MHz, CDCl_3), δ : 6.87-6.77 (m, 4H), 4.08 (dd, $J=1.8, 7.0$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78-3.69 (m, 2H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.80-1.62 (m, 4H), 1.47-1.25 (m, 6H), 1.08 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 154.0, 141.0, 117.9, 115.0, 89.7, 79.5, 67.8, 56.1, 53.2, 40.5, 33.1, 29.3, 26.3, 25.0, 13.8.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_2$ 301.2042; encontrada, 301.2845.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AS-H, hexano/isopropanol 80/20, flujo= 0.5 mL/min, tiempos de retención: 40.3 min (mayoritario) y 47.2 min (minoritario)).

(2*R*,3*S*)-3-(4-Metoxifenilamino)-2-metildec-4-in-1-ol (17Ad)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de propanal **1A** (0.11 mL, 1.5 mmol) y 4-metoxi-*N*-(oct-2-iniliden)anilina **16d** (115 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 2:98. El

diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (eluyendo con hexano/acetato de etilo 80/20) y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 62% (89 mg). $[\alpha]_D^{20} = -110.7$ ($c=0.5$ 98% ee, DCM).

Datos espectroscópicos del isómero mayoritario:

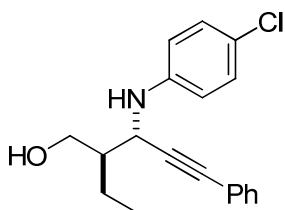
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 6.82-6.73 (m, 4H), 4.02 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.76-3.64 (m, 2H), 2.16-2.10 (m, 2H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.33-1.22 (m, 4H), 1.04 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.90-0.83 (m, 3H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 153.5, 140.6, 117.3, 114.7, 85.0, 79.1, 67.3, 55.7, 52.7, 40.1, 30.9, 28.4, 22.1, 18.6, 13.9, 13.4.

Masa exacta calculada para $C_{18}H_{28}NO_2$, 290.2120; encontrada, 290.2115.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol 90/10, flujo= 0.5 mL/min, tiempos de retención: 25.1 min (mayoritario) y 32.9 min (minoritario)).

(2*R*,3*S*)-3-(4-Clorofenilamino)-2-etil-5-fenilpent-4-in-1-ol (17Ba)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de butiraldehído **1B** (0.14 mL, 1.5 mmol) y 4-cloro-*N*-(3-fenilprop-2-ynilideno) anilina **16a** (120 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 10:90. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (eluyendo con hexano/acetato de etilo 80/20) y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 65% (157 mg). $[\alpha]_D^{20} = -156.7$ ($c=0.85$, 99% ee, $CHCl_3$).

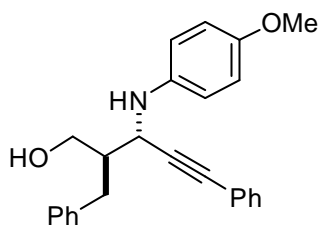
Datos espectroscópicos del isómero mayoritario:

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$), δ : 7.46 – 7.22 (m, 5H), 7.17 (t, $J = 16.5$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.50 (d, $J = 5.7$, 1H), 4.15 – 4.08 (m, 1H), 3.83 (dd, $J = 10.9$, 6.4 Hz, 1H), 1.87 – 1.74 (m, 1H), 1.66 – 1.55 (m, 1H), 1.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$), δ : 145.8, 131.7, 129.2, 128.5, 123.6, 123.0, 115.6, 88.6, 84.6, 64.0, 49.8, 46.7, 21.3, 12.1.

Masa exacta calculada para $C_{19}H_{20}ClNO$, 313.8212; encontrada, 313.822.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IA, hexano/isopropanol 90:10, flujo= 1 mL/min, tiempos de retención: 15.02 min (minoritario) y 17.1 min (mayoritario)).

(2*R*,3*S*)-2-Bencil-3-(4-metoxifenilamino)-5-fenilpent-4-in-1-ol (17Db)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de hidrocinaldehído **1D** (0.20 mL, 1.5 mmol) y 4-metoxi-*N*-(3-fenilprop-2-iniliden) anilina **16b** (118 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 8:92. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (eluyendo con hexano/acetato de etilo 90/10) y se obtuvo así el producto deseado en forma de sólido blanco. P.f.: 110 °C. Rendimiento: 72% (134 mg). $[\alpha]_D^{20} = -174$ ($c=0.93$ 99% ee, DCM).

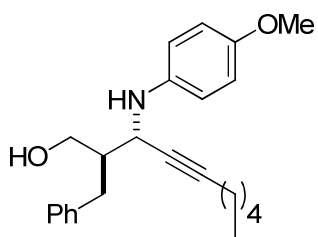
Datos espectroscópicos del isómero mayoritario:

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ : 7.46 – 7.17 (m, 10H), 6.90 – 6.80 (m, 2H), 6.80 – 6.68 (m, 2H), 4.46 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 11.1, 3.5$ Hz, 1H), 3.85 – 3.67 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.18 (dd, $J = 13.7, 6.0$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J = 13.9, 8.6$ Hz, 1H), 2.42 – 2.27 (m, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃), δ : 153.8, 141.0, 140.3, 132.1, 132.1, 129.6, 128.9, 128.8, 128.6, 128.6, 126.7, 126.3, 123.3, 117.3, 115.4, 115.1, 89.3, 85.4, 64.3, 56.1, 51.5, 47.4, 35.1.

Masa exacta calculada para C₂₅H₂₆NO₂, 372.1964; encontrada, 372.1971.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol/etanol 95:2:3, flujo= 1 mL/min, tiempos de retención: 24.0 min (minoritario) y 30.6 min (mayoritario)).

(2*R*,3*S*)-2-Bencil-3-(4-metoxifenilamino)dec-4-in-1-ol (17Dd)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de hidrocinaldehído **1D** (0.20 mL, 1.5 mmol) y 4-metoxi-*N*-(oct-2-iniliden) anilina **16d** (115 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 9:91. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash*

(eluyendo con hexano/acetato de etilo 90/10) y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 54% (98 mg). $[\alpha]_D^{20} = -67.6$ ($c=1.0$, 94% ee, DCM).

Datos espectroscópicos del isómero mayoritario:

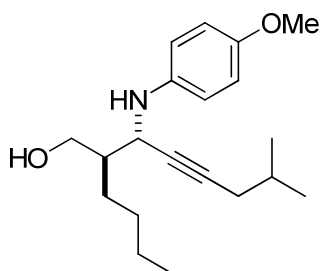
$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3), δ : 7.36-7.22 (m, 5H), 6.85-6.80 (m, 2H), 6.72-6.67 (m, 2H), 4.20 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.71 (dd, $J=7.0$, 11.1 Hz, 1H), 3.10 (dd, $J=5.7$, 13.7 Hz, 1H), 2.69 (dd, $J=8.7$, 13.7 Hz, 1H), 2.27-2.15 (m, 3H), 1.56-1.46 (m, 2H), 1.40-1.26 (m, 4H), 0.91 (t, $J=7.1$, 7.1 Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3), δ : 153.2, 140.7, 129.2, 128.4, 126.2, 116.8, 114.6, 85.4, 79.5, 64.0, 55.7, 50.9, 46.9, 34.6, 31.0, 28.5, 22.1, 18.6, 13.9.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{NO}_2$, 366.2433; encontrada, 366.2447.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AS-H, hexano/isopropanol 95:5, flujo= 0.5 mL/min, tiempos de retención: 29.5 min (minoritario) y 34.2 min (mayoritario)).

(2*R*,3*S*)-2-Butil-3-(4-metoxifenilamino)-7-metiloct-4-in-1-ol (17Ee)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de hexanal **1E** (0.18 mL, 1.5 mmol) y 4-metoxi-*N*-(5-metilhex-2-iniliden)anilín **16e** (108 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 4:96. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía

de columna *flash* (eluyendo con hexano/acetato de etilo 90/10) y se obtuvo así el producto del título en forma de sólido blanco. P.f: 75-78 °C Rendimiento: 60% (137 mg). $[\alpha]_D^{20} = -89.8$ ($c=0.99$, 98% ee, CHCl_3).

Datos espectroscópicos del isómero mayoritario:

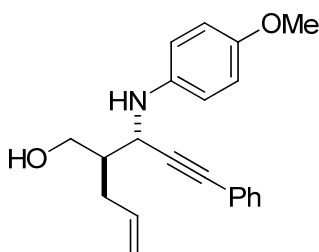
$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3), δ : 6.87-6.77 (m, 4H), 4.08 (dd, $J=1.8$, 7.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78-3.69 (m, 2H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.80-1.62 (m, 4H), 1.47-1.25 (m, 6H), 1.08 (d, $J=6.8$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ: 153.9, 141.2, 117.7, 115.1, 84.1, 81.0, 65.6, 56.1, 52.7, 45.6, 29.8, 28.5, 28.3, 23.4, 22.3, 14.4.

Masa exacta calculada para C₂₀H₃₂NO₂ 318.2433; encontrada 318.2419.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AS-H, hexano/isopropanol 80:20, flujo= 0.5 mL/min, tiempos de retención: 40.3 min (mayoritario) y 47.2 min (minoritario)).

(R)-2-((S)-1-(4-Metoxifenilamino)-3-fenilprop-2-inil)pent-4-en-1-ol (17Fb)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de pentenal **1F** (0.15 mL, 1.5 mmol) y 4-metoxi-*N*-(3-fenilprop-2-iniliden) anilina **16b** (118 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 9:91. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (eluyendo con hexano/acetato de etilo 80/20) y se obtuvo así el producto del título en forma de sólido blanco. P.f.: 60-64 °C. Rendimiento: 75% (120 mg).²⁴¹ [α]_D²⁰ = -132.7 (c=1.19, 97% ee, CHCl₃).

Datos espectroscópicos del isómero mayoritario:

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.41–7.31 (m, 2H), 7.31–7.22 (m, 3H), 6.86 – 6.76 (m, 3H), 5.97–5.79 (m, 1H), 5.22–5.05 (m, 2H), 4.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.84–3.72 (m, 4H), 2.63–2.49 (m, 1H), 2.35–2.19 (m, 1H), 2.19–2.06 (m, 1H).

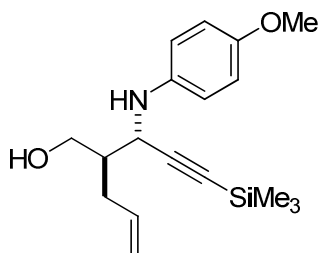
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ: 153.9, 140.9, 136.6, 132.0, 128.5, 117.5, 115.1, 89.1, 85.1, 64.7, 56.0, 52.0, 45.1, 33.5.

Masa exacta calculada para C₂₁H₂₃NO₂, 321.1719; encontrada, 321.2343.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol 95:5, flujo= 0.5 mL/min, tiempos de retención: 41.1 min (mayoritario) y 45.5 min (minoritario)).

²⁴¹ Cuando la reacción se condujo a escala de 10 mmol, con un 5 mol% del catalizador y un 10 mol% de PNBA fueron necesarias 20 h de reacción para la completa conversión además de 16h para la reducción. Rendimiento: 74%, *anti:sin* = 91:9, *ee(anti)*=97%.

**(R)-2-((S)-1-(4-Metoxifenilamino)-3-(trimetilsilil)prop-2-ynil)pent-4-en-1-ol
(17Ff)**



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de pentenal **1F** (0.15 mL, 1.5 mmol) y 4-metoxi-*N*-(3-(trimetilsilil)prop-2-iniliden)anilina **16f** (116 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 10:90.

El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (eluyendo con hexano/acetato de etilo 80/20) y se obtuvo así el producto del título en forma de sólido blanco. P.f: 135 °C Rendimiento: 77% (122 mg). $[\alpha]_D^{20} = -85$ ($c=0.82$, 97% ee, DCM).

Datos espectroscópicos del isómero mayoritario:

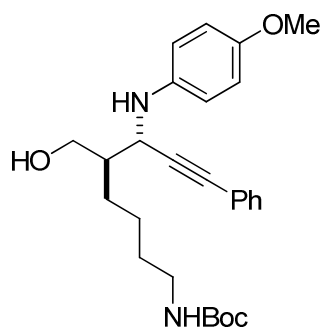
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 6.88 – 6.73 (m, 4H), 5.95 – 5.73 (m, 1H), 5.21 – 5.09 (m, 2H), 4.17 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 11.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.83 – 3.74 (m, 3H) 3.78 (s, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.27 – 2.19 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 0.30 – 0.00 (m, 9H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 153.6, 140.5, 136.2, 117.3, 117.1, 117.0, 114.7, 105.4, 89.5, 64.4, 55.7, 52.0, 44.5, 32.9, -0.1.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{Si}$, 318.1884; encontrada, 318.1889.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IB, hexano/isopropanol 95:5, flujo= 1 mL/min, tiempos de retención: 7.7 min (minoritario) y 9.3 min (mayoritario)).

(5*R*,6*S*)-5-(Hidroximetil)-6-(4-metoxifenilamino)-8-feniloct-7-inilcarbamato de *tert*-butilo (17Gb)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de 6-oxohexilcarbamato de *tert*-butilo **1G** (323mg, 1.5 mmol) y 4-metoxi-*N*-(3-fenilprop-2-iniliden) anilina **16b** (118 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 7:93. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (eluyendo con hexano/acetato de etilo 80/20) y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 70% (158 mg). $[\alpha]_D^{20} = -91.2$ ($c=2.9$, 95% ee, CHCl₃).

Datos espectroscópicos del isómero mayoritario:

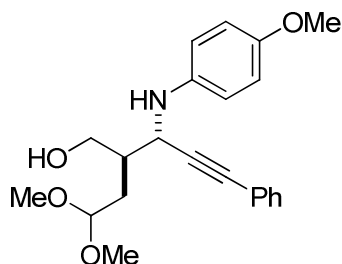
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃), δ : 7.37-7.29 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 3H), 6.81-6.79 (m, 4H), 4.33 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 3.3, 11.3$ Hz, 1H), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.57-1.33 (m, 6H), 1.44 (s, 9H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ : 156.5, 153.5, 141.2, 131.9, 128.5, 123.3, 117.0, 115.0, 89.7, 84.5, 79.4, 62.8, 56.0, 51.8, 45.2, 40.7, 32.9, 30.3, 27.5, 26.7, 25.6.

Masa exacta calculada para C₂₇H₃₇N₂O₄ 253.2755; encontrada, 253.2753.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol 80:20, flujo= 0.5 mL/min, tiempos de retención: 33.0 min (minoritario) y 37.3 min (mayoritario)).

(2*R*,3*S*)-2-(2,2-Dimetoxietil)-3-(4-metoxifenilamino)-5-fenilpent-4-in-1-ol
(17Hb)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de 4,4-dimetoxibutanal **1H** (198mg, 1.5 mmol) y 4-metoxi-*N*-(3-fenilprop-2-iniliden) anilina **16b** (118 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 9:91. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (eluyendo con hexano/acetato de etilo 80/20) y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 74% (137 mg). $[\alpha]_D^{20} = -106.3$ ($c=0.82$, 96% ee, CHCl_3).

Datos espectroscópicos del isómero mayoritario:

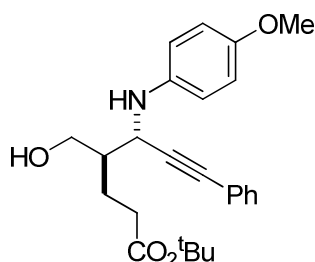
^1H -RMN (300MHz, CDCl_3), δ : 7.40-7.35 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 3H), 6.88-6.76 (m, 4H), 4.61 (t, $J=5.3$, 5.3 Hz, 1H), 4.42 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.3 (dd, $J=4.1$, 11.2 Hz, 1H), 3.85 (dd, $J=5.9$, 11.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.31-2.02 (m, 3H), 1.98-1.82 (m, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 153.1, 140.8, 135.5, 131.7, 128.2, 128.1, 122.9, 116.4, 114.8, 103.7, 103.7, 88.8, 84.6, 55.7, 53.8, 52.6, 51.0, 41.5, 31.6.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{NO}_4$, 270.2018, encontrada, 270.2030.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol 80:20, flujo= 0.5 mL/min, tiempos de retención: 20.1 min (minoritario) y 22.6 min (mayoritario)).

(4*R*,5*S*) 4-(Hidroximetil)-5-(4-metoxifenilamino)-7-fenilhept-6-inoato de *terc*-butilo (17Ib)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de *terc*-butil 5-oxopentanoato **1I** (258 mg, 1.5 mmol) y 4-metoxi-*N*-(3-fenilprop-2-iniliden) anilina **16b** (118 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 4:96. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (eluyendo con hexano/acetato de etilo 80/20) y se obtuvo así el producto del título en forma de sólido blanco. P.f.: 119-121 °C. Rendimiento: 93% (137 mg). $[\alpha]_D^{20} = -170.7$ ($c=1.04$, 98% ee, CHCl_3).

Datos espectroscópicos del isómero mayoritario:

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.34 (dt, $J = 6.3, 2.2$ Hz, 2H), 7.26 (dd, $J = 4.2, 2.7$ Hz, 3H), 6.89–6.71 (m, 4H), 4.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.01 (dd, $J = 11.4, 3.3$ Hz, 1H), 3.84–3.68 (m, 4H), 2.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.02 (dt, $J = 26.3, 11.3$ Hz, 2H), 1.92–1.78 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

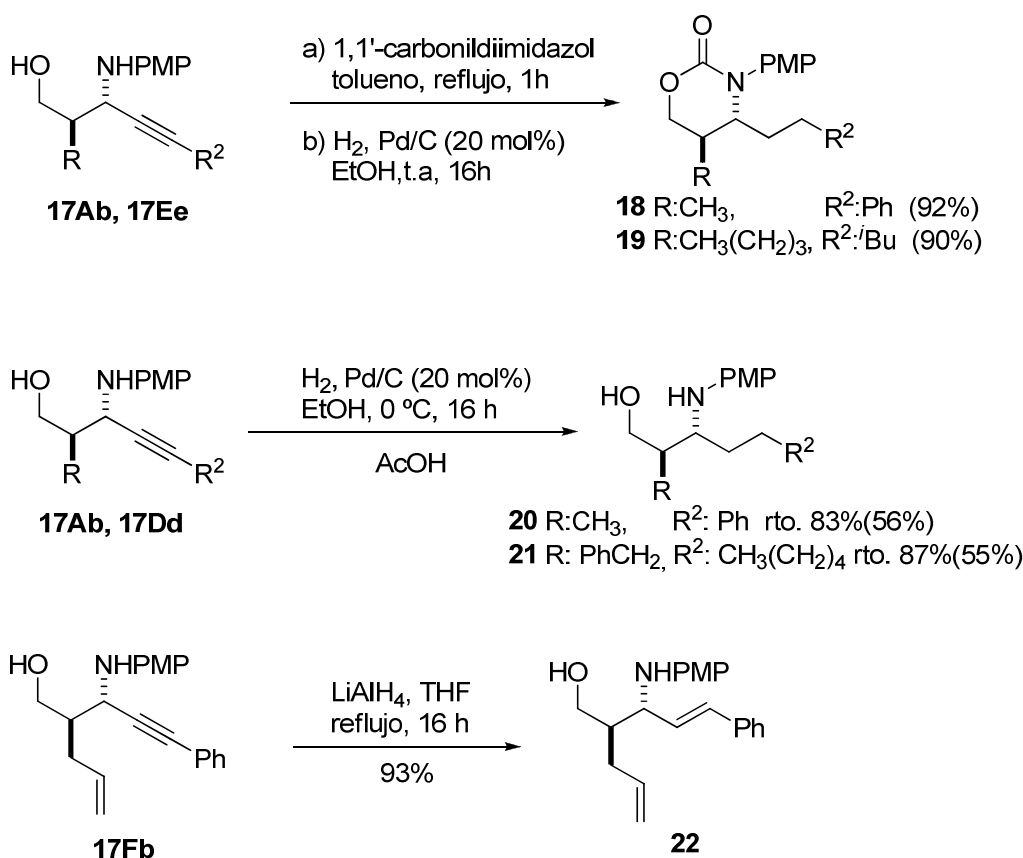
$^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3), δ : 173.6, 153.7, 141.1, 132.1, 128.6, 123.3, 117.1, 115.2, 89.2, 85.1, 81.1, 77.8, 77.4, 77.0, 64.0, 56.2, 51.8, 45.2, 33.7, 33.7, 28.5, 28.5, 23.6. **Masa exacta** calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ 409.2253; encontrada 409.2259.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AD-H, hexano/isopropanol 95:5, flujo= 0.5 mL/min, tiempos de retención: 44.2 min (mayoritario) y 50.0 min (minoritario)).

4.7.2. Preparación de muestras racémicas

Las muestras racémicas se prepararon paralelamente a las enantioselectivas siguiendo el procedimiento general y utilizando el catalizador racémico **C8** a -20 ó 0 °C.

4.7.3. Reducciones parciales y totales de los aductos de Mannich

Procedimiento general para la síntesis de los aductos **18** y **19**

A una disolución del aducto de Mannich **17Ab** o **17Dd** (1 mmol) en tolueno (1 mL) se añadió 1,1-carbonildiimidazol (486 mg, 3 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a reflujo. Una vez transcurrido este tiempo se permitió que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y se adicionó HCl 1M (5 mL). La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL) y la combinación de las fases orgánicas se lavó con una disolución acuosa saturada de NaCl (8 mL) se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente bajo presión reducida.

El producto obtenido en la primera etapa (1 mmol) se disolvió en EtOH (2 mL) y se añadió 20 % en peso Pd/C a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H₂ (1 atm) durante 16h. Seguidamente se filtró sobre un lecho de celita de 2 cm y el disolvente se evaporó a presión reducida.

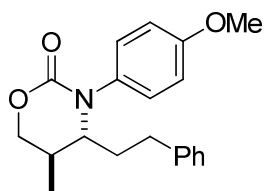
(4*R*,5*R*)-3-(4-Metoxifenil)-5-metil-4-fenetil-1,3-oxazinan-2-ona (18)

Se siguió el procedimiento general a partir del aducto **17Ab** y tras posterior hidrogenación del carbamato cíclico intermedio se obtuvo el aducto **18**.

Datos del carbamato cíclico intermedio sin hidrogenar: Rendimiento: 93% (298 mg). P.f.: 115-117 °C. $[\alpha]_D^{20} = -173.4$ ($c = 1.0$, 98% ee, CHCl₃).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃), δ : 7.37-7.27 (m, 7H), 6.97-6.90 (m, 2H), 4.76 (dd, $J = 3.1, 11.1$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 1.3, 4.3$ Hz, 1H), 4.16 (ddd, $J = 1.3, 4.6, 11.0$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.53-2.40 (m, 1H), 1.42-1.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ : 158.9, 152.1, 134.6, 131.6, 128.9, 128.8, 128.4, 121.9, 114.6, 86.6, 86.1, 69.7, 57.9, 55.5, 33.3, 14.9.

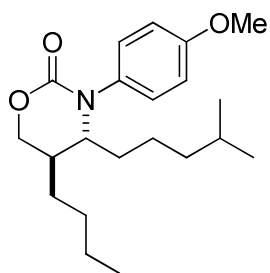


La hidrogenación del intermedio anterior condujo al producto del título en forma de sólido incoloro. P.f.: 100-102 °C Rendimiento: 92% (278 mg). $[\alpha]_D^{20} = -6.8$ ($c = 1.3$, CHCl₃).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃), δ : 7.28-7.1 (m, 5H), 6.94 (dd, $J = 7.8, 20.0$ Hz, 4H), 4.45 (dd, $J = 3.1, 11.1$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 4.3, 11.0$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.50-3.41 (m, 1H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.52-2.38 (m, 1H), 2.2-2.15 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.87-1.70 (m, 1H), 1.26 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ : 158.3, 153.1, 140.4, 134.2, 128.7, 128.4, 128.0, 126.1, 114.4, 68.5, 64.3, 55.4, 34.1, 31.2, 29.1, 15.93.

Masa exacta calculada para C₂₀H₂₃NO₃, 326.1749, encontrada 326.1756.

(4*R*,5*R*)-5-Butil-3-(4-metoxifenil)-4-(4-metilpentil)-1,3-oxazinan-2-ona (19)

Se siguió el procedimiento general a partir de **13Ee**, y tras posterior hidrogenación del carbamato cíclico intermedio se obtuvo el aducto **19**.

Datos del carbamato cíclico intermedio sin hidrogenar: Rendimiento 89% (322 mg). $[\alpha]_D^{20} = -17.0$ ($c = 0.6$, 98% ee,

CHCl₃).

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃), δ: 7.27-7.19 (m, 2H), 6.95-6.86 (m, 2H), 4.75 (dd, *J*= 11.1, 2.9, 1H), 4.24- 4.15 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.20-1.95 (m, 3H), 1.84-1.55 (m, 3H), 1.53-1.26 (m, 4H), 0.99-0.89 (m, 3H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ: 158.7, 152.2, 134.9, 128.8, 128.6, 114.6, 114.5, 85.4, 79.2, 67.9, 56.1, 55.5, 38.5, 29.2, 29.1, 28.6, 27.9, 27.7, 22.6, 22.4, 21.9, 13.9.

Datos del aducto **19**:

El producto del título se obtuvo en forma de aceite amarillo. Rendimiento 92% (302 mg), $[\alpha]_D^{20} = +27.7$ (*c* = 1.1, CHCl₃).

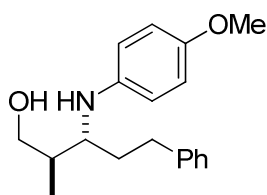
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃), δ: 7.17-7.07 (m, 2H), 6.97-6.87 (m, 2H), 4.45 (dd, *J*= 2.9, 11.2 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J*= 1.3, 11.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.43 (d, *J*= 9.4 Hz, 1H), 1.97-1.85 (m, 1H), 1.78-1.57 (m, 3H), 1.54-1.32 (m, 6H), 1.30-1.16 (m, 2H), 1.11-1.01 (m, 2H), 1.01-0.90 (m, 3H), 0.81 (d, *J*= 6.6 Hz, 6H).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃), δ: 158.4, 153.3, 134.8, 129.0, 128.8, 114.5, 114.3, 77.4, 66.5, 63.8, 55.5, 38.5, 33.9, 33.1, 32.9, 30.0, 29.2, 29.1, 29.0, 27.8, 23.2, 22.6, 22.5, 22.4, 22.3, 14.0, 13.9.

Masa exacta calculada para C₂₁H₃₃NO₃ 348.2460; encontrada, 348.2471.

Procedimiento general para la síntesis de **20** y **21**

A una disolución de los aductos de Mannich **17Ab** ó **17Dd** (1mmol) en etanol se añadió a temperatura ambiente ácido acético (44 µl, 1 mmol) y 20% en peso de Pd/C (64 mg). La mezcla se agitó durante 16 h a 0 °C y bajo atmósfera de H₂ (1 atm). y seguidamente se filtró sobre un lecho de celita de 2 cm y el disolvente se evaporó a presión reducida El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna *flash* (eluyendo con hexano/acetato de etilo 80/20 y 90/ 10 respectivamente) y se obtuvieron así los aductos **20** y **21**.

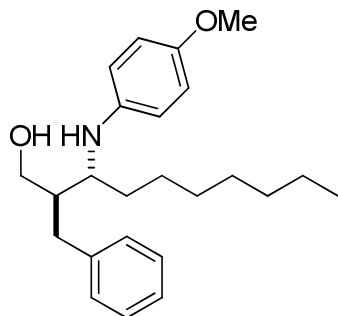
(*R*)-2-((*R*)-1-((4-Metoxifenil)amino)-3-fenilpropil)hexan-1-ol (20)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del aducto de Mannich **17Cd**. El producto del título se obtuvo así en forma de aceite incoloro. Rendimiento: 83% (263 mg). $[\alpha]_D^{20} = -77.2$ ($c=0.5$, 99% ee, DCM).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.36 – 7.11 (m, 5H), 6.85 – 6.77 (m, 2H), 6.68 – 6.60 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.69 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.39 (td, $J = 7.4, 3.6$ Hz, 1H), 2.88 – 2.73 (m, 1H), 2.65 (ddd, $J = 13.7, 9.9, 6.7$ Hz, 1H), 2.07 – 1.91 (m, 2H), 1.82 – 1.66 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 152.5, 142.0, 141.7, 128.4, 128.4, 125.9, 115.7, 115.5, 115.0, 114.9, 67.4, 58.2, 55.8, 38.6, 33.8, 31.7, 13.7.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_2$, 300.1964; encontrada, 300.1981.

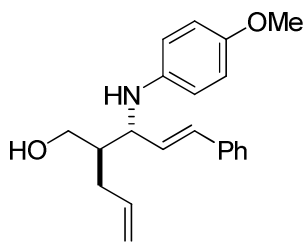
((2*R*,3*R*)-2-Bencil-3-((4-metoxifenil)amino)decan-1-ol (21)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del aducto de Mannich **17Dd**. El producto del título se obtuvo así en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 70% (180 mg). $[\alpha]_D^{25} = 382.8$ ($c = 0.175$, DCM).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.34 – 7.12 (m, 6H), 6.80 – 6.73 (m, 1H), 6.62 – 6.55 (m, 2H), 3.80 (dd, $J = 11.0, 3.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.62 (dd, $J = 11.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.42 (dt, $J = 7.3, 5.1$ Hz, 1H), 2.82 (dd, $J = 13.7, 5.8$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 13.6, 9.0$ Hz, 1H), 2.09 – 1.98 (m, 1H), 1.70 – 1.44 (m, 7H), 1.37 – 1.17 (m, 9H), 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 152.8, 140.9, 129.4, 128.8, 126.4, 115.8, 115.4, 63.71, 57.7, 56.2, 45.4, 35.4, 32.9, 32.2, 30.0, 29.6, 26.4, 23.0, 14.4.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{NO}_2$, 370.2746; encontrada 370.2746.

(2*R*,3*R*)-2-Alil-3-(4-metoxifenilamino)-5-fenilpent-4-en-1-ol (22)

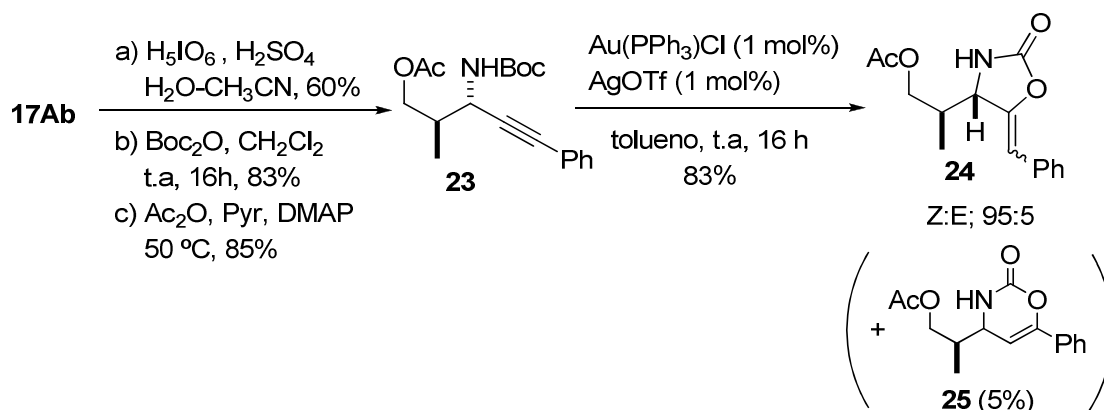
Se añadió LiAlH_4 (152 mg, 4 mmol) a una disolución de (*R*)-2-((*S*)-1-(4-metoxifenilamino)-3-fenilprop-2-en-1-ol) pent-4-en-1-ol **13Fb** (321 mg, 1 mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a reflujo durante 16h. Una vez

transcurrido este tiempo se permitió que la mezcla alcanzara temperatura ambiente se diluyó con AcOEt (10 mL) y se filtró sobre un lecho de celita de 2 cm. La disolución se lavó con una disolución saturada de NH_4Cl (10mL), y se secó sobre MgSO_4 . El disolvente se evaporó a presión reducida y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite amarillo. Rendimiento 93% (302 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -63.1$ ($c = 1.0$, CHCl_3).

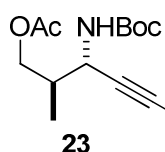
^1H -RMN (300MHz, CDCl_3), δ : 7.37-7.18 (m, 5H), 6.80-6.73 (m, 2H), 6.69-6.63 (m, 2H), 6.51 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 7.1, 15.9$ Hz, 1H), 5.92-5.75 (m, 1H), 5.13-5.04 (m, 2H), 4.02 (t, $J = 6.8, 6.8$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 3.6, 11.1$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.43-2.30 (m, 1H), 2.24-2.01 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 152.4, 141.3, 136.7, 136.4, 131.4, 130.1, 128.4, 127.3, 126.3, 116.7, 116.5, 115.9, 115.6, 114.7, 63.9, 60.4, 55.6, 44.6, 33.1.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ 324.1949; encontrada, 324.1964.

4.7.4. Heterociclación del aducto 17Ab

1ª Etapa: Preparación de **23**



A una disolución del aminoalcohol **17Ab** (1mmol, 1equiv) en MeCN/H₂O (20mL, 1:1) se adicionaron H₅IO₆ (228 mg, 1mmol, 1 equiv.) y H₂SO₄ (2M, 0.5 mL). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 16h a temperatura ambiente y a continuación se lavó con DCM (3 x 100 ml). La fase acuosa se basificó a pH 10.5 mediante la adición lenta de KOH 20% a 0 °C y se extrajo con EtOAc (4 x 100 ml). La combinación de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El aminoalcohol resultante (1mmol, 189 mg) se disolvió en CH₃CN (3 mL), y se adicionaron Et₃N (3 mmol, 0.42 ml) y (Boc)₂O (1 mmol, 213 mg). La mezcla resultante se agitó durante 16h a temperatura ambiente. Una vez transcurrido este tiempo el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en DCM, se lavó con 1M HCl (30 mL), con una disolución saturada de NaHCO₃ (30 mL) y con una disolución saturada de NaCl (30 mL). La combinación de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se utilizó en la segunda etapa.

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ: 7.62-7.22 (m, 5H), 5.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 3.8, 11.5 Hz 1H), 3.52 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃), δ: 155.8, 131.6, 128.3, 128.2, 122.6, 87.4, 84.1, 80.3, 64.3, 63.9, 45.7, 41.6, 28.3, 13.6.

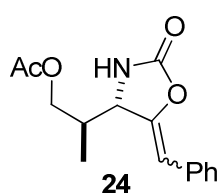
El crudo de la reacción anterior se disolvió en una mezcla de Ac₂O (4ml), y piridina (4ml) y se añadió DMAP (24 mg, 20mol%). La mezcla se calentó a 50°C durante 2h. Finalmente la reacción se detuvo mediante la adición de una disolución saturada de NaHCO₃ (50 mL) a 0°C. La mezcla se extrajo con DCM (3x, 30 mL) y las fases orgánicas resultantes se lavaron con una disolución saturada de NaCl (50mL), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna *flash* (eluyendo con hexano/acetato de etilo 95/5) y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite incoloro. Rendimiento: 85 % (281 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.46 – 7.27 (m, 4H), 5.05 – 4.93 (m, 1H), 4.9-4.8 (m, 1H), 4.13 (dd, J = 6.6, 3.2 Hz, 2H), 2.25 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.49 (s, 10H), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 170.9, 154.7, 131.6, 128.3, 128.2, 122.5, 85.9, 84.5, 76.6, 66.1, 65.9, 45.4, 37.7, 37.5, 28.3, 20.8, 12.3.

2ºEtapa: Preparación de **24**:

Acetato de (*R*)-2-((*S*)-5-benciliden-2-oxoxazolidin-4-il)propilo (**24**)

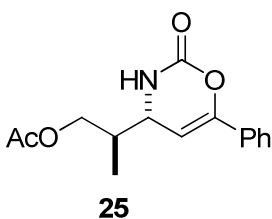


Finalmente a una mezcla de $\text{Au}(\text{PPh}_3)\text{Cl}$ (1.3mg, 0.0025 mmol) y AgOTf (0.65mg, 0.0025 mmol) en tolueno (2.5 mL) se le añadió el aducto **23** (162mg, 0.5mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 20h. Tras evaporar el disolvente a presión reducida el residuo se purificó por cromatografía de columna *flash* (eluyendo con hexano/acetato de etilo 80/20) y se obtuvo así el aducto **24** en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 83% (114 mg), $[\alpha]_{22}^{\text{D}} = -22.2$ ($c = 0.82$, DCM).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.21 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 11.5, 7.5 Hz, 1H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 171.0, 157.0, 146.7, 133.2, 128.5, 128.4, 127.0, 104.2, 64.4, 59.2, 37.7, 20.7, 13.2.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_4$, 276.1236; encontrada, 276.1233.



En esta transformación se detectó además en el crudo de reacción una pequeña cantidad del isómero **25** que pudo ser separado mediante columna cromatográfica (7 mg, Rdto.: 5%).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.67 (m, 2H), 7.54 – 7.34

(m, 3H), 6.23 (s, 1H), 5.58 (dd, $J = 4.0, 1.7$ Hz, 1H), 4.30 – 4.24 (m, 1H), 4.22 (dd, $J = 11.6, 5.4$ Hz, 1H), 4.11 (dd, $J = 11.5, 6.9$ Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.09 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H).

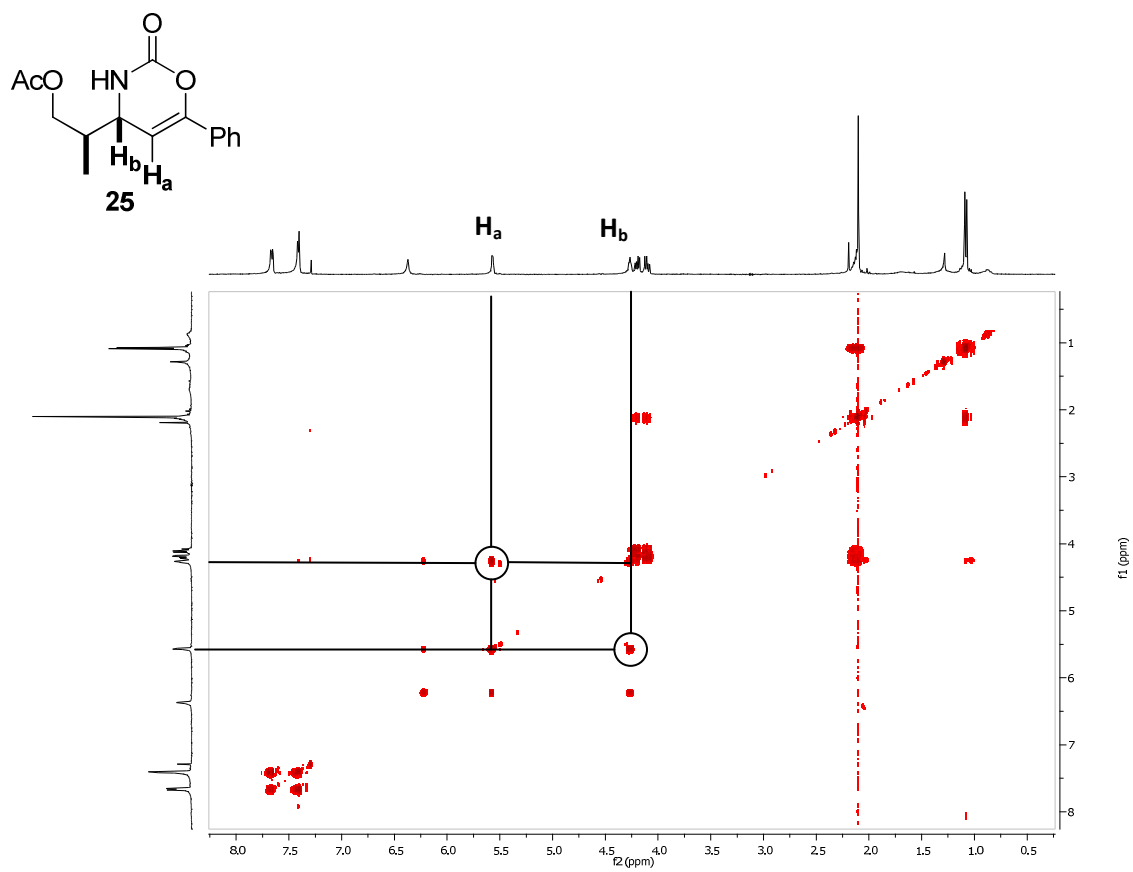
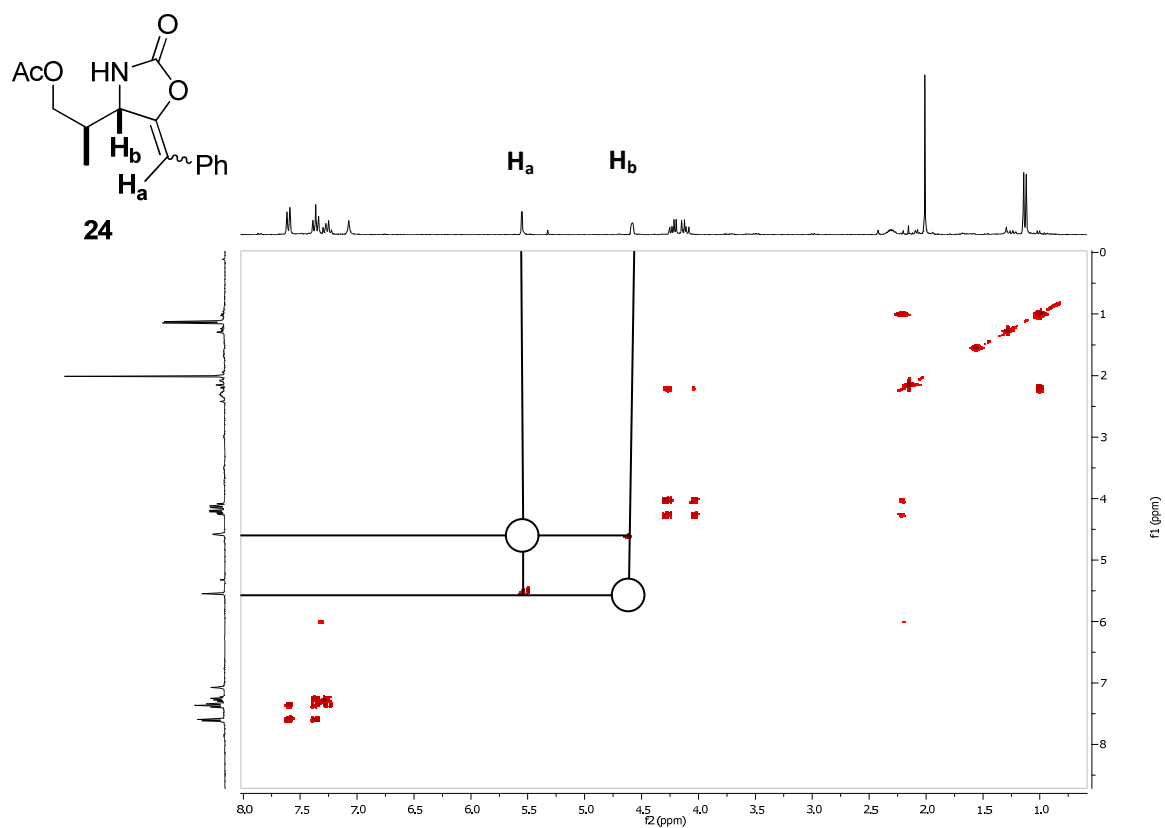
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 171.4, 151.7, 150.0, 132.0, 129.9, 128.9, 125.1, 95.9, 65.6, 53.6, 39.9, 21.2, 12.5.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{NO}_4$, 276.1236; encontrada, 276.1241.

4.7.5. Determinación de las estructuras de **24** y **25** mediante experimentos COSY

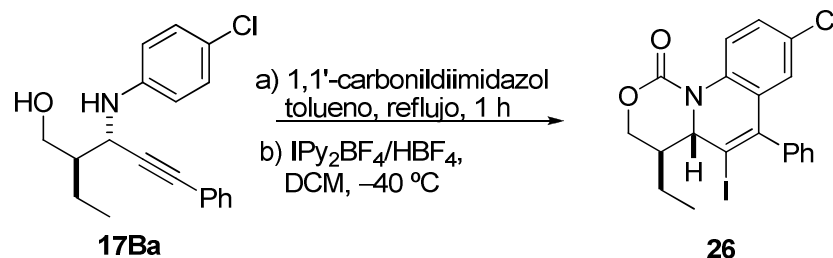
Con el fin de determinar la estructura de los isómeros **24** y **25** obtenidos en la anterior transformación se realizó con cada uno de ellos un experimento COSY. Así se advirtió que en uno de los casos no se observaba acoplamiento entre los protones H_a y H_b y por tanto a este producto se le asignó la estructura de **24**.

Asimismo, un experimento análogo con el otro isómero permitió detectar acoplamiento entre los protones H_a y H_b . En consecuencia a este segundo compuesto se le asignó la estructura de **25**.



4.7.6. Carbociclación de los aductos de Mannich. Síntesis de los aductos 26, 27, 28 y 29

Síntesis del aducto 26:



A una disolución del aminoalcohol **17Ba** (1mmol, 1equiv) en MeCN/H₂O (20mL, 1:1) se adicionaron H₅IO₆ (228 mg, 1mmol, 1 equiv) y H₂SO₄ (2M, 0.5 mL). La mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 16h a temperatura ambiente y a continuación se lavó con DCM (3 x 100ml). La fase acuosa se basificó a pH 10.5 mediante la adición lenta de KOH al 20% a 0 °C y se extrajo con EtOAc (4 x 100ml). La combinación de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se utilizó en la próxima etapa sin purificación previa.

Se adicionó IPy₂BF₄ (186 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) sobre DCM (5 mL) y la mezcla se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno hasta conseguir una solución homogénea. Esta solución se enfrió a -40 °C y se añadió HBF₄ (54 % en Et₂O, 0.12 mL, 1 equiv). Tras agitar la mezcla resultante durante algunos minutos a -40 °C, ésta se enfrió a -60 °C y se añadió el sustrato *N*, *O*-diprotectado. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 16 h, transcurridas las cuales se vertió a un recipiente con hielo. Se añadió tiosulfato de sodio (5 % solución acuosa, 10 mL) y el producto se extrajo con DCM (3 x10 mL). Las fases orgánicas resultantes se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna *flash* (eluyendo con hexano/acetato de etilo) y se obtuvo así el aducto **26** en forma aceite incoloro.

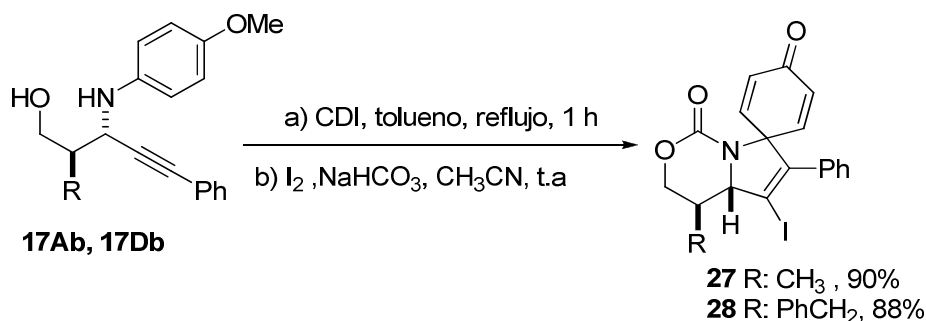
Rendimiento: 75%, (174 mg). $[\alpha]_{22}^D = -32.7$ ($c = 0.77$, DCM).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.89 – 7.73 (m, 1H), 7.41 (s, 3H), 7.42 – 7.25 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.74 (dd, $J = 20.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.56 – 4.44 (m, 1H), 4.29 (ddd, $J = 11.3, 4.7, 1.4$ Hz, 1H), 4.08 (dt, $J = 17.4, 8.7$ Hz, 1H), 2.79 – 2.52 (m, 1H), 1.93 – 1.61 (m, 2H), 1.23 – 1.05 (m, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 146.8, 141.8, 136.1, 132.1, 131.3, 129.3, 126.9, 126.1, 102.5, 67.0, 60.4, 41.2, 23.5, 11.7.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Cl}$ (M, H^+), 466.0063; encontrada, 466.0071.

Procedimiento general para la síntesis de los aductos **27** y **28**²⁴²



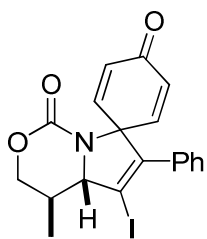
Se adicionó a temperatura ambiente 1,1-carbonildimidazol (486 mg, 3 mmol) sobre una disolución del correspondiente aducto de Mannich **17** (1 mmol) en tolueno (1 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una hora, a continuación se permitió que la mezcla alcanzara temperatura ambiente y la reacción se detuvo mediante la adición de HCl 1M. El producto se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL), las fases orgánicas resultantes se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El crudo de reacción se utilizó sin purificación posterior en la siguiente etapa.

El producto *N,O*-diprotegido de la etapa anterior (0.3 mmol) se disolvió en CH_3CN (3 mL) y se añadieron I_2 (228 mg, 0.9 mmol) y NaHCO_3 (50 mg, 0.6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 5h a temperatura ambiente. A continuación la mezcla se diluyó con Et_2O (25 mL) y se lavó con una disolución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL). Las fases orgánicas se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con Et_2O (25 mL). Las fases orgánicas resultantes

²⁴² Adaptado de : Zhang, X.; Sarkar, S.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 236-243.

se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida obteniéndose así el producto del título que fue posteriormente purificado tanto por cristalización como por cromatografía en columna.

Aducto 27:



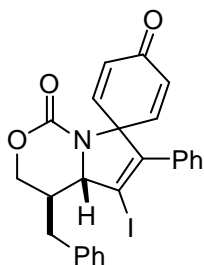
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de (2*R*,3*S*)-3-(4-metoxifenilamino)-2-metil-5-fenilpent-4-in-1-ol **17Ab**. El crudo de reacción se cristalizó en DCM/ hexano y se obtuvo así el producto deseado en forma de cristales incoloros. Temperatura de descomposición: 150 °C. $[\alpha]_{25}^D = -94.2$ ($c = 0.80$, DCM). Rendimiento: 90%, (109 mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.43 – 7.31 (m, 3H), 7.05 – 6.99 (m, 2H), 6.85 (dd, $J = 10.0, 3.1$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 10.0, 3.1$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 10.0, 1.9$ Hz, 1H), 6.18 (dd, $J = 10.0, 1.9$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 11.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.40 – 2.23 (m, 1H), 1.49 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 184.6, 150.0, 147.7, 145.0, 133.2, 130.9, 130.5, 129.7, 129.6, 128.7, 93.9, 73.4, 73.0, 71.5, 35.5, 14.7.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{I}$, 448.0410; encontrada, 448.0423.

Aducto 28:



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de (2*R*,3*S*)-2-bencil-3-((4-metoxifenil)amino)-5-fenilpent-4-in-1-ol **17Db**. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía de columna *flash* (eluyendo con hexano/acetato de etilo 80/20) y se obtuvo así el producto del título en forma de sólido amarillo. P.f.: 155-160 °C. Rendimiento: 88% (448mg), $[\alpha]_{25}^D = -105.1$ ($c = 0.94$, DCM).

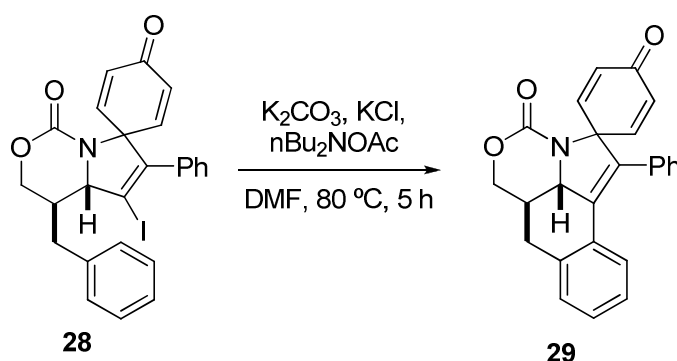
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.50 – 7.19 (m, 8H), 7.14 – 7.00 (m, 2H), 6.88 (dd, $J = 10.0, 3.1$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 10.0, 3.1$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 10.0, 1.9$ Hz,

1H), 6.19 (dd, $J = 10.0, 1.9$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.21 – 3.94 (m, 3H), 2.72 – 2.50 (m, 2H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 184.6, 150.7, 147.9, 147.3, 144.7, 137.5, 133.1, 131.0, 130.7, 129.6, 129.3, 129.2, 128.7, 128.5, 127.5, 94.4, 72.5, 71.1, 69.6, 41.9, 36.6.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{I}$, 510.0566; encontrada, 510.0543.

Aducto 29



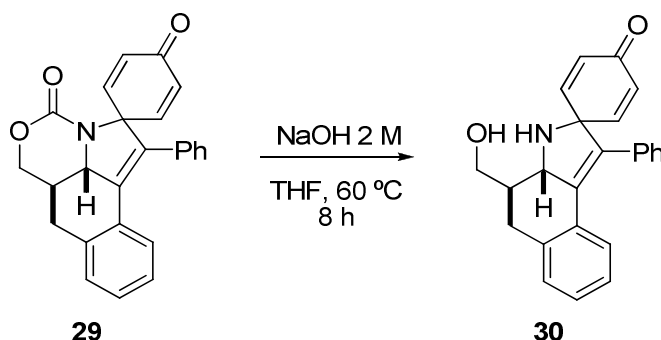
A una disolución de **28** (0.5 mmol) en DMF (2 mL) se añadieron sucesivamente $^t\text{Bu}_4\text{NOAc}$ (0.302 g, 1 mmol), K_2CO_3 (0.104g, 0.75 mmol), KCl (0.037g, 0.5mmol), y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.003g, 0.015mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 5h. Tras permitir que la mezcla alcanzara temperatura ambiente se añadió cuidadosamente HCl 2N y la mezcla se agitó de nuevo durante 10 min. A continuación se diluyó con Et_2O (5mL) y se lavó con agua (10 mL). Las fases orgánicas resultantes se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía de columna *flash* (eluyente: hexano/ acetato de etilo, 90/10). El aducto finalmente se cristalizó con DCM/ Et_2O . Temperatura de descomposición: 160 °C. Rendimiento: 63%, (120 mg). $[\alpha]_{22}^D = -133,5$ ($c = 0.96$, DCM).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.49 – 6.91 (m, 9H), 6.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 10.1, 3.0$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 10.0, 1.9$ Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 10.1, 1.9$ Hz, 1H), 4.72 (dd, $J = 10.6, 5.0$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.18 (dd, $J = 16.6, 5.0$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 16.6, 12.0$ Hz, 1H), 2.58 – 2.39 (m, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 185.0, 149.6, 148.3, 145.2, 135.9, 134.7, 132.9, 132.2, 130.4, 130.2, 130.0, 129.7, 129.2, 129.2, 128.9, 127.7, 127.1, 74.7, 73.3, 65.4, 36.6, 30.8.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, 382.1443; encontrada, 382.1459.

Aducto 30:



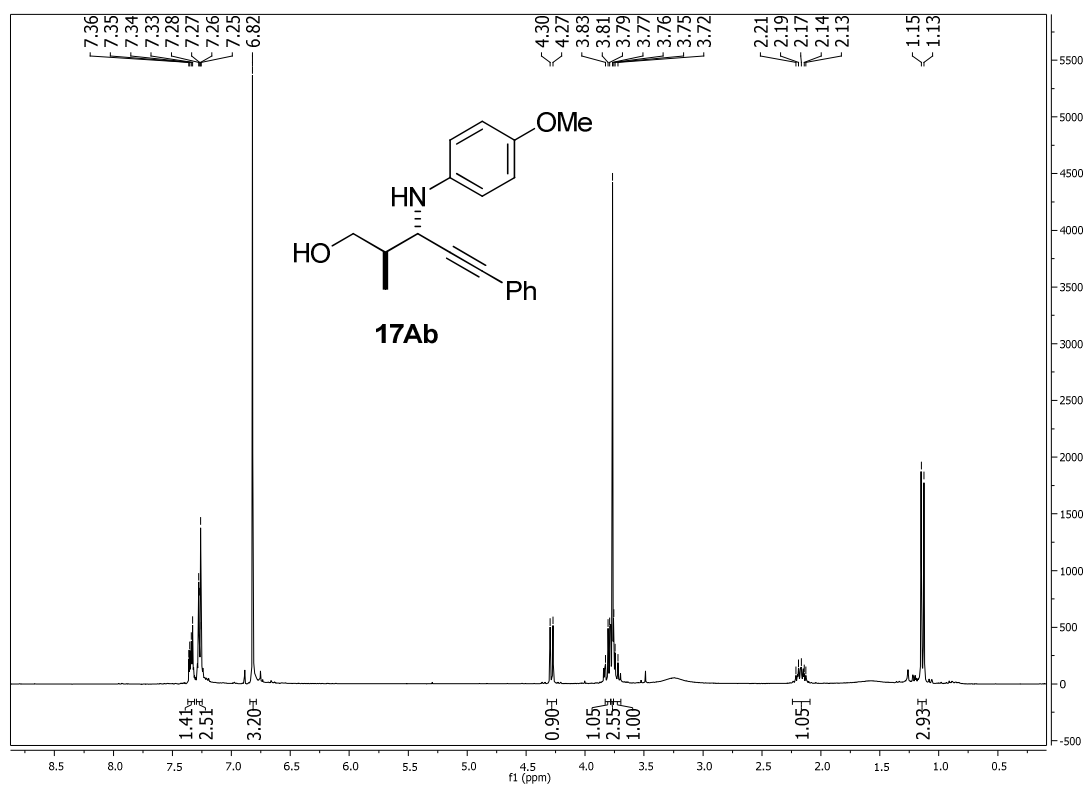
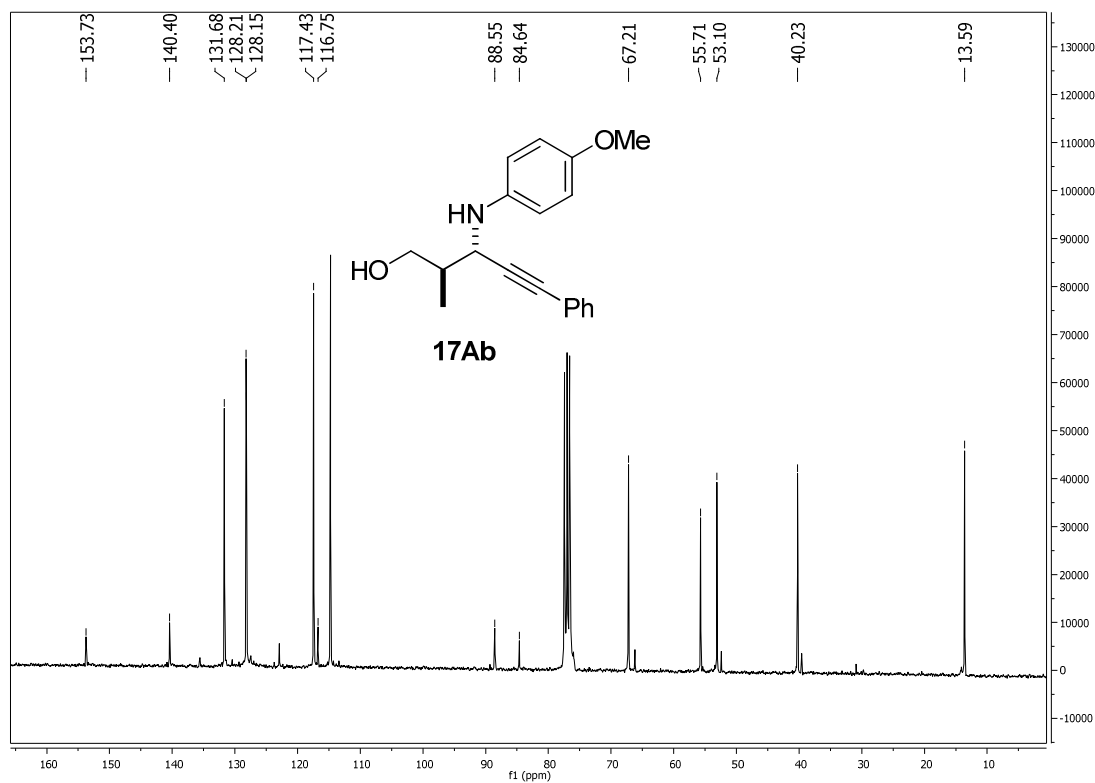
Sobre una disolución del aducto **29** (114 mg, 0.3 mmol) en THF (1 mL) se añadió NaOH 2M (3 mL/mmol) y la mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 8 h. Seguidamente la mezcla se dejó enfriar, se añadió H_2O y el producto se extrajo con DCM (3 x 10 mL). Las fases orgánicas resultantes se combinaron, se lavaron con una disolución saturada de NH_4Cl (10 mL), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna *flash* (eluyente hexano/ acetato de etilo 80:20-0:100) y se obtuvo así el producto del título en forma de aceite incoloro. Rendimiento: 72 %, (77 mg)

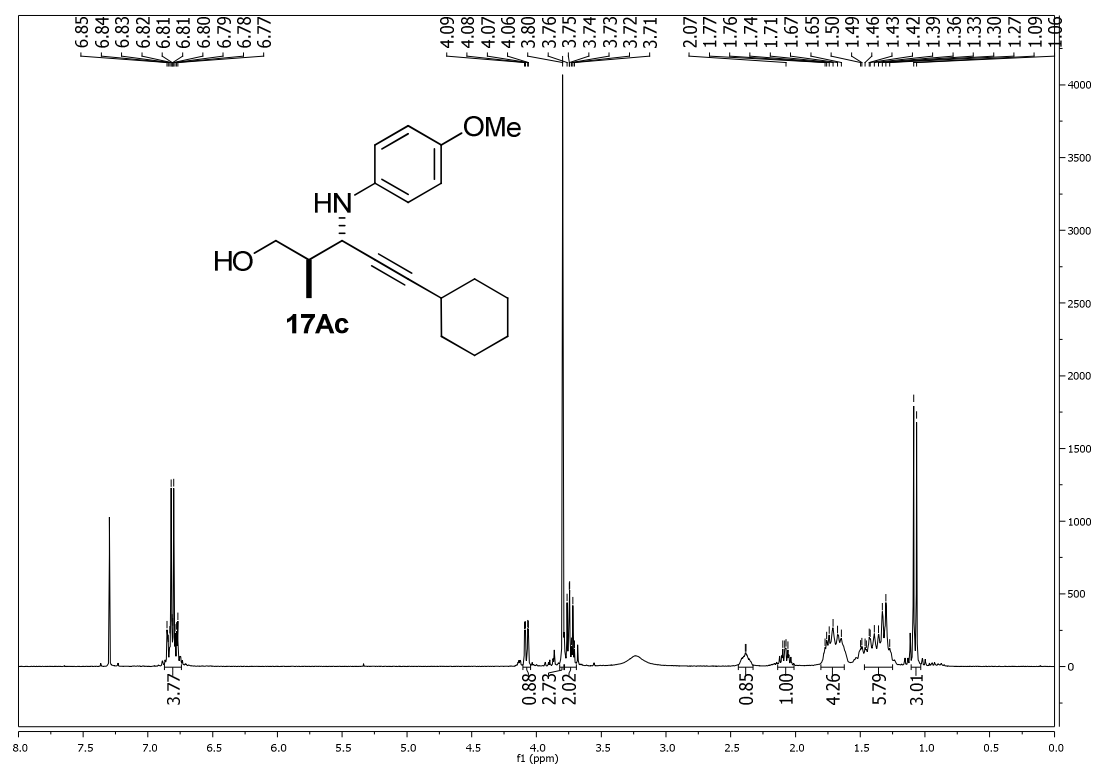
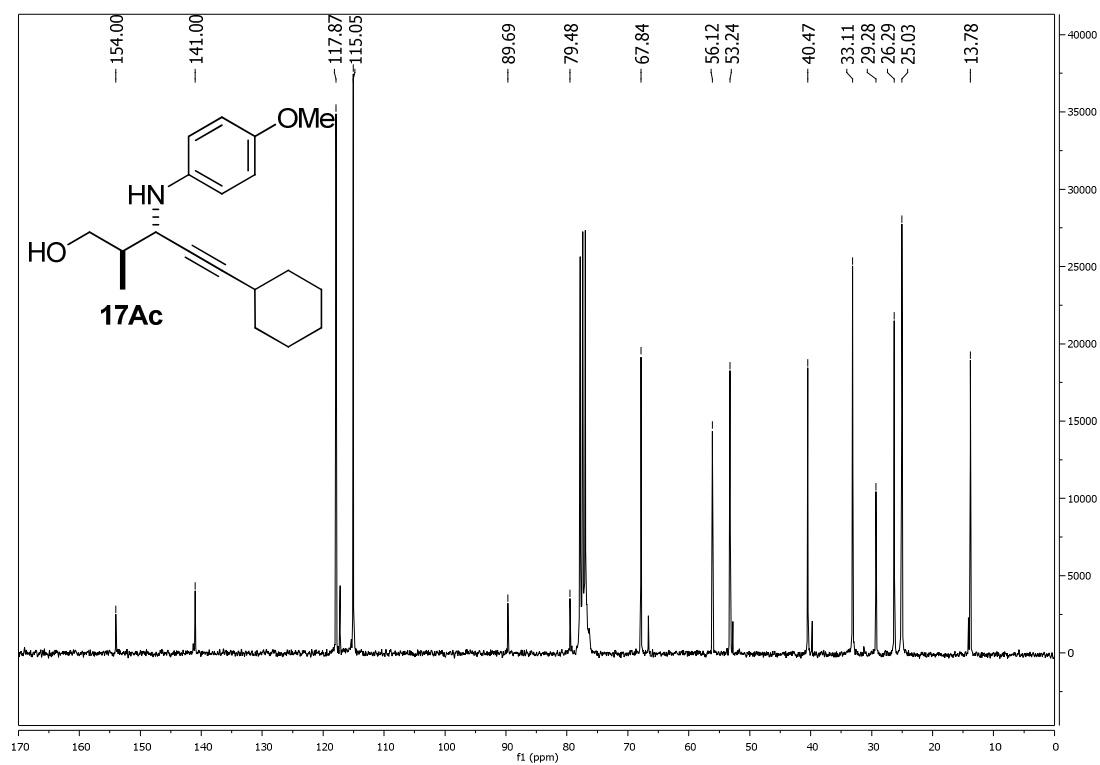
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.33 – 7.21 (m, 6H), 7.21 – 7.06 (m, 6H), 6.87 – 6.82 (m, 2H), 6.75 (dd, $J = 10.1, 2.9$ Hz, 1H), 6.20 (dd, $J = 9.9, 2.0$ Hz, 1H), 5.95 (dd, $J = 10.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.97 (dd, $J = 17.1, 5.0$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 17.0, 12.2$ Hz, 1H), 2.31 – 2.16 (m, 1H).

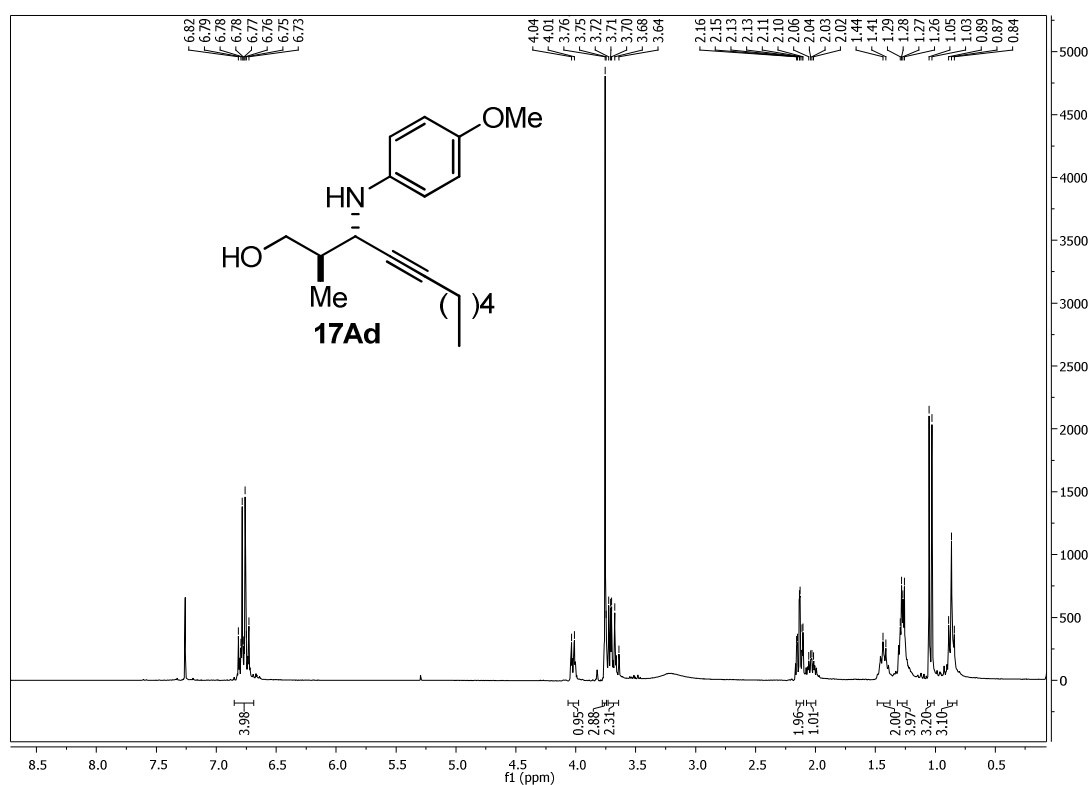
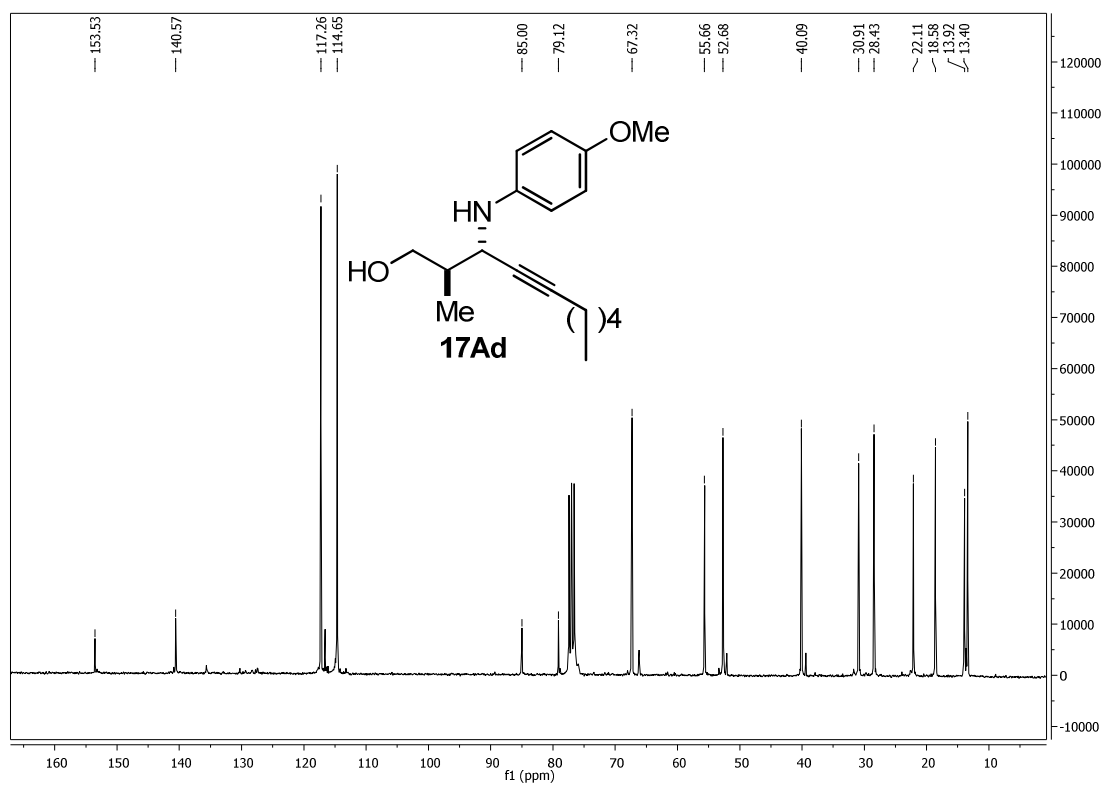
^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3), δ : 185.4, 152.6, 148.8, 138.3, 137.1, 134.1, 129.9, 129.0, 128.7, 128.3, 128.1, 128.1, 127.2, 125.7, 71.8, 67.0, 66.2, 45.6, 32.1.

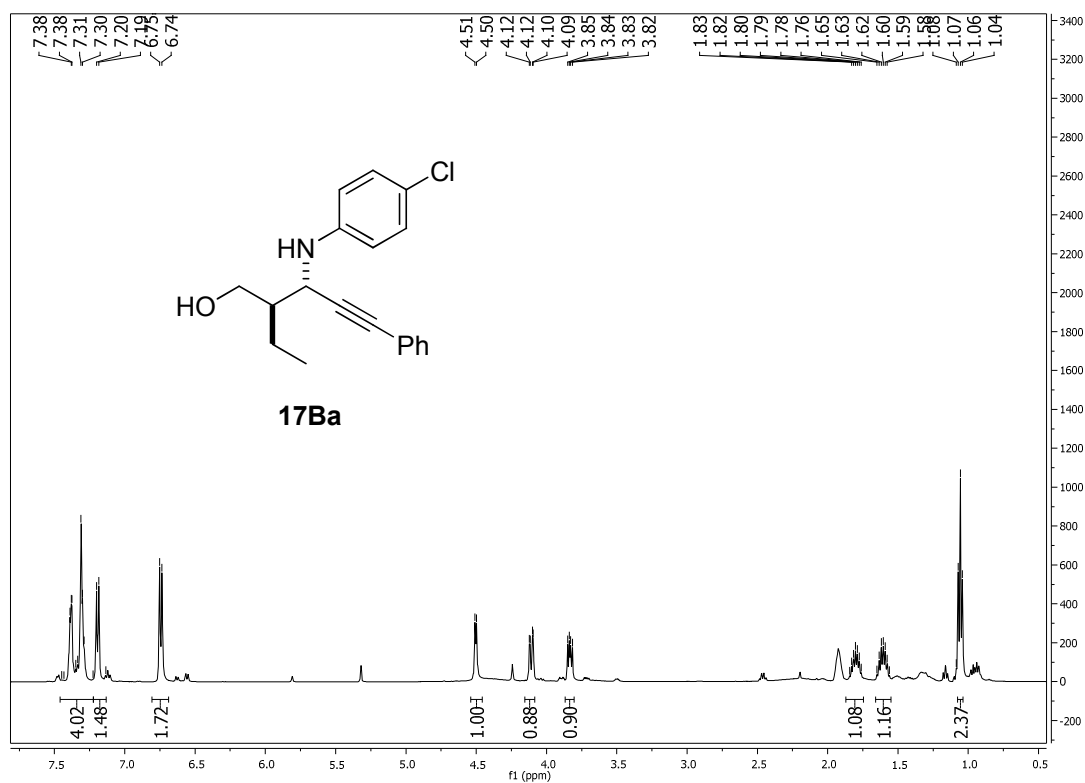
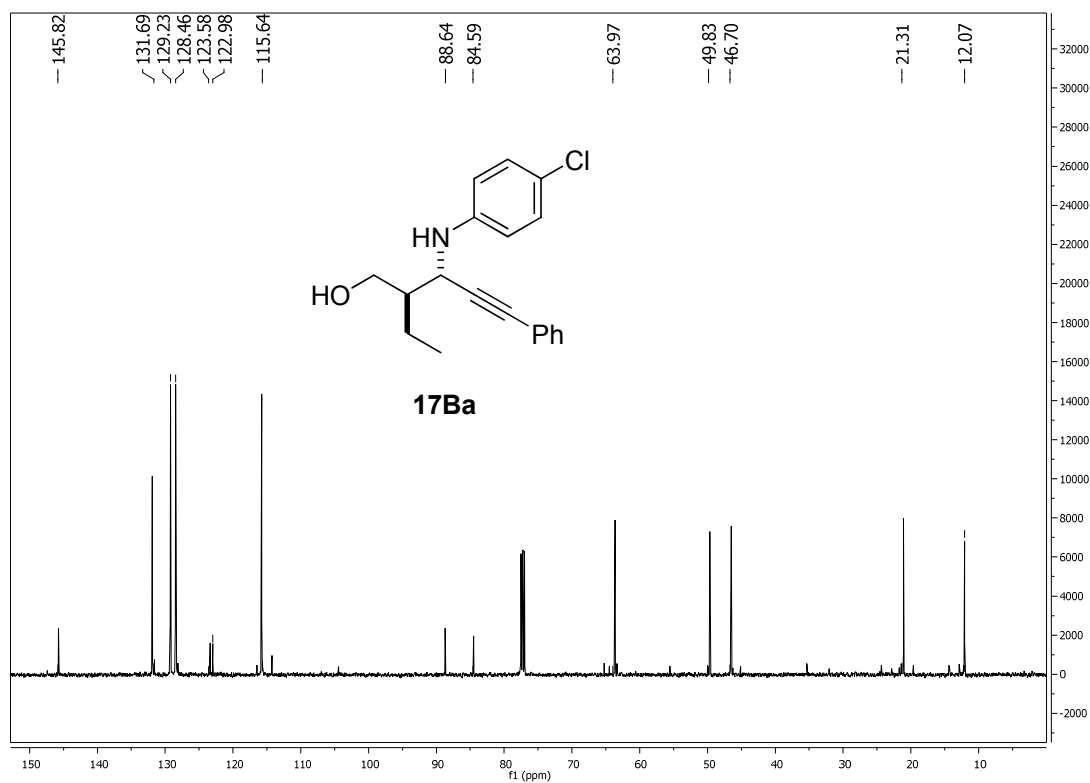
Masa exacta calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_2$, 356.1650; encontrada, 356.1664.

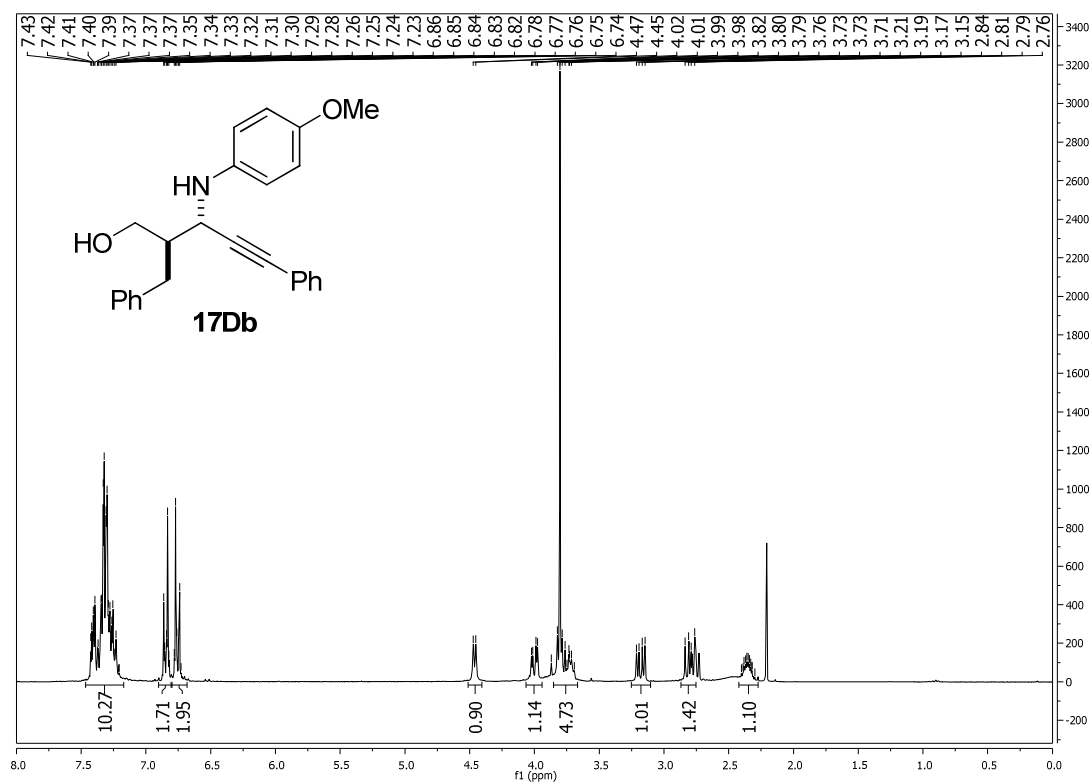
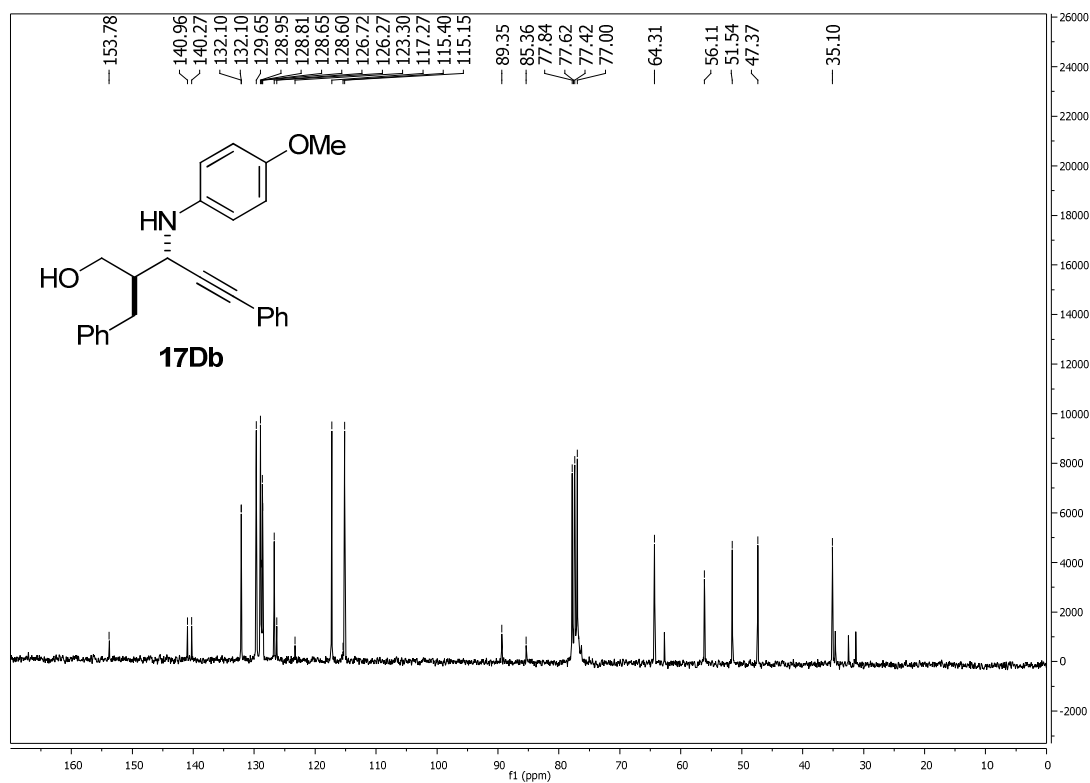
4.7.7. Selección de espectros RMN:

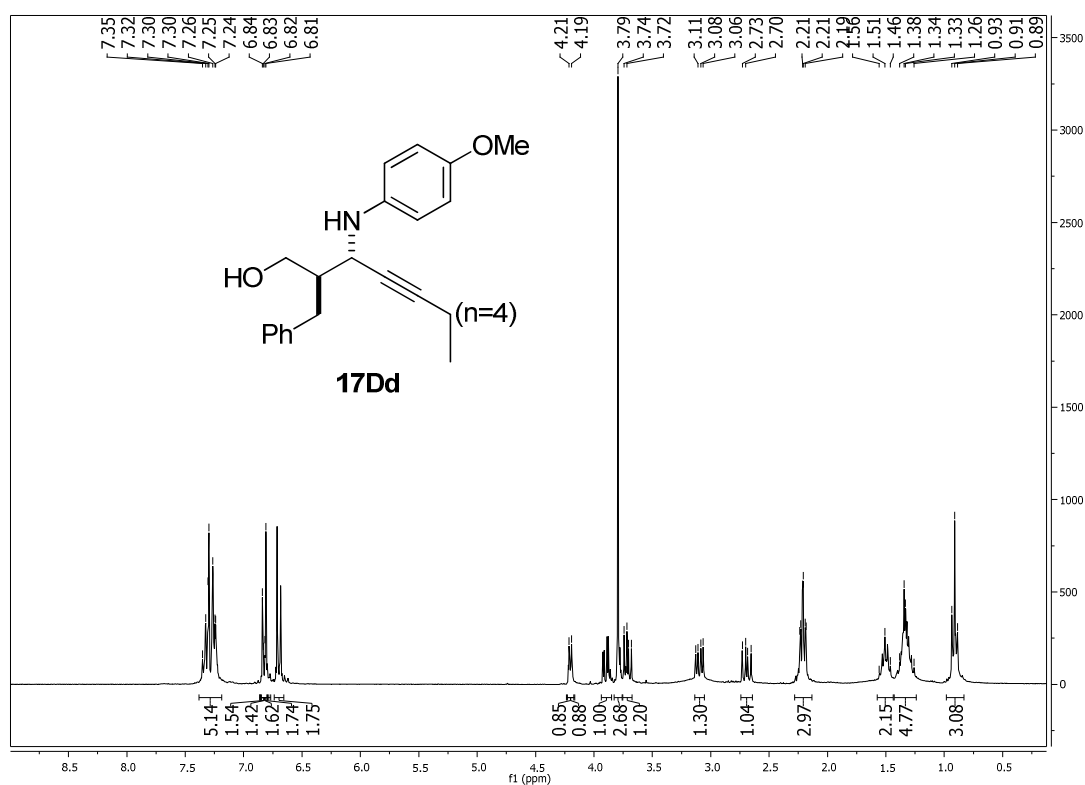
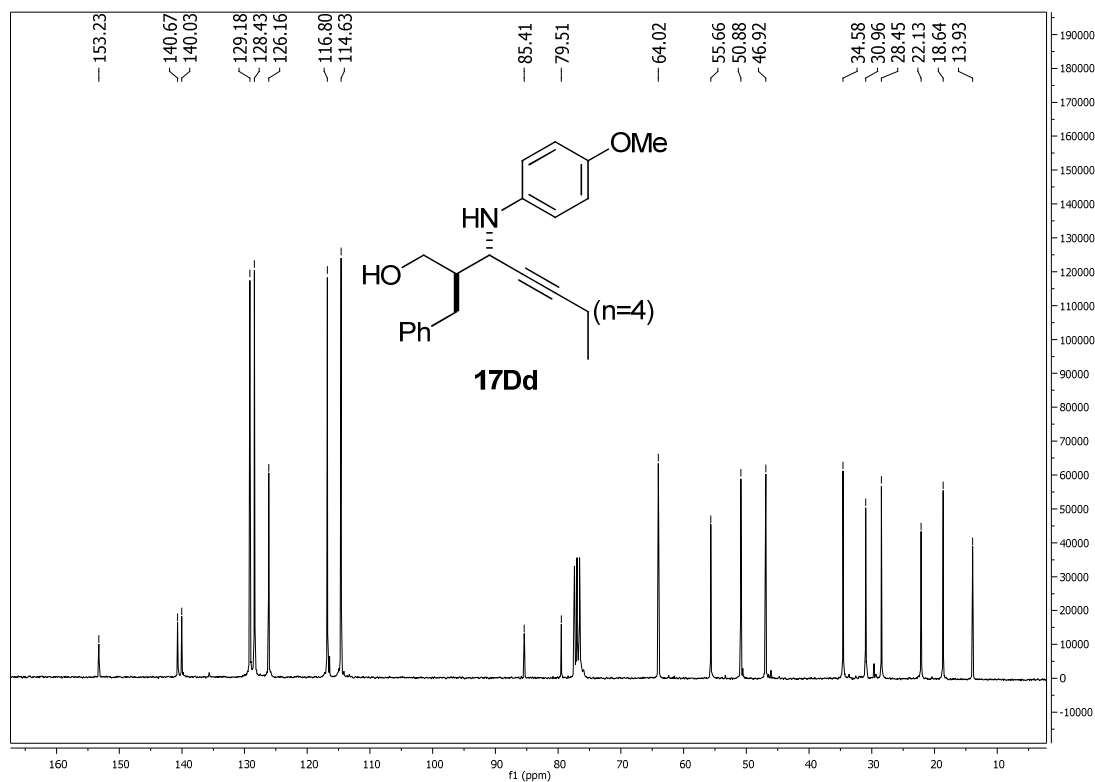
 ^1H -RMN (300 MHz) ^{13}C -RMN (125 MHz)

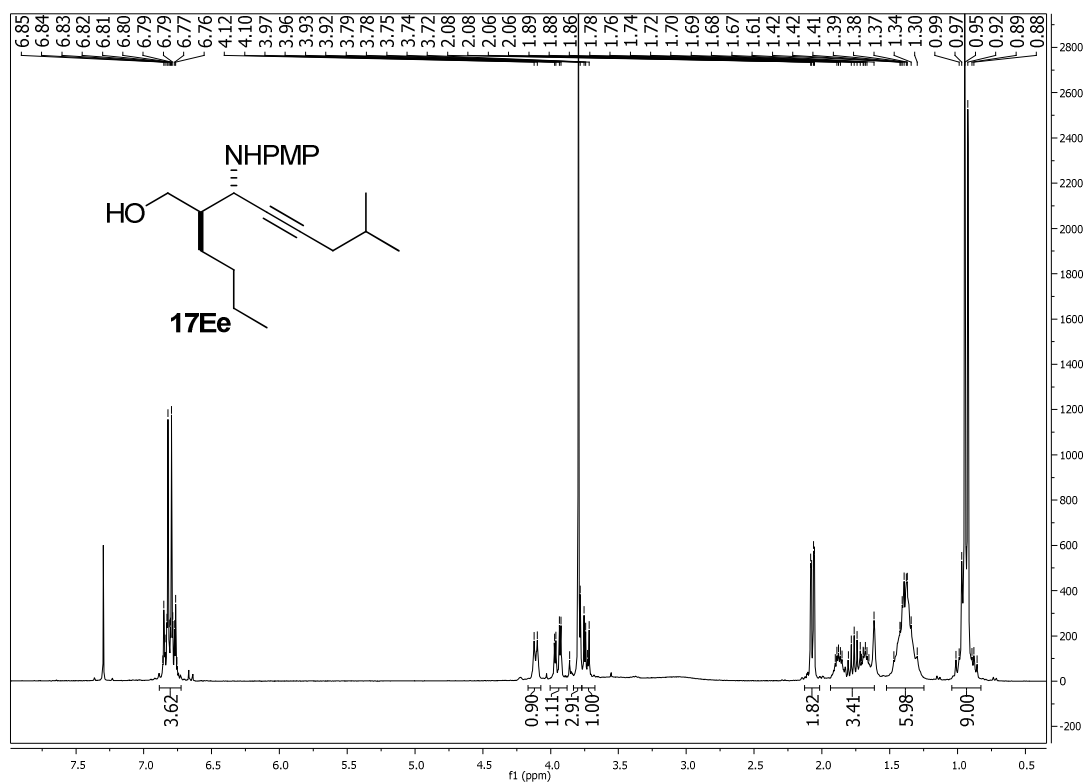
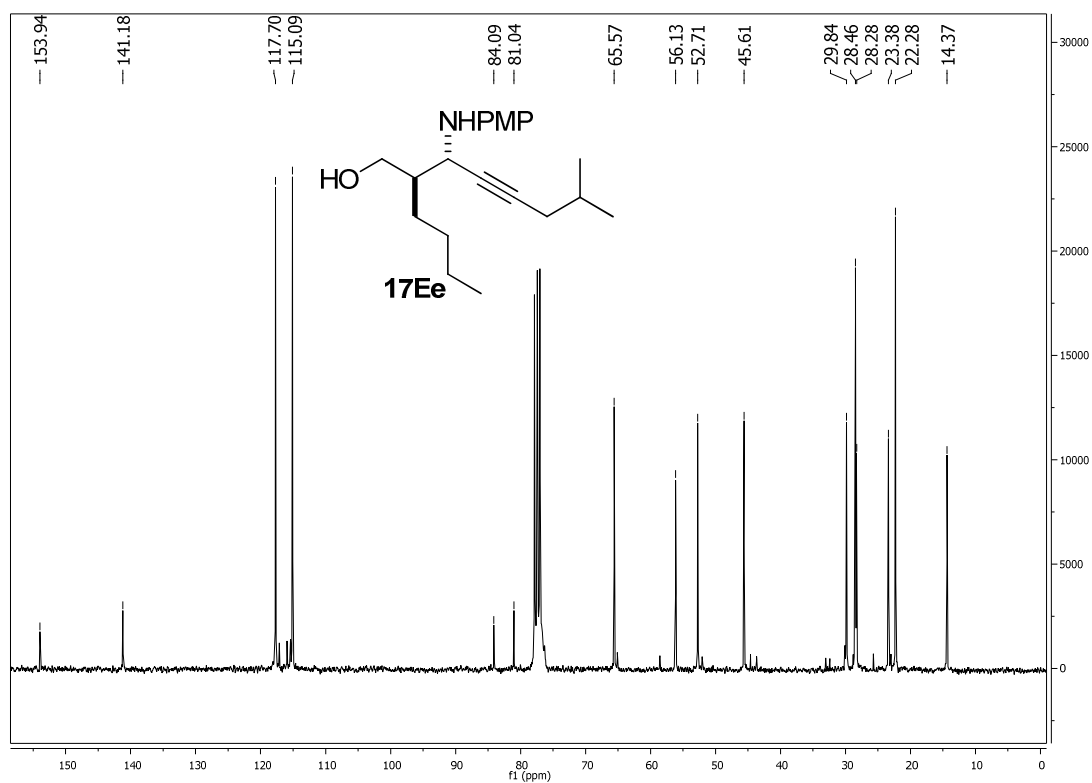
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

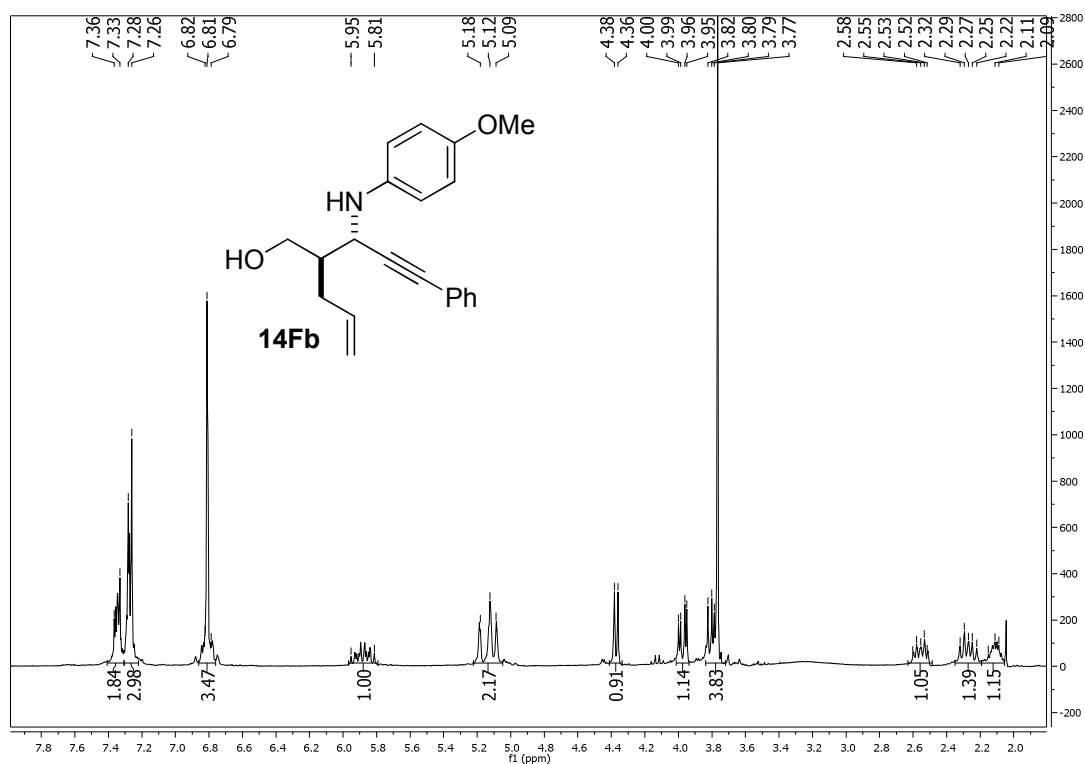
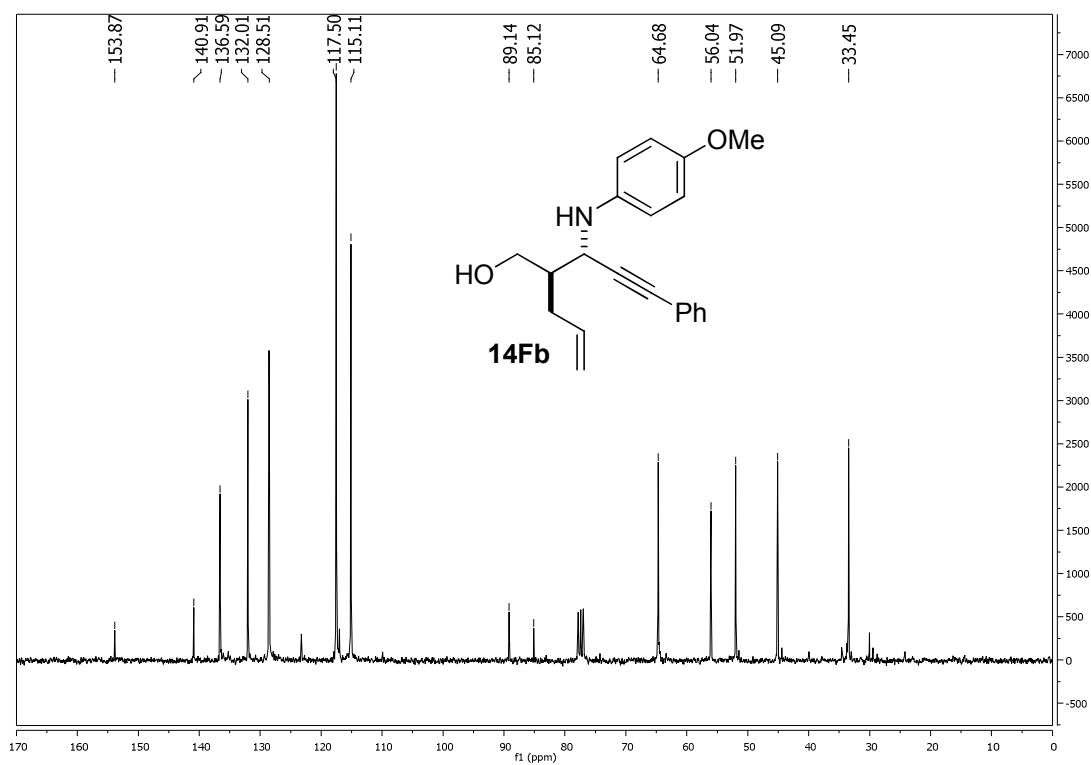
¹H-RMN (300 MHz)¹³C-RMN (125 MHz)

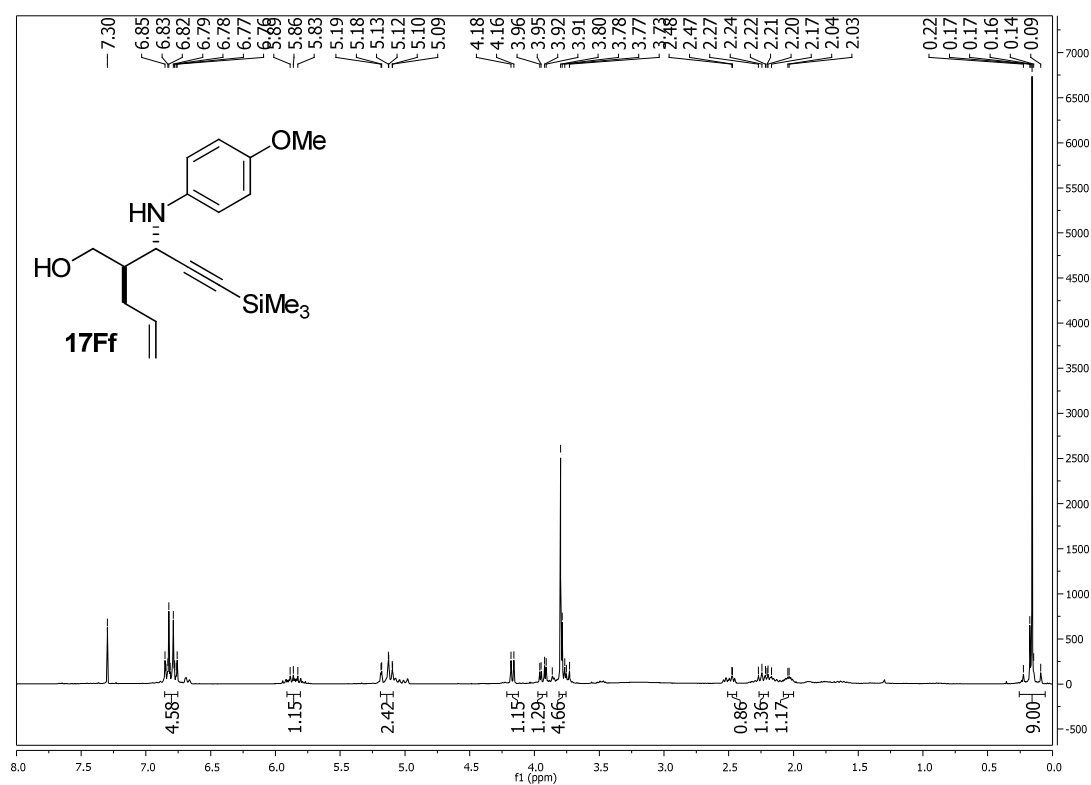
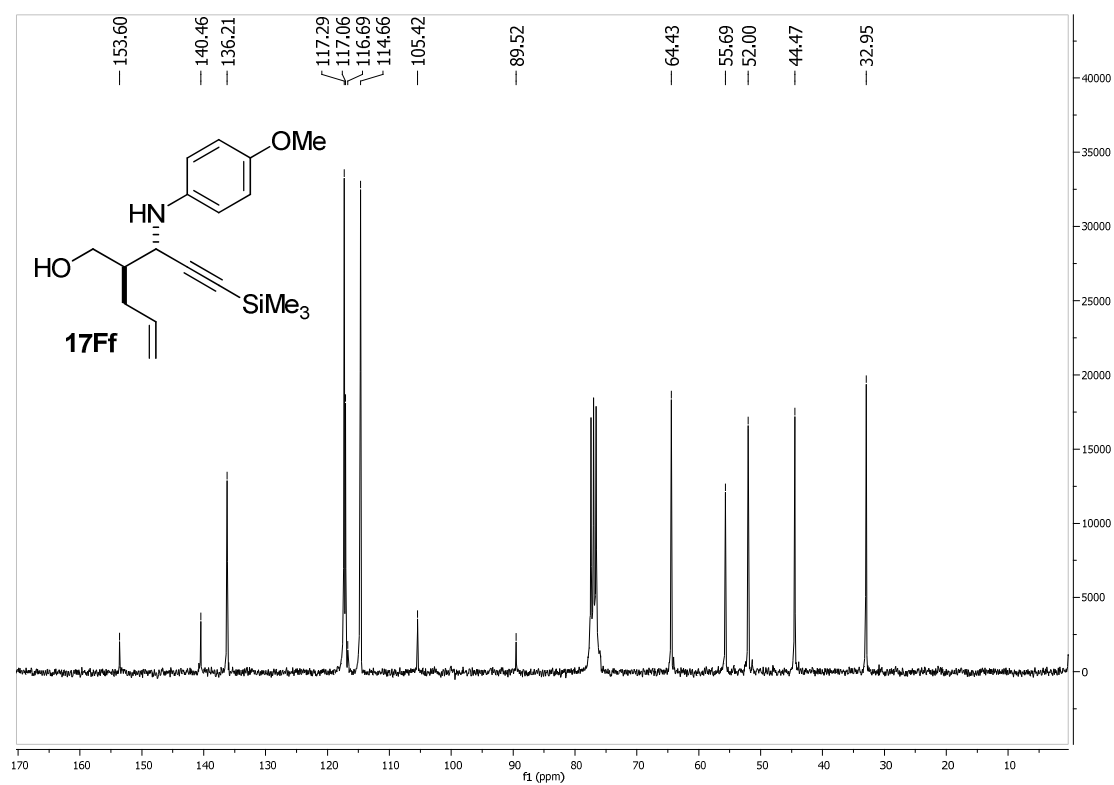
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

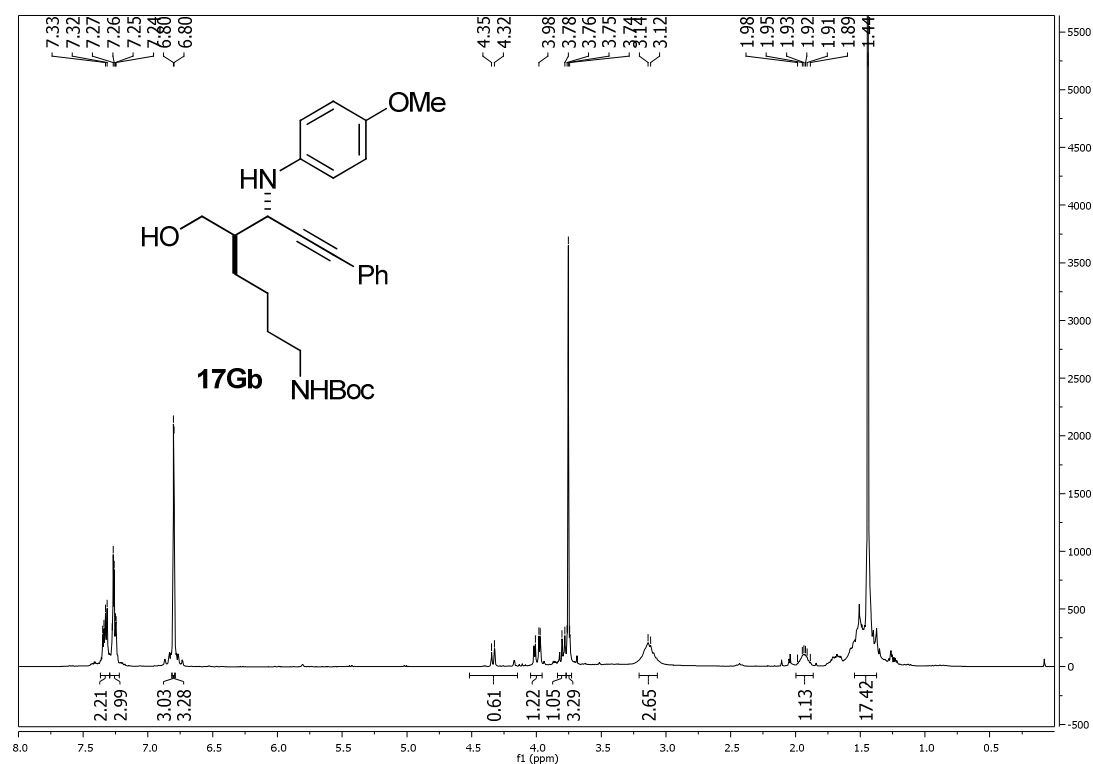
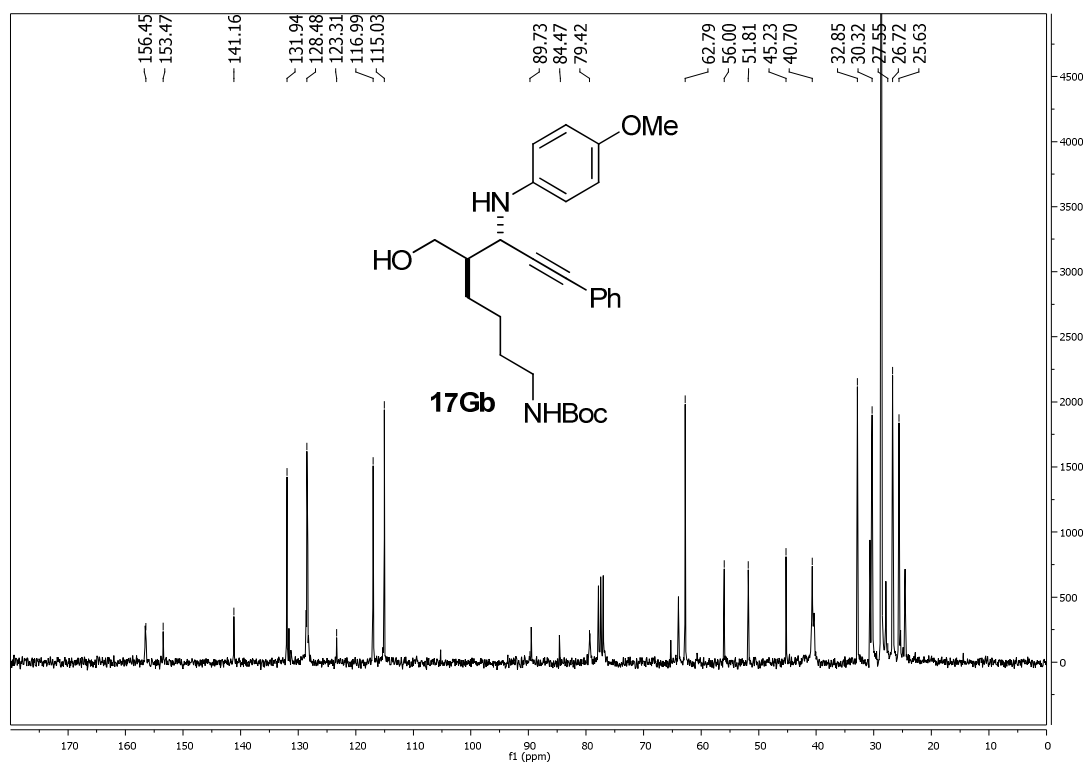
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

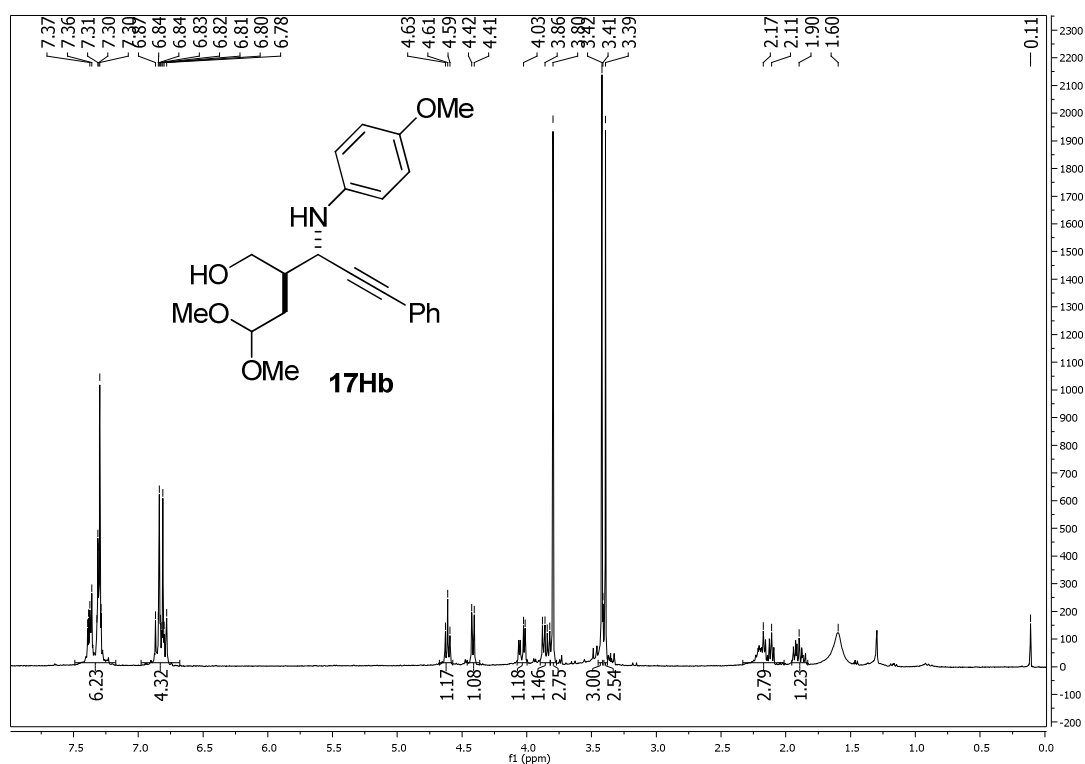
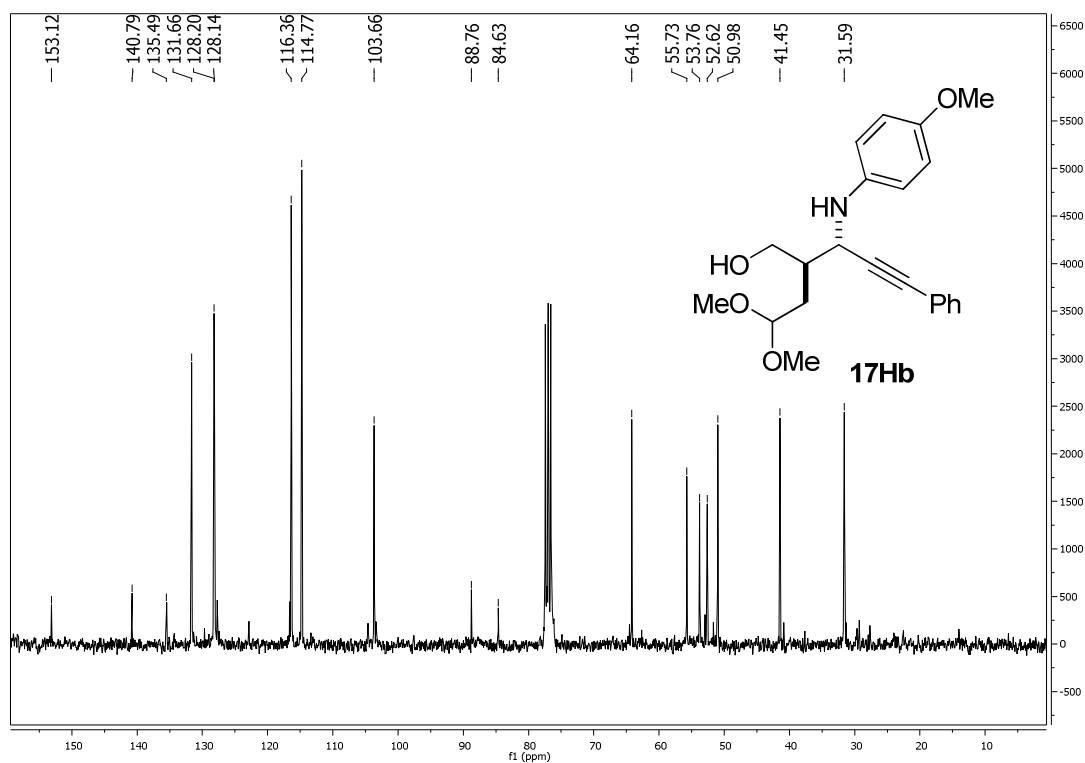
¹H-RMN (300 MHz)¹³C-RMN (125 MHz)

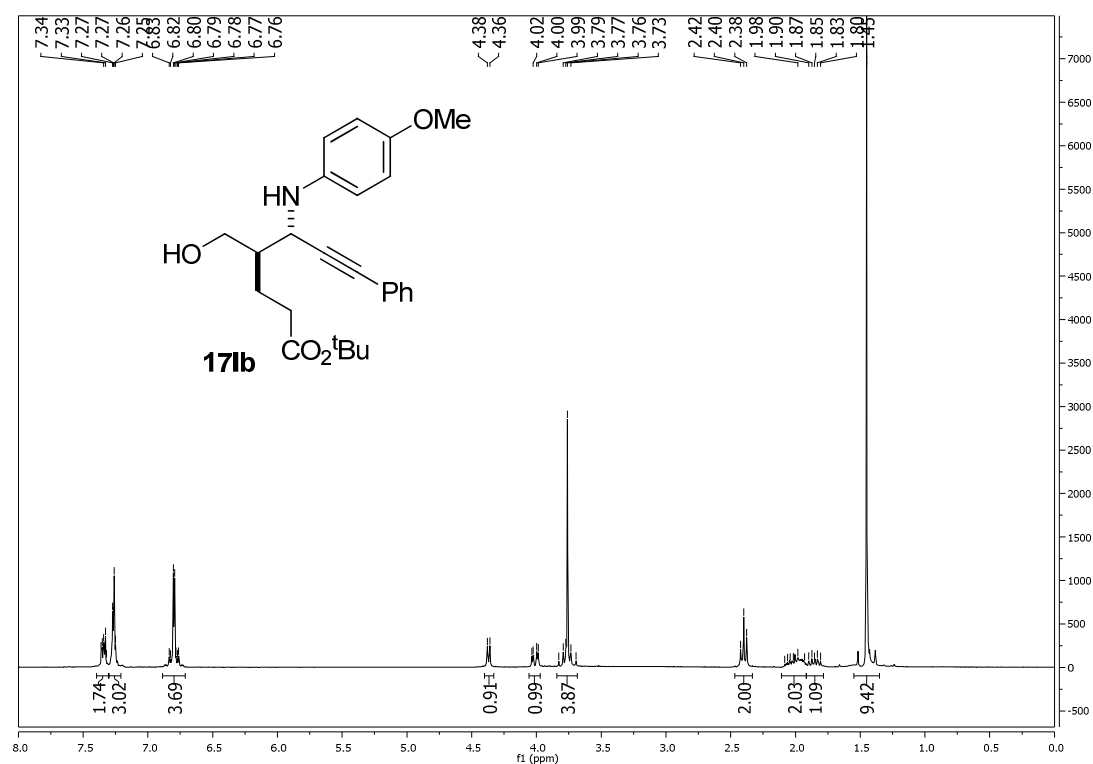
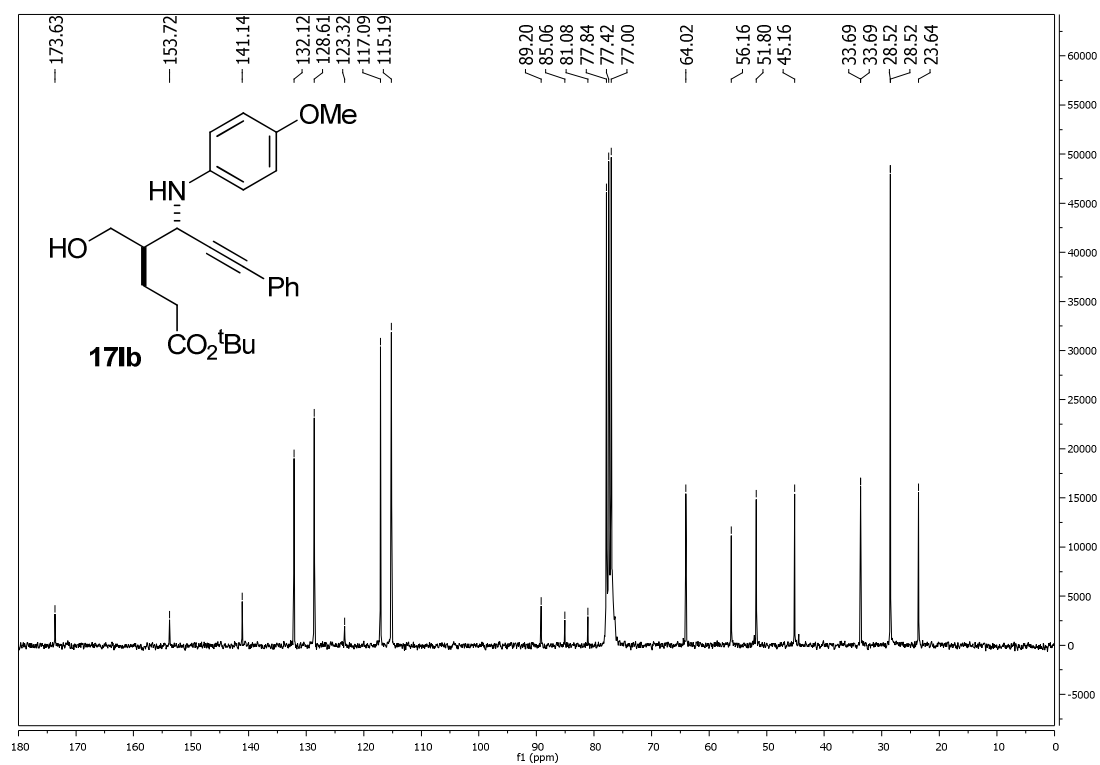
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

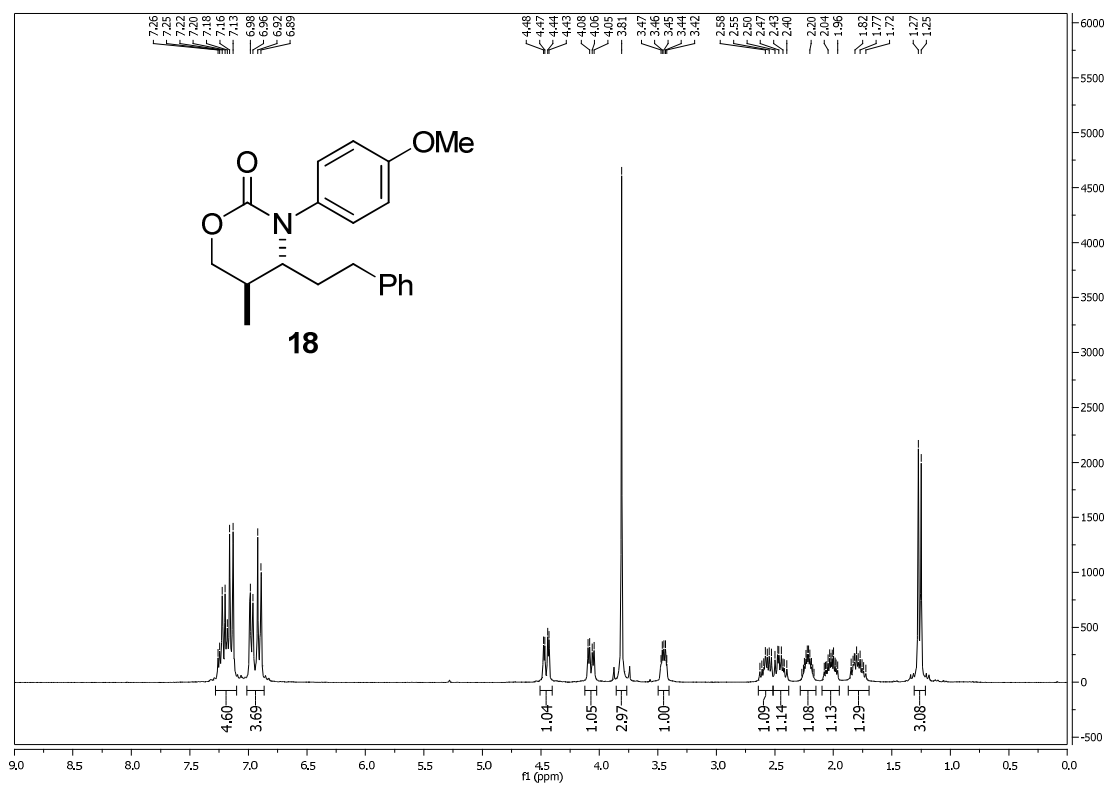
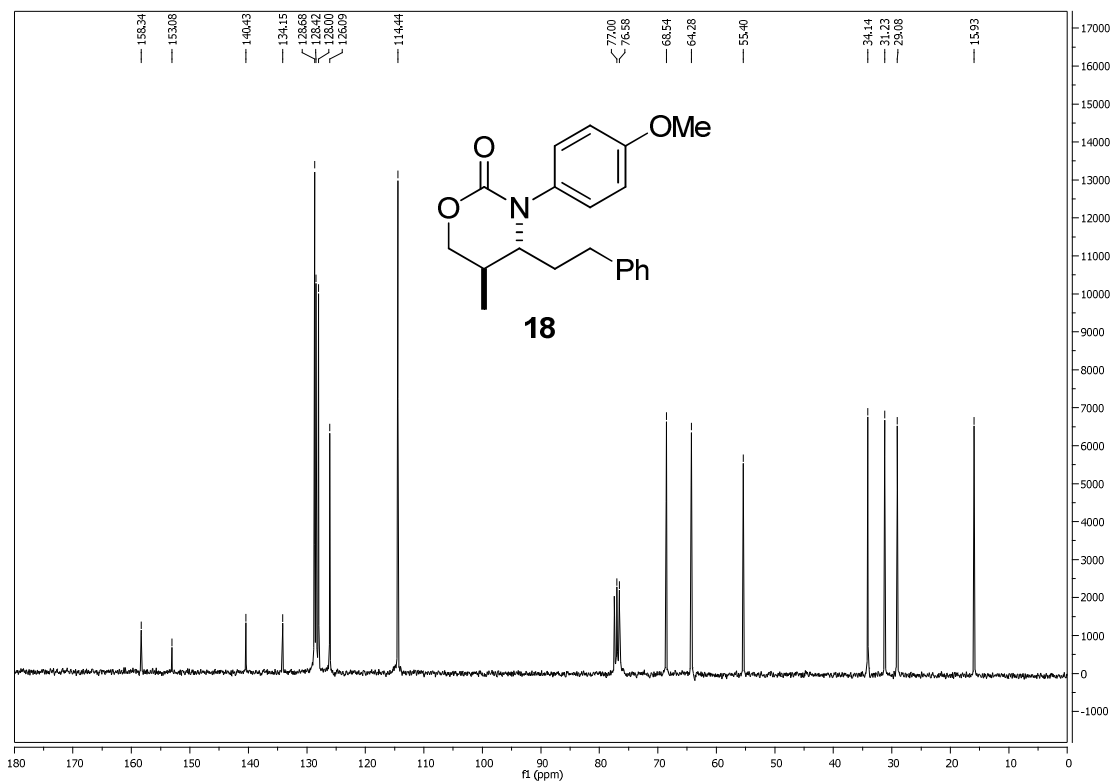
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

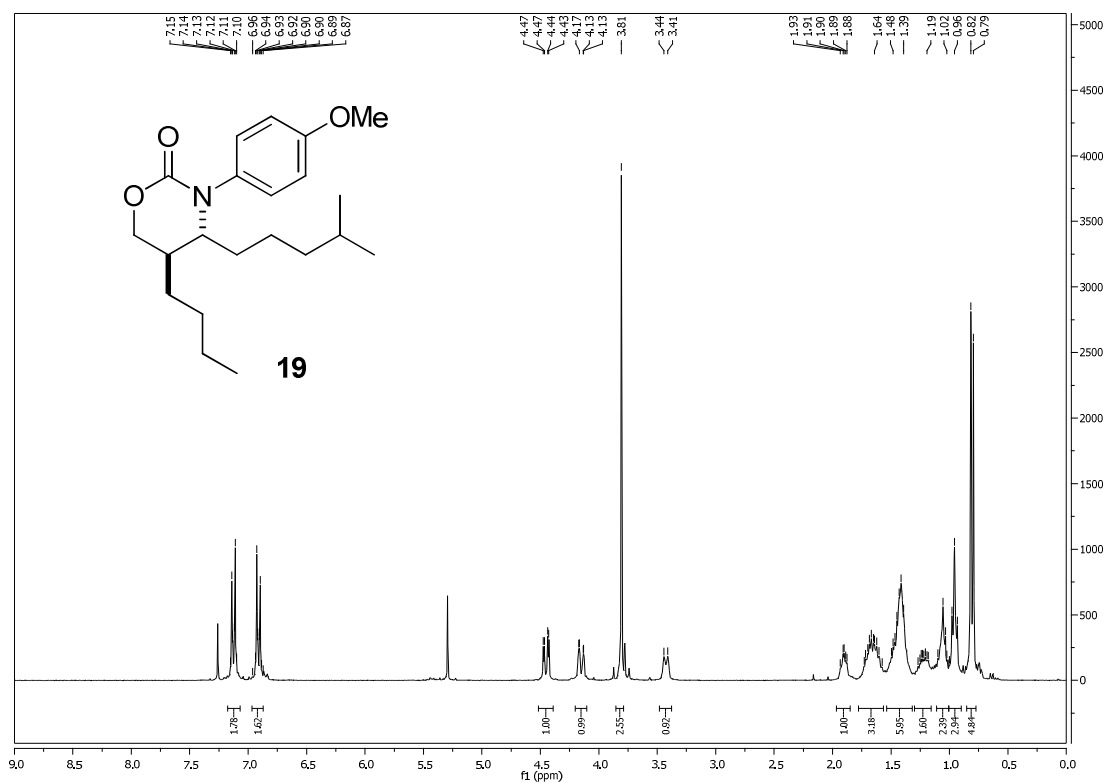
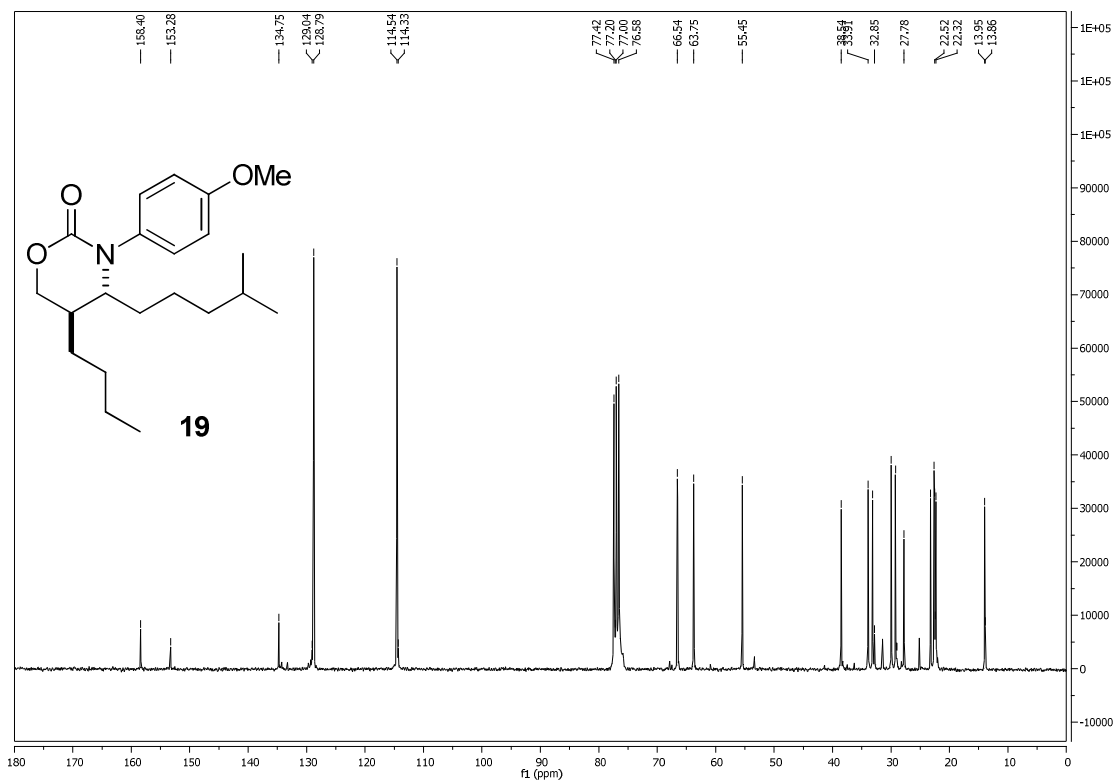
¹H-RMN (300 MHz)**¹³C-RMN (125 MHz)**

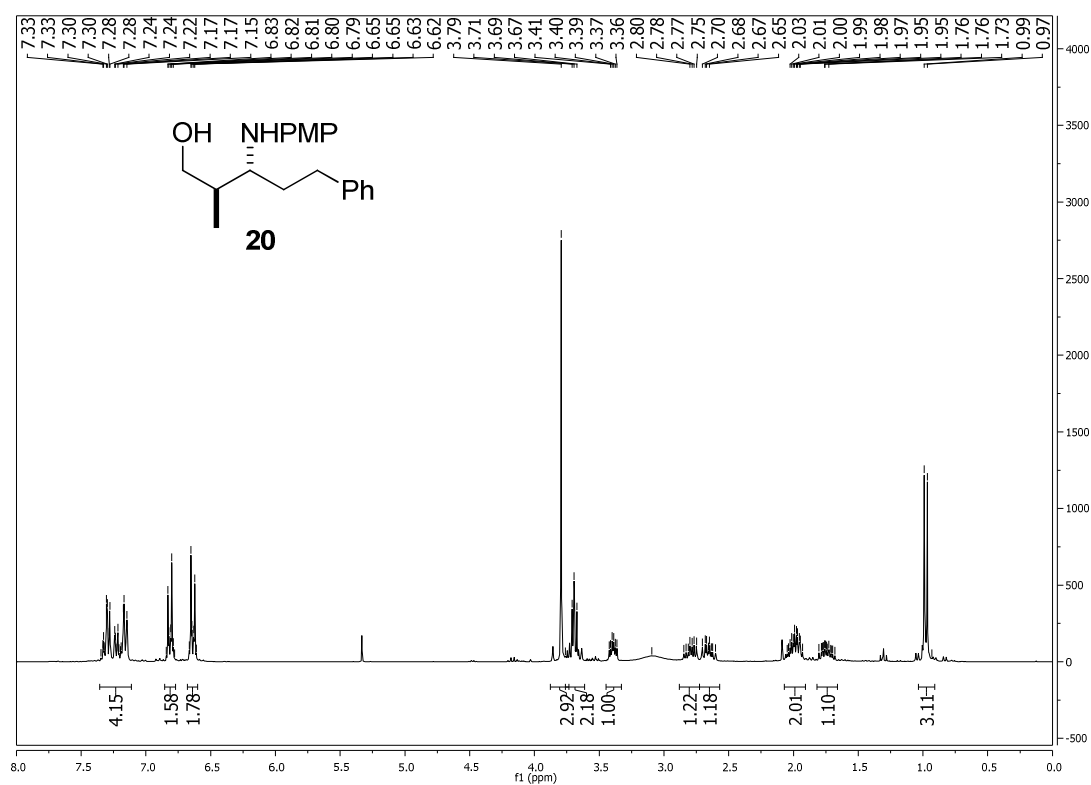
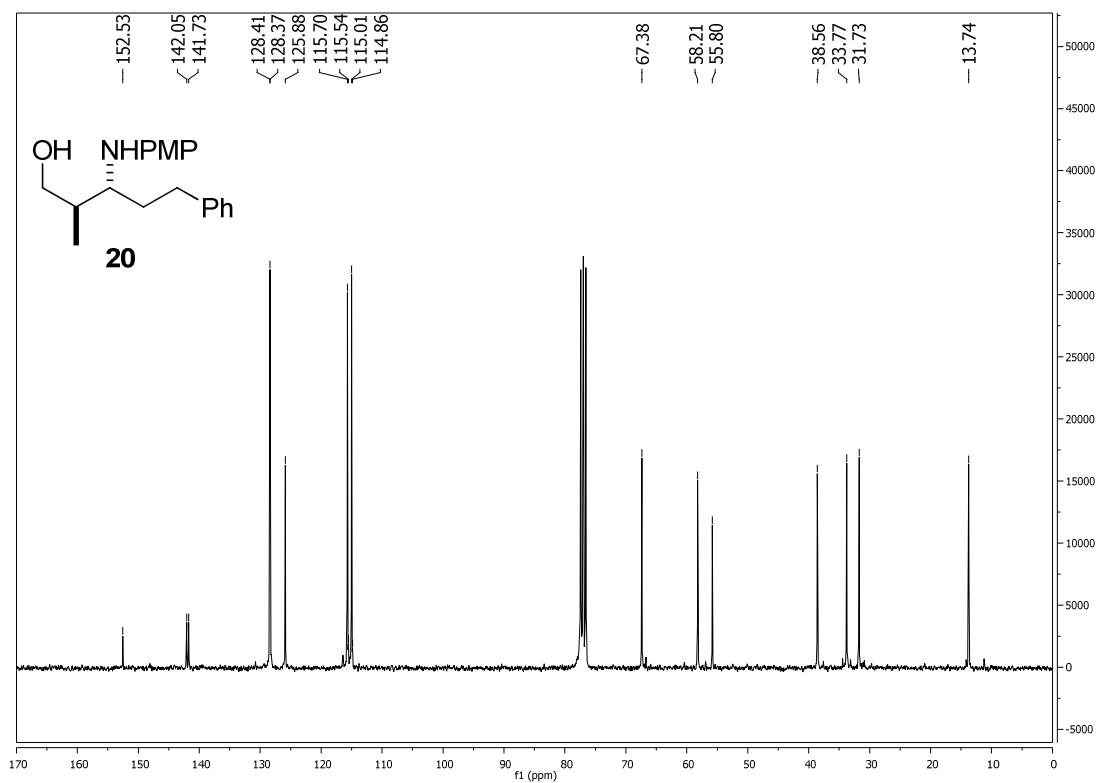
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

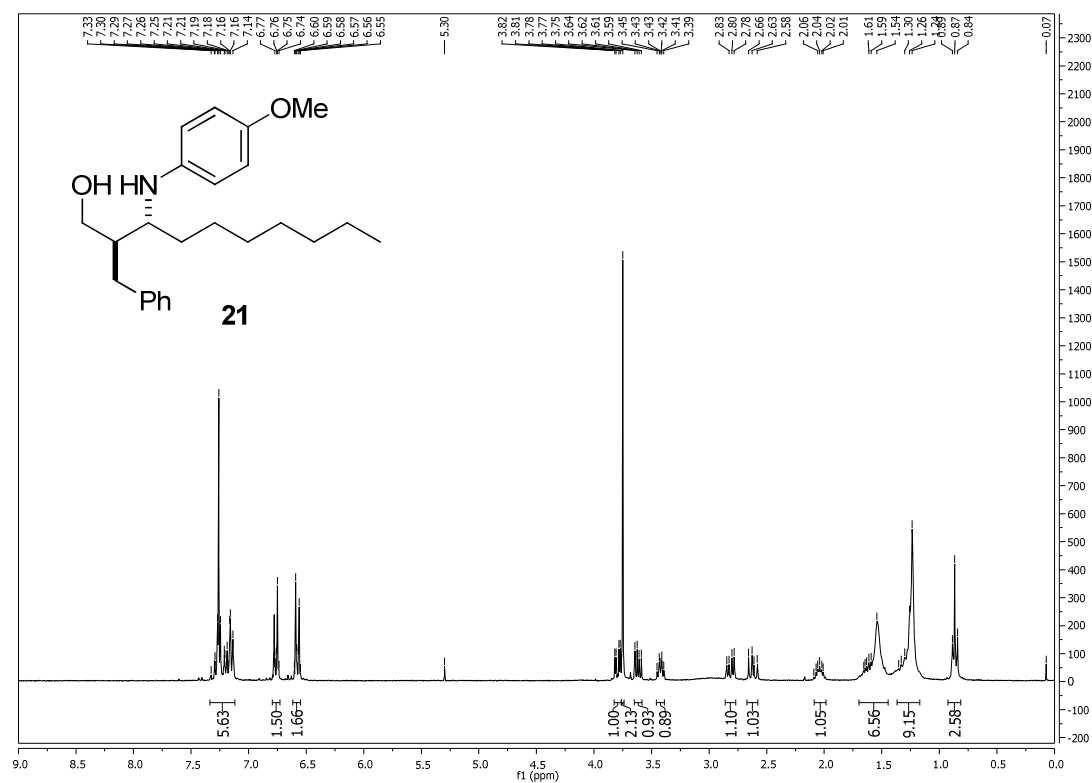
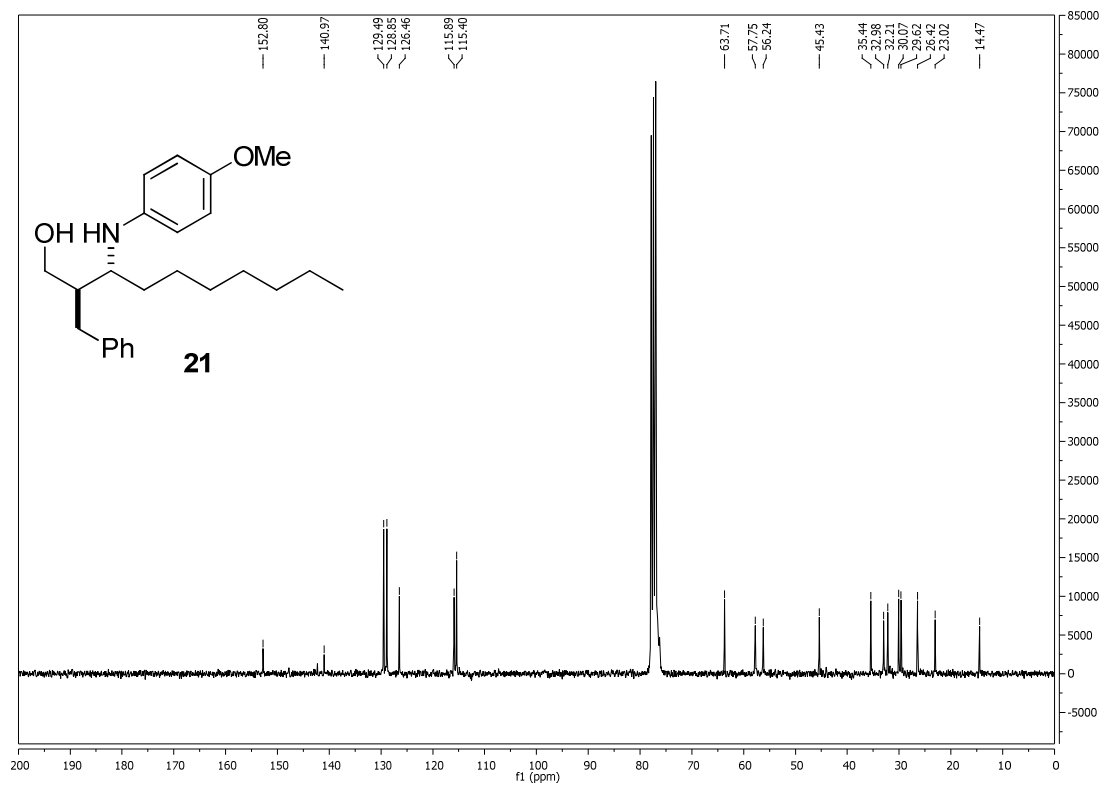
^1H -RMN (300 MHz) ^{13}C -RMN (125 MHz)

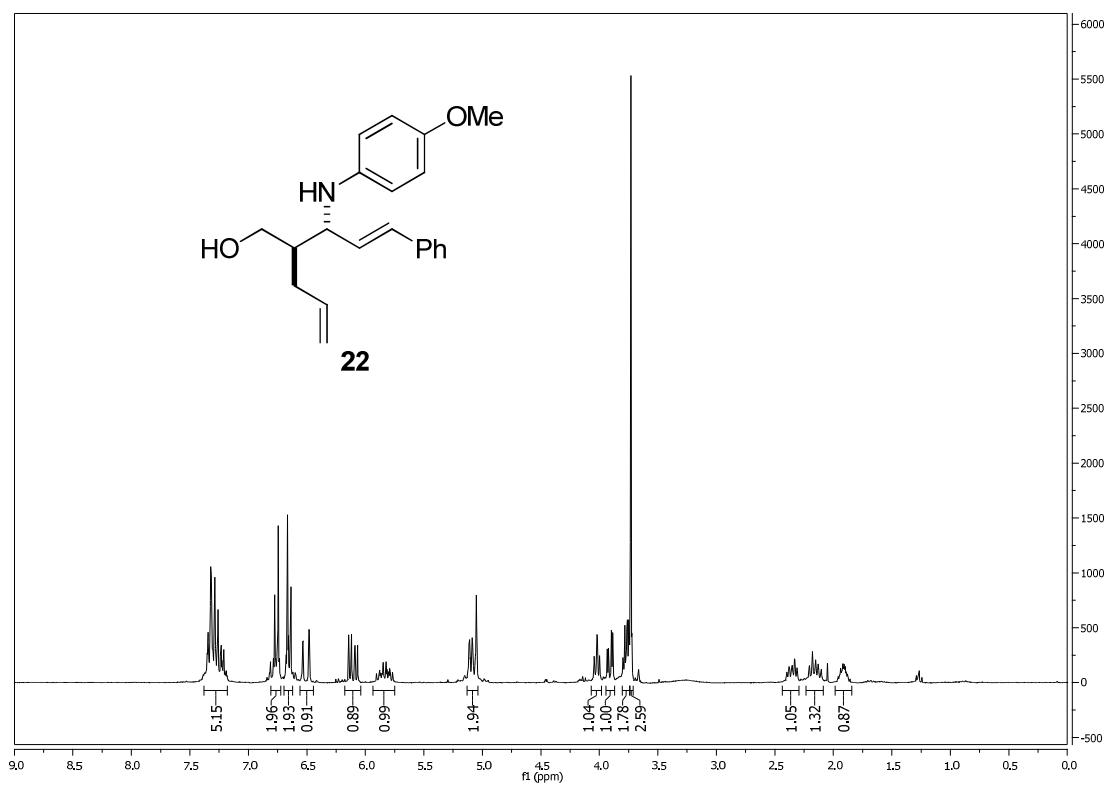
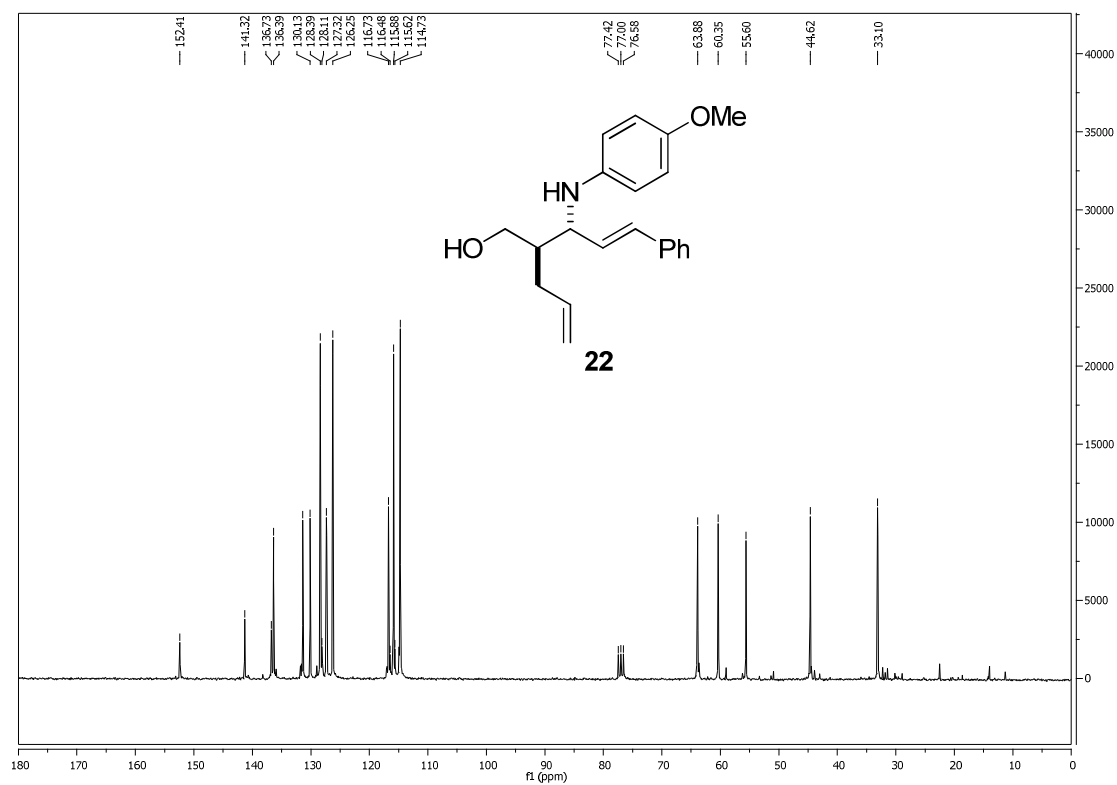
^1H -RMN (300 MHz) ^{13}C -RMN (125 MHz)

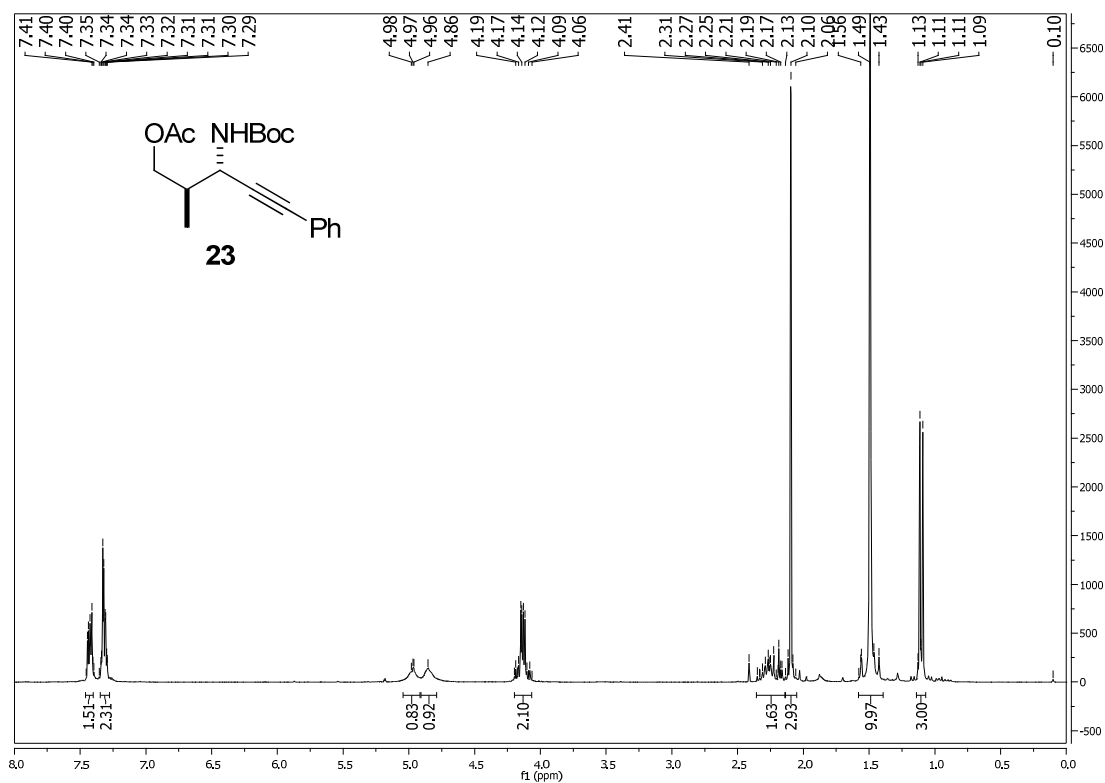
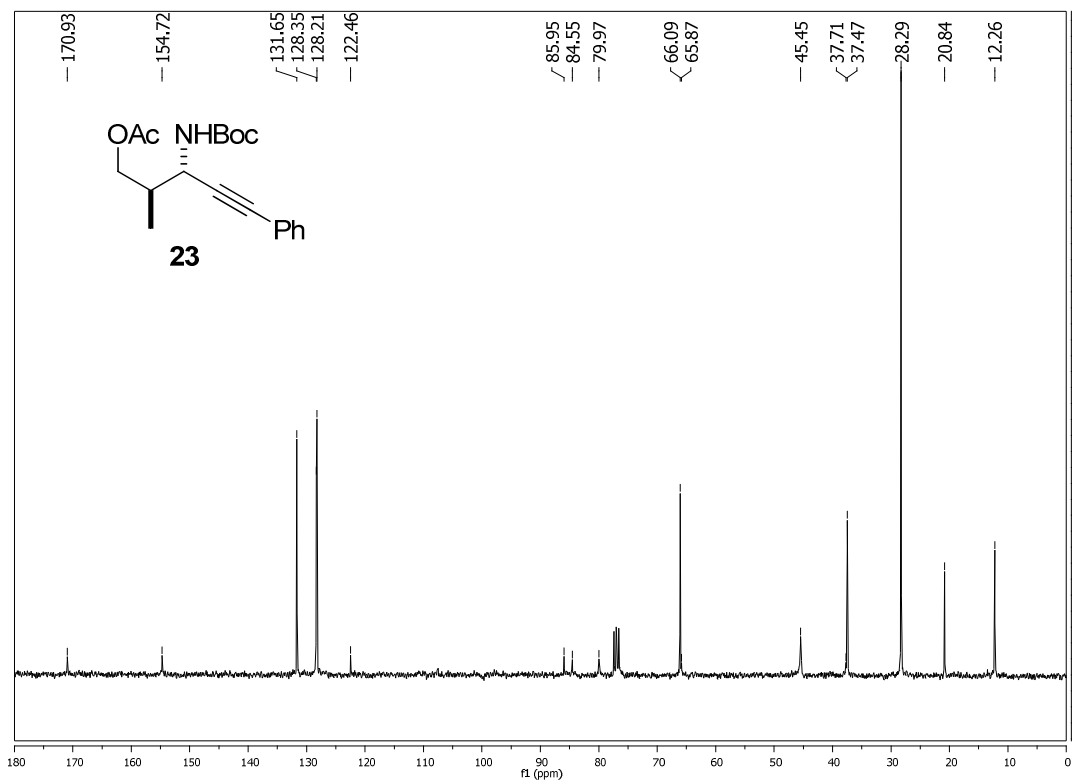
¹H-RMN (300 MHz)¹³C-RMN (125 MHz)

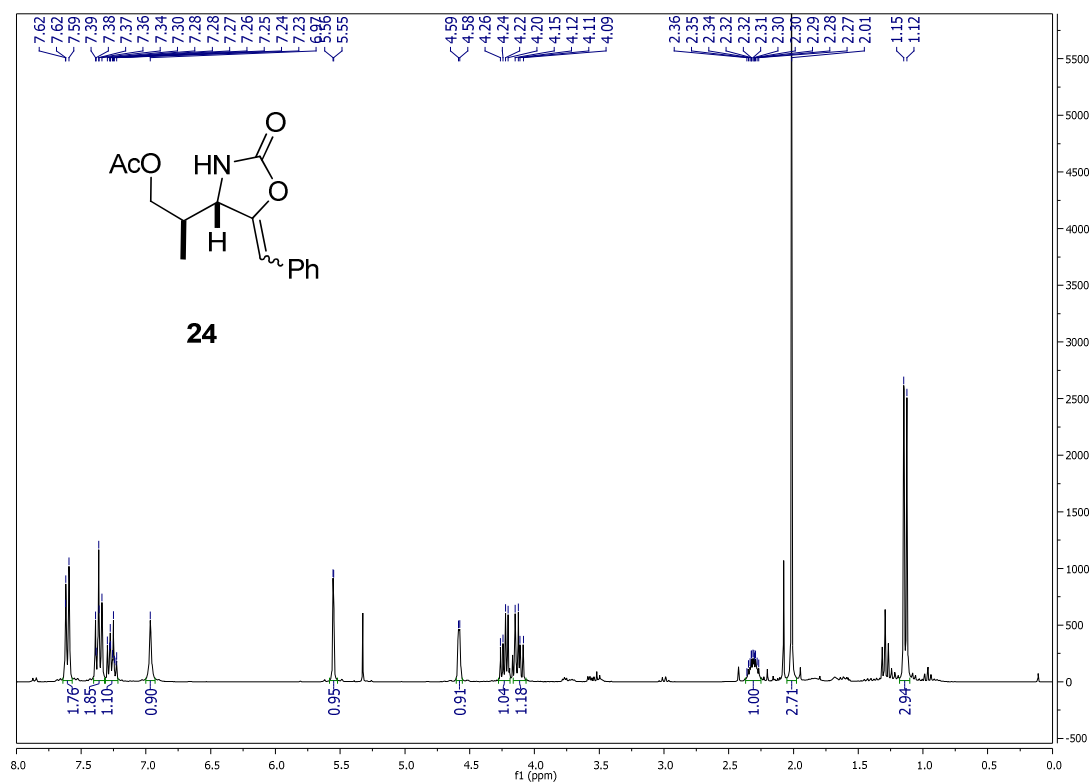
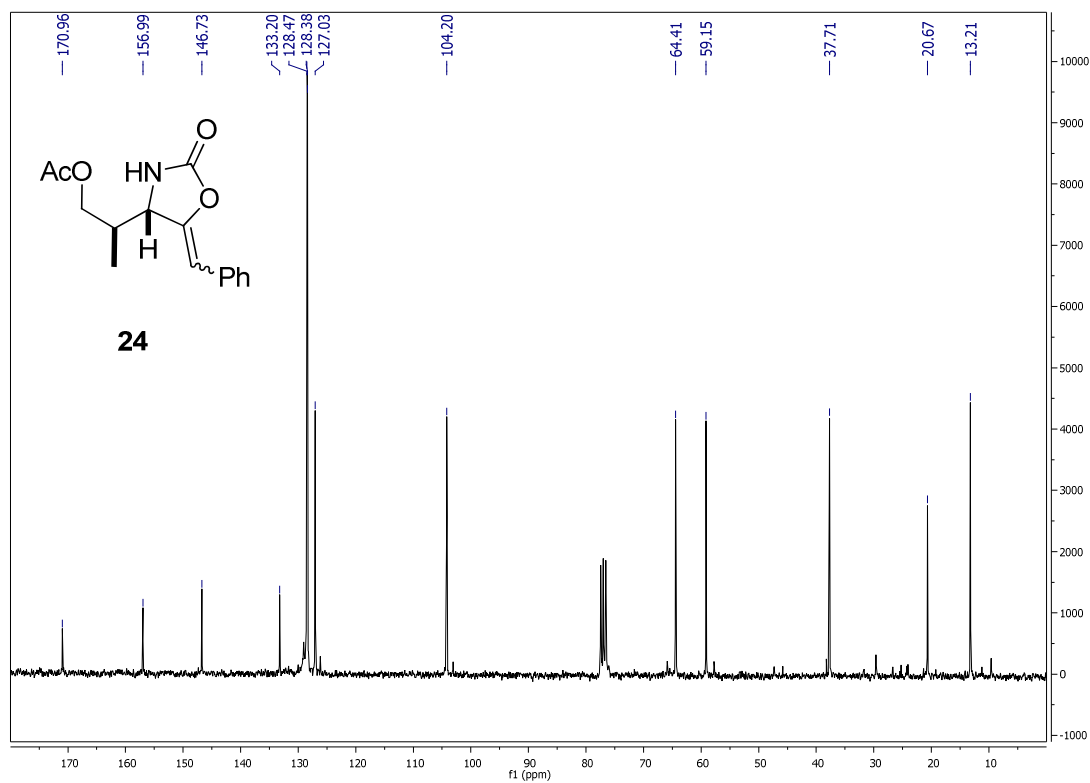
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

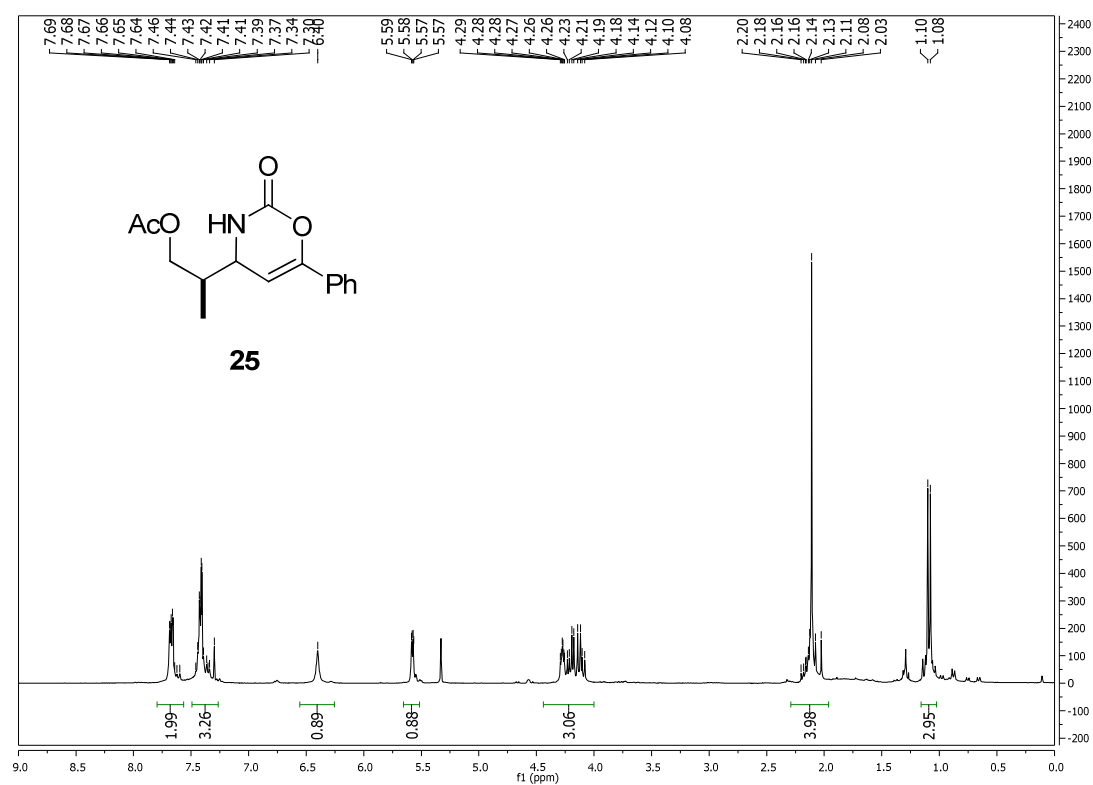
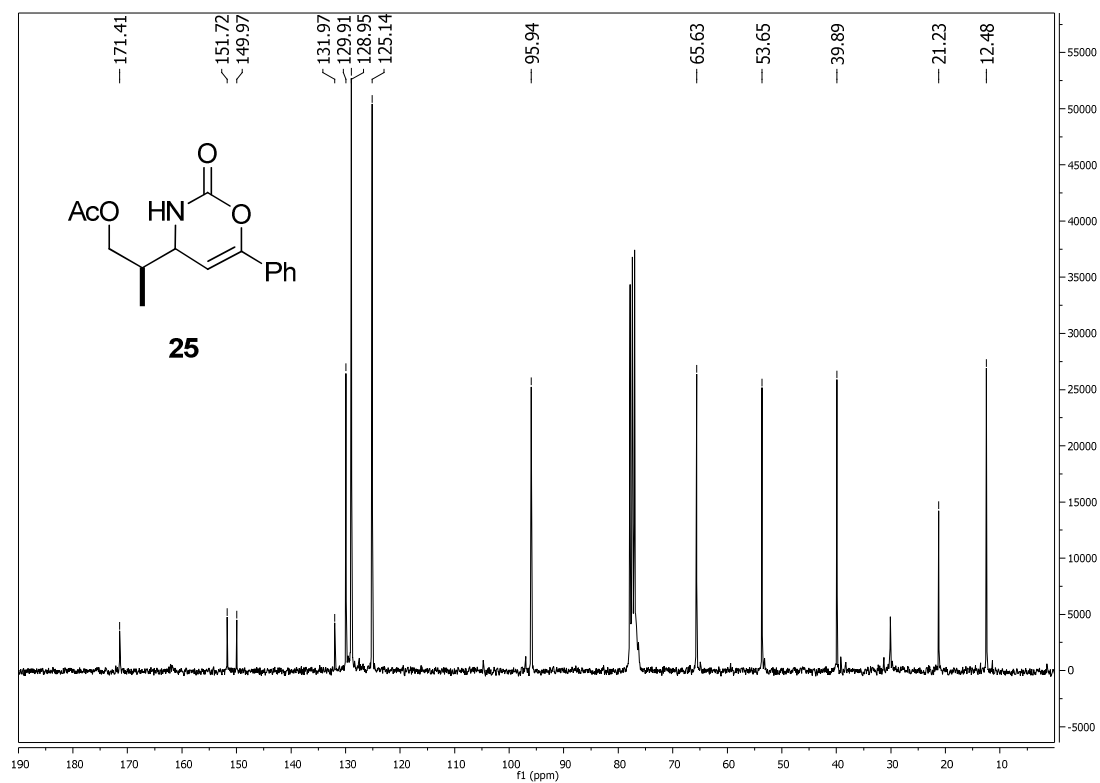
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

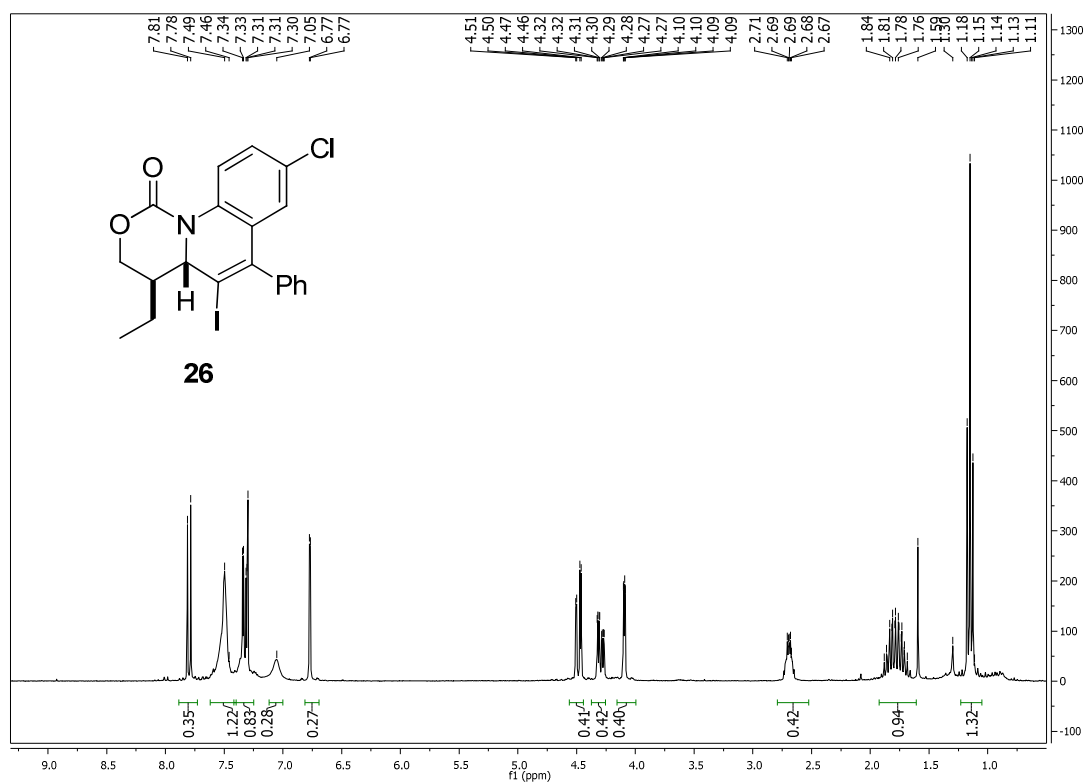
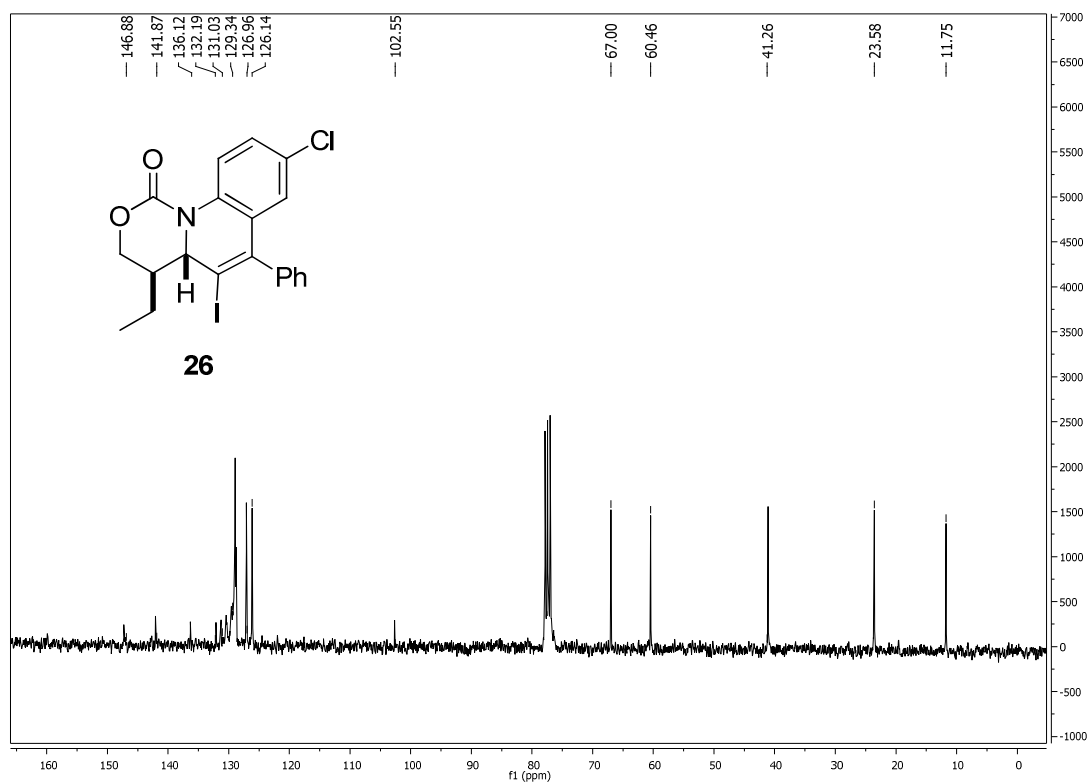
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

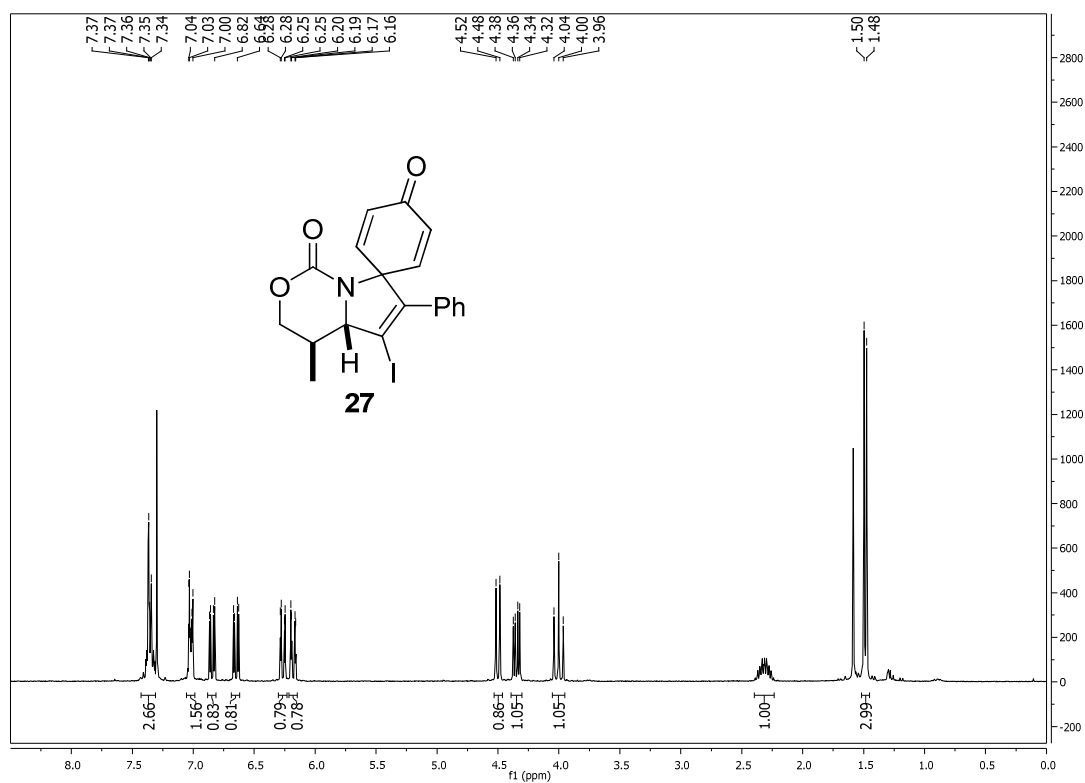
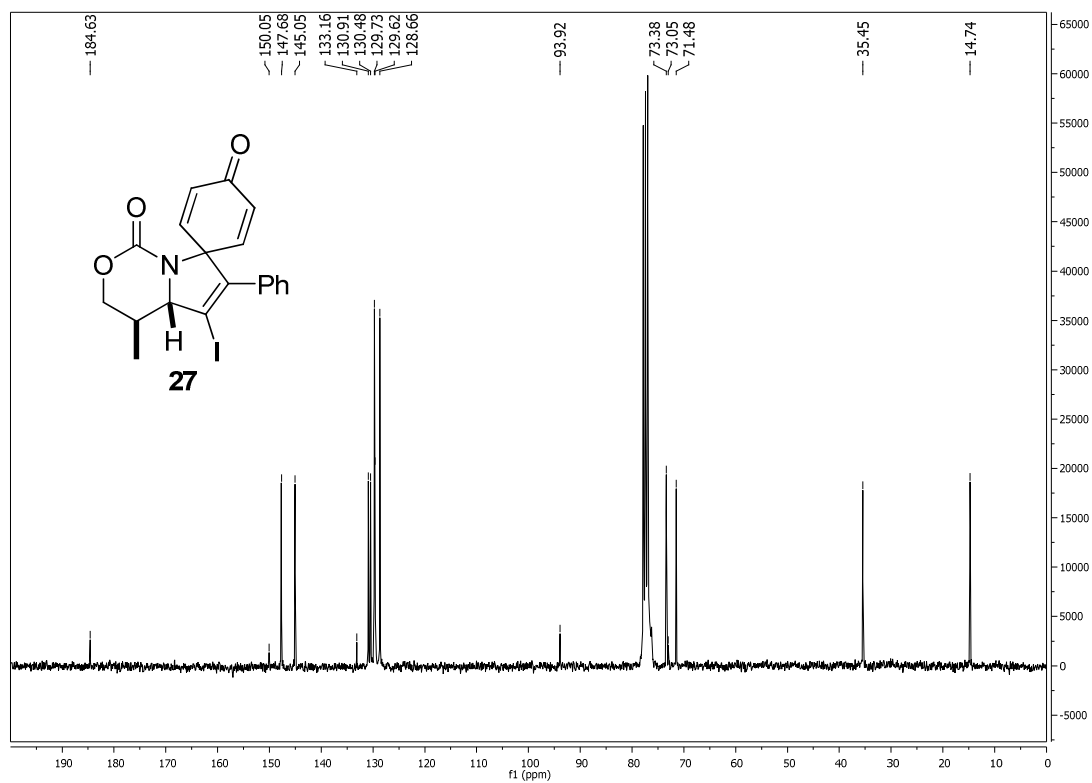
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

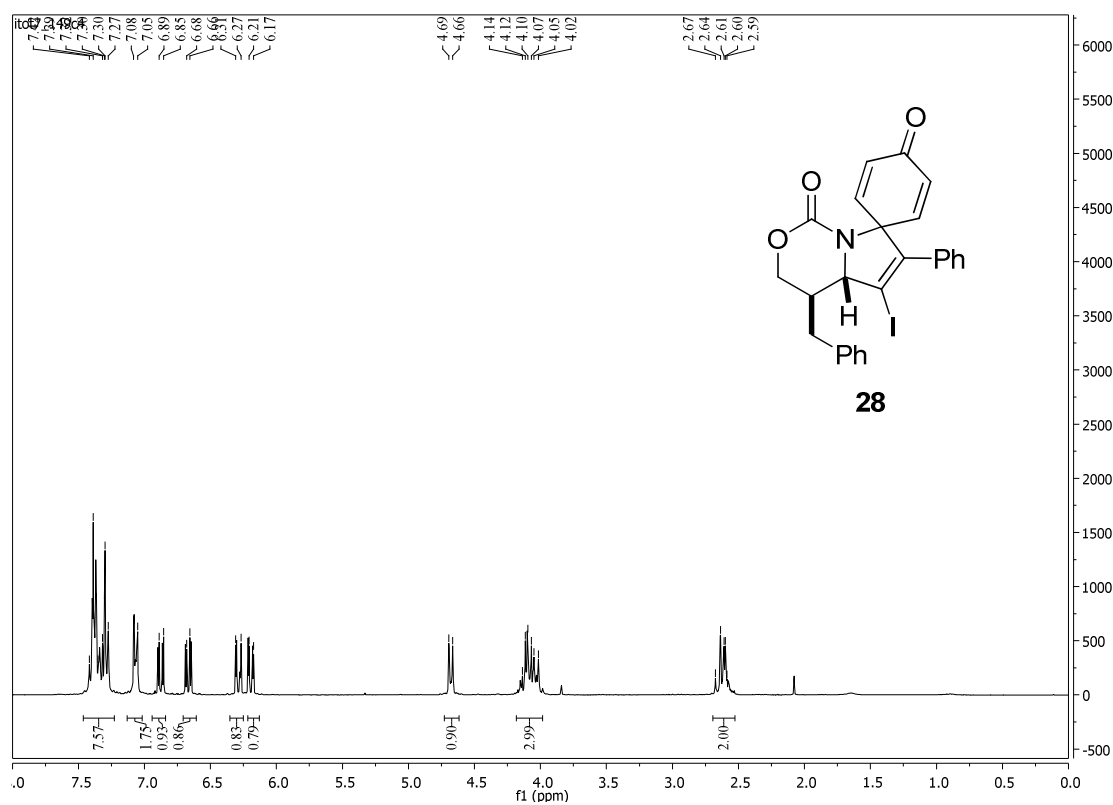
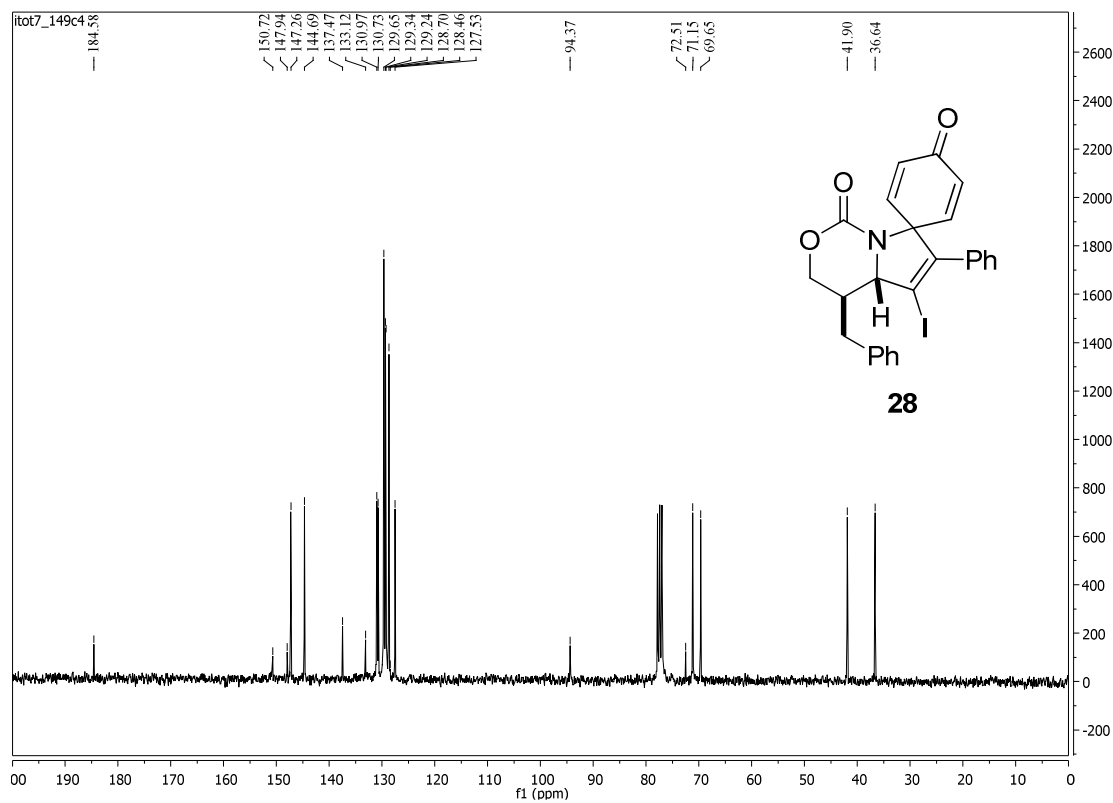
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

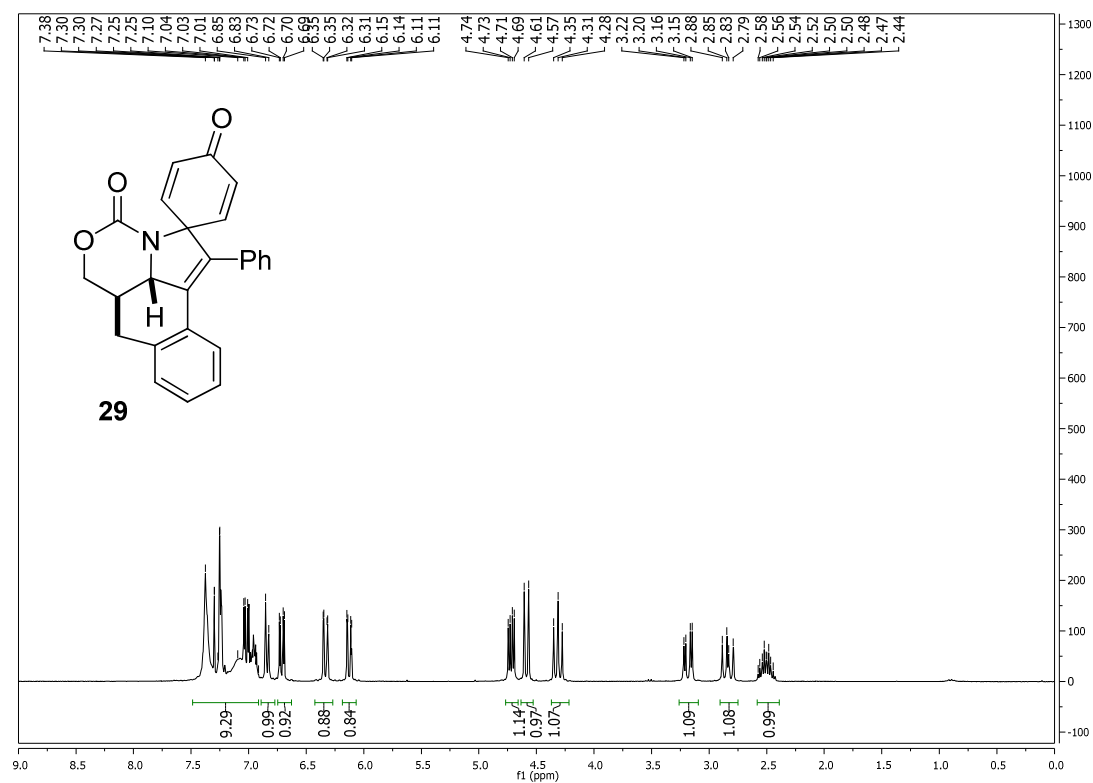
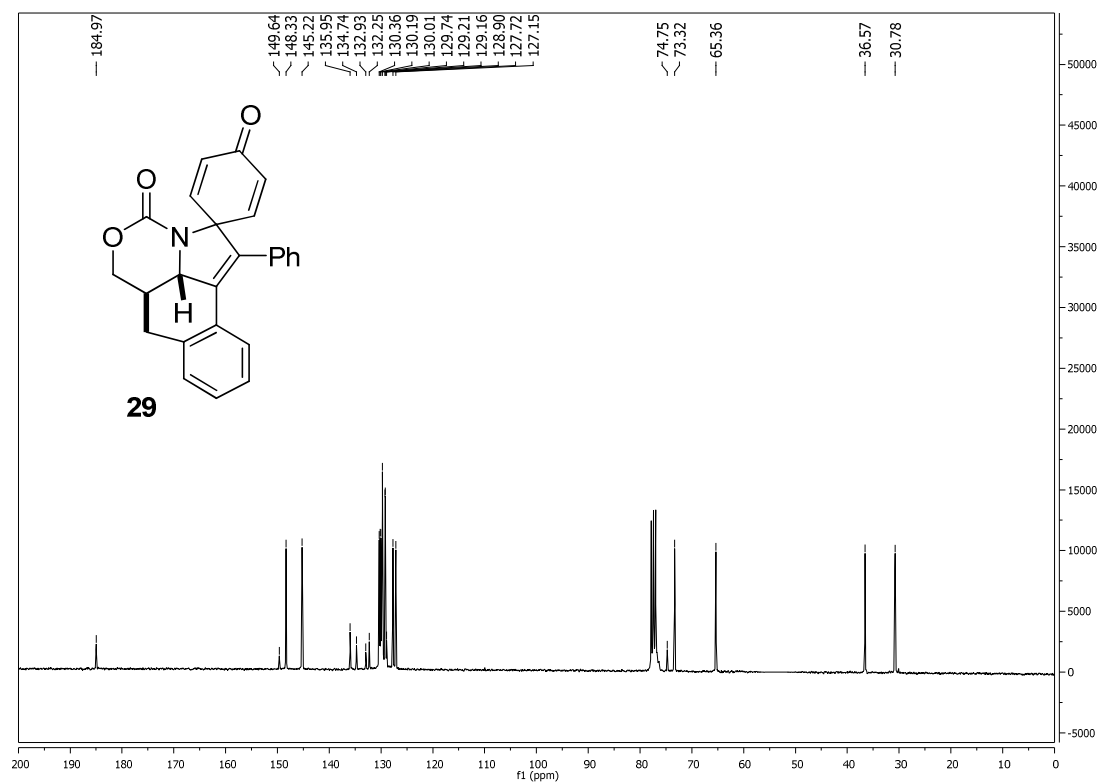
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

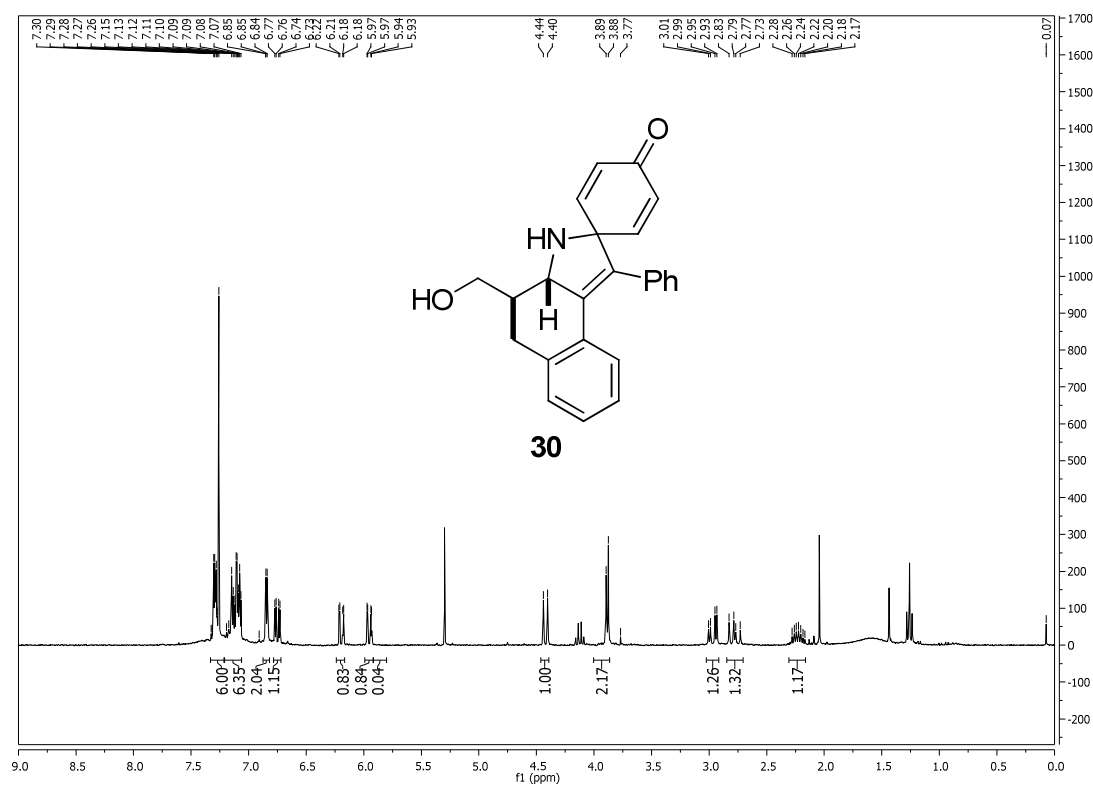
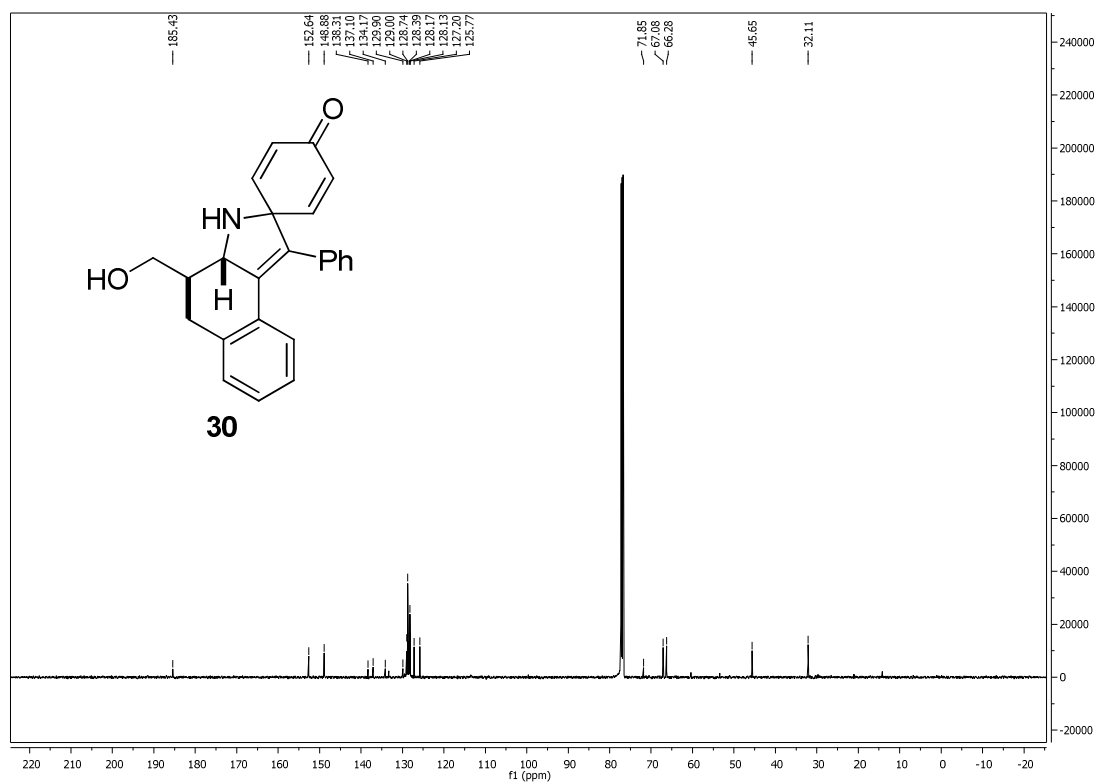
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

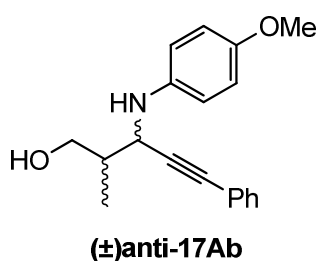
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

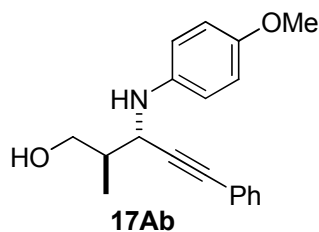
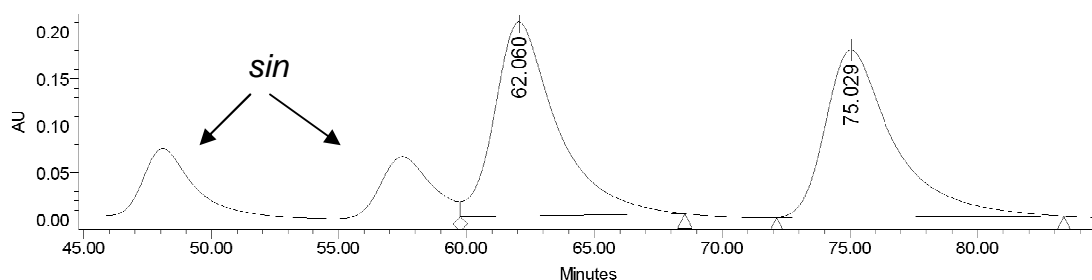
4.7.8. Selección de cromatogramas de HPLC

Chiralpack AD-H, 0.6 mL/min, hexano:isopropanol 75:3, $\lambda = 210$ nm



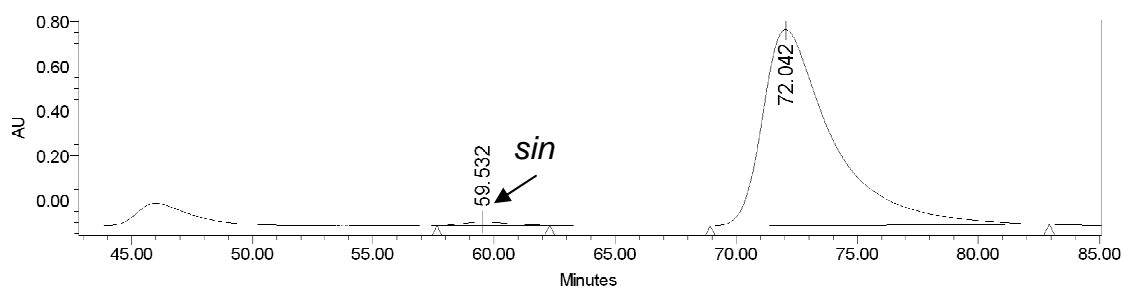
Processed Channel Descr.: PDA 210.0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210.0 nm	62.040	17574038	48.93	108648
2	PDA 210.0 nm	75.026	18346325	51.07	98904

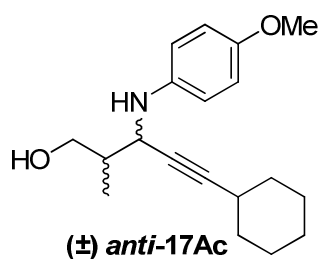


Processed Channel Descr.: PDA 210.0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210.0 nm	62.390	1578762	1.27	12034
2	PDA 210.0 nm	75.353	122552353	98.73	589314

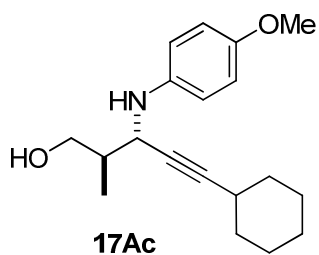
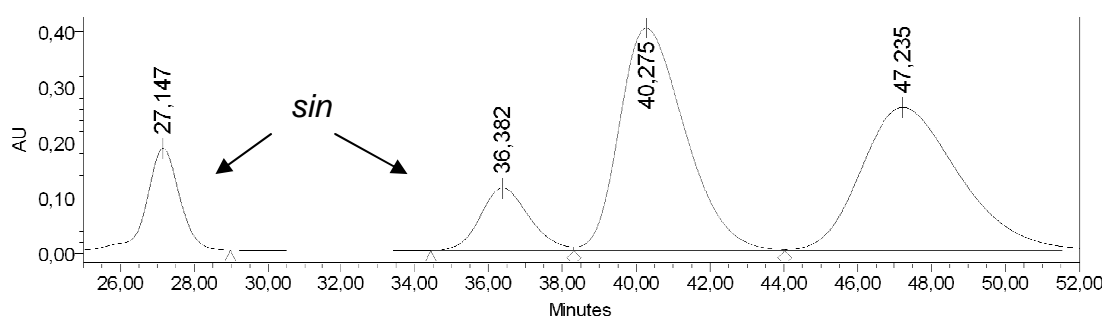


Chiralpack AS-H, 0.5 mL/min, hexano:isopropanol 80:20, $\lambda = 240$ nm



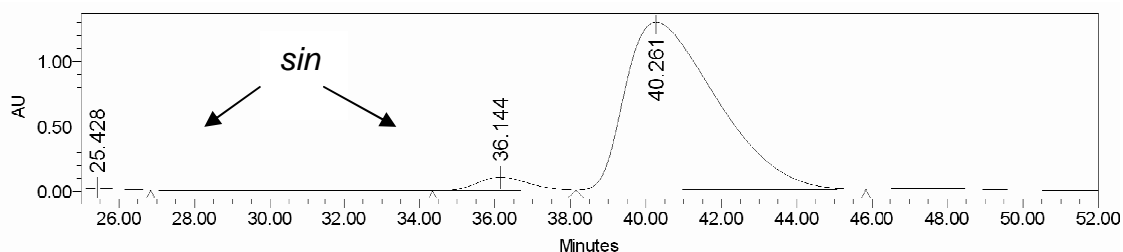
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	40,275	49604472	50,70	401756
2	PDA 240,0 nm	47,235	48238946	49,30	258441

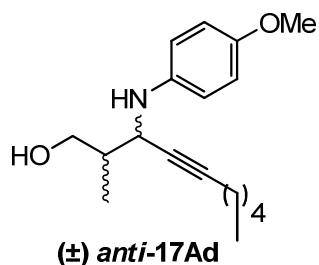


Processed Channel Descr.: PDA 240.0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240.0 nm	40.261	215847223	99.32	1290394
2	PDA 240.0 nm	47.702	1472351	0.68	10335

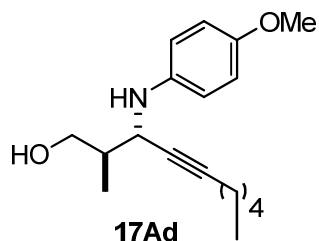
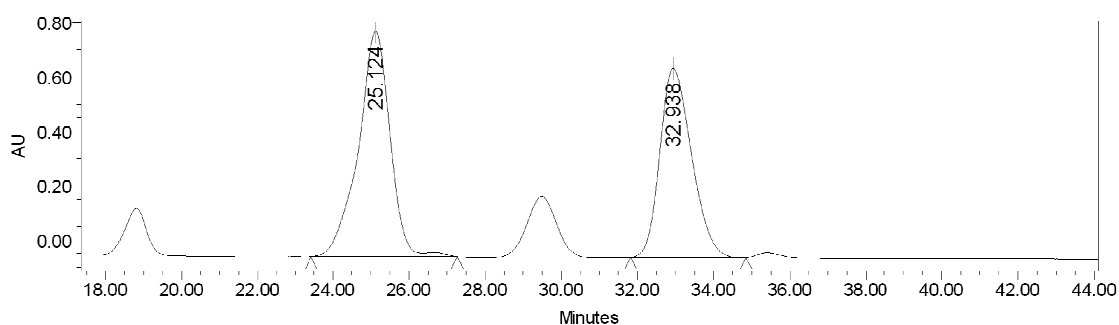


Chiralpack IC, 0.5 mL/min, hexano:isopropanol 90:10, $\lambda = 210$ nm



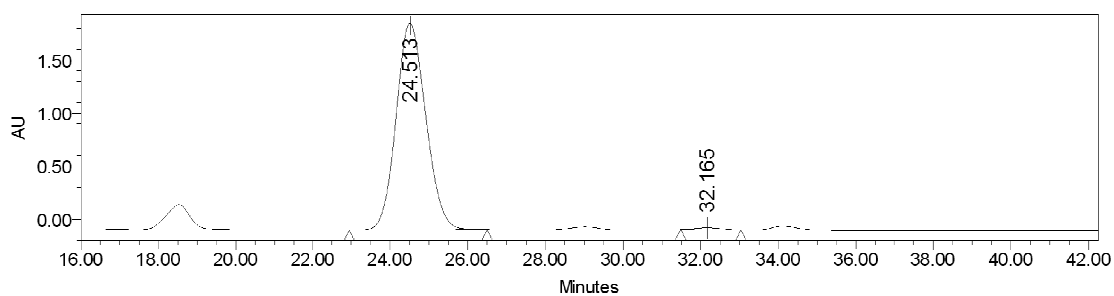
Processed Channel Descr.: PDA 210.0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210.0 nm	25.124	47927892	54.48	829809
2	PDA 210.0 nm	32.938	40045643	45.52	694957

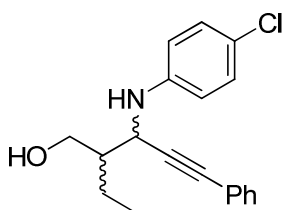


Processed Channel Descr.: PDA 210.0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210.0 nm	24.513	102985825	99.13	1943402
2	PDA 210.0 nm	32.165	901652	0.87	18696



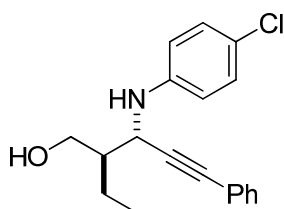
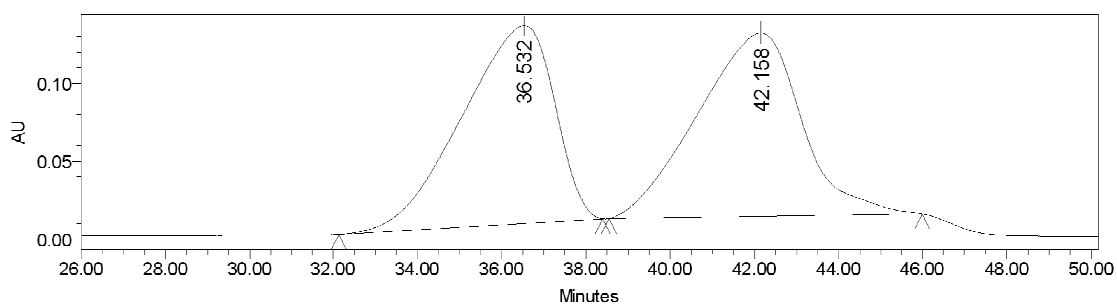
Chiralpack IA, 1 mL/min, hexano:isopropanol 90:10, $\lambda = 210$ nm



(±)*anti*-17Ba

Processed Channel Descr.: PDA 210.0 nm

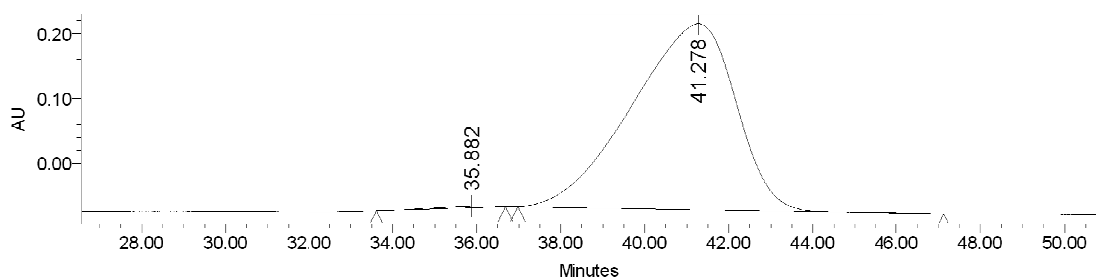
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210.0 nm	36.532	19367203	48.92	127231
2	PDA 210.0 nm	42.158	20222513	51.08	117730



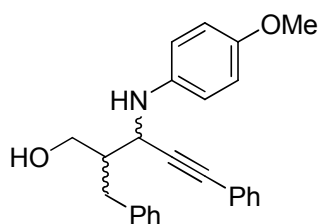
17Ba

Processed Channel Descr.: PDA 210.0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210.0 nm	35.882	239364	0.48	2408
2	PDA 210.0 nm	41.278	49276136	99.52	286760



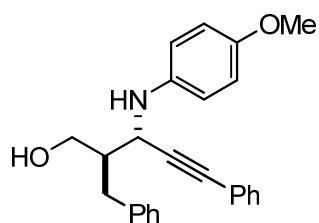
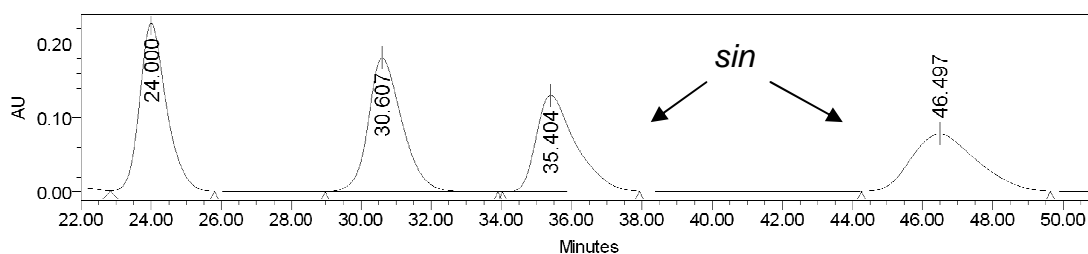
Chiralpack IA, 1 mL/min, hexano:isopropanol: etanol 95:2:3, $\lambda = 240$ nm



(±) *anti*-17Db

Processed Channel Descr.: PDA 240.0 nm

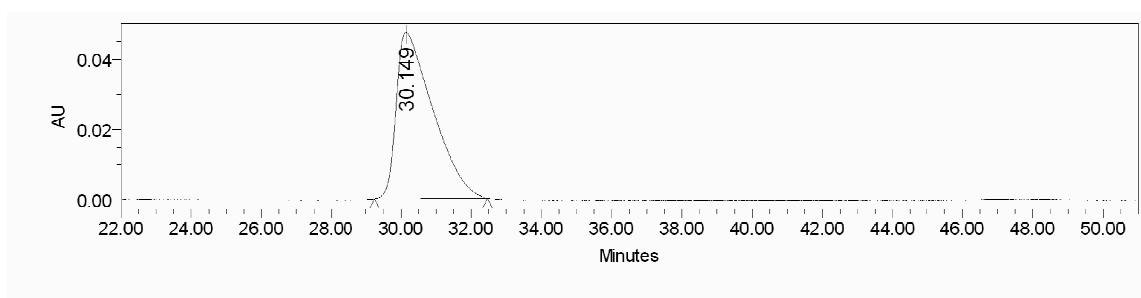
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240.0 nm	24.000	12016446	49.93	226628
2	PDA 240.0 nm	30.607	12050977	50.07	180711



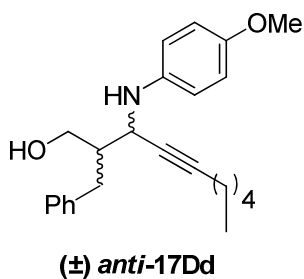
17Db

Processed Channel Descr.: PDA 240.0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240.0 nm	30.147	47368450	100.00	644134

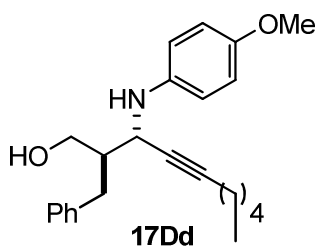
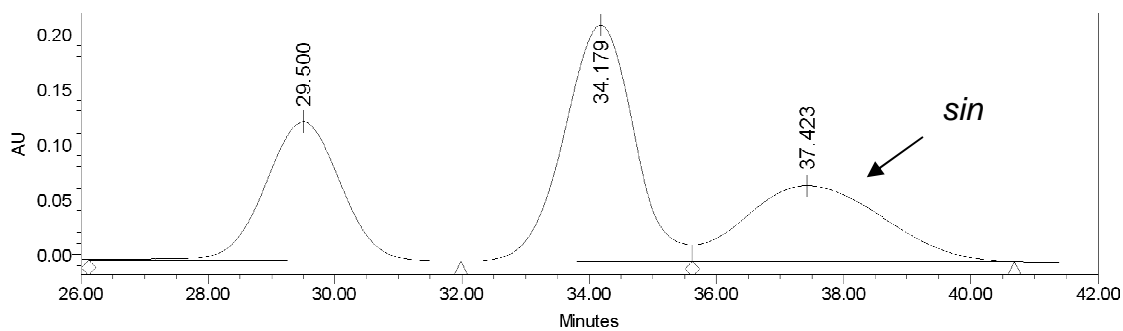


Chiralpack AS-H, 0.5 mL/min, hexano:isopropanol 95:5, $\lambda = 210$ nm



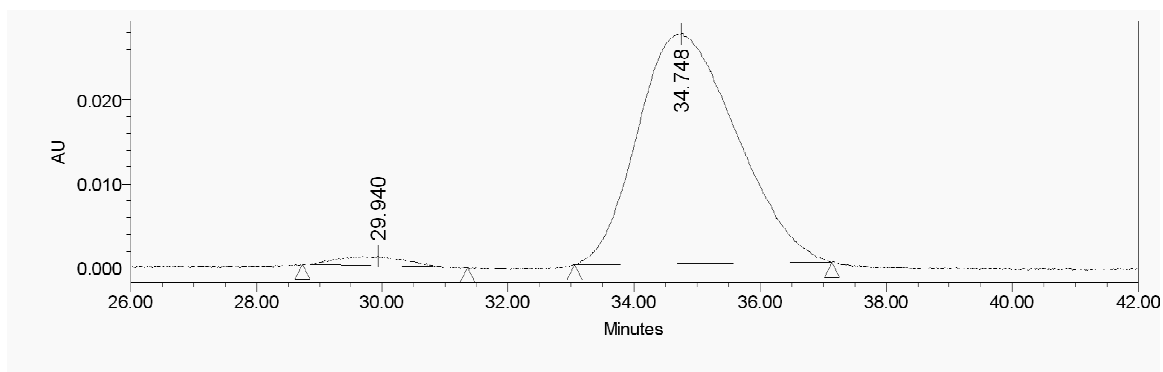
Processed Channel Descr.: PDA 210.0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210.0 nm	29.501	13566569	39.99	166606
2	PDA 210.0 nm	34.189	20358027	60.01	281229

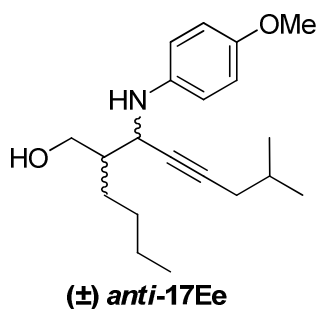


Processed Channel Descr.: PDA 210.0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210.0 nm	29.835	3415805	3.03	44630
2	PDA 210.0 nm	34.718	109475013	96.97	989146

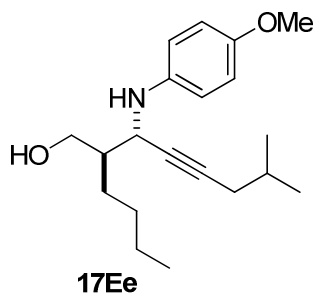
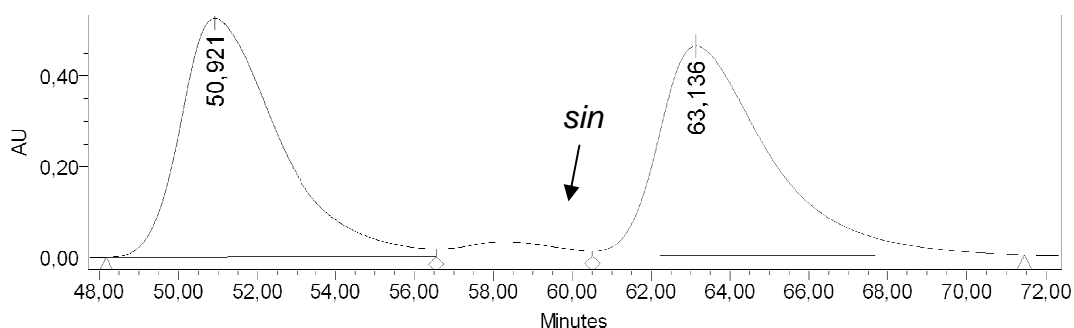


Chiralpack AD-H, 0.5 mL/min, hexano:isopropanol 98:2, $\lambda = 209.8$ nm



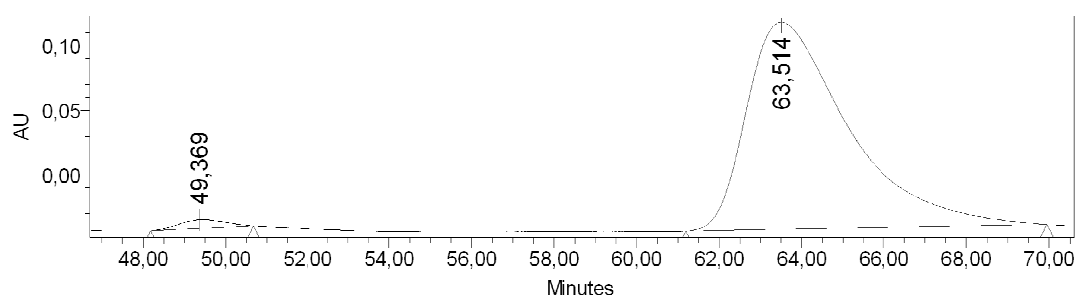
Processed Channel Descr.: PDA 209,8 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 209,8 nm	50,910	68352341	50,44	391994
2	PDA 209,8 nm	63,135	67162855	49,56	345106

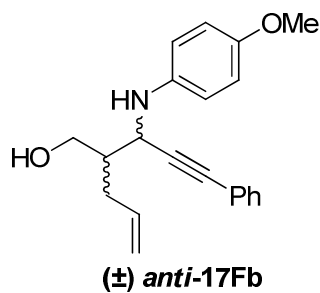


Processed Channel Descr.: PDA 209,8 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 209,8 nm	49,369	508154	1,82	6574
2	PDA 209,8 nm	63,514	27378542	98,18	159751

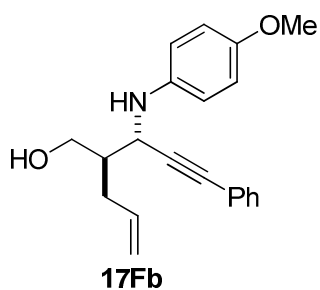
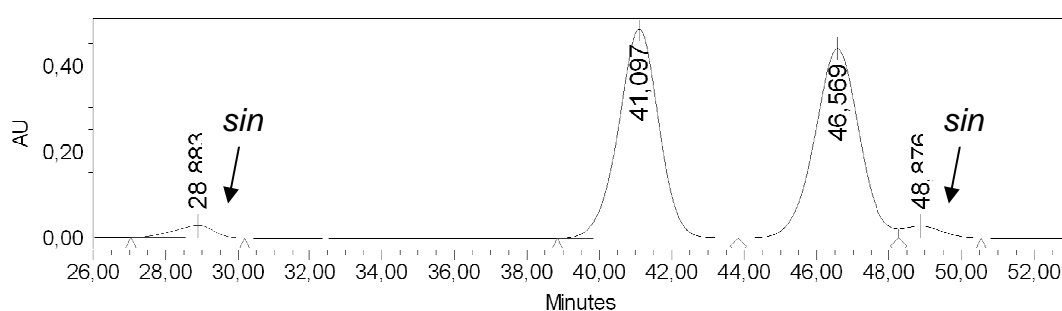


Chiralpack IC, 0.5 mL/min, hexano:isopropanol 95:5, $\lambda = 240$ nm



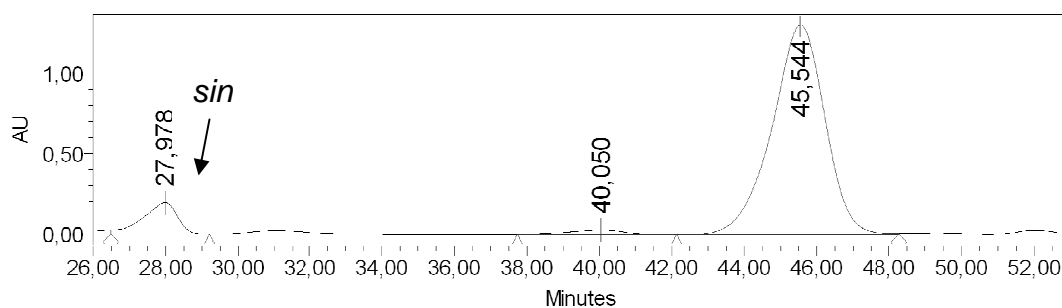
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	41,097	37671394	49,82	485614
2	PDA 240,0 nm	46,569	37944096	50,18	439737

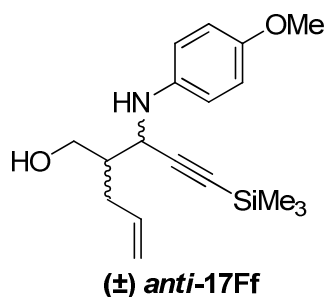


Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	40,075	1934851	1,44	23394
2	PDA 240,0 nm	45,544	132031307	98,56	1302067

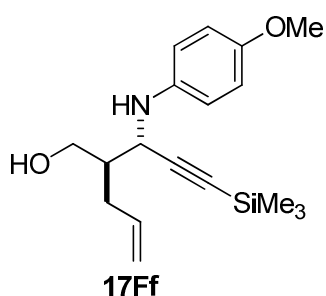
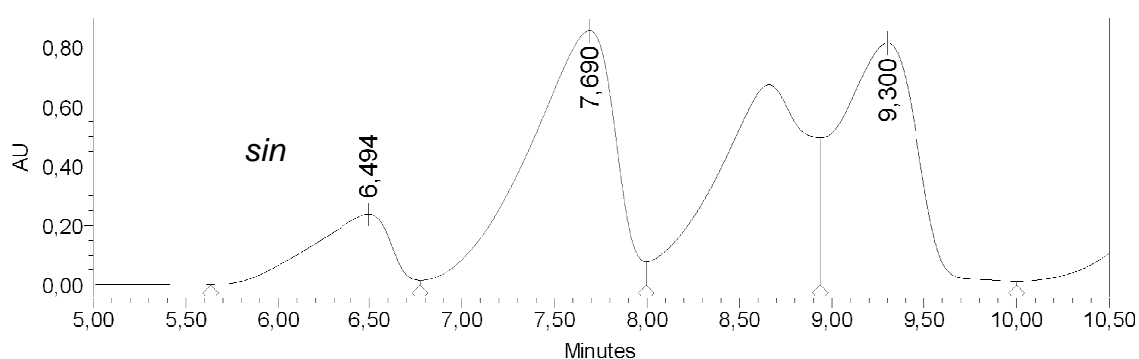


Chiralpack IB, 1 mL/min, hexano:isopropanol 95:5, $\lambda = 240$ nm



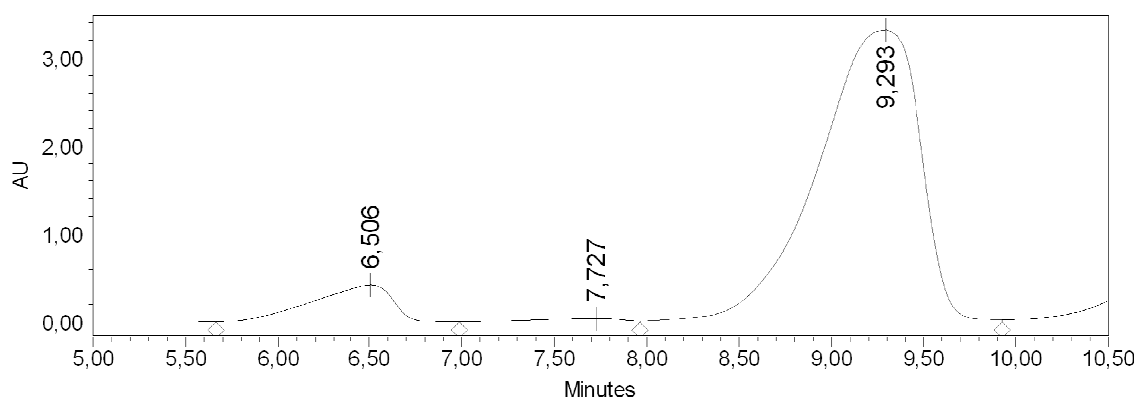
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	7,690	24781423	52,75	817126
2	PDA 240,0 nm	9,300	22194598	47,25	790755

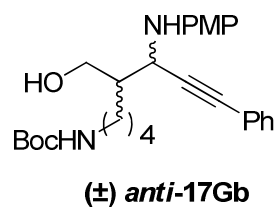


Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	7,727	1396365	1,08	39399
2	PDA 240,0 nm	9,293	128165067	98,92	3317621

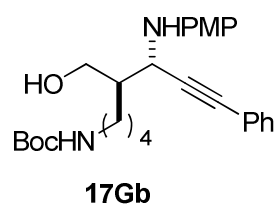
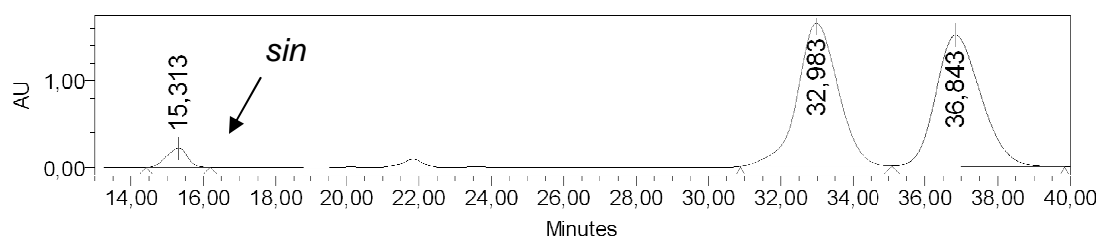


Chiralpack AS-H, 0.5 mL/min, hexano:isopropanol 80:20, $\lambda = 240$ nm



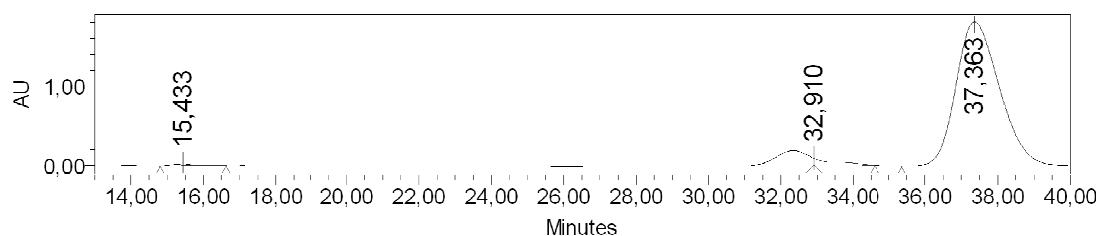
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	32,983	131896235	50,26	1656725
2	PDA 240,0 nm	36,843	130550831	49,74	1515543

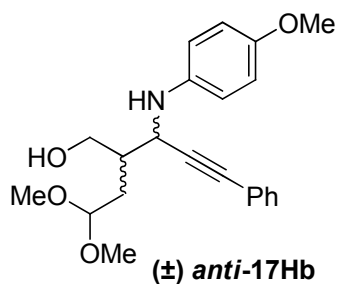


Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	33,093	3767041	2,44	71040
2	PDA 240,0 nm	37,363	150503466	97,56	1812537

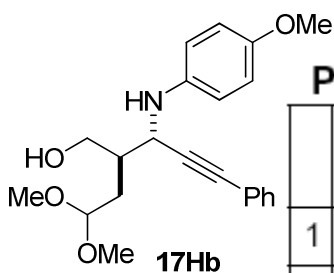
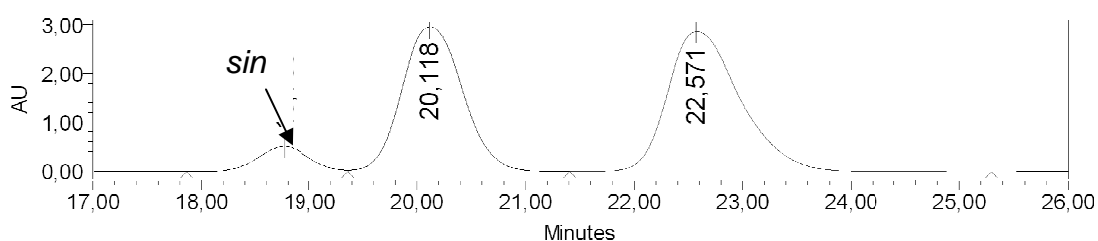


Chiralpack IC, 0.5 mL/min, hexano:isopropanol 80:20, $\lambda = 240$ nm



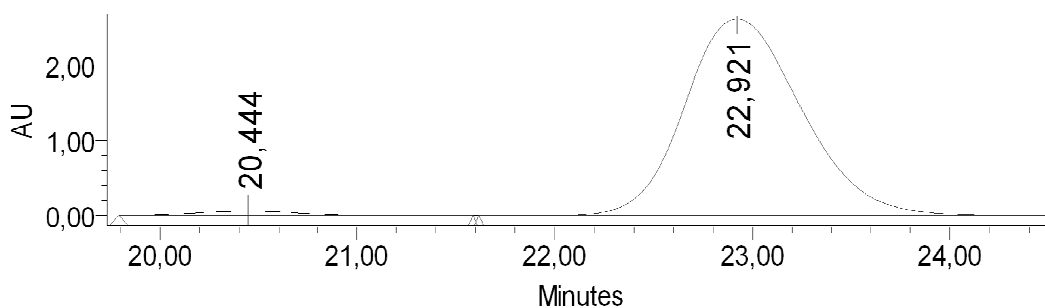
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	20,118	129271313	49,44	2952448
2	PDA 240,0 nm	22,571	132174867	50,56	2870488

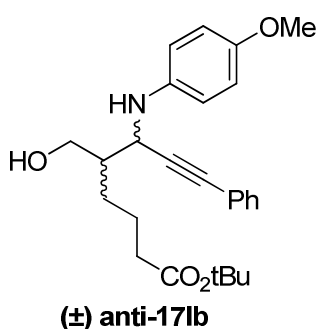


Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	20,444	2211029	2,01	59016
2	PDA 240,0 nm	22,921	107771049	97,99	2629068

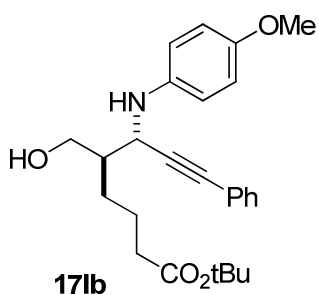
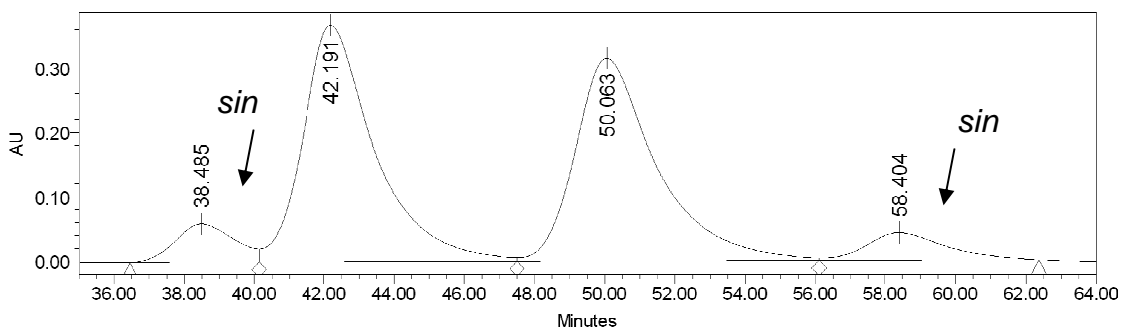


Chiralpack AD_H, 0.5 mL/min, hexano:isopropanol 95:5, $\lambda = 240$ nm



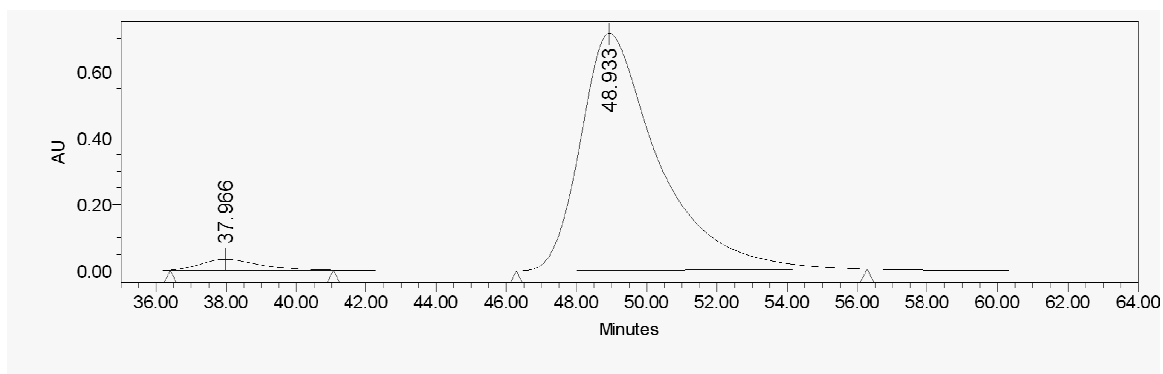
Processed Channel Descr.: PDA 240.0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240.0 nm	42.191	52933140	50.41	368712
2	PDA 240.0 nm	50.063	52070073	49.59	316892



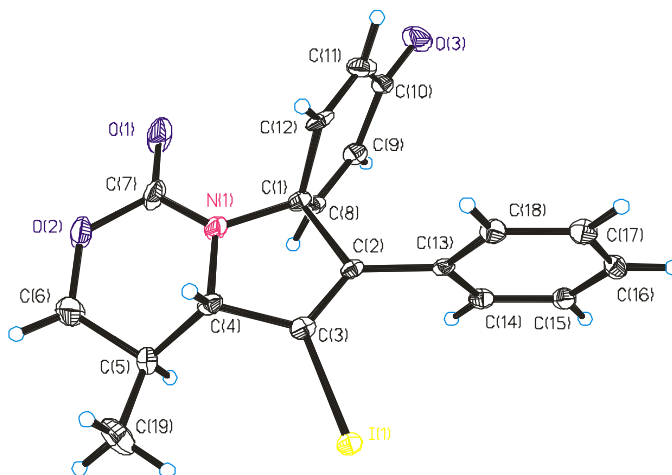
Processed Channel Descr.: PDA 240.0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240.0 nm	48.933	110149366	100.00	714116

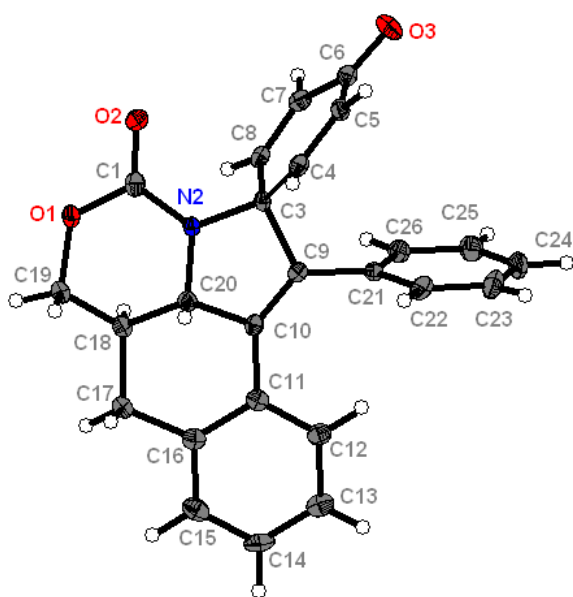


4.7.9. Diagrama ORTEP de los compuestos **27** y **29**

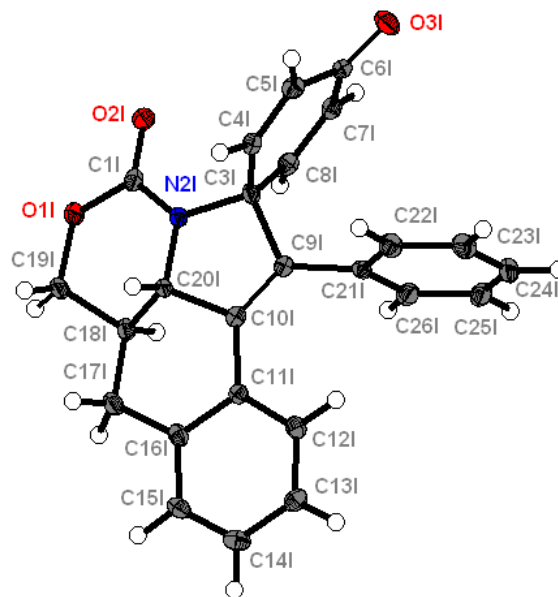
La configuración absoluta de **27** (*4S,5R*) se estableció inequívocamente mediante análisis de rayos X de un monocristal (parámetros de la estructura absoluta: 0.04(2); Flack, H. D. Acta Cryst. **1983** A39, 876).



En la unidad asimétrica de **29** se identificaron dos moléculas idénticas del compuesto cristalográficamente independientes. La configuración absoluta de los carbonos asimétricos del compuesto **29** (18*R*, 20*S*, 18*R* y 20*S*) se estableció inequívocamente mediante análisis de rayos X de un monocristal (parámetro de la estructura absoluta: 0.008(7), Flack, H. D. Acta Cryst. **1983** A39, 876).



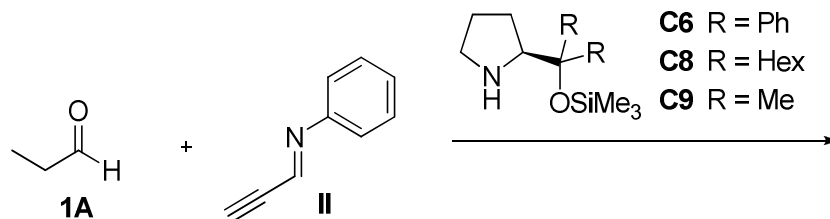
MOLÉCULA 1



MOLÉCULA 2

4.7.10. Cálculos computacionales

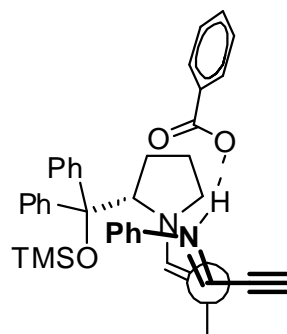
Coordenadas cartesianas de los puntos estacionarios de la reacción de Mannich entre el propionaldehído y la imina propargílica **II** catalizada por las pirrolidinas **C6** ó **C8** ó **C9** y ácido benzoico.

TS-Ph-*anti*

Center Atomic Coordinates (Angstroms)
 Number Type X Y Z

1	C	-6.3810	-0.7565	-1.6445
2	C	-5.0470	-2.0795	0.4185
3	C	-3.2190	-0.3345	0.4635
4	C	-5.1930	-0.2345	-1.1335
5	C	-4.5150	-0.8915	-0.0995
6	C	-6.2350	-2.6035	-0.0895
7	C	-6.9050	-1.9425	-1.1235
8	H	-4.5080	-2.5715	1.2215
9	H	-4.7680	0.6865	-1.5195
10	H	-6.9020	-0.2395	-2.4475
11	H	-6.6420	-3.5255	0.3185
12	H	-7.8320	-2.3505	-1.5205
13	O	-2.6590	-0.9685	1.3865
14	O	-2.7960	0.7485	-0.0765
15	C	3.4610	-0.6025	-2.7965
16	C	5.4140	-1.5215	-1.7495
17	C	5.9780	-1.7635	-3.0025
18	C	4.0190	-0.8485	-4.0525
19	C	4.1410	-0.9415	-1.6165
20	C	4.0400	-1.5855	0.8795
21	C	4.6800	-3.3675	2.9715
22	C	4.2020	-1.1255	2.1945
23	C	5.1440	3.1165	1.0715
24	C	4.5240	-2.0055	3.2285
25	C	4.4990	-3.8425	1.6725
26	C	1.3470	4.1195	-1.7185
27	C	1.5130	1.7665	-0.8475
28	C	0.7250	2.7675	-1.4365
29	C	0.0600	-0.1325	-1.5085
30	C	-0.0990	-1.4885	-0.8185
31	C	3.5980	-0.5835	-0.2165
32	C	7.0030	0.6955	0.6705
33	C	5.8030	2.1625	-1.7795
34	C	4.1770	-2.9605	0.6385
35	C	2.0240	-0.5515	-0.0685
36	C	1.3310	-1.8805	-0.4285
37	C	5.2810	-1.4305	-4.1635
38	H	2.4890	-0.1315	-2.7475

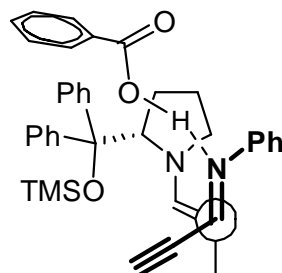
39	H	6.0270	1.3235	-2.4465
40	H	4.9370	2.6945	-2.1895
41	H	-0.7370	-1.3815	0.0635
42	H	7.8320	1.4065	0.7815
43	H	6.8060	0.2545	1.6535
44	H	-0.5690	-2.2235	-1.4795
45	H	-0.0140	2.4455	-2.1645
46	H	4.9330	-4.0535	3.7755
47	H	4.6050	-4.9015	1.4575
48	H	4.6470	-1.6225	4.2385
49	H	4.0590	-0.0725	2.4075
50	H	4.0360	-3.3535	-0.3625
51	H	1.8450	-2.3545	-1.2725
52	H	2.0770	4.3975	-0.9475
53	H	2.3920	2.0405	-0.2765
54	H	6.6570	2.8515	-1.8085
55	H	4.9090	2.8285	2.1025
56	H	4.2960	3.6975	0.6885
57	H	6.0140	3.7855	1.0995
58	H	3.4610	-0.5795	-4.9445
59	H	5.7150	-1.6215	-5.1405
60	H	1.3570	-2.5775	0.4105
61	H	-0.8230	0.4915	-1.3615
62	H	0.2590	-0.2285	-2.5855
63	H	0.5800	4.9015	-1.7585
64	H	5.9720	-1.7975	-0.8625
65	H	6.9640	-2.2165	-3.0665
66	H	1.8480	-0.3135	0.9875
67	H	1.8700	4.1335	-2.6835
68	H	7.3470	-0.1035	0.0055
69	N	1.2500	0.4645	-0.8505
70	O	4.0510	0.7305	0.1375
71	Si	5.4930	1.6065	-0.0035
72	C	-0.0620	1.8895	2.0545
73	C	-0.3740	0.7215	2.7815
74	C	1.8120	2.2895	3.5475
75	C	0.4030	0.3635	3.8785
76	C	1.4960	1.1435	4.2755
77	C	-0.6510	3.2365	0.1215
78	C	1.0480	2.6645	2.4405
79	H	2.6550	2.9105	3.8415
80	H	2.0890	0.8615	5.1405
81	H	1.3140	3.5725	1.9095
82	H	0.1480	-0.5365	4.4325
83	H	-1.2180	0.1075	2.4615
84	H	-1.6870	1.5465	0.6905
85	N	-0.8980	2.2265	0.9815
86	H	-0.0040	4.0305	0.4855
87	C	-1.7280	3.6945	-0.7075
88	C	-2.6000	4.1385	-1.4165
89	H	-3.4050	4.4985	-2.0165



TS-Ph-syn

Center Number	Atomic Type	Coordinates (Angstroms)		
		X	Y	Z
1	C	-0.2530	3.9620	1.1700

2	C	0.9300	3.5060	-1.3160
3	C	1.5290	1.1300	-0.6820
4	C	0.3100	2.7180	0.8810
5	C	0.9040	2.4800	-0.3640
6	C	0.3630	4.7480	-1.0330
7	C	-0.2300	4.9790	0.2110
8	H	1.4040	3.3030	-2.2710
9	H	0.3070	1.9130	1.6100
10	H	-0.7040	4.1430	2.1430
11	H	0.3860	5.5390	-1.7790
12	H	-0.6660	5.9500	0.4350
13	O	2.1260	0.9980	-1.7740
14	O	1.3750	0.2260	0.2140
15	C	-2.7800	-3.9590	-2.1880
16	C	-4.7410	-2.6010	-1.9480
17	C	-5.5250	-3.6310	-2.4690
18	C	-3.5590	-4.9920	-2.7150
19	C	-3.3500	-2.7390	-1.7980
20	C	-3.0460	-0.1980	-1.4810
21	C	-3.7420	2.4540	-2.1390
22	C	-2.8170	0.8510	-0.5810
23	C	-2.9210	-1.6810	3.0760
24	C	-3.1610	2.1640	-0.9040
25	C	-3.9600	1.4230	-3.0510
26	C	0.5900	-5.0250	1.7820
27	C	-0.0550	-3.2700	0.0970
28	C	0.8830	-4.1980	0.5530
29	C	0.7530	-3.0850	-2.2440
30	C	0.7360	-1.8340	-3.1250
31	C	-2.5400	-1.6150	-1.1160
32	C	-5.3550	-1.0790	1.3030
33	C	-4.2360	-3.9620	1.4690
34	C	-3.6070	0.1110	-2.7300
35	C	-1.0000	-1.5440	-1.4470
36	C	-0.6800	-1.2810	-2.9320
37	C	-4.9380	-4.8350	-2.8590
38	H	-1.7180	-4.1250	-2.0700
39	H	-4.7460	-4.2680	0.5510
40	H	-3.3410	-4.5860	1.5790
41	H	1.4620	-1.1000	-2.7600
42	H	-5.9380	-1.1640	2.2300
43	H	-5.1200	-0.0200	1.1540
44	H	0.9650	-2.0670	-4.1690
45	H	1.5470	-4.6590	-0.1760
46	H	-4.0080	3.4760	-2.3930
47	H	-4.3990	1.6340	-4.0230
48	H	-2.9470	2.9610	-0.1980
49	H	-2.3420	0.6430	0.3710
50	H	-3.7720	-0.6730	-3.4620
51	H	-1.3950	-1.8070	-3.5760
52	H	-0.0210	-4.4710	2.5020
53	H	-0.7740	-2.8670	0.8000
54	H	-4.8990	-4.1880	2.3140
55	H	-2.6880	-0.6110	3.1150
56	H	-1.9780	-2.2280	3.1870
57	H	-3.5520	-1.9190	3.9420
58	H	-3.0820	-5.9210	-3.0110
59	H	-5.5430	-5.6380	-3.2690
60	H	-0.7370	-0.2160	-3.1610
61	H	1.7510	-3.3370	-1.8870



62	H	0.3440 -3.9620 -2.7670
63	H	1.5120 -5.3270 2.2960
64	H	-5.2200 -1.6710 -1.6650
65	H	-6.5980 -3.4860 -2.5730
66	H	-0.6130 -0.7250 -0.8330
67	H	0.0540 -5.9500 1.5280
68	H	-6.0040 -1.4000 0.4820
69	N	-0.1340 -2.7280 -1.1160
70	O	-2.6070 -1.7940 0.3080
71	Si	-3.7920 -2.1270 1.4640
72	C	3.8410 -2.3330 -0.5580
73	C	4.1940 -1.4150 -1.5650
74	C	5.4660 -3.9010 -1.4410
75	C	5.1820 -1.7500 -2.4880
76	C	5.8260 -2.9890 -2.4330
77	C	2.3680 -2.7120 1.3370
78	C	4.4810 -3.5850 -0.5080
79	C	1.6330 -2.1070 2.4040
80	C	1.0450 -1.6420 3.3520
81	H	5.9570 -4.8700 -1.3860
82	H	6.5980 -3.2410 -3.1560
83	H	4.2300 -4.3160 0.2550
84	H	5.4440 -1.0310 -3.2590
85	H	3.6710 -0.4600 -1.6270
86	H	2.3290 -0.9980 0.1980
87	H	2.9520 -3.5810 1.6220
88	H	0.5310 -1.1880 4.1690
89	N	2.8530 -1.9350 0.3610

TS-Hex-anti

Center Atomic Coordinates (Angstroms)
 Number Type X Y Z

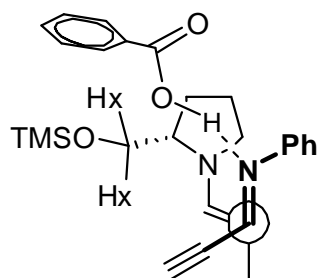
1	C	0.4945 3.7455 2.2465
2	C	0.6485 4.3415 0.9945
3	C	1.5195 3.7625 0.0665
4	C	2.2365 2.6105 0.3755
5	C	1.2035 2.5895 2.5765
6	C	2.0915 2.0165 1.6465
7	C	2.7215 0.1255 3.0335
8	H	1.0725 2.1635 3.5655
9	H	-0.1775 4.1815 2.9805
10	H	2.8925 2.1405 -0.3585
11	H	1.6465 4.2125 -0.9155
12	H	0.0975 5.2445 0.7455
13	H	3.4705 0.4635 1.1355
14	N	2.8605 0.8765 1.9215
15	C	0.5645 -1.1945 4.4305
16	C	0.2965 -0.7165 1.9695
17	C	1.0695 -1.2605 3.0065
18	C	1.4355 -1.9635 0.1655
19	C	1.2345 -1.9575 -1.3525
20	C	-3.1415 1.7755 2.7905
21	C	-1.9155 1.9695 -1.6505
22	C	-2.7005 2.7835 -2.6895
23	C	-2.3005 4.2635 -2.7345

84	H	-3.9985	2.1295	3.3765
85	N	0.4605	-0.9705	0.6775
86	O	-2.2535	0.0535	0.7465
87	Si	-3.6535	0.4175	1.5855
88	C	5.2935	-1.0625	-1.9105
89	C	6.9675	-2.6855	-3.4695
90	C	5.3885	-0.8625	-3.2935
91	C	6.8805	-2.8895	-2.0905
92	C	6.2205	-1.6695	-4.0705
93	C	4.3805	-0.1775	-1.0775
94	C	6.0475	-2.0825	-1.3155
95	H	4.8015	-0.0635	-3.7345
96	H	5.9655	-2.2195	-0.2425
97	H	7.4635	-3.6785	-1.6195
98	H	6.2885	-1.5055	-5.1435
99	H	7.6175	-3.3145	-4.0735
100	O	4.3345	-0.4495	0.1735
101	O	3.7385	0.7225	-1.6665
102	H	2.2865	0.6205	3.8965
103	C	3.7575	-0.8115	3.3515
104	C	4.6085	-1.6035	3.6815
105	H	5.3895	-2.2845	3.9365

TS-Hex-sin

Center Atomic Coordinates (Angstroms)
Number Type X Y Z

1	C	6.6385	-4.5930	-0.1260
2	C	6.9665	-3.8980	-1.2900
3	C	6.4135	-2.6320	-1.5090
4	C	5.5485	-2.0580	-0.5810
5	C	5.7725	-4.0360	0.8150
6	C	5.2265	-2.7580	0.5960
7	C	3.9565	-2.6460	2.6740
8	H	5.5405	-4.6020	1.7120
9	H	7.0575	-5.5790	0.0580
10	H	5.1075	-1.0740	-0.7530
11	H	6.6595	-2.0790	-2.4110
12	H	7.6435	-4.3370	-2.0180
13	H	3.8665	-1.2140	1.2100
14	N	4.3645	-2.1230	1.5070
15	C	1.9185	-4.4480	3.8350
16	C	1.4825	-3.2240	1.6670
17	C	2.2855	-4.0910	2.4140
18	C	2.1345	-4.0300	-0.5760
19	C	2.1125	-3.3250	-1.9450
20	C	-1.2465	-5.5410	-3.1270
21	C	-1.0575	-2.7170	-4.3560
22	C	-1.4555	-2.5430	0.7660
23	C	-2.9845	-2.6630	0.7470
24	C	-3.5475	-3.1340	2.0960
25	C	-5.0765	-3.2620	2.1090
26	C	-5.6385	-3.7460	3.4520
27	C	-2.0035	1.5530	-1.0820
28	C	-7.1655	-3.8710	3.4570
29	C	-1.3695	-0.9130	-1.2070
30	C	-1.3665	0.3630	-0.3490

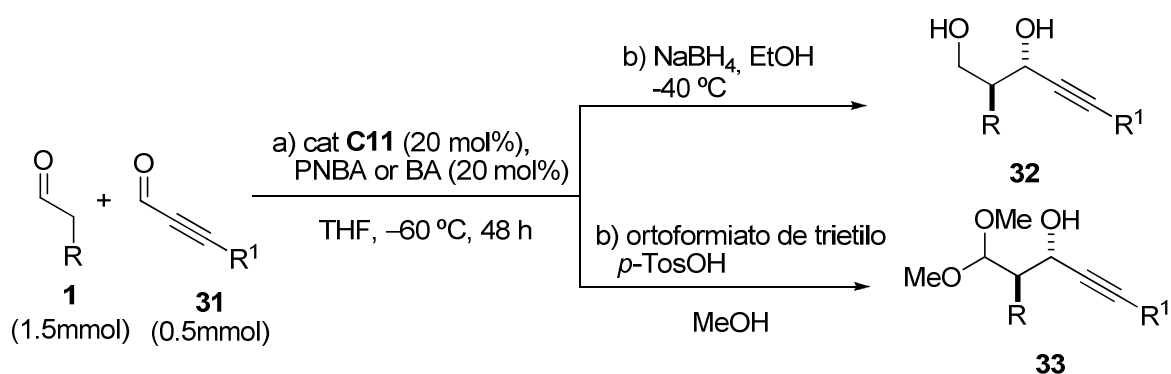


31	C	-2.0545 2.8280 -0.2310
32	C	-2.6615 4.0300 -0.9640
33	C	-2.6955 5.2990 -0.1060
34	C	0.7735 -1.9860 -0.3650
35	C	-3.5775 -3.5700 -2.8330
36	C	1.6105 -1.8940 -1.6580
37	C	-0.7675 -2.1950 -0.5770
38	H	-1.4815 -3.1160 -5.2860
39	H	-1.5885 -6.1450 -2.2790
40	H	-0.1645 -5.6850 -3.2230
41	H	-1.7165 -5.9440 -4.0340
42	H	0.9275 -1.0940 0.2460
43	H	-1.1715 -1.7930 1.5160
44	H	-1.0455 -3.5020 1.1040
45	H	2.8085 -4.6870 4.4320
46	H	-3.4435 -1.6990 0.4890
47	H	-3.2855 -3.3700 -0.0340
48	H	1.2665 -5.3320 3.8660
49	H	-3.2355 -2.4360 2.8870
50	H	-3.1005 -4.1050 2.3550
51	H	1.3965 -3.6280 4.3350
52	H	-5.5255 -2.2890 1.8580
53	H	-5.3905 -3.9550 1.3140
54	H	0.9025 -2.4800 2.2060
55	H	2.8315 -4.8580 1.8690
56	H	-5.1905 -4.7180 3.7020
57	H	3.1565 -4.2030 -0.2290
58	H	-7.6435 -2.9070 3.2410
59	H	-7.5365 -4.2150 4.4300
60	H	-7.5075 -4.5860 2.6990
61	H	1.6065 -4.9900 -0.5850
62	H	-2.4065 -1.1430 -1.4820
63	H	-0.8475 -0.7030 -2.1470
64	H	3.1095 -3.3140 -2.3930
65	H	-1.9155 0.1890 0.5860
66	H	-0.3435 0.6350 -0.0600
67	H	-5.3255 -3.0530 4.2460
68	H	-3.0225 1.2840 -1.4010
69	H	-1.4385 1.7550 -2.0040
70	H	1.4415 -3.8510 -2.6260
71	H	-2.6365 2.6300 0.6820
72	H	-1.0395 3.0820 0.1030
73	H	2.4505 -1.2170 -1.4810
74	H	-3.6805 3.7820 -1.2950
75	H	-2.0825 4.2250 -1.8780
76	H	1.0385 -1.4930 -2.4970
77	H	-3.2965 5.1490 0.7990
78	H	-3.1255 6.1450 -0.6550
79	H	-1.6845 5.5840 0.2110
80	H	-4.0195 -4.2260 -2.0740
81	H	-3.9925 -3.8680 -3.8050
82	H	-3.9195 -2.5490 -2.6330
83	H	0.0335 -2.7630 -4.4480
84	H	-1.3445 -1.6610 -4.2950
85	N	1.4475 -3.1060 0.3460
86	O	-0.9395 -3.3270 -1.4430
87	Si	-1.6925 -3.7250 -2.8870
88	C	3.2005 0.8760 0.1640
89	C	2.6585 2.2850 0.3490
90	C	1.7005 4.9010 0.6820

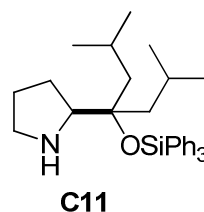
91	C	2.8765	3.2510	-0.6400
92	C	1.9575	2.6410	1.5080
93	C	1.4815	3.9420	1.6760
94	C	2.3985	4.5510	-0.4780
95	H	3.4315	2.9580	-1.5260
96	H	1.8045	1.8810	2.2680
97	H	0.9445	4.2130	2.5820
98	H	2.5725	5.2950	-1.2520
99	H	1.3355	5.9170	0.8140
100	O	2.8905	0.0320	1.0790
101	O	3.8885	0.6420	-0.8530
102	H	4.5305	-3.4790	3.0710
103	C	3.4055	-1.7680	3.6590
104	C	2.9665	-1.0620	4.5360
105	H	2.5955	-0.3990	5.2860

4.8. Reacción aldólica de aldehídos enolizables con aldehídos propargílicos

4.8.1. Procedimiento general



- | | |
|---|---|
| A R: CH ₃ | a R ¹ : Ph |
| C R: ⁱ Pr | b R ¹ : (CH ₂) ₄ CH ₃ |
| D R: CH ₂ Ph | c R ¹ : <i>c</i> -C ₆ H ₁₁ |
| F R: CH ₂ CH=CH ₂ | d R ¹ : <i>m</i> -ClC ₆ H ₄ |
| G R: (CH ₂) ₄ NHBoc | e R ¹ : <i>p</i> -OMeC ₆ H ₄ |
| I R: CHCO ₂ ^t Bu | |



A una disolución del catalizador (0.1 mmol, 20 mol%) en THF (2mL) a -60°C se añadieron consecutivamente el aldehído (1.5 mmol, 3 equiv.), el ácido de Brønsted (0.1 mmol, 20 mol%) y finalmente el aldehído propargílico (0.5 mmol, 1equiv.). La mezcla resultante se agitó a -60 °C durante 20h. Los aductos

resultantes se aislaron bien en forma de alcohol, bien en forma de acetal siguiendo los procedimientos que se describen a continuación.

Para aislar el producto en forma de alcohol se siguió el siguiente procedimiento:

Se adicionó sobre la mezcla de reacción una suspensión de NaBH_4 (4.5 mmol, 8 equiv.) en EtOH (1 mL) gota a gota a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ y seguidamente se permitió que la mezcla de reacción alcanzara $-40\text{ }^\circ\text{C}$. La reducción se monitorizó mediante análisis de ^1H -RMN de una alícuota hasta completar la reacción (30-60min). Seguidamente se adicionó una disolución saturada de NaCl (4 mL) y se extrajo la mezcla con DCM (3 x 6ml). Las fases orgánicas resultantes se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna *flash* (eluyendo con hexano/acetato de etilo) y se obtuvo así el aducto deseado. La diastereoselectividad del proceso se determinó mediante análisis de ^1H -RMN de una alícuota antes de la reducción del aldehído intermedio. Esta relación se mantiene inalterada tras la reducción del aducto a dicha temperatura.²⁴³

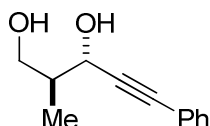
Para aislar el producto en forma de acetal se siguió el siguiente procedimiento:

A la mezcla anterior, resultante de la reacción aldólica, se le añadieron a la misma temperatura 4.5 mL de MeOH, ortoformiato de trimetilo ($\text{CH}(\text{OMe})_3$, 0.16 mL, 1.5 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico ($p\text{TolSO}_3\text{H}\cdot\text{H}_2\text{O}$, 20.0 mg, 0.1 mmol, 20 mol%) y posteriormente se permitió que la mezcla alcanzara temperatura ambiente. Transcurridas 2 h la reacción se detuvo por adición de agua (3 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x5mL). Las fases orgánicas resultantes se combinaron, se lavaron con una disolución saturada de NaCl (1x4mL), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía de columna *flash* (eluyendo con hexano/acetato de etilo) y se obtuvo así el aducto deseado. La diastereoselectividad del proceso se determinó mediante análisis

²⁴³ Se observó una epimerización parcial cuando la reducción se llevó a cabo a temperaturas más altas.

de ^1H -RMN de una alícuota antes de la formación del acetal. Esta relación diastereomérica se mantiene inalterada tras la formación del acetal a dicha temperatura.²⁴⁴

(2S,3S)-2-Metil-5-fenilpent-4-ino-1,3-diol (32Aa)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de propanal **1A** (0.11 mL, 1.5 mmol) y fenilpropionaldehído **31a** (61 μL , 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 1/5. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (hexano:AcOEt, 80:20) y se obtuvo así el producto deseado en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 73% (69 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +4.09$ ($c = 0.25$, 94% ee, DCM).

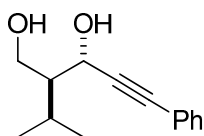
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.54 – 7.28 (m, 5H), 4.67 (d, $J=6.8$, 1H), 3.94 (dd, $J=10.9$, 4.0, 1H), 3.76 (dd, $J=10.9$, 7.0, 1H), 2.20 – 2.07 (m, 1H), 1.14 (d, $J=7.0$, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 131.7, 128.4, 122.5, 88.0, 86.2, 66.9, 65.8, 40.4, 12.3.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$, 191.0994; encontrada, 191.0986.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó mediante análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol 90/10, flujo=1 mL/min. tiempos de retención: 13.7 min (minoritario), y 15.6 min (mayoritario)).

²⁴⁴ Procedimiento adaptado de, T. Kano, Y. Yamaguchi, Y. Tanaka, K. Maruoka, *Angew. Chemie Intern. Ed.* **2007**, *46*, 1738.

(2S,3S)-2-Isopropil-5-fenilpent-4-ino-1,3-diol (32Ca)

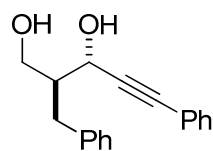
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de isovaleraldehído **1C** (0.16 mL, 1.5 mmol) y fenilpropargil aldehído **31a** (0.61 mL, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 1/7.9. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (hexano/AcOEt, 90/10) y se obtuvo así el producto deseado en forma de sólido blanco. P.f: 105-107 °C. Rendimiento: 77%, (84 mg). $[\alpha]_D^{24} = -3.0$ ($c=0.80$, 94% ee, DCM).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.52 – 7.25 (m, 5H), 4.92 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 11.1, 2.1$ Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 11.1, 5.7$ Hz, 1H), 3.63 (bs, 1H), 2.90 (bs, 1H), 2.33 – 2.14 (m, 1H), 1.65 – 1.55 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 132.1, 128.8, 128.7, 123.0, 90.2, 86.2, 66.1, 62.7, 52.0, 26.2, 21.6, 19.7.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_2$, 219.1340; encontrada, 219.1232.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó mediante análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AY-H, hexano/isopropanol 90/10, flujo=1 mL/min; tiempos de retención: 8.48 min (mayoritario), y 9.73 min (minoritario)).

(2S,3S)-2-Bencil-5-fenilpent-4-ino-1,3-diol (32Da)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del hidrocinaldehído **1D** (0.2 mL, 1.5 mmol) y fenilpropinal **31a** (61 μL , 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 1/8.6. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (hexano:AcOEt 80:20) y se obtuvo así el producto deseado en forma de sólido blanco. P.f: 82-85 °C. Rendimiento 84%, (112 mg). $[\alpha]_D^{25} = -4.3$ ($c=1$, 94% ee, DCM).

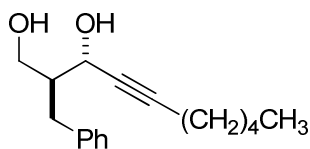
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.60 – 7.11 (m, 10H), 4.76 (d, $J=4.2$, 1H), 4.15 (dd, $J=11.0$, 3.1, 1H), 3.78 (dd, $J=11.0$, 5.3, 1H), 3.10 (dd, $J=13.8$, 6.4, 1H), 2.84 (dd, $J=13.8$, 8.7, 1H), 2.25 – 2.13 (m, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 140.1, 132.1, 129.6, 128.9, 128.7, 126.7, 122.9, 89.5, 86.7, 65.9, 63.7, 48.3, 34.5.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_2$, 267.1340; encontrada, 267.1319.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó mediante análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AS-H, hexano/isopropanol 90/10, flujo=1 mL/min. tiempos de retención: 14.1 min (mayoritario), y 17.2 min (minoritario)).

(2S,3S)-2-Bencildec-4-ino-1,3-diol (32Db)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del hidrocinaamaldehído

1D (0.2 mL, 1.5 mmol) y 2-octinal **31b** (71 μL , 0.5 mmol).

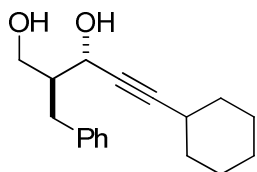
El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 1/9.8. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (hexano:AcOEt 80:20) y se obtuvo así el producto deseado en forma de aceite incoloro. Rendimiento: 83%, (107 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -4.18$ ($c=0.1$, 93% ee, DCM).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.37 (s, 5H), 4.52 (d, $J=9.1$, 1H), 4.05 (d, $J=3.2$, 1H), 3.70 (dd, $J=11.1$, 5.6, 1H), 3.01 (dd, $J=13.7$, 6.2, 1H), 2.83 – 2.65 (m, 1H), 2.29 (dtd, $J=9.1$, 7.0, 2.0, 4H), 2.06 (dtd, $J=14.6$, 5.7, 3.2, 1H), 1.68 – 1.50 (m, 1H), 1.45 – 1.28 (m, 2H), 0.99 – 0.89 (m, 3H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 140.3, 129.6, 128.8, 126.6, 77.8, 77.4, 77.0, 65.8, 63.7, 48.5, 34.5, 31.5, 30.7, 28.7, 22.6, 19.1, 14.3.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2$, 261.1810; encontrada, 261.1798.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó mediante análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol 95/5, flujo=1 mL/min. tiempos de retención: 35.5 min (minoritario), y 47.1 min (mayoritario)).

(2S,3S)-2-Bencil-5-ciclohexilpent-4-ino-1,3-diol (32Dc)

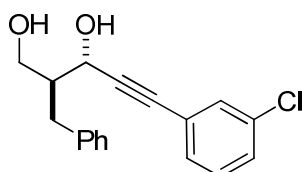
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del hidrocinaldehído **1D** (0.2 mL, 1.5 mmol) y 3-ciclohexilpropinal **31c** (68 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 1/5.9). El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (hexano/AcOEt, 90/10) y se obtuvo así el producto deseado en forma de aceite incoloro. Rendimiento: 73%, (100 mg). $[\alpha]_D^{24} = -4.6$ ($c=0.85$, 93% ee, DCM).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.49 – 7.12 (m, 5H), 4.53 (td, $J=5.0, 1.5$, 1H), 4.10 – 3.97 (m, 1H), 3.70 (dt, $J=10.8, 5.3$, 1H), 3.01 (dd, $J=13.7, 6.2$, 1H), 2.74 (dd, $J=13.7, 8.8$, 1H), 2.60 (d, $J=5.2$, 1H), 2.47 (ddd, $J=7.3, 5.3, 2.7$, 1H), 2.30 (d, $J=5.1$, 1H), 2.06 (ddd, $J=11.7, 5.8, 2.8$, 1H), 1.89 – 1.25 (m, 10H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 139.9, 129.2, 128.5, 126.2, 91.3, 80.1, 65.3, 63.2, 48.2, 34.1, 32.6, 29.0, 25.8, 24.8.

Masa exacta calculada $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2$, 273.1810; encontrada, 273.1814.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó mediante análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol 90/10, flujo=1 mL/min. tiempos de retención: 18.9 min (minoritario), y 24.3 min (mayoritario)).

(2S,3S)-2-Bencil-5-(4-clorofenil)pent-4-ino-1,3-diol (32Dd)

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de hidrocinaldehído **1D** (0.2 mL, 1.5 mmol) y 3-(*m*-chlorofenil)propinal **31d** (72 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 1/7.2. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (hexano/ AcOEt, 90/10) y se obtuvo así el producto deseado en forma de aceite incoloro. Rendimiento: 74%, (111 mg). $[\alpha]_D^{24} = -5.7$ ($c=0.82$, 91% ee, DCM).

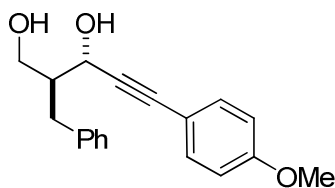
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.36 – 7.20 (m, 9H), 4.75 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 1H), 3.78 (dd, $J = 11.0, 5.3$ Hz, 1H), 3.08 (dd, $J = 13.8, 6.5$ Hz, 1H), 2.84 (dd, $J = 14.0, 8.5$ Hz, 1H), 2.23 – 2.13 (m, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 139.6, 134.1, 131.5, 129.8, 129.5, 129.1, 128.7, 128.5, 126.3, 124.2, 90.4, 84.7, 65.3, 63.2, 47.7, 34.1.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClO}_2$, 302.0888; encontrada, 302.0898.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó mediante análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AS-H, hexano/isopropanol, 90/10, flujo=1 mL/min; tiempos de retención: 11.7 min (mayoritario), y 14.0 min (minoritario)).

(2S,3S)-2-Bencil-5-(4-metoxifenil) pent-4-ino-1,3-diol (32De)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de hidrocinaamaldehído **1D** (0.2 mL, 1.5 mmol) y 3-(4-metoxifenil) propinal **31e** (80 mg, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 1/10.2. El

diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (hexano/ AcOEt , 90/10) y se obtuvo así el producto deseado en forma de sólido blanco. P.f: 120-123 °C. Rendimiento: 55%, (81 mg). $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -3.2$ ($c=0.80$, 92% ee, DCM).

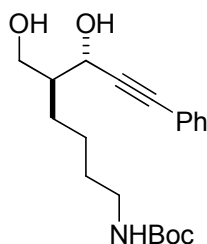
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.48 – 7.20 (m, 7H), 6.95 – 6.82 (m, 2H), 4.75 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 – 3.72 (m, 1H), 3.08 (dd, $J = 13.8, 6.4$ Hz, 1H), 2.83 (dd, $J = 13.7, 8.7$ Hz, 2H), 2.23 – 2.15 (m, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 139.8, 133.2, 129.2, 128.5, 126.2, 114.5, 114.0, 87.7, 86.3, 65.6, 63.3, 55.3, 48.0, 34.1.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_2$, 297.1446; encontrada, 297.1429.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó mediante análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AS-H, hexano/isopropanol, 90/10; flujo=1 mL/min; tiempos de retención: 28.0 min (mayoritario), y 31.1 min (minoritario)).

(5*S*,6*S*)-6-Hidroxi-5-(hidroximetil)-8-feniloct-7-inoilcarbamato de *terc*-butilo (32Ga)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del aldehído **1G** (323 mg, 1.5 mmol) y fenilpropinal **31a** (0.61 mL, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 1/8.3. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (hexano/AcOEt, 80/20) y se obtuvo así el producto deseado en forma de aceite incoloro. Rendimiento: 84%, (145 mg). $[\alpha]_D^{22} = -4.18$ ($c = 0.1$, 93% ee, DCM).

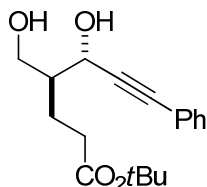
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.53 – 7.43 (m, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 3H), 4.74 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.64 – 4.51 (bs, 1H), 4.17 (dd, $J = 11.3, 2.9$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 11.2, 5.2$ Hz, 1H), 3.31 – 3.07 (m, 3H), 1.87 – 1.78 (m, 1H), 1.68 – 1.54 (m, 6H), 1.48 (s, 9H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 156.4, 131.7, 128.4, 128.3, 122.6, 89.4, 85.8, 79.3, 66.3, 63.3, 45.9, 39.7, 30.4, 28.4, 26.9, 23.9.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_4$, 348.2130; encontrada, 348.2115.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó mediante análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol, 85/15; flujo=1 mL/min; tiempos de retención: 16.6 min (minoritario), y 25.7 min (mayoritario)).

(4*S*,5*S*)-7-Fenil- 5-hidroxi-4-(hidroximetil)hept-6-inoato de *terc*-butilo (32Ia).



El producto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de 5-oxopentanoato de *terc*-butilo **1I** (258 mg, 1.5 mmol) y fenilpropinal **31a** (0.61 mL, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 1/5.4. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (hexano/AcOEt, 80/20) y se obtuvo así el producto deseado en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 73% ,(111 mg). $[\alpha]_D^{24} = -6.3$ ($c = 0.95$, 92% ee, DCM).

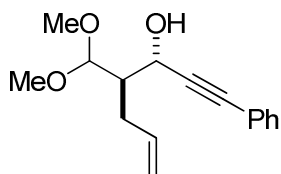
^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 3H), 4.75 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 11.4, 3.0$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 11.0, 4.3$ Hz, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 3H), 1.98 – 1.83 (m, 3H), 1.49 (s, 9H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 173.5, 131.7, 128.5, 128.3, 122.5, 89.0, 86.0, 80.8, 65.8, 62.9, 45.7, 33.2, 28.1, 22.6.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_4$, 291.1552; encontrada, 291.1560.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó mediante análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AY-H, hexano/isopropanol, 90/10; flujo=1 mL/min; tiempos de retención: 18.9 min (minoritario), y 24.3 min (mayoritario)).

(3S, 4R)-4-(Dimetoximetil)-1-fenilhept-6-en-1-in-3-ol (33Fa)



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del 4-pentenal **1F** (0.15 mL, 1.5 mmol) y fenilpropinal **31a** (0.61 mL, 0.5 mmol). El producto se obtuvo con una relación diastereomérica *sin/anti* de 1/7.8. El diastereómero mayoritario se purificó por cromatografía de columna *flash* (hexano/AcOEt, 90/10) y se obtuvo así el producto deseado en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 84%, (109 mg). $[\alpha]_D^{24} = -8.2$ ($c=1.05$, 94% ee, DCM).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.51 – 7.31 (m, 5H), 5.94 (ddt, $J = 17.2, 10.1, 7.2$ Hz, 1H), 5.27 – 5.07 (m, 2H), 4.80 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.55 – 2.37 (m, 2H), 2.20 (ddd, $J = 10.7, 7.4, 5.7$ Hz, 1H).

^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 136.5, 131.6, 128.3, 128.2, 122.4, 117.0, 106.7, 88.9, 85.7, 63.0, 55.9, 54.8, 46.3, 30.3.

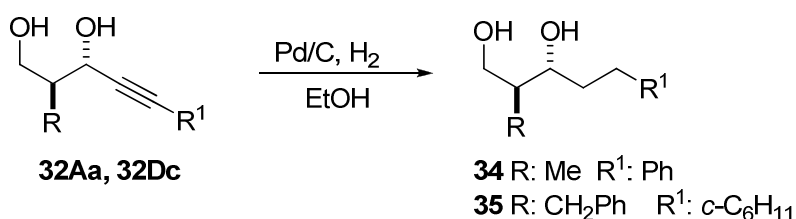
Masa exacta calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_3$, 261.1446; encontrada, 261.1440.

La pureza enantiomérica del diastereómero mayoritario se determinó mediante análisis de HPLC (Daicel Chiralpak IC, hexano/isopropanol, 95/5; flujo=1 mL/min; tiempos de retención: 19.8 min (minoritario), y 22. min (mayoritario)).

4.8.2. Preparación de muestras racémicas

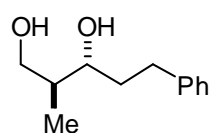
Las muestras racémicas se prepararon paralelamente a las enantioselectivas siguiendo el procedimiento general y utilizando el catalizador racémico **C8** a -20 ó 0 °C.

4.8.3. Hidrogenación total de los aductos **32Aa** y **32Dc**



Sobre una disolución de **32Aa** o **32Dc** en etanol (2 mL) se añadió 20 wt% Pd/C (60 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 16h a temperatura ambiente y bajo atmósfera de H₂. Seguidamente la mezcla se filtró sobre un lecho de celita (2 cm) y se concentró bajo presión reducida.

(2*S*,3*R*)-2-Metil-5-fenilpentano-1,3-diol (**34**)

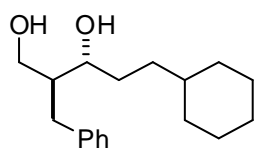


El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general partiendo de **32Aa**. El producto deseado se obtuvo en forma de aceite incoloro. Rendimiento: 83%, (0.41 mmol, 80.5 mg). $[\alpha]_D^{20} = +4.15$ ($c=0.25$, DCM)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ : 7.51 – 7.05 (m, 4H), 3.84 (dd, $J=10.8$, 3.8, 1H), 3.67 (dd, $J=10.8$, 7.1, 1H), 3.00 – 2.82 (m, 1H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.02 – 1.71 (m, 3H), 0.94 (d, $J=7.0$, 3H).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃), δ : 142.5, 128.8, 126.3, 77.0, 68.0, 40.4, 37.5, 32.1, 14.2.

Masa exacta calculada para C₁₂H₁₉O₂, 195.1342; encontrada, 195.1346.

(2S,3R)-2-Bencil-5-ciclohexilpentano-1,3-diol (35)

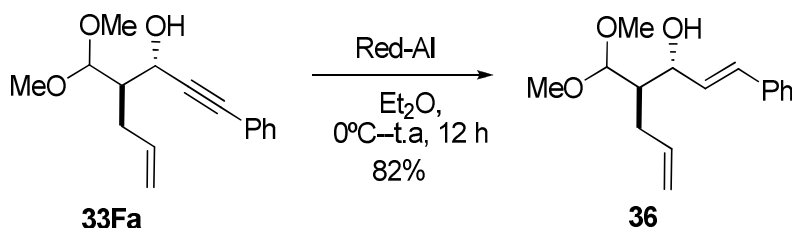
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de 32Dc. El producto deseado se obtuvo en forma de sólido incoloro.

Rendimiento: 83%, (0.41 mmol, 114 mg). $[\alpha]_D^{20} = +13.1$ ($c=1$, 93% ee, DCM).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.68 – 7.39 (m, 5H), 4.19 (dd, $J=11.0$, 2.9, 1H), 4.04-3.91 (m, 1H), 3.86 (dd, $J=11.0$, 4.6, 1H), 3.21 – 2.85 (m, 4H), 2.07 – 1.00 (m, 14H).

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3), δ : 140.4, 129.1, 129.0, 128.4, 126.0, 75.3, 62.8, 45.9, 37.7, 35.2, 33.5, 33.4, 33.3, 33.0, 30.3, 26.6, 26.3.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3$, 277.2123; encontrada, 277.2121.

4.8.4. Hidrogenación parcial de 33Fa

Una disolución de la sal sódica de bis (2-metoxietoxi)aluminio (Red-Al) (360 mL, 1.2 mmol, 65% en tolueno) se añadió gota a gota a una disolución de **33Fa** (208 mg, 0.8 mmol) en dietil éter (2 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 12h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se adicionó poco a poco y a 0 °C una disolución saturada de tartrato doble de sodio y potasio (4 mL). La mezcla resultante se extrajo con dietil éter (2 X 2mL). Las fases orgánicas resultantes se combinaron, se lavaron con una disolución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El producto deseado se obtuvo en forma de aceite amarillo. Rendimiento: 82%, (172mg).

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3), δ : 7.51 – 7.19 (m, 6H), 6.64 (s, 1H), 6.30 (d, $J=6.7$, 1H), 5.95 – 5.78 (m, 1H), 5.20 – 5.05 (m, 3H), 4.49 (d, $J=4.5$, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.33 – 2.22 (m, 2H), 2.07 – 1.97 (m, 1H).

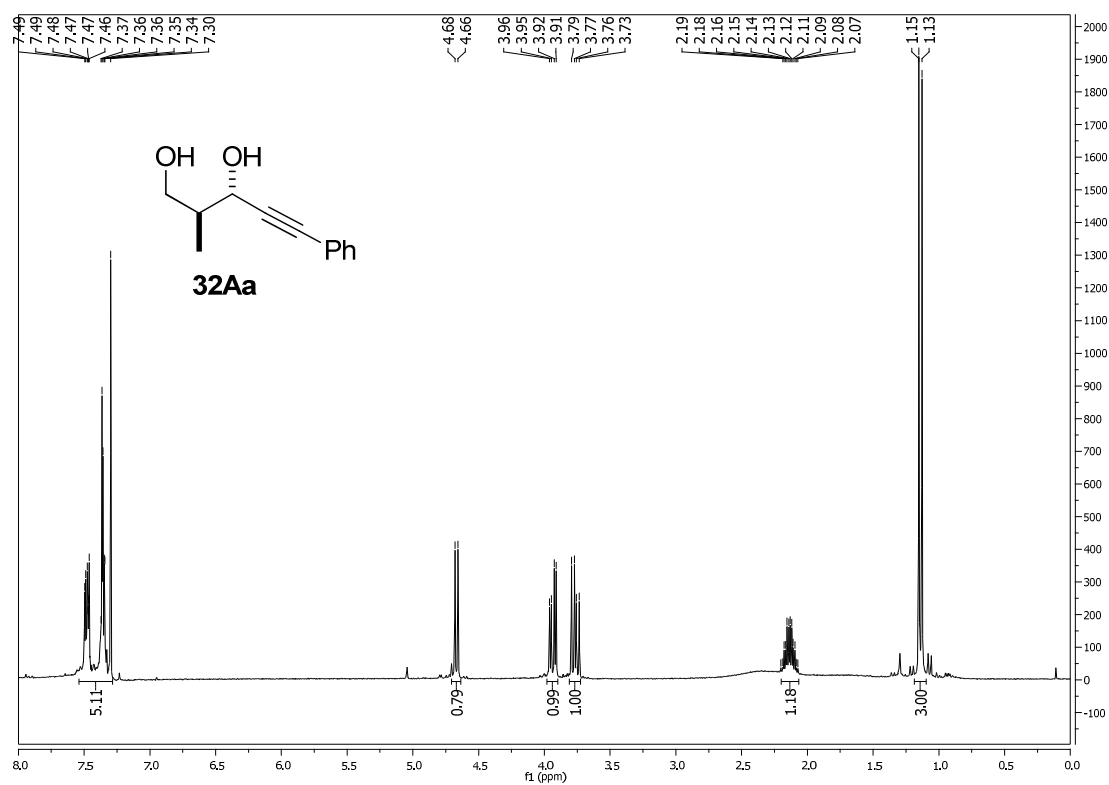
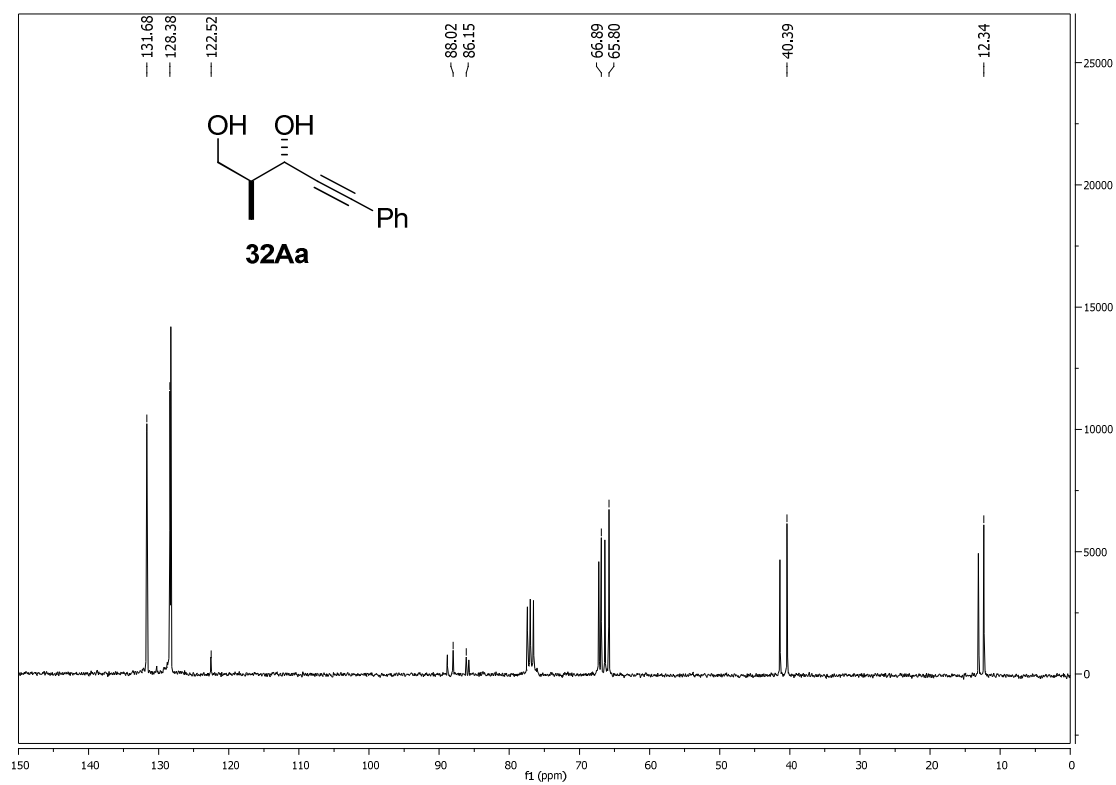
^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3), δ : 136.5, 131.1, 130.9, 128.5, 127.5, 126.5, 116.8, 107.3, 72.6, 56.2, 54.8, 54.8, 46.2, 30.9.

Masa exacta calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_3$, 263.1602; encontrada, 263.1600.

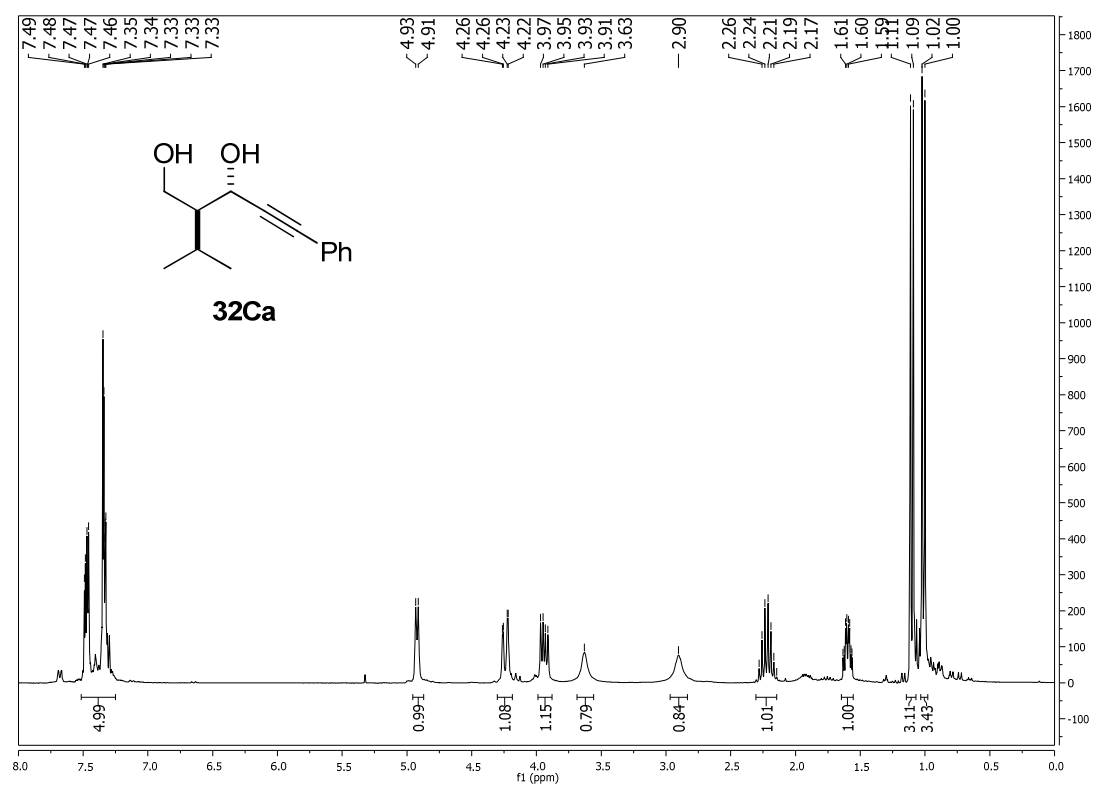
4.8.5. Preparación de muestras racémicas

Las muestras racémicas se prepararon paralelamente a las enantioselectivas siguiendo el procedimiento general y utilizando el catalizador racémico **C8** a -20 ó 0 °C.

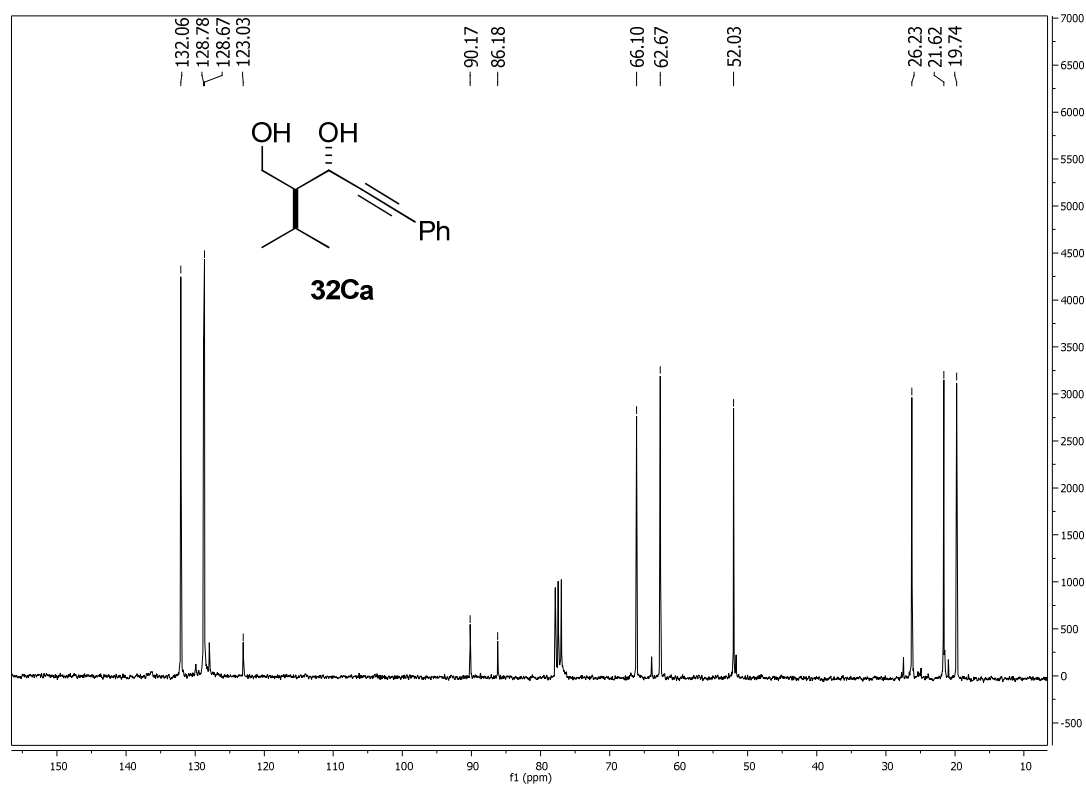
4.8.6. Selección de espectros de RMN

 ^1H -RMN (300 MHz) ^{13}C -RMN (125 MHz)

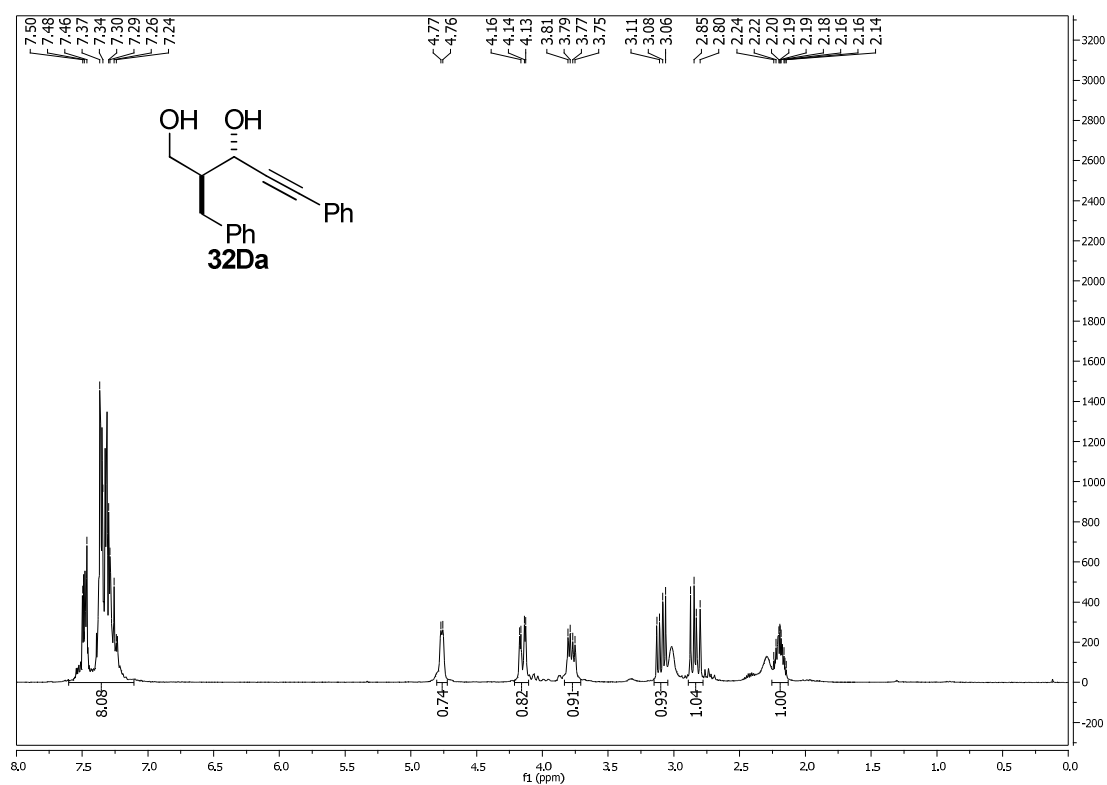
¹H-RMN (300 MHz)



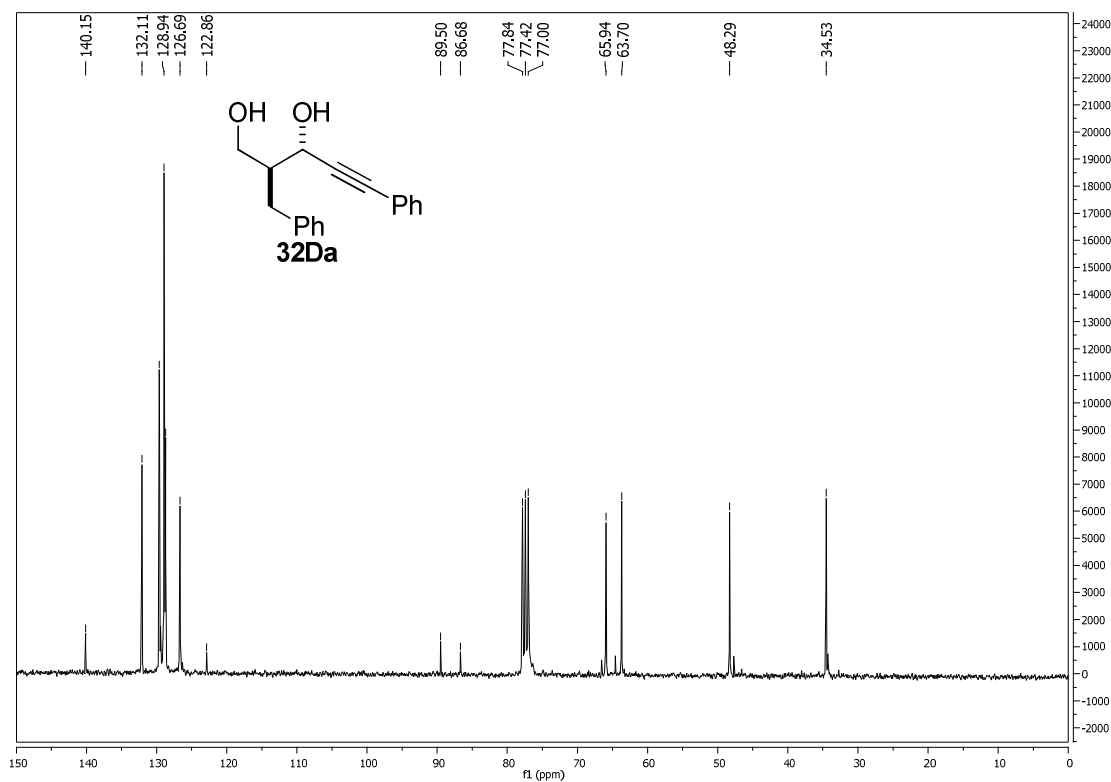
¹³C-RMN (125 MHz)

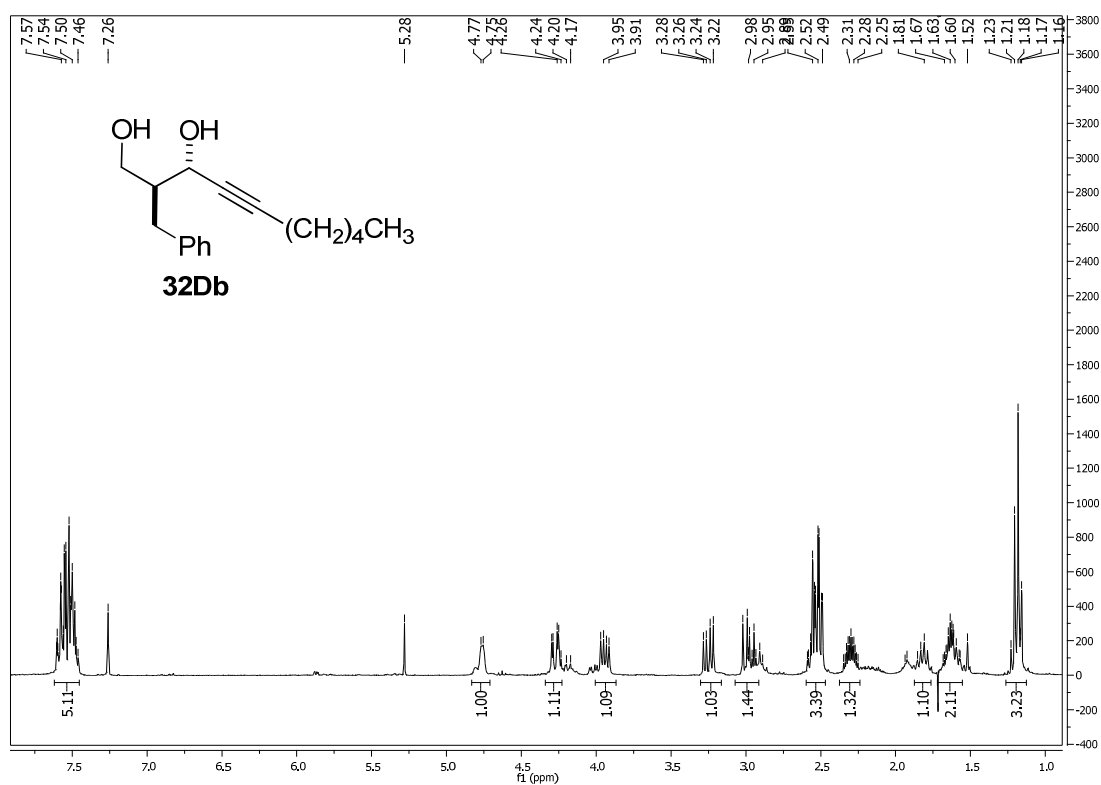
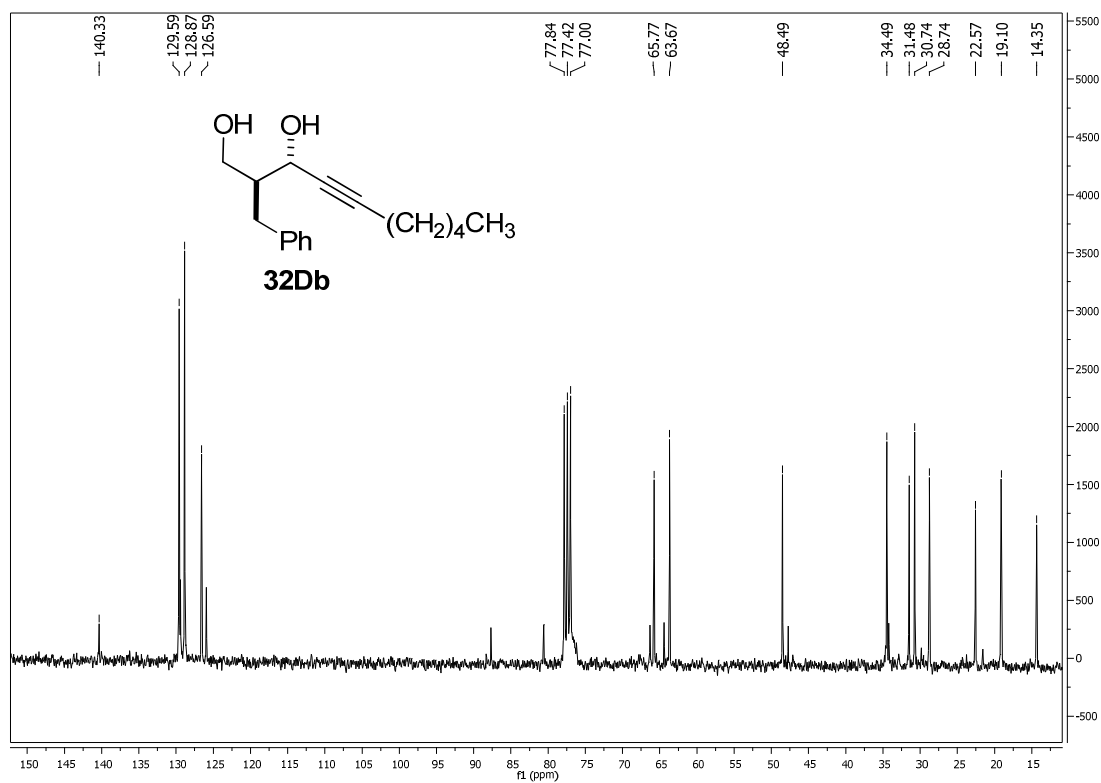


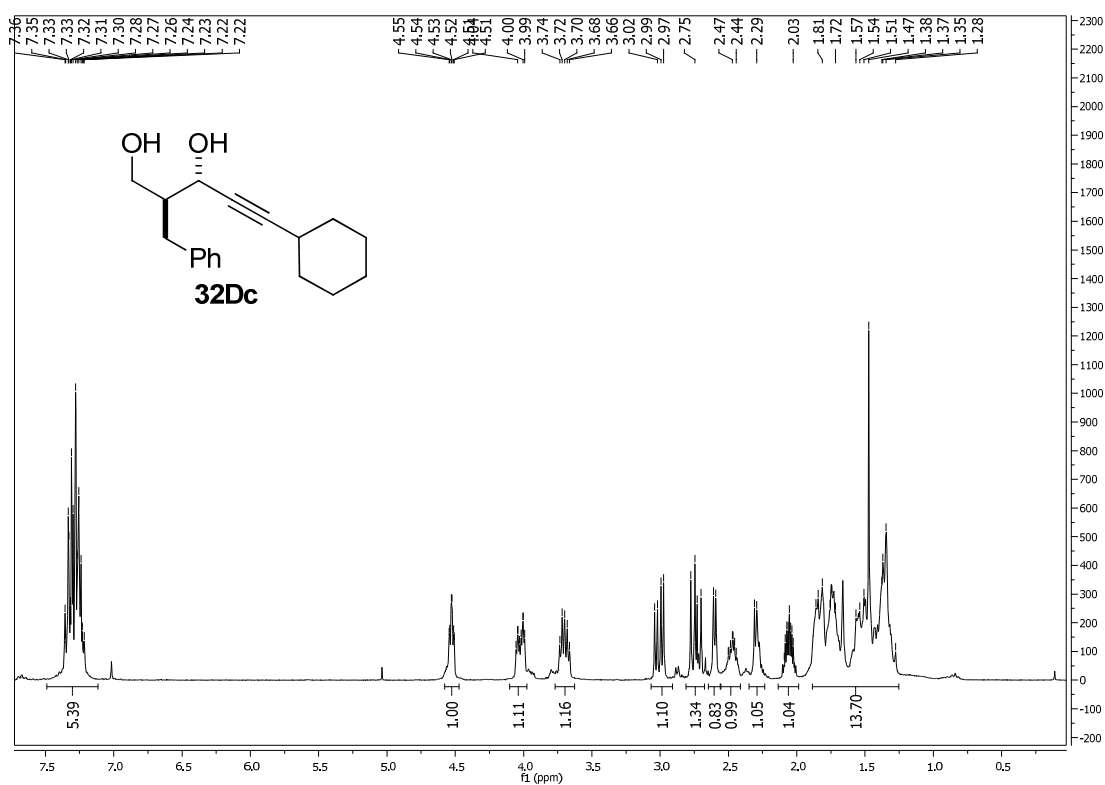
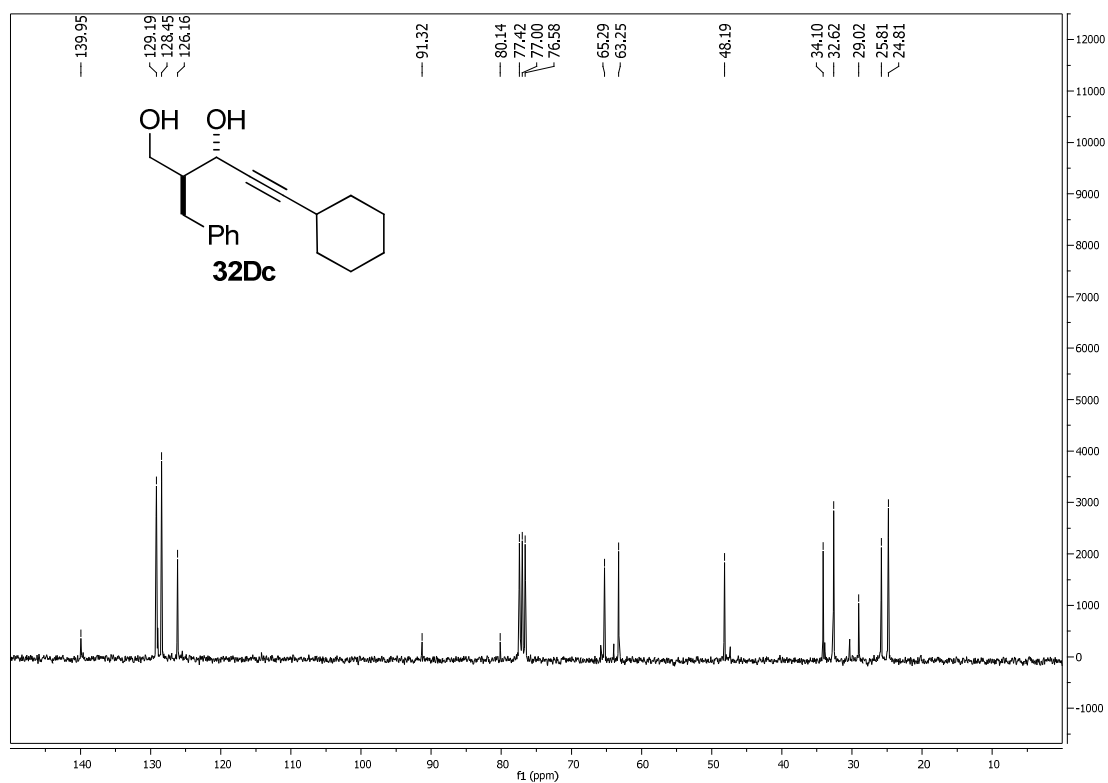
¹H-RMN (300 MHz)

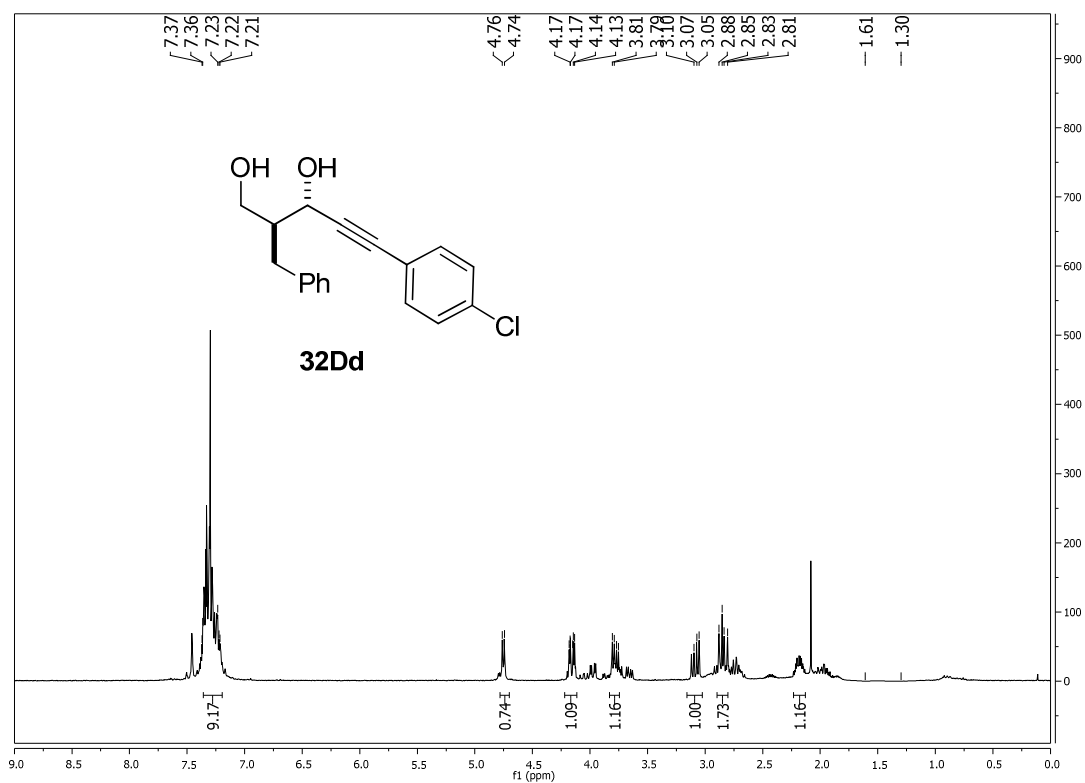
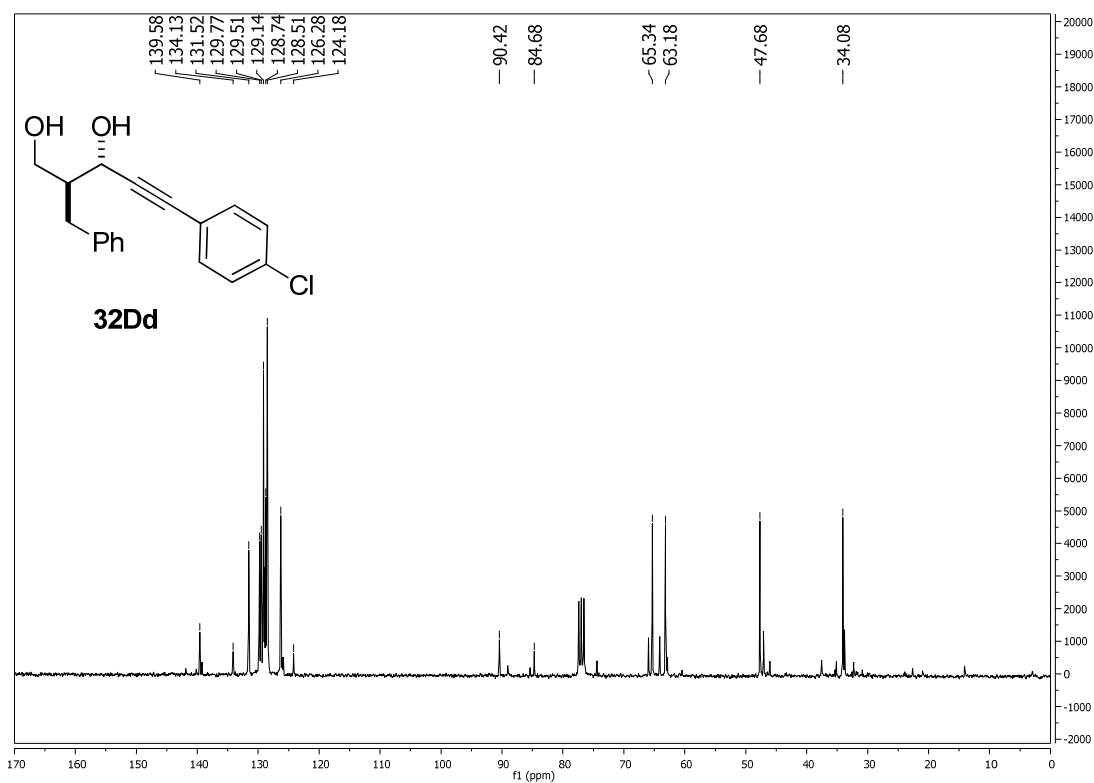


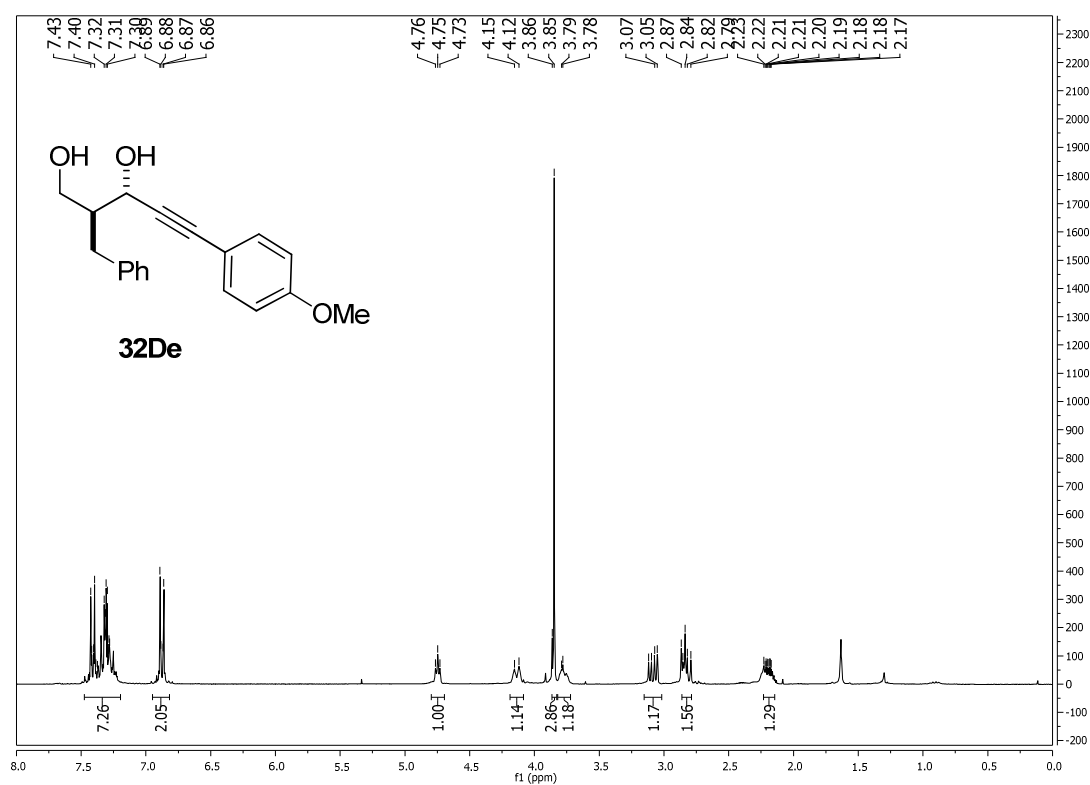
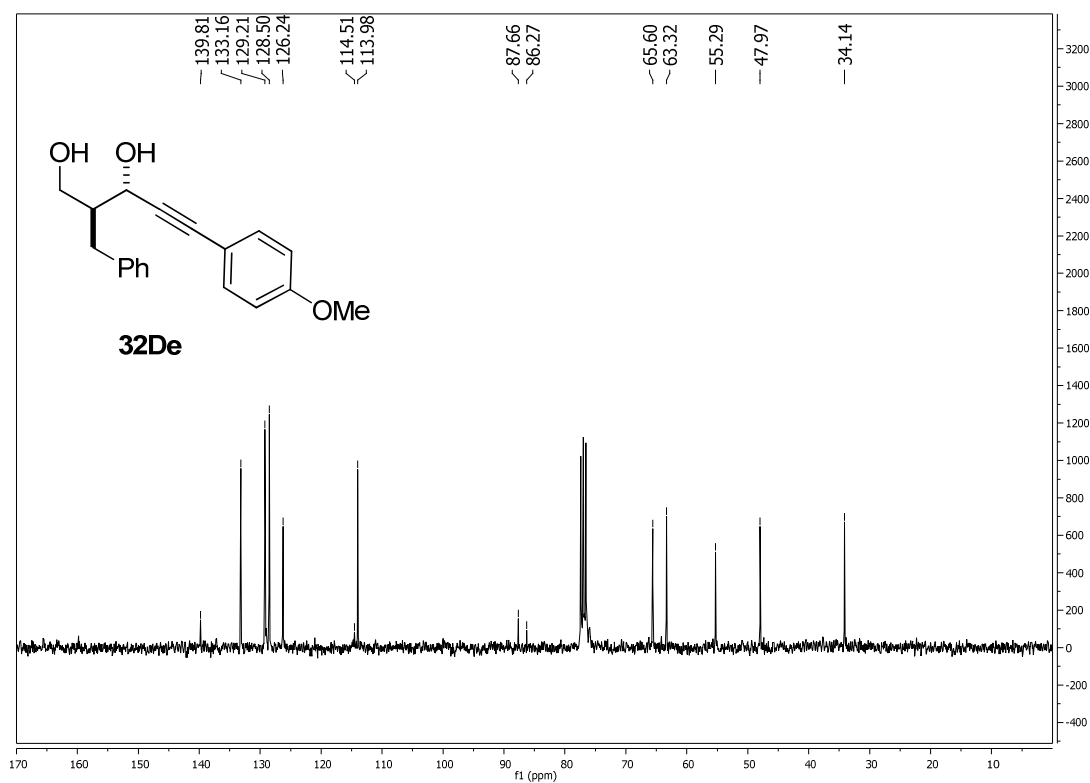
¹³C-RMN (125 MHz)

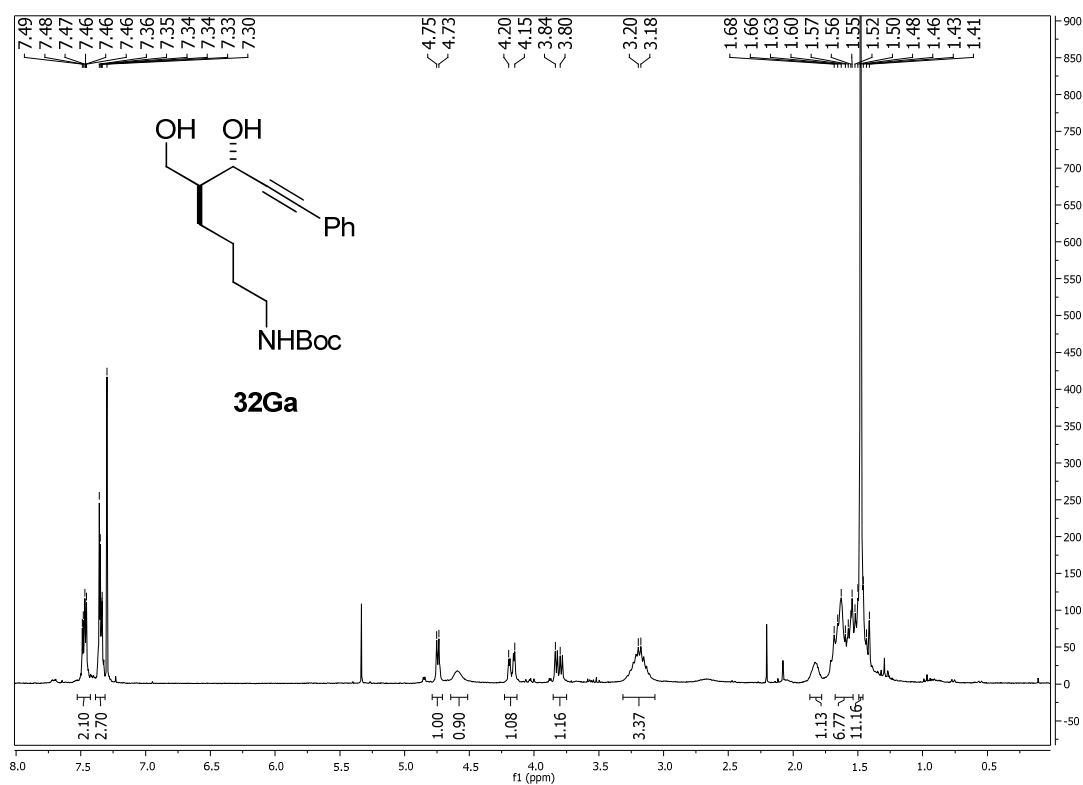
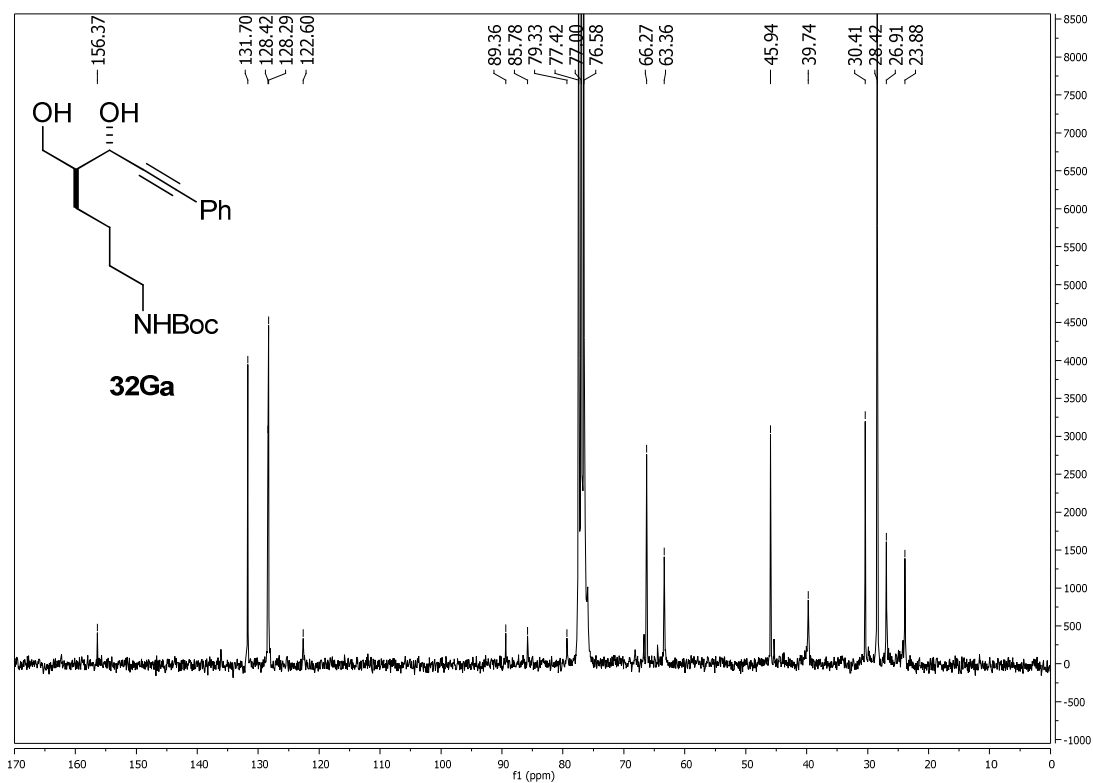


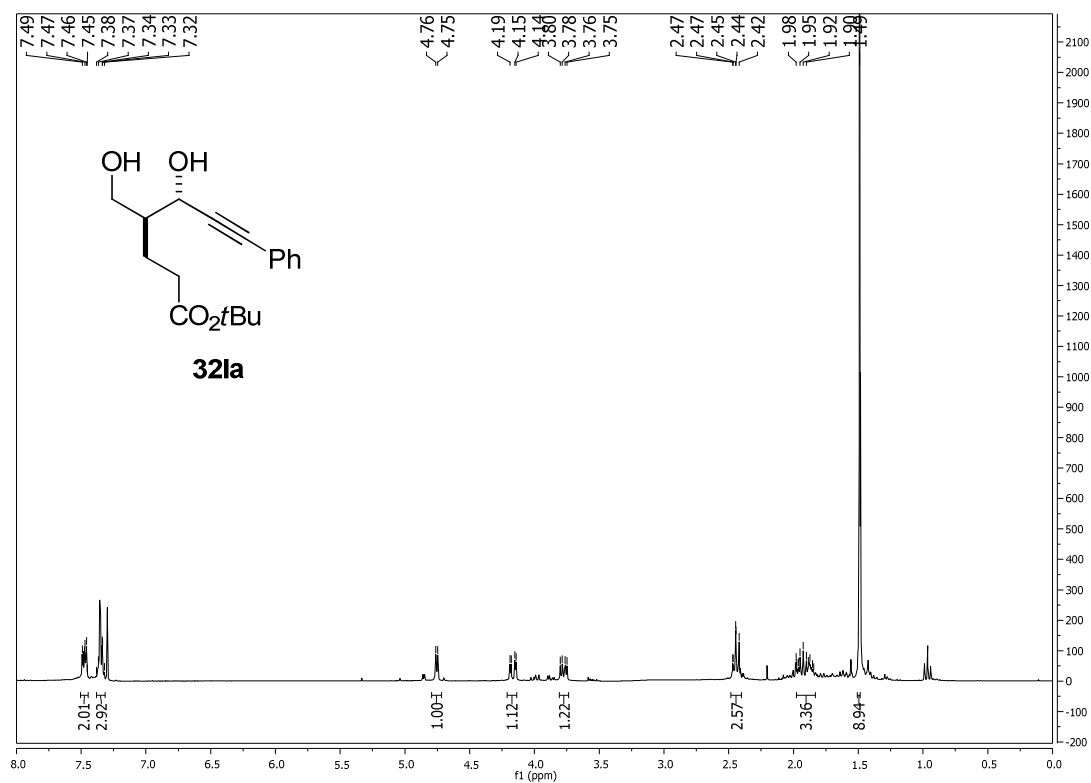
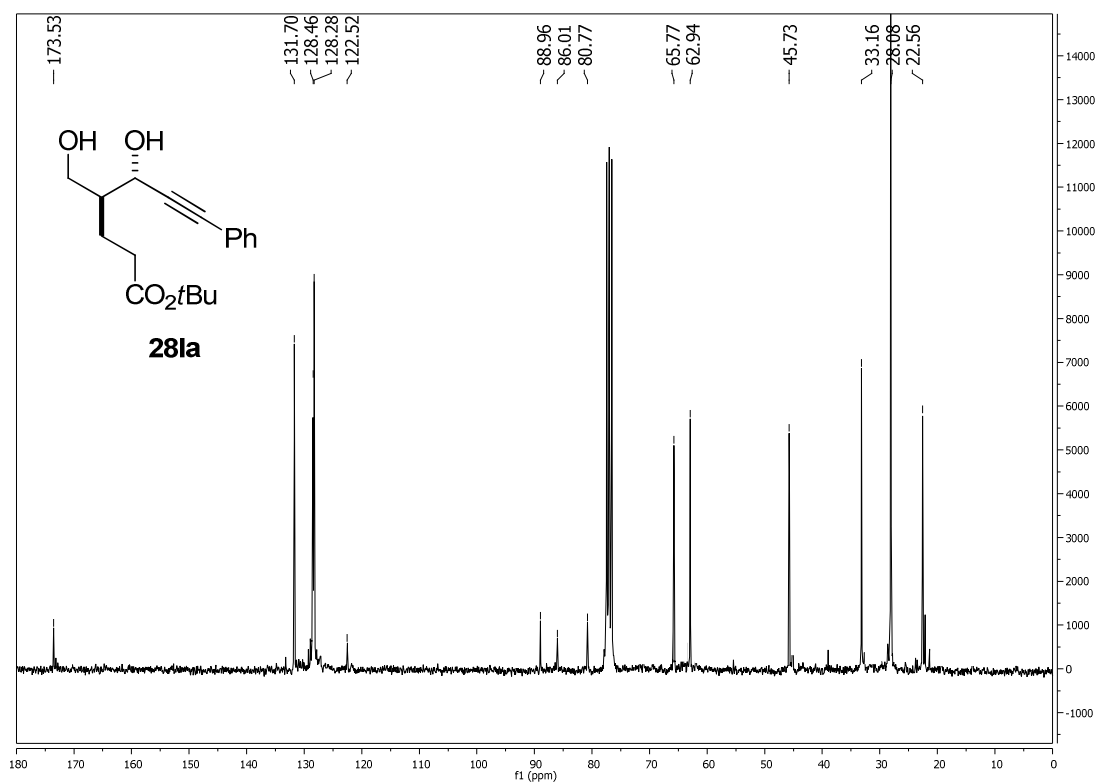
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

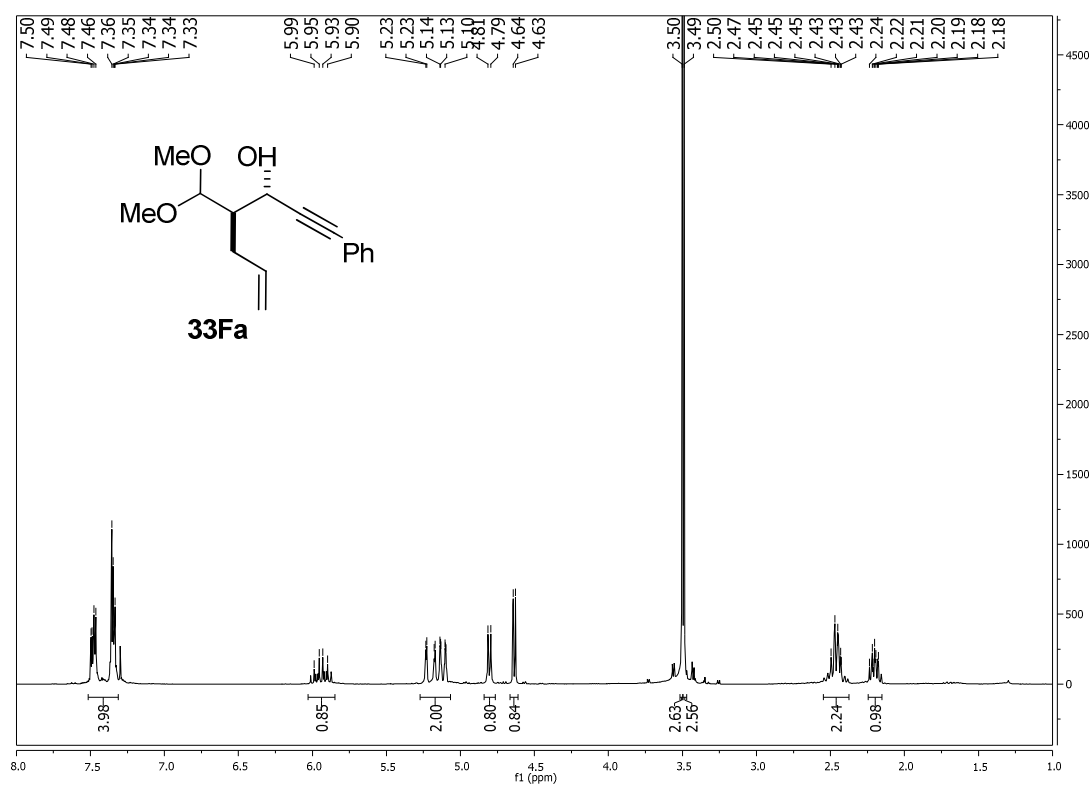
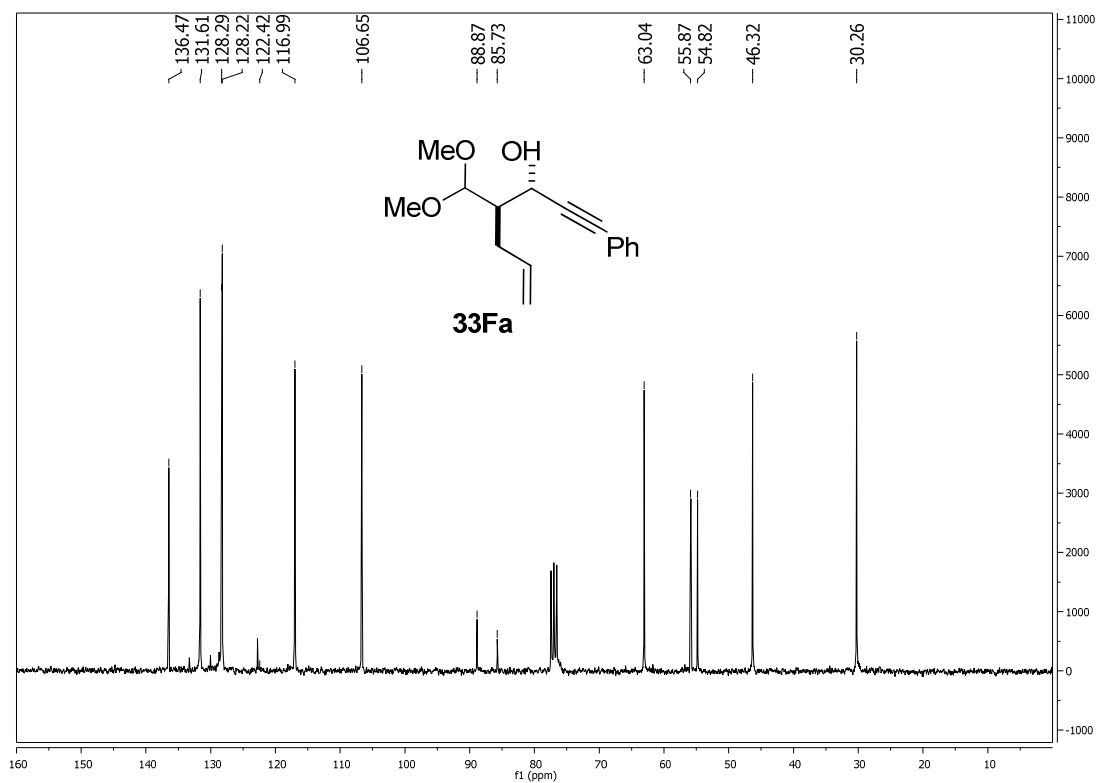
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

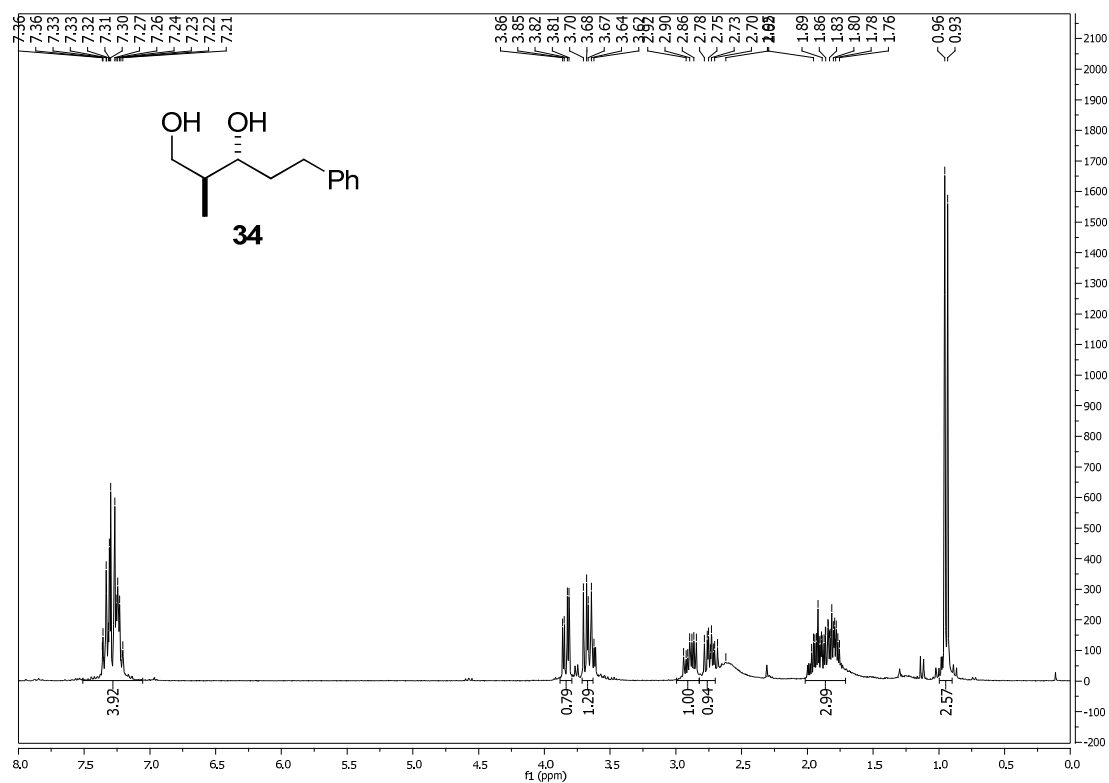
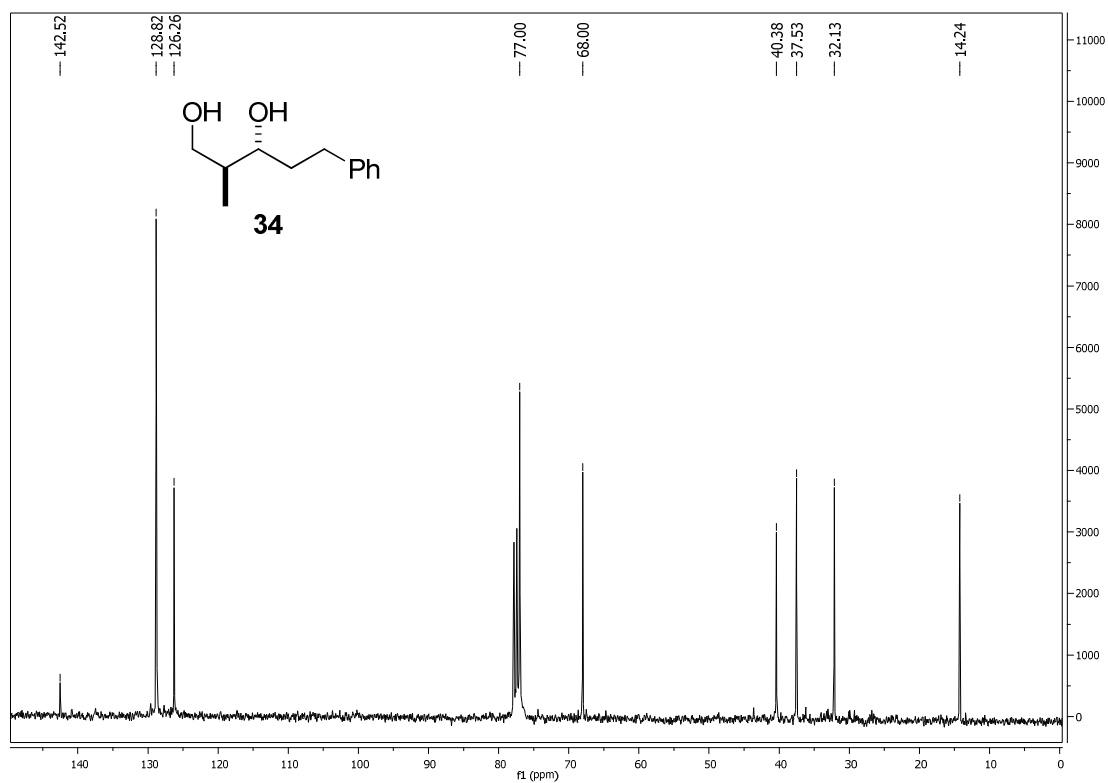
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

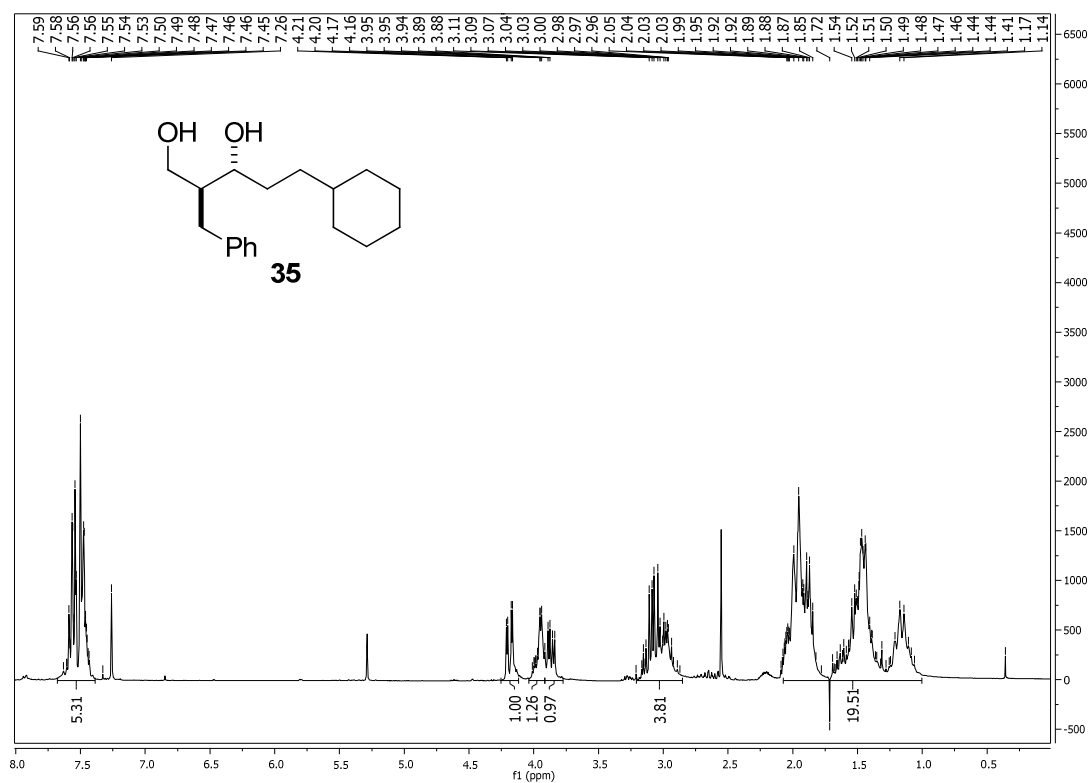
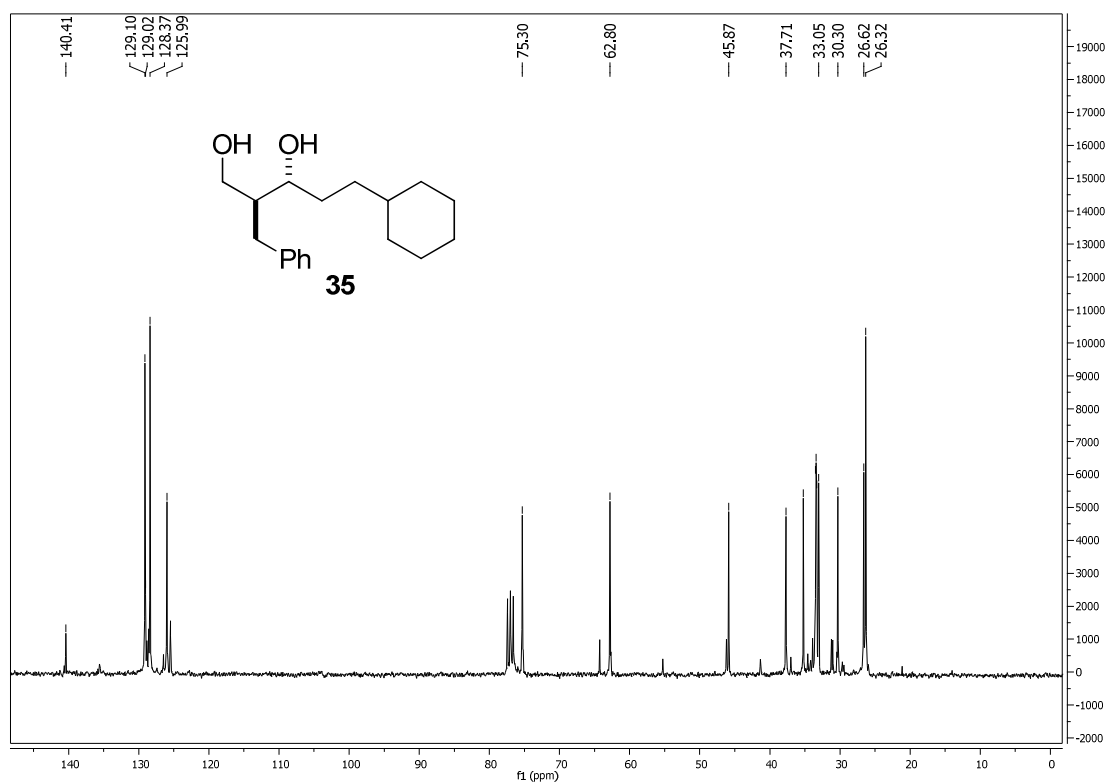
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

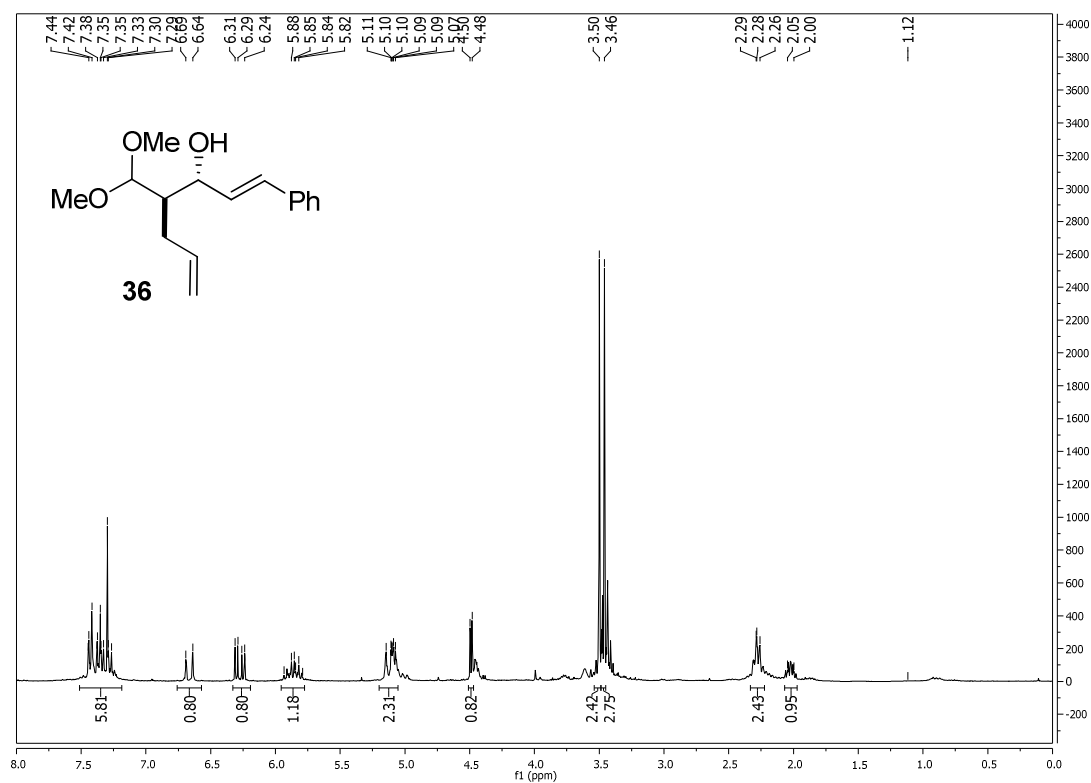
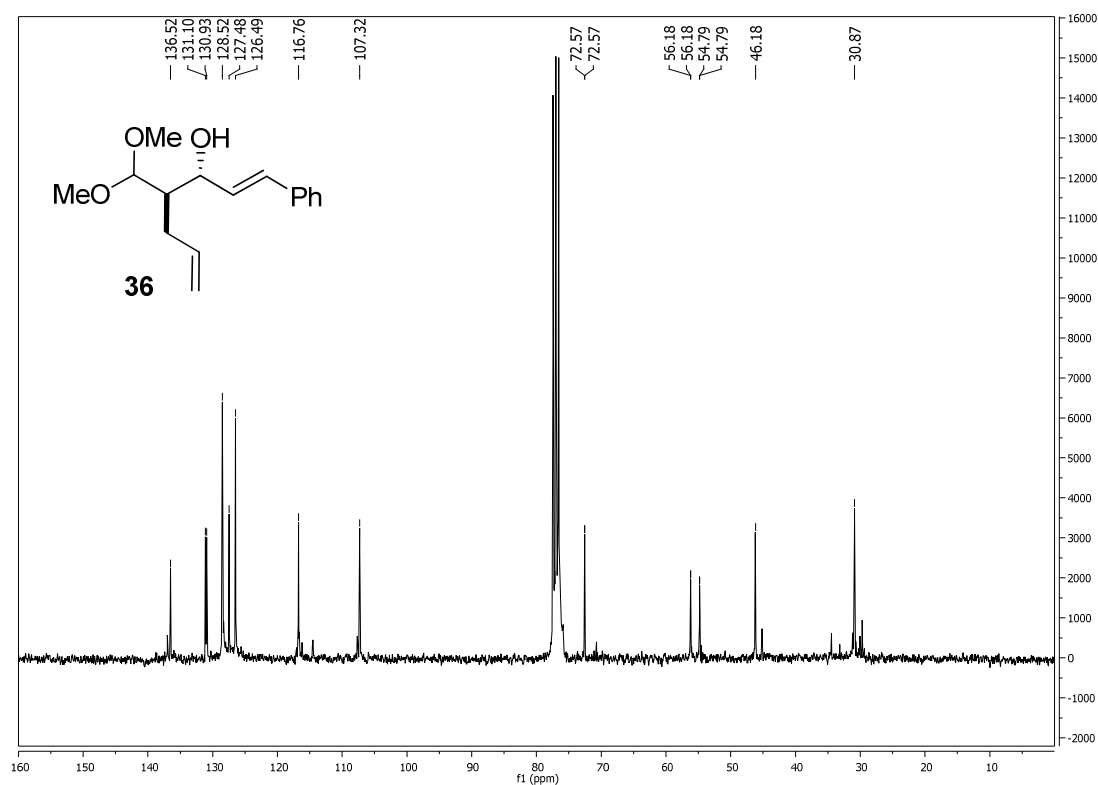
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

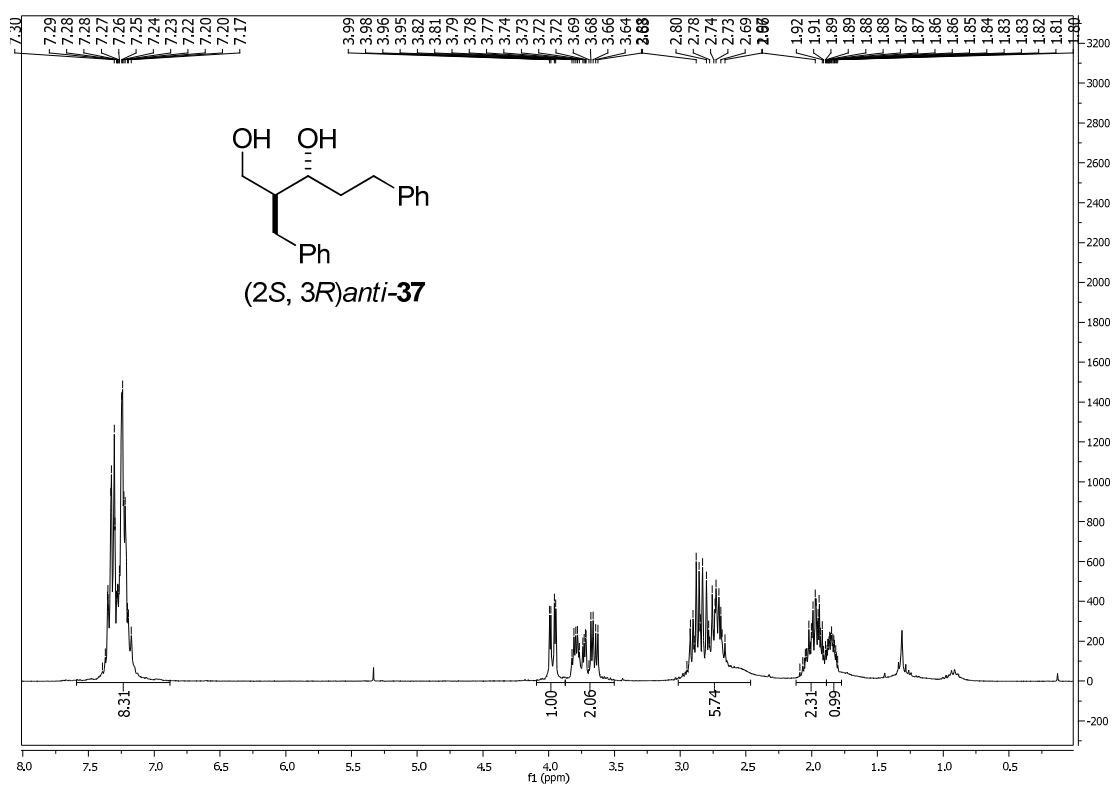
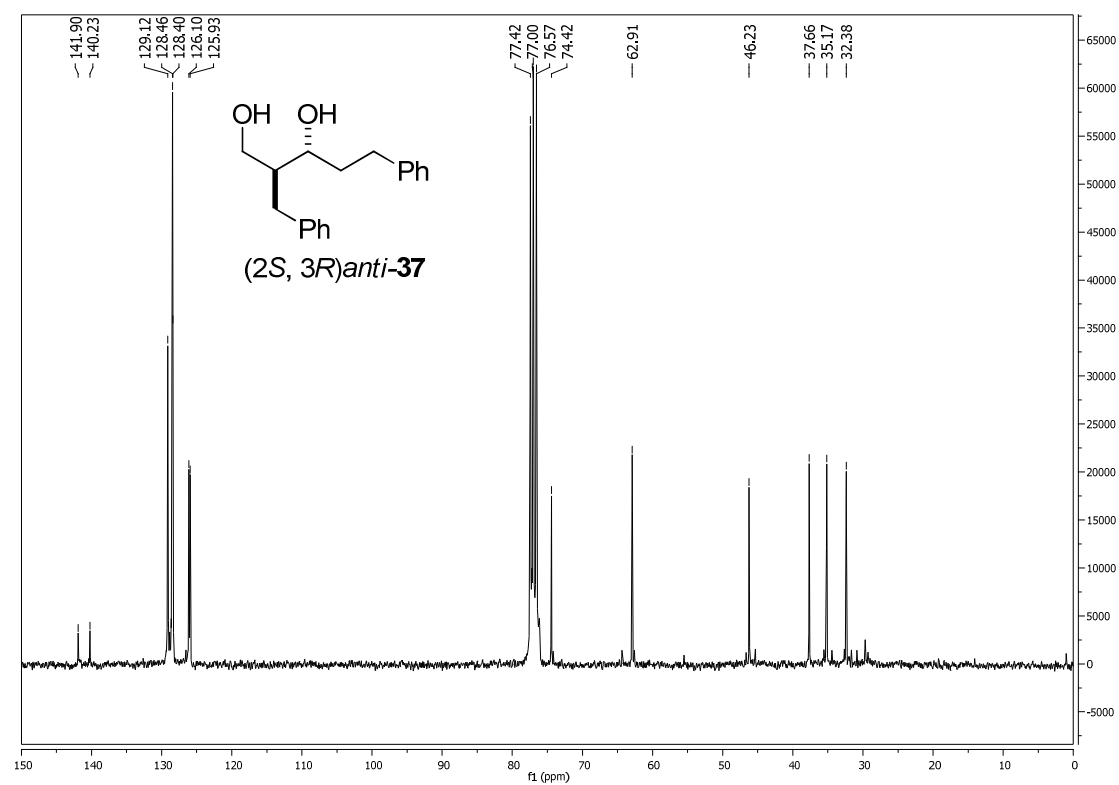
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

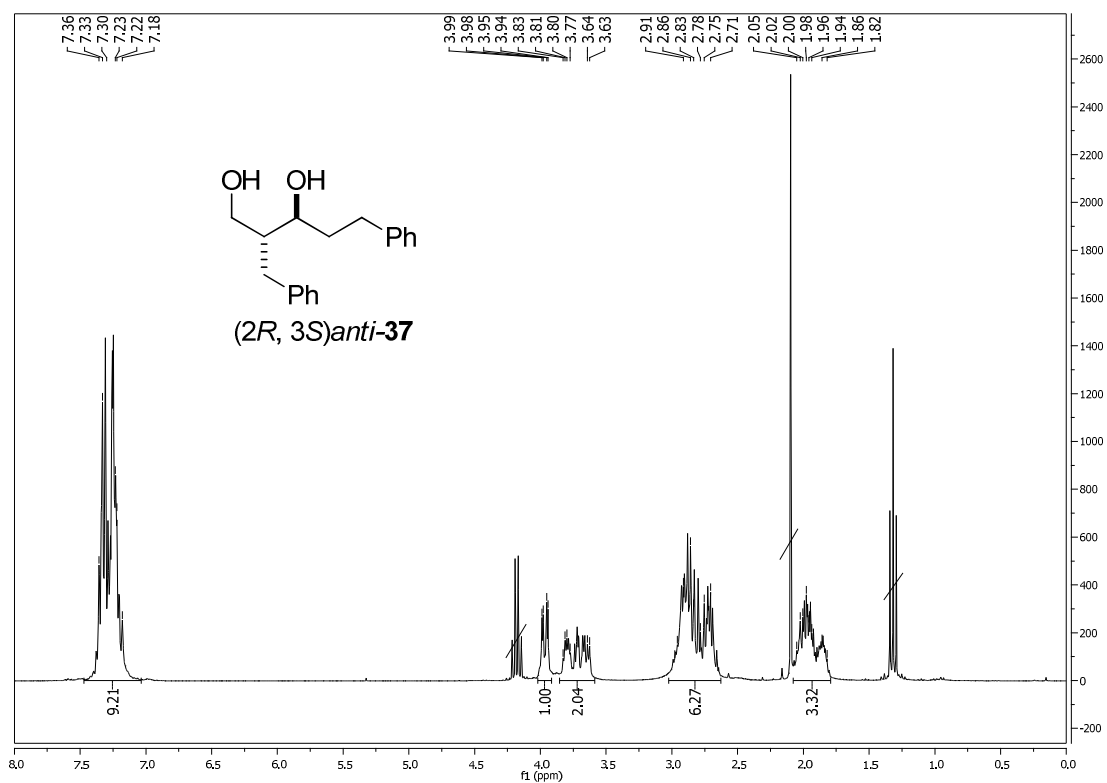
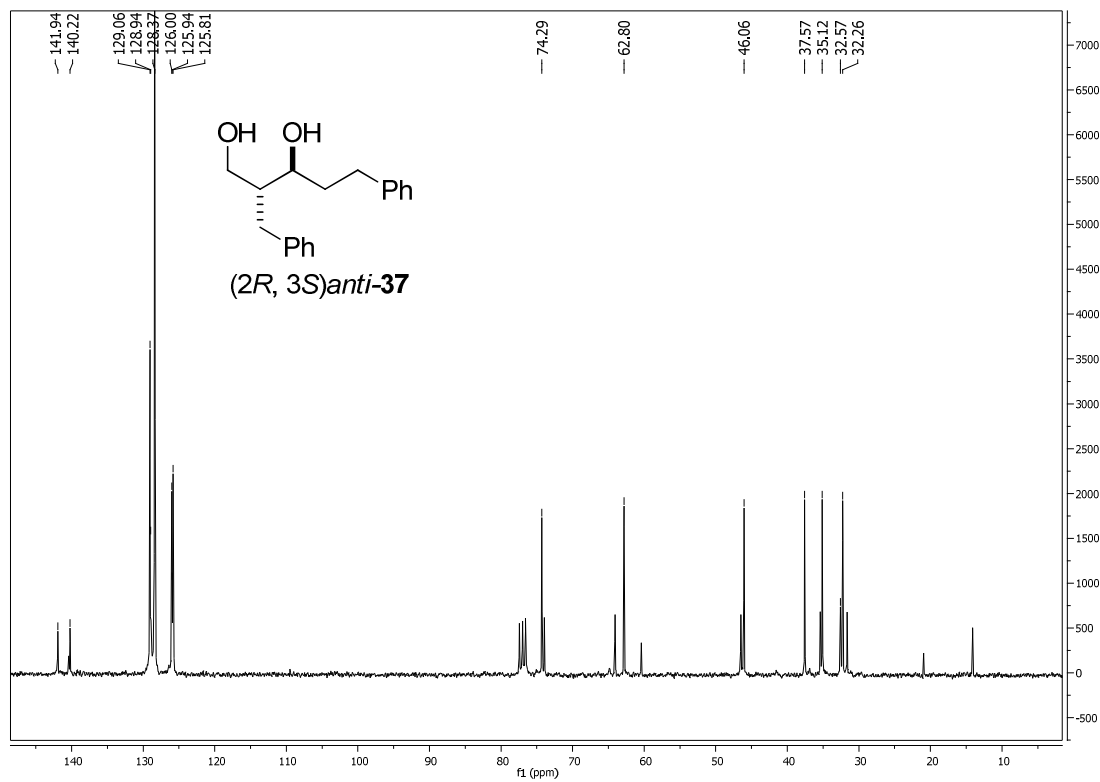
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

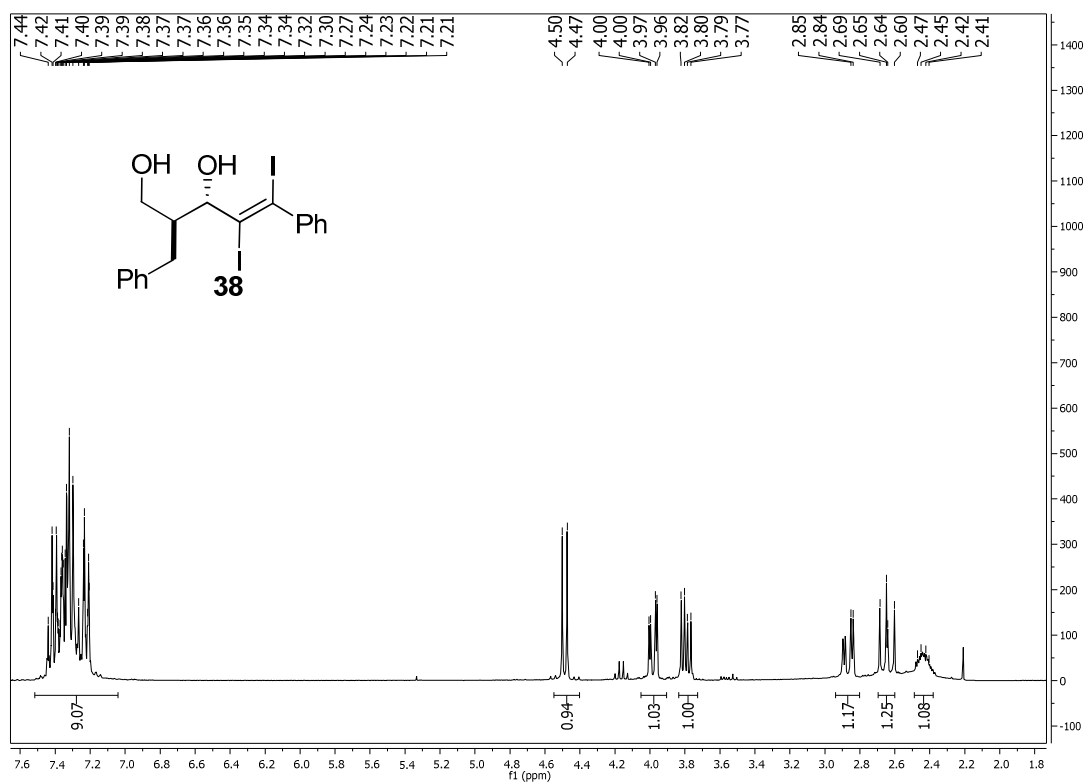
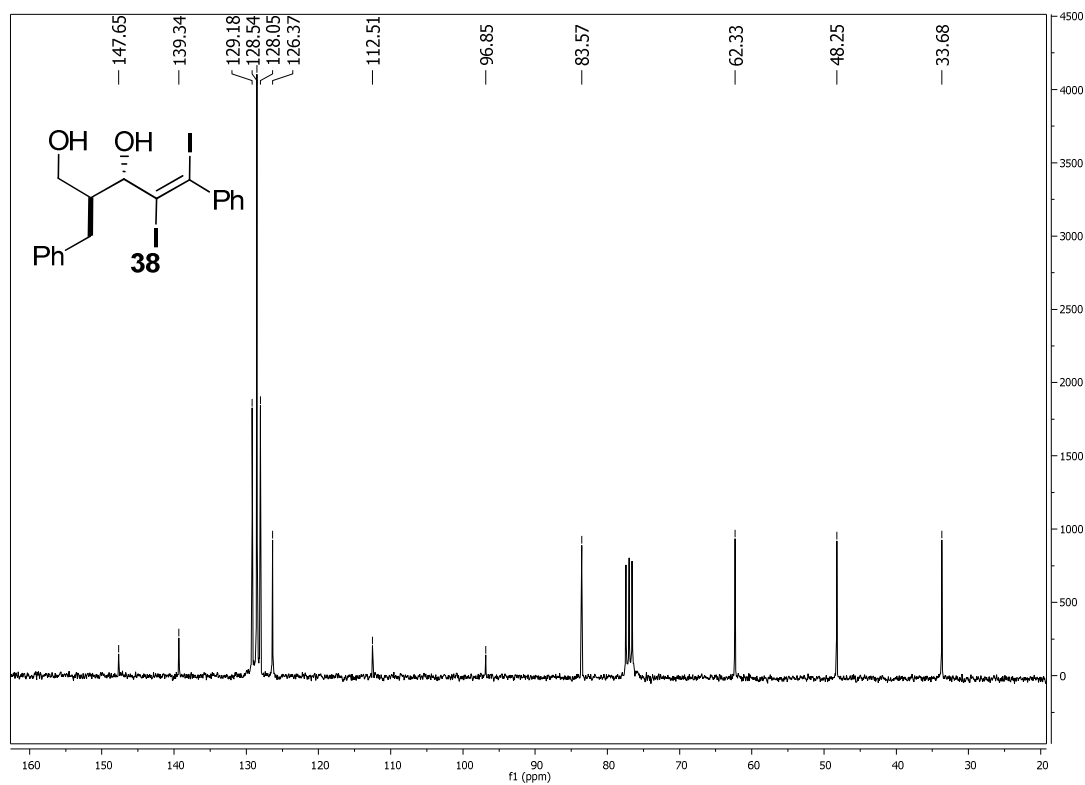
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

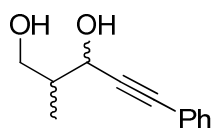
^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

^1H -RMN (300 MHz) **^{13}C -RMN (125 MHz)**

4.8.7. Selección de cromatogramas de HPLC

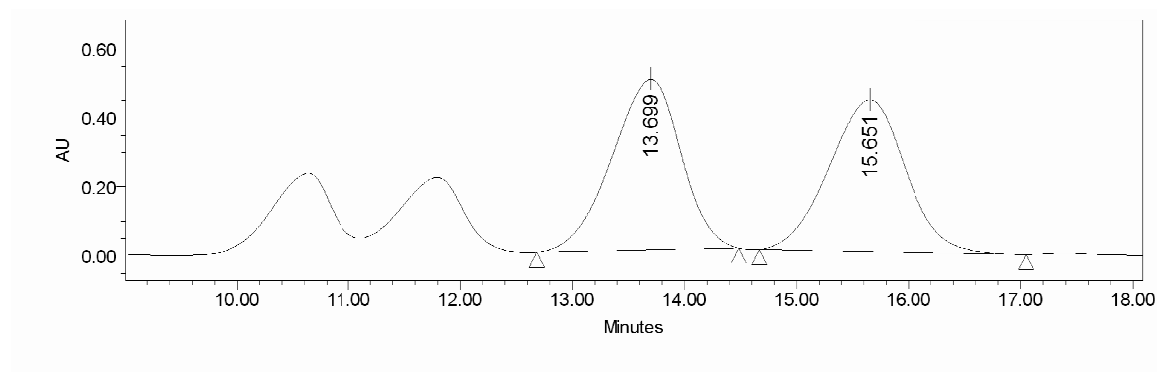
Chiralpack IC, 1 mL/min, hexano:isopropanol 90:10, $\lambda = 254.1$ nm



(\pm) -anti-32Aa

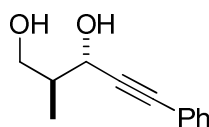
Processed Channel Descr.: PDA 254.1 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 254.1 nm	13.699	21138223	50.38	494449
2	PDA 254.1 nm	15.651	20821017	49.62	439792

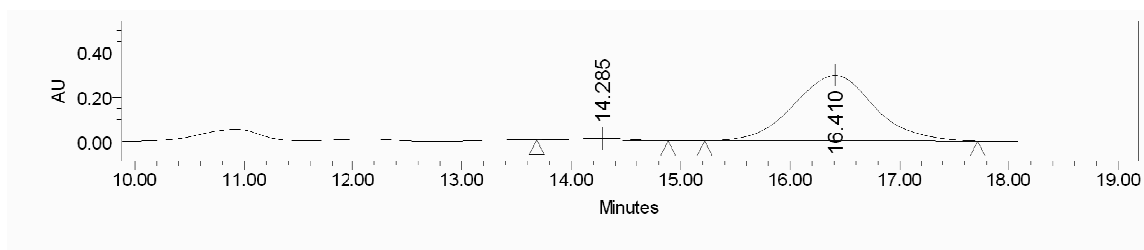


Processed Channel Descr.: PDA 254.3 nm

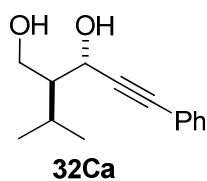
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 254.3 nm	14.285	322132	2.10	9375
2	PDA 254.3 nm	16.410	15005305	97.90	292813



32Aa

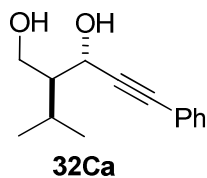
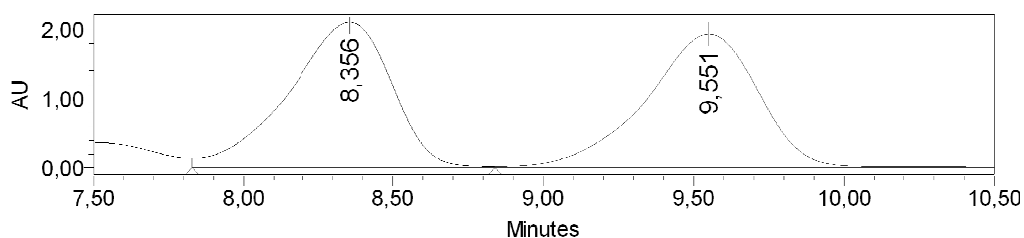


Chiralpack AY-H, 1 mL/min, hexano:isopropanol 90:10, $\lambda = 240$ nm



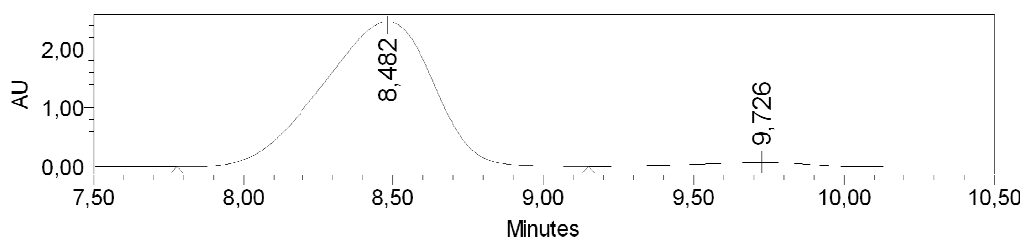
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	8,356	50518329	50,10	2103434
2	PDA 240,0 nm	9,551	50315308	49,90	1930338

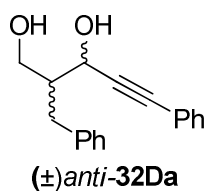


Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	8,482	63648367	96,92	2458930
2	PDA 240,0 nm	9,726	2021843	3,08	70139

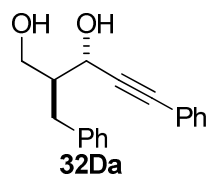
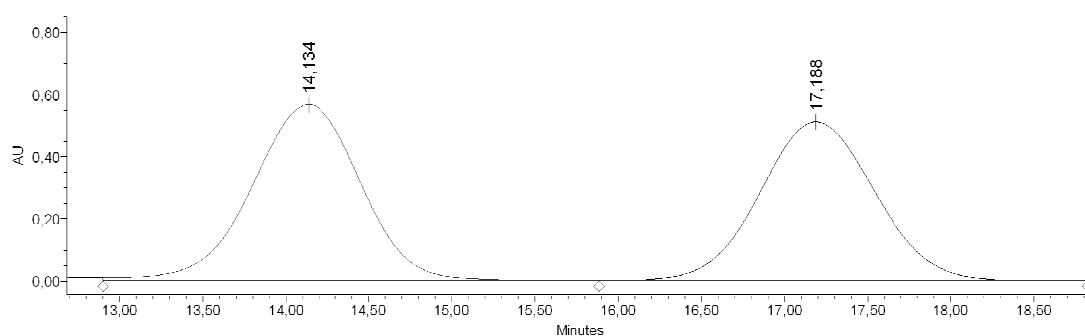


Chiralpack AS-H, 1 mL/min, hexano:isopropanol 90:10, $\lambda = 240$ nm



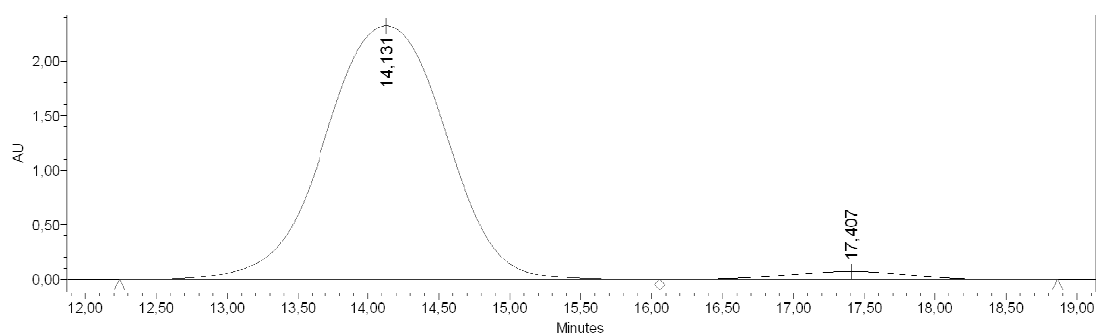
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	14,134	26256755	51,43	567546
2	PDA 240,0 nm	17,188	24795620	48,57	511488

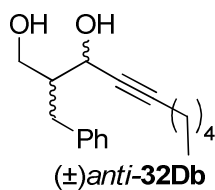


Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	14,131	137379555	97,11	2319140
2	PDA 240,0 nm	17,407	4083750	2,89	69693

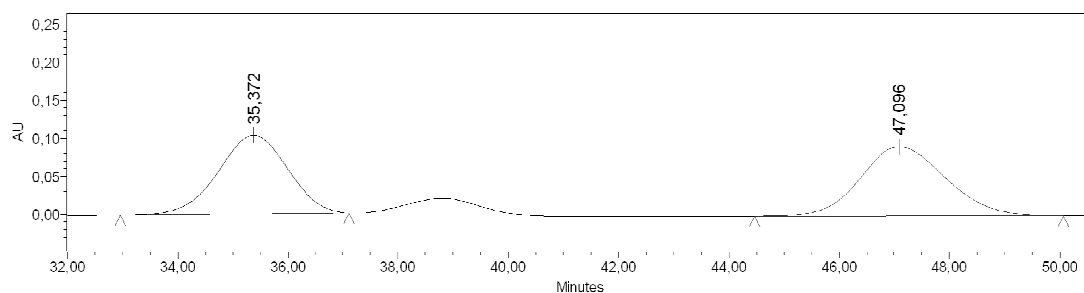


Chiralpack IC, 1 mL/min, hexano:isopropanol 95:5, $\lambda = 210$ nm

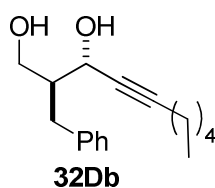


**Processed Channel Descr.: 2998 Ch2
210nm@2.4nm**

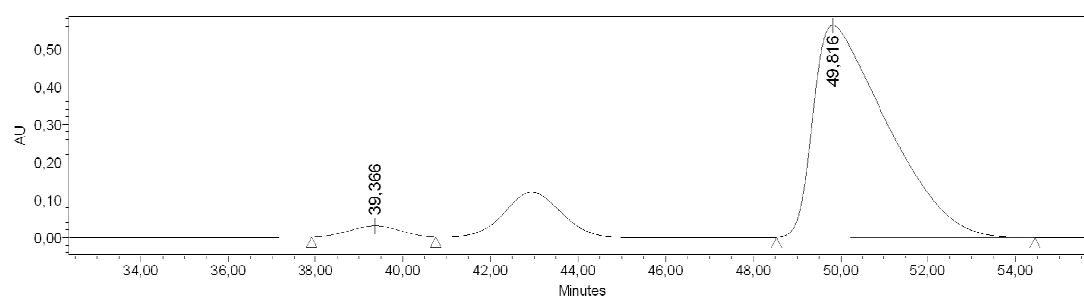
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	2998 Ch2 210nm@2.4nm	35,372	9057902	48,06	103362
2	2998 Ch2 210nm@2.4nm	47,096	9790717	51,94	90944



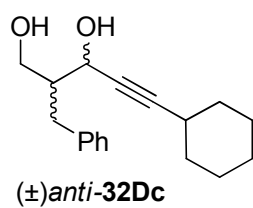
**Processed Channel Descr.: 2998 Ch2
210nm@2.4nm**



	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	2998 Ch2 210nm@2.4nm	39,366	2263704	3,31	28641
2	2998 Ch2 210nm@2.4nm	49,816	66023952	96,69	562380

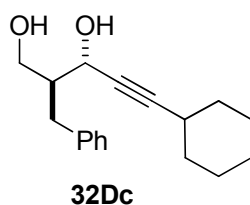
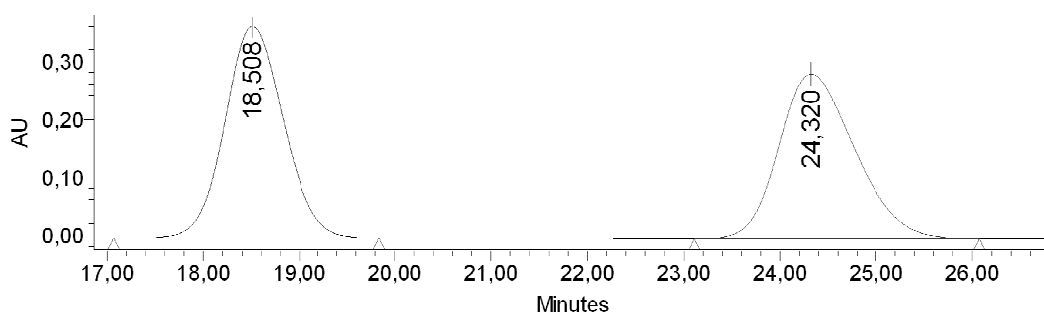


Chiralpack IC, 1 mL/min, hexano:isopropanol 90:10, $\lambda = 210$ nm



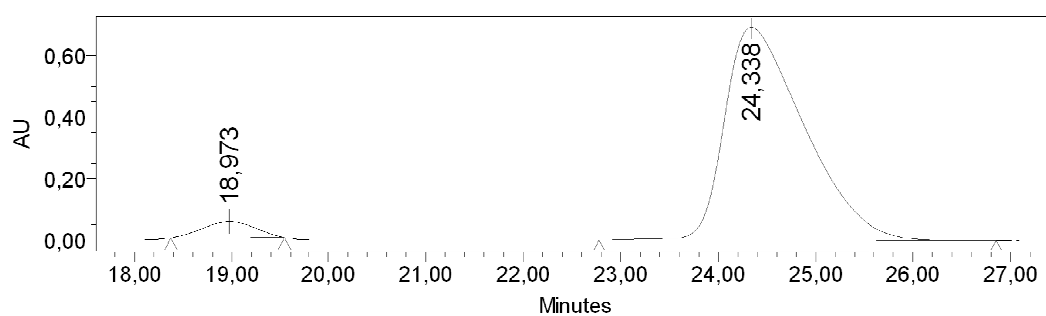
Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	18,508	15563763	50,04	365883
2	PDA 210,0 nm	24,320	15538789	49,96	284030

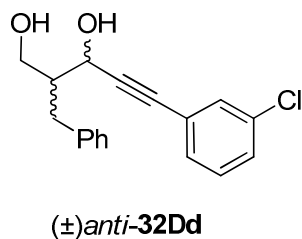


Processed Channel Descr.: PDA 210,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210,0 nm	18,973	1924681	4,69	52776
2	PDA 210,0 nm	24,338	39085502	95,31	691688

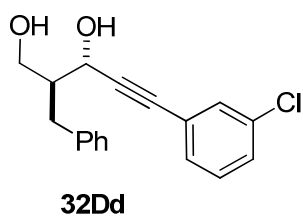
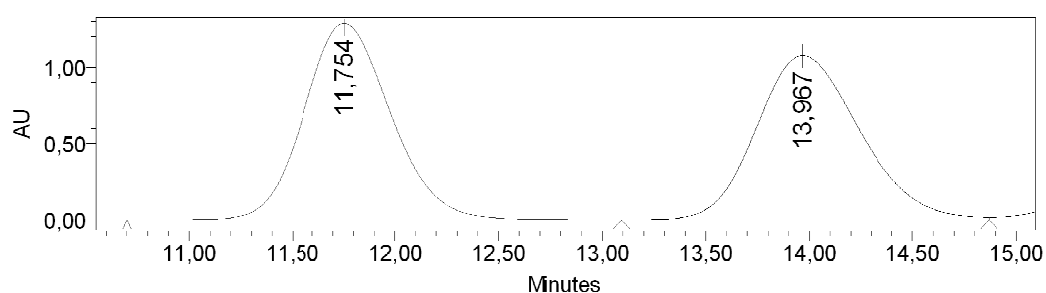


Chiralpack AS-H, 1 mL/min, hexano:isopropanol 90:10, $\lambda = 240$ nm



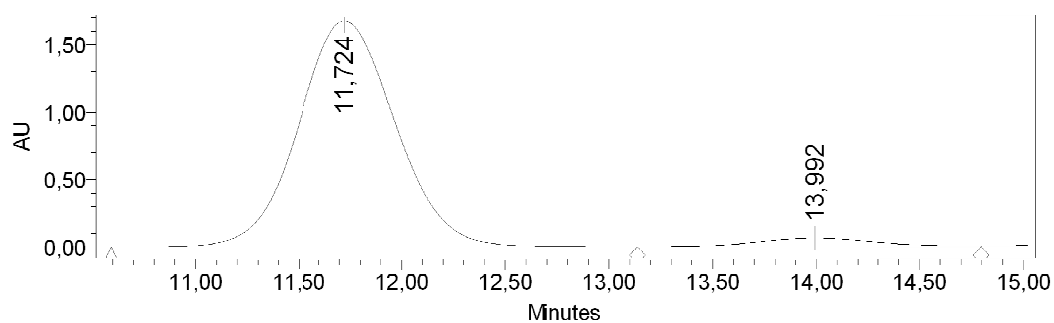
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	11,754	37766089	50,20	1288695
2	PDA 240,0 nm	13,967	37468214	49,80	1075921

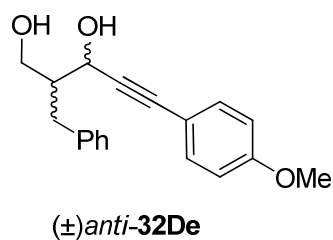


Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	11,724	54770546	95,42	1674406
2	PDA 240,0 nm	13,992	2628661	4,58	66162

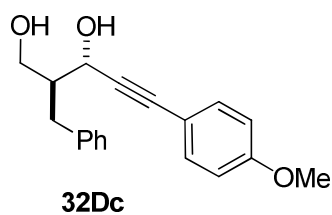
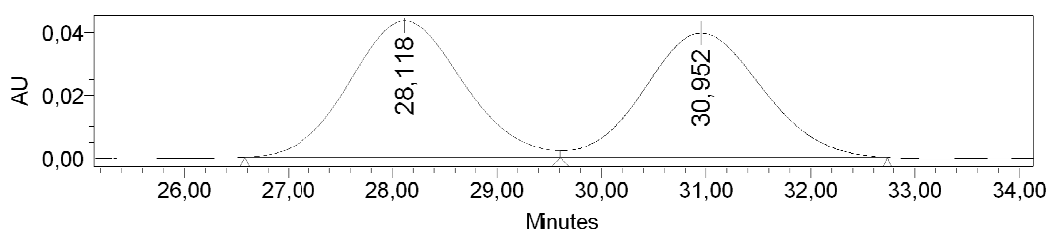


Chiralpack AS-H, 1 mL/min, hexano:isopropanol 90:10, $\lambda = 240$ nm



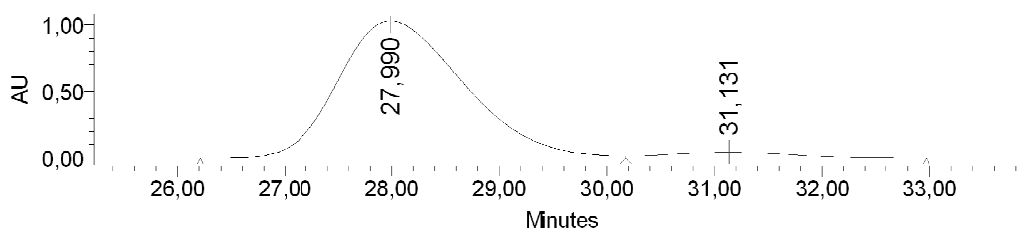
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	28,118	3287985	51,41	43503
2	PDA 240,0 nm	30,952	3107720	48,59	39630

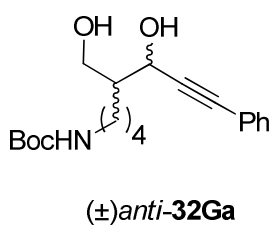


Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	27,990	83366956	95,97	1028432
2	PDA 240,0 nm	31,131	3500131	4,03	42865

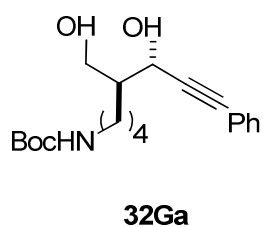
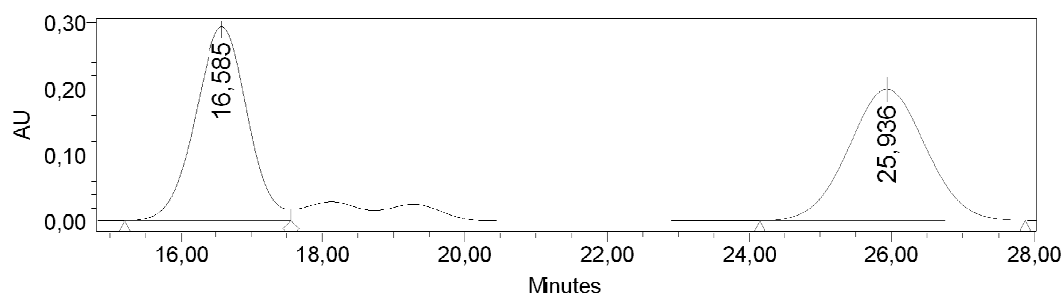


Chiralpack IC, 1 mL/min, hexano:isopropanol 85:15, $\lambda = 240$ nm



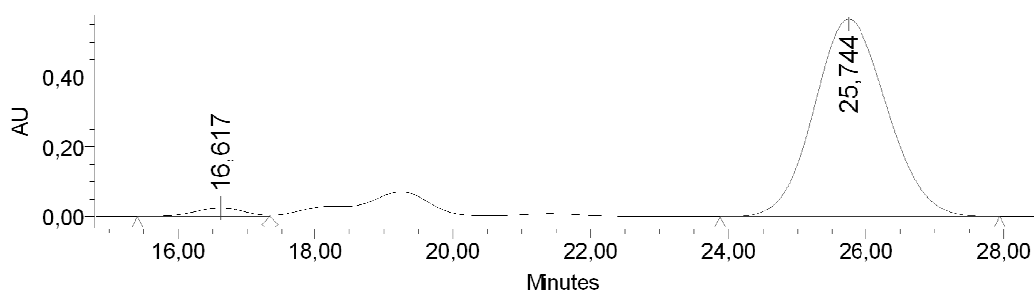
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	16,585	15133410	50,38	292907
2	PDA 240,0 nm	25,936	14906833	49,62	198069

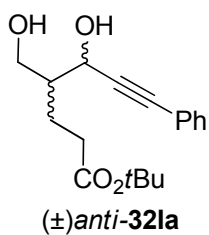


Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	16,617	1269717	2,94	24689
2	PDA 240,0 nm	25,744	41987811	97,06	566587

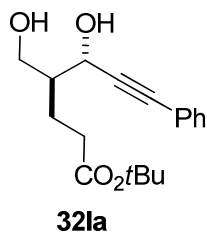
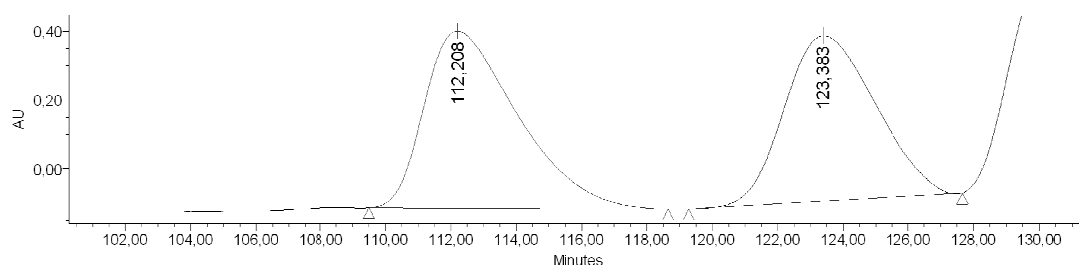


Chiralpack IC, 0.5 mL/min, hexano:isopropanol 80:20, $\lambda = 210$



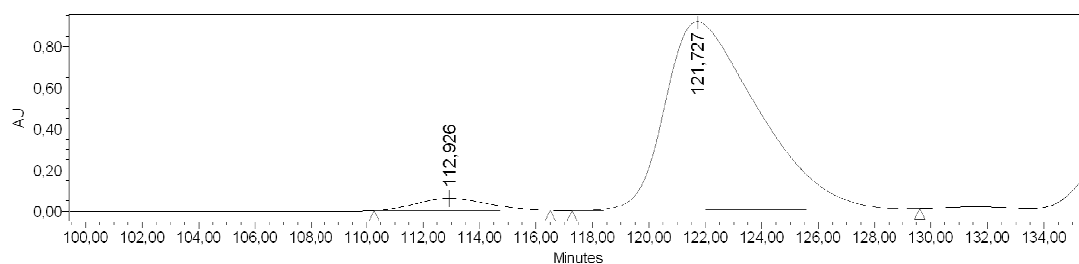
Processed Channel Descr.: 2998 Ch2
210nm@2.4nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	2998 Ch2 210nm@2.4nm	112,208	101407976	52,23	514017
2	2998 Ch2 210nm@2.4nm	123,383	92731583	47,77	480404

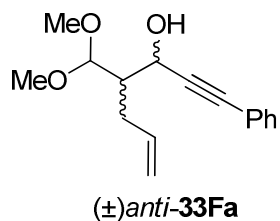


Processed Channel Descr.: 2998 Ch2
210nm@2.4nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	2998 Ch2 210nm@2.4nm	112,926	10151090	4,65	57824
2	2998 Ch2 210nm@2.4nm	121,727	208148781	95,35	914699

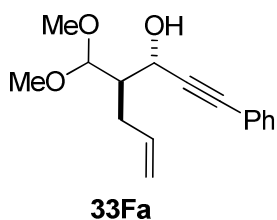
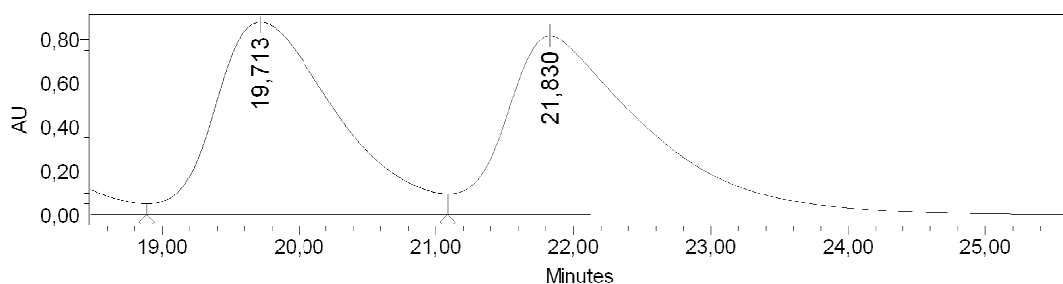


Chiralpack AD-H, 0.5 mL/min, hexano:isopropanol 95:5, $\lambda = 240$ nm



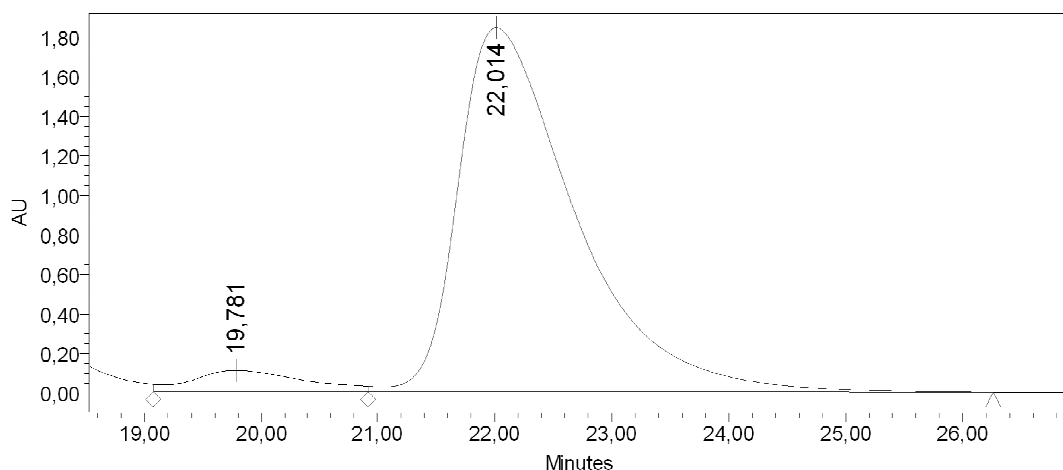
Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	19,713	54485396	48,46	876391
2	PDA 240,0 nm	21,830	57958813	51,54	812794



Processed Channel Descr.: PDA 240,0 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 240,0 nm	19,781	2824138	2,24	64368
2	PDA 240,0 nm	22,014	123181399	97,76	1807772



Capítulo 5

Anexo: publicaciones

5. Anexo: publicaciones

Parte de los resultados obtenidos durante la elaboración de la presente Tesis Doctoral han sido objeto de las siguientes publicaciones:

“A 4-Hydroxy Pyrrolidine Catalyzed Mannich Reaction of Aldehydes: Control of Anti-Selectivity by Hydrogen Bonding Assisted by Bronsted Acids”

E. Gómez-Bengoa, M. Maestro, A. Mielgo, I. Otazo, C. Palomo, I. Velilla, *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 5333–5342.

“Combined α,α -dialkylprolinol ether/Brønsted acid promotes Mannich reactions of aldehydes with unactivated imines. An entry to anti-configured propargylic amino alcohols”

E. Gomez-Bengoa, J. Jiménez, I. Lapuerta, M. Maestro, A. Mielgo, M. Oiarbide, I. Otazo, I. Velilla, S. Vera, C. Palomo, *Chem. Sci* **2012**, 3, 2943-2957.

A 4-Hydroxypyrrolidine-Catalyzed Mannich Reaction of Aldehydes: Control of *anti*-Selectivity by Hydrogen Bonding Assisted by Brønsted Acids

Enrique Gómez-Bengoa,^[a] Miguel Maestro,^[b] Antonia Mielgo,^[a] Itziar Otazo,^[a] Claudio Palomo,^{*,[a]} and Irene Velilla^[a]

Dedicated to Professor Josep M. Ribó on the occasion of his 70th birthday

Abstract: An *anti*-selective Mannich reaction of aldehydes with *N*-sulfonyl imines has been developed by using a 4-hydroxypyrrolidine in combination with an external Brønsted acid. The catalyst design is based on three elements: the α -substituent of the pyrrolidine, the 4-hydroxy group, and the Brønsted acid, the combination of which is essential for high chemical and stereochemical efficiency. The re-

action works with aromatic aldehyde-derived imines, which have rarely been employed in previously reported enamine-based *anti*-Mannich reactions. Additionally, both *N*-tosyl and *N*-nosyl

Keywords: asymmetric catalysis • Brønsted acids • enamine activation • hydrogen bonds • Mannich reaction

imines can be successfully used and the Mannich adducts can be easily reduced or oxidized, and after *N*-deprotection the corresponding β -amino acids and β -amino alcohols can be obtained with good yields. The results also show that this ternary catalytic system may be practical in other enamine-based reactions.

Introduction

Inspired by the efficiency, elegance, and selectivity of enzymatic catalysis, the design of organic molecules capable of the efficient and enantioselective promotion of carbon–carbon or carbon–heteroatom bond processes is a formidable challenge that is currently receiving considerable attention. In this context, several examples of chiral Brønsted acid^[1] and chiral Brønsted base^[2] promoted organocatalytic transformations are known. More significantly, molecules that combine a site with Brønsted base character and another

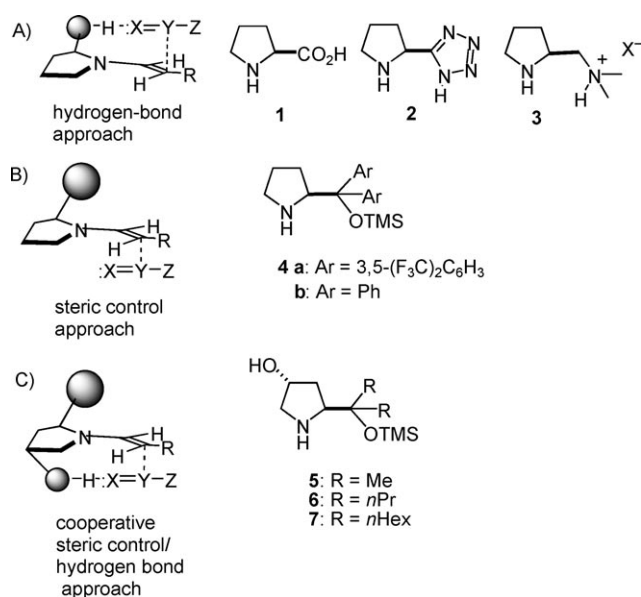
er site with hydrogen-bond donor ability (ambifunctional catalysts) that are capable of activating concurrently both the donor and acceptor components have emerged as a better alternative to achieve high levels of reaction enantioselection.^[3] Besides the thiourea/amine-based catalysts,^[4] relevant examples in the above context are some secondary amines that activate the donor aldehyde or ketone through enamine^[5] formation and the electrophile through hydrogen-bond interactions (Scheme 1a). Prototypical catalysts of this type are proline **1**,^[5a,6] the analogues **2**^[7] and **3**,^[6d,8] and some prolylamides^[9] in which the hydrogen-bond donor is located in the substituent at the α -position of the pyrrolidine nitrogen. A related family of amine catalysts works only through steric control (Scheme 1b). These molecules activate the donor via enamine formation and possess a sterically hindered group that directs the approach of the electrophile from the less-hindered enamine face and thereby controls the stereoselectivity of the reaction. In this second group, the most representative small organic molecules are MacMillan's imidazolidinones^[10] and α,α -diarylprolinol ethers^[11] (**4** in Scheme 1), which have been shown to be very general for a broad range of reactions. However, catalysts of this latter family with an additional hydrogen-bond donor that could also activate the pronucleophile concurrently (Scheme 1c) are quite scarce despite the fact that they

[a] Dr. E. Gómez-Bengoa,⁺ Dr. A. Mielgo, I. Otazo, Prof. Dr. C. Palomo, I. Velilla
Departamento de Química Orgánica I
Universidad del País Vasco, Manuel Lardizabal 3.
20018-San Sebastián (Spain)
Fax: (+34) 943015270
E-mail: claudio.palomo@ehu.es

[b] Dr. M. Maestro
Departamento de Química Fundamental
Facultad de Ciencias, Universidad da Coruña
Campus Zapateira s/n, 15071 A Coruña (Spain)

[⁺] Computational study.

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.200903537>.



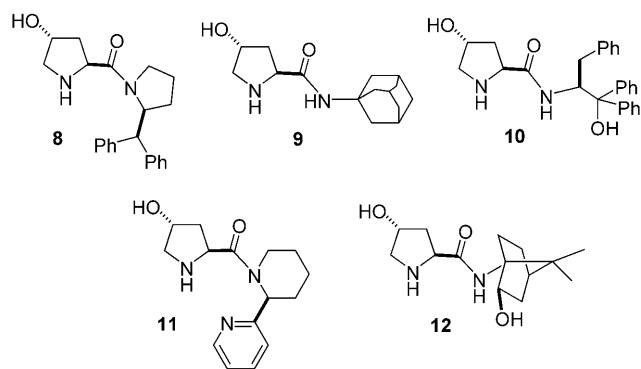
Scheme 1. Prototypical organocatalysts for enamine and iminium ion based reactions and their mode of action for enamine reactions. a) Hydrogen-bond approach. b) Steric-control approach. c) Proposed model.

would be, in principle, more active as a result of this synergic action.

Herein we report a new simple family of amine catalysts, *trans*-4-hydroxy-2-dialkylsilyl pyrrolidines, that fulfils these structural requirements and we demonstrate their capability of promoting *anti*-selective Mannich reactions with very high diastereo- and enantioselectivity.

Results and Discussion

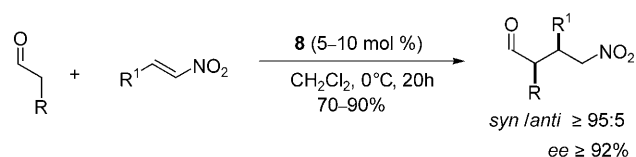
Background and working plan: Previously we introduced *trans*-4-hydroxypropylamide **8** as an efficient catalyst for conjugate addition reactions of aldehydes to nitroalkenes.^[12] In



a subsequent related investigation by Feng^[13] it has been shown that catalyst **9** is capable of promoting the Biginelli reaction with good to moderate levels of enantioselectivity, and more recently, Nakano/Takeshit,^[14] Gao,^[15] and Chen^[16]

independently revealed catalysts **10**, **11**, and **12**, respectively, to be effective for the conjugate addition of aldehydes to nitroalkenes, with the former being also efficient in aldol reactions. In all these cases, it was assumed that the hydroxy group of each catalyst played an important role in reaction efficiency and stereoselectivity.

In our initial studies on this subject, the addition reaction of a survey of enolizable aldehydes to either β -alkyl or β -aryl-substituted nitroalkenes promoted by catalyst **8** was observed to proceed with excellent *syn/anti* ratios, typically greater than 95:5, and with very high enantiomeric excess (*ee*) values for the major *syn* diastereomer (>92% *ee*; Scheme 2). The optimum results were achieved when the re-



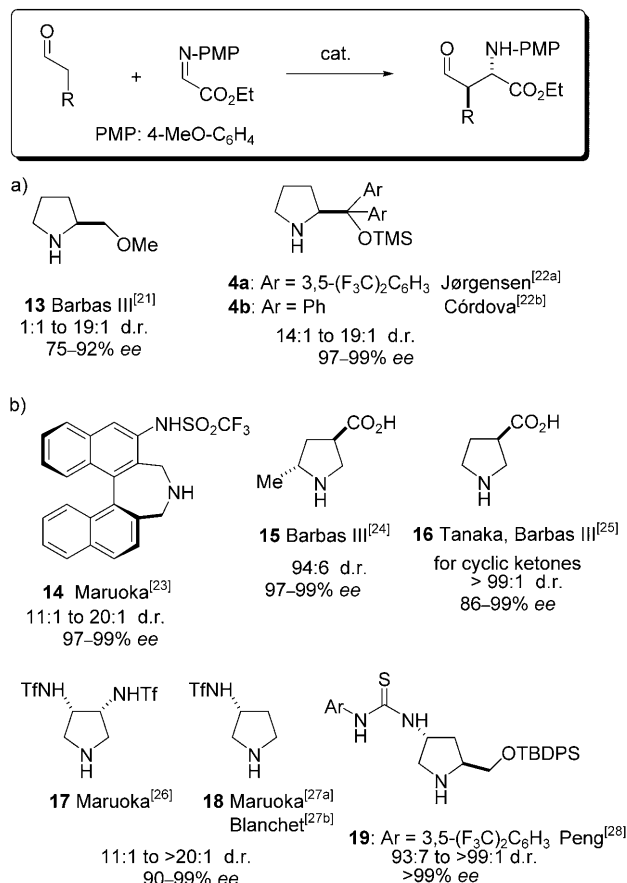
Scheme 2. Catalytic conjugate addition of aldehydes to nitroalkenes and representative examples.

actions were carried out in CH₂Cl₂ at room temperature in the presence of 10% of catalyst **8** for β -branched aldehydes and 5 mol% for linear-chain aldehydes at 0°C. Under these conditions, the enantioselectivities obtained were above 90% for essentially all substrates that were explored. Even the more challenging β -alkyl-substituted nitroalkenes gave adducts with diastereomeric ratios greater than 99:1 and enantioselectivities of up to 99%, results that were attributed to a cooperative effect between the hydroxy group and the substituent of the catalyst according to our proposal (Scheme 1c).

Given these results, it was considered to be instructive to evaluate the scope of this concept and the Mannich reaction was elected for that purpose. Not only does this transformation establish one carbon–carbon bond and up to two stereogenic centers in a single synthetic operation, it also plays a pivotal strategic role in the synthesis of numerous nitrogen-containing compounds.^[17] As a result, both the activation of the reaction and control of its stereochemical outcome have been and continue to be the subject of intensive research activity.^[18] However, despite the recent progress made in the area, methods based on direct approaches leading to *anti*- α,β -disubstituted β -amino carbonyl compounds are still demanding. To date the most common practice to access *anti*- β -amino α -substituted carbonyl compounds is the alkylation of their corresponding α -unsubstituted derivatives, which can be readily obtained by several catalytic enantioselective procedures.^[19]

Early formulations and challenges: At the outset of our investigation, however, it was not clear which kind of imines would be best suited for the Mannich reaction. Whilst imines derived from aromatic aldehydes are effective in the

reactions promoted by proline and its congeners to give *syn* adducts with high enantioselectivity, they are rarely employed in the reported *anti*-selective Mannich reactions.^[18,20] The first example of an *anti*-selective Mannich reaction by enamine catalysis was described in 2002 by Barbas III^[21] by using (*S*)-2-methoxymethylpyrrolidine (**13**, Scheme 3) and

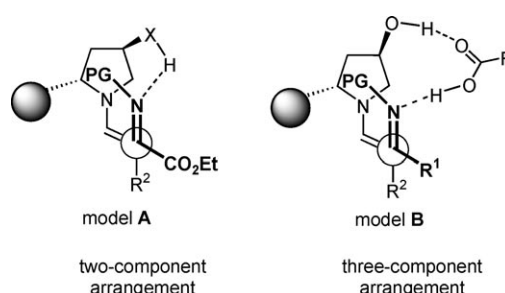


Scheme 3. Representative chiral pyrrolidines for *anti*-Mannich reactions with glyoxylate derived imines. a) Catalysts working through steric control. b) Catalysts working through hydrogen-bond control.

glyoxylate imines. The identification by Jørgensen^[22a] of the diaryl prolinol silyl ether **4a** led to significant improvements in terms of yields and enantioselectivity. Maruoka^[23] reported the first bifunctional catalyst for the same reaction, the axially chiral amino sulfonamide **14**. Although its preparation involves tedious multistep synthesis, the catalyst has the ability of activating concurrently the aldehyde via enamine formation and the Mannich acceptor through hydrogen bonding. Later, Barbas III and Tanaka showed that the installation of a carboxyl group at the β -position of the pyrrolidine nitrogen (catalyst **15**^[24] and **16**^[25]) suffices for high enantio- and *anti*-diastereocontrol of this reaction. Pyrrolidines **17**^[26] and **18**^[27] that work through the same model have also been reported by Blanchet and Maruoka, independently. More recently, the thiourea-based catalyst **19** that combines structural features of catalysts **13** and **18** has been

reported by Peng for the same reaction.^[28] Accordingly, the main limitation of all these contributions is that only α -imino esters appear to be sufficiently reactive to give Mannich adducts with both chemical and stereochemical efficiency.^[29] One solution has been recently presented by Maruoka who has revealed that *N*-Boc (*tert*-butoxycarbonyl) imines from arylaldehydes may be utilized in the Mannich reaction by using chiral sulfonamide **14**.^[30] On the other hand, catalyst **4b**, which is more readily available, seems to be less active since long reaction times (4–7 days) are needed for the reaction with this kind of imines to occur with good yields. In this instance, glyoxylate-derived imines are, once again, the best substrates to give the Mannich adducts with high *anti*-selectivity and enantioselectivity.^[31]

In most of the above catalytic systems, a transition-state model A (Scheme 4) is invoked in which a hydrogen-bond




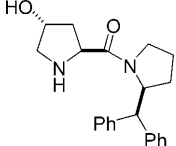
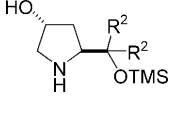
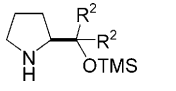
Scheme 4. Features of the proposed models for *anti*-Mannich reactions.

interaction with the imine nitrogen is postulated to be the key organizational element in a two-component arrangement in analogy with our proposal for conjugate additions. Apparently, glyoxylate imines have the appropriate bond lengths and angles to fit properly in this model.^[32] We reasoned that in the presence of an external Brønsted acid a more fluxional model could be provided in which other imines could be accommodated in a three-component arrangement, such as model B (Scheme 4).

To evaluate this assumption, *N*-sulfonyl imines^[33] were chosen because of the poor coordinating ability of the oxygen atoms toward hydrogen bonding that would ensure an effective imine activation.

Catalyst screening and conditions: The validity of the above hypothesis soon became clear. Whilst hydroxypyrrolidine **20** alone (Table 1, entry 1) was quite inefficient in promoting the reaction of butyraldehyde **22** ($R = Et$) with *N*-tosylimine **23a** at $-20^\circ C$, in combination with a 20 mol % of *p*-nitrobenzoic acid (PNBA), higher yield and diastereo- and enantioselectivity were attained (Table 1, entry 2). Decreasing the temperature to $-60^\circ C$ (Table 1, entry 3) provided a higher *ee*, although with similar diastereoselectivity and a lower yield. By using catalyst **8**, a further improvement was achieved albeit still insufficient providing the amino alcohol **29a**, after in situ reduction of the intermediate Mannich

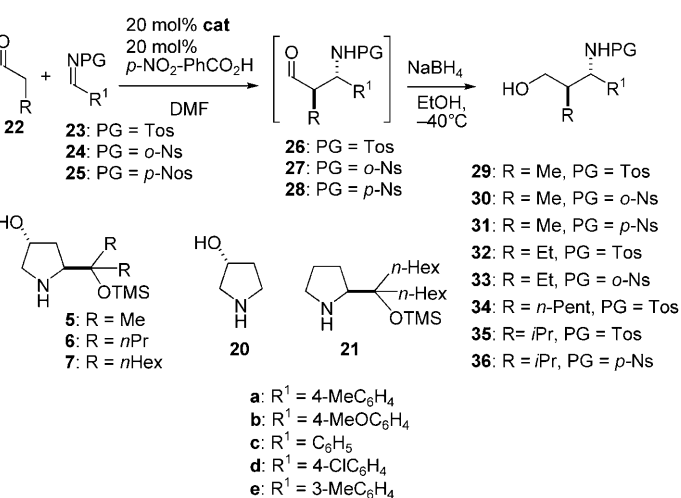
Table 1. Catalyst screening for the Mannich reaction of butyraldehyde **22** (R=Et) with imine **23a** in DMF as the solvent to give **32a**.^[a]

	Entry	Cat.	T [°C]	Conv. [%] ^[b]	Yield [%] ^[c]	d.r. ^[b]	ee [%] ^[d]
	1	20	−20	nd ^[e]	37	55:45	47 ^[f,g]
	2	20	−20	nd ^[e]	70	75:25	67 ^[f,g]
	3	20	−60	> 99	29	77:23	83 ^[f,g]
	4	8	−60	> 99	88	96:4	75
	5	5 (R ² = Me)	−60	> 99	75	93:7	92
	6	6 (R ² = nPr)	−60	50	43	90:10	93
	7	7 (R ² = nHex)	−60	> 99	77	98:2	95
	8	7 (R ² = nHex)	−20	> 99	99	80:20	76 ^[f]
	9	7 (R ² = nHex)	−20	> 99	92	76:24	86
	10	4a (R ² = 3,5-(F ₃ C) ₂ C ₆ H ₃)	−60	0	0	—	— ^[h]
	11	4b (R ² = Ph)	−60	40	15	75:25	63
	12	21 (R ² = nHex)	−40	> 99	98	78:22	67
	13	21 (R ² = nHex)	−60	> 99	24	78:22	58

[a] Reactions performed at 0.5 mmol scale in DMF (2 mL) and by using catalysts **4a**, **4b**, **5**, **6**, **7**, and **21** (20 mol %), PNBA (20 mol %), and imine **23a** (3 equiv). Data related to **32a** after in situ reduction of **26a**. Reaction time 20 h. [b] Determined by ¹H NMR spectroscopy on the crude material. [c] Isolated yield of **32a** after flash column chromatography. [d] Determined by HPLC analysis; see the Supporting Information for details. [e] nd: not determined. [f] No Brønsted acid was used. [g] Reactions conducted by using 3 equiv of aldehyde. [h] Reaction time 3 days.

adduct, with a good diastereomeric ratio and moderate *ee* (Table 1, entry 4).

Subsequent efforts to increase stereoselectivity by increasing the steric bulk of the α-substituent of the pyrrolidine ring resulted in the development of 4-hydroxy derivatives **5**, **6**, and **7** (Scheme 5).^[34] Concordant with our expectations, the aminoalcohol product **29a** obtained from the reaction of aldehyde **22** (R=Et) and imine **23a** promoted by catalyst **5** in the presence of PNBA was indeed formed after reduction of the intermediate aldehyde with an excellent high diaste-



Scheme 5. Mannich reaction between aldehydes **22** and *N*-sulfonyl-imines **23–25** catalyzed by **5**, **6**, **7**, **20**, and **21**.

reomeric ratio (93:7) and 92 % *ee* (Table 1, entry 5). Catalyst **6** enabled further stereochemical improvement, and catalyst **7** proved to be the best giving the *anti*-Mannich adduct **29a** in 77 % yield and with a remarkably high diastereomeric ratio (98:2) and 95 % *ee* (entries 6, 7). The less acidic benzoic acid is also effective under the same conditions but a longer reaction time is needed for reaction completion, whilst *p*-methoxybenzoic acid leads to lower yield after 20 h. Additionally, decreasing or increasing the amount of PNBA to 10 or 40 %, respectively, while maintaining the catalyst loading at 20 % affords similar enantio- and diastereoselectivity, but significantly lower yields for the same reaction time (50 and 58 % yield, respectively). As the results in Table 1 show, in the absence of PNBA (entry 8),

the reaction only proceeded at −20 °C, and low diastereo- and enantioselectivity were obtained. No variations were observed with the aid of PNBA in this instance (Table 1, entry 9), thus suggesting that a low reaction temperature is also needed for achieving good results and that the acid co-catalyst is necessary not only for reactivity,^[35] but also for stereocontrol. To further prove these observations catalysts **4a** and **4b**, which work well when glyoxylate imines are employed,^[11] were evaluated. Whilst catalyst **4a** in combination with PNBA was totally ineffective under the conditions examined, catalyst **4b** afforded a 15 % yield and poor diastereo- and enantioselectivity (Table 1, entries 10, 11).

To further demonstrate the influence of the hydroxy group in catalyst **7**, the reaction of butyraldehyde with imine **23a** was conducted under the same conditions in the presence of the analogous catalyst **21** lacking the hydroxyl group (Table 1, entries 12 and 13). These data show that all three elements, the external Brønsted acid, the α-substituent in the pyrrolidine, and the 4-hydroxy group of the ring are essential for high chemical and stereochemical efficiency.

Scope of the Mannich reaction: The generality of the enantioselective Mannich reaction catalyzed by **7** was then explored with different aldehydes and *N*-*p*-toluensulfonyl imines under the optimized conditions (Table 2). The results show that the reaction is quite general with respect the aldehyde donor and imine acceptor. *N*-Tosyl imines derived from aromatic aldehydes with electron-poor and -rich substituents can be employed leading to the *anti* adducts in up to 78 % yield, 97:3 diastereomeric ratio, and 99 % *ee*. Initial-

Table 2. Catalytic asymmetric Mannich reactions of aldehydes **22** with *N*-tosyl imines **23** promoted by **7**.^[a]

Entry	Product	<i>T</i> [°C]	Yield [%] ^[b]	d.r. ^[c]	<i>ee</i> [%] ^[d]
1		-60	68 (78)	96:4	97
2		-60	40 (77)	96:4	>99
3		-60	77	98:2	95
4		-60	63	98:2	86
5		-60	67 (68)	94:6	91
6		-60	60	93:7	91
7		-40	– (76)	87:13	91
8		-60	– (76)	97:3	>99

[a] Reactions performed at 0.5 mmol scale in DMF (2 mL) and by using catalyst **7** (20 mol %), *p*-nitrobenzoic acid (20 mol %), aldehydes **22**, and imines **23** (3 equiv). [b] Isolated yield of aminoalcohols **29**, **32**, and **34** after flash column chromatography. Yields in brackets were obtained by using a ratio of aldehyde/imine of 3:1. [c] Determined by ¹H NMR spectroscopy on the crude material. [d] Determined by HPLC analysis after flash chromatography; see the Supporting Information for details.

ly, reactions were performed in a 3:1 molar ratio of imine/aldehyde. However changing the stoichiometry to 3:1 aldehyde/imine led to significantly higher yields without apparent changes in the stereoselectivity.

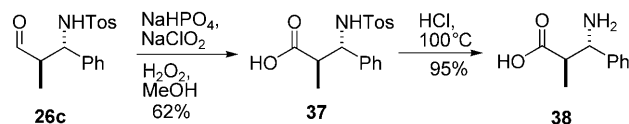
Given the utility of the nitrobenzenesulfonyl group as both activating and protecting group of the amine function,^[36] we next extended the method to nosyl imines. As the results in Table 3 show, the Mannich reaction also proceeded efficiently with *o*-nosyl- and *p*-nosyl-protected imines. In these cases, both benzoic acid and *p*-nitrobenzoic acid can be used, with the latter slightly superior in terms of yield.

The assigned absolute configuration of the major products was established by a single-crystal X-ray analysis of **29a** and by assuming a uniform reaction mechanism.^[37,38] In addition, the β-amino aldehyde **26c** upon oxidation under standard conditions provided the *N*-tosyl-protected derivative **37**, which then was converted into the known β-amino acid **38** (Scheme 6).^[39]

Table 3. Catalytic asymmetric Mannich reactions of aldehydes **22** with *N*-nosyl imines **24** and **25** promoted by **7**.^[a]

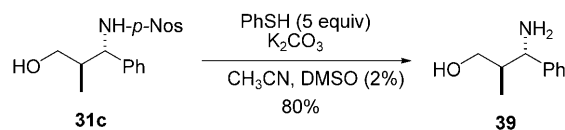
Entry	Product	<i>T</i> [°C]	Yield [%] ^[b]	d.r. ^[c]	<i>ee</i> [%] ^[d]
1		-60	– (61)	93:7	93
2		-60	– (59) ^[e]	91:9	97
3		-60	– (71)	93:7	91
4		-60	– (51) ^[e]	99:1	>99

[a] Reactions performed at 0.5 mmol scale in DMF (2 mL) and by using catalyst **7** (20 mol %), *p*-nitrobenzoic acid (20 mol %), aldehydes **22** (3 equiv), and imines **24** and **25**. [b] Isolated yield of aminoalcohols after flash column chromatography. Yields in brackets were obtained by using a ratio of aldehyde/imine of 3:1. [c] Determined by ¹H NMR spectroscopy on the crude material. [d] Determined by HPLC analysis after flash chromatography; see the Supporting Information for details. [e] Benzoic acid (20 mol %) was used as cocatalyst.



Scheme 6. Oxidation and deprotection of Mannich adducts.

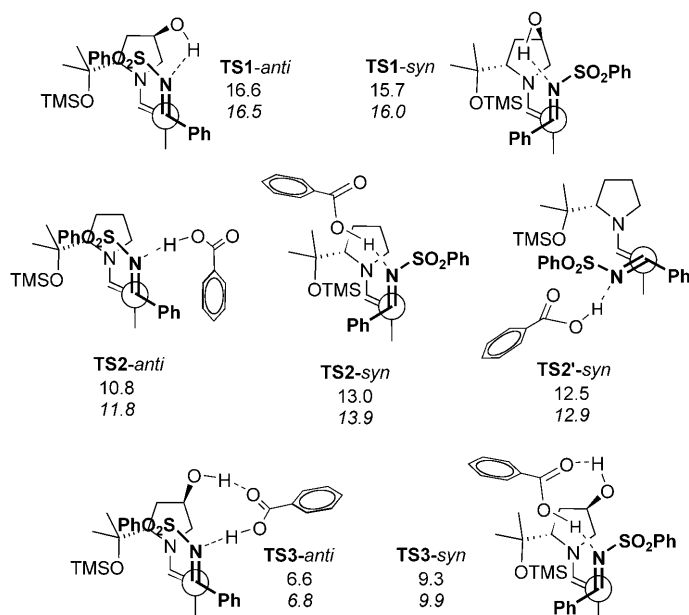
Complementing this protocol, the *N*-nosyl derivatives can also be easily deprotected^[40] under the conditions shown in Scheme 7 to afford the free aminoalcohols. For example, treatment of **31c** with thiophenol and potassium carbonate in acetonitrile and some drops of DMSO afforded amino alcohol **39** in 80% yield.

Scheme 7. Deprotection of the *N*-nosyl adducts.

Mechanistic insights: The above results suggest that the initially invoked three-component arrangement for the Mannich reaction to proceed with *anti* selectivity is indeed operating. To get a better understanding of this activation mechanism and provide a rationale for the stereochemical outcome of the reaction, some quantum calculations were carried out.

On the basis of enamine formation,^[41] we assumed the reaction to proceed through an enamine mechanism^[38] rather

than an enol intermediate.^[42] Accordingly, computational DFT^[43] data based on the model shown in Scheme 8 indicated that the activation of the iminic N by the pyrrolidine OH



Scheme 8. Representation of the computed transition structures optimized at B3LYP/6-31-G*. Single-point values [Kcal mol⁻¹] at the B3LYP/6-311++G** level are shown in italics.

group is of similar magnitude for *anti* or *syn* transition states, anticipating an almost equal ratio of diastereomers (TS1-*anti* vs TS1-*syn*, Scheme 8). Better activation of the iminic nitrogen was obtained by replacing the intramolecular hydrogen bonding by an intermolecular hydrogen-bond interaction with the aid of an external Brønsted acid (TS2, Scheme 8). However, the *anti* stereoselectivity is still predicted to be low. In fact, TS2-*syn* and TS2'-*syn* staggered conformations equally contribute to the formation of the *syn* isomer in this case. Remarkably, however, the combination of both tools, the catalyst hydroxy group and the external Brønsted acid, led to a model that correctly predicts the results obtained, differentiating TS3-*anti* and TS3-*syn* by 3 kcal mol⁻¹ (Scheme 8).

Conclusion

In summary, we have reported a highly efficient catalytic system for the *anti*-selective Mannich reaction of aldehydes with *N*-sulfonyl imines. This catalyst system combines an amino group to activate the aldehyde donor substrate, and a hydroxy group together with an external Brønsted acid to activate the imine acceptor component, while controlling the stereochemistry of the process. The Mannich adducts can be easily reduced or oxidized and then deprotected to give the corresponding β -amino acids and β -amino alcohols. Specifically, the synthetic utility of the present *anti*-selective

Mannich reaction has been significantly expanded by the utilization of imines other than those derived from glyoxylate. The results also show that this ternary system may be of utility in the development of other enamine-based reactions.

Experimental Section

General methods: All reactions were carried out under a nitrogen atmosphere in flame-dried glassware with efficient magnetic stirring. Methylene chloride (CH₂Cl₂) was distilled from CaH₂, and toluene was dried in the presence of sodium metal. Ethyl acetate and DMF were used as reagent grade. Purification of reaction products was carried out by flash column chromatography by using silica gel 60 (0.040–0.063 mm, 230–400 mesh). Analytical TLC was performed on 0.25 mm silica gel 60-F plates. Visualization was accomplished with UV light and a solution obtained by admixing in 470 mL of water ammonium molybdate (21 g), cerium sulphate (1 g), and concentrated sulphuric acid (31 mL), followed by heating. Melting points were measured with a Buchi SMP-20 melting point apparatus and are uncorrected. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on Bruker Avance-300 and are reported in ppm from internal tetramethylsilane (TMS). Analytical HPLC was performed on waters-600E controller chromatographs, equipped with 2996 and 2998 photodiode array UV detector, by using Daicel Chiralpak AD-H, IC and IA columns. Optical rotations were recorded on a Jasco P-2000 polarimeter. MS spectra were recorded on an ESI-ion trap mass spectrometer (Agilent 1100 series LC/MSD, SL model). Diarylprolinol trimethylsilyl ether catalysts **4a** and **4b** were purchased from Aldrich and used without further purification.

General procedure for the Mannich reaction: The aldehyde (1.5 mmol, 3 equiv) was added to a solution of the imine (0.5 mmol, 1 equiv), the acid (0.1 mmol, 20 mol %), and the catalyst (0.1 mmol, 20 mol %) in DMF (2 mL) at –60 °C. The resulting solution was stirred at –60 °C for 24 h. EtOH (1 mL) and NaBH₄ (4.5 mmol, 8 equiv) were successively added at the same temperature, and after stirring for 30 min at –40 °C, the reaction was quenched with brine (2 mL) and allowed to reach room temperature. After extraction with Et₂O (3 × 4 mL), the combined organic phases were washed with brine and dried over MgSO₄, concentrated under reduced pressure, and purified over silica gel by flash column chromatography to afford the expected adducts. The diastereoselectivity of the process was determined by ¹H NMR spectroscopic analysis on the crude material.

***N*–[(1*S*,2*R*)-3-Hydroxy-2-methyl-1-*p*-tolylpropyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**29a**):** Prepared according to the general procedure by starting from propanal (0.11 mL, 1.5 mmol) and *N*-tosyl-tolylimine (**23a**) (137 mg, 0.5 mmol). The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 80:20) and then disaggregated with Et₂O to give the title compound as a white solid. Yield: 78 % (130 mg); m.p. 104–06 °C; [α]_D²⁰ = –68.2 (*c* = 1 in CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, *J* = 11.0, 11.0 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 4.5, 11.2 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.02–1.89 (m, 1H), 0.81 ppm (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 142.8, 137.5, 137.0, 136.8, 129.27, 128.9, 127.1, 126.9, 65.0, 61.4, 40.9, 21.4, 21.0, 14.5 ppm; the enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralpak AD-H, hexane/2-propanol 97:3): flow rate = 1 mL min⁻¹; retention times: 126.7 (minor), 137.5 min (major).

***N*–[(1*S*,2*R*)-3-Hydroxy-2-methyl-1-phenylpropyl]-4-methylbenzenesulfonamide (**29c**):** Prepared according to the general procedure by starting from propanal (0.11 mL, 1.5 mmol) and *N*-tosyl-phenylimine (**23c**) (129 mg, 0.5 mmol). The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 80:20) and then disaggregated with Et₂O to give the title compound as a white solid. Yield: 77 % (123 mg); m.p. 127–130 °C; [α]_D²⁰ = –82.2 (*c* = 1 in CH₂Cl₂); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.18–

7.08 (m, 5H), 7.00–6.96 (m, 2H), 5.81 (s, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.96 (dd, $J = 3.1, 11.2$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 4.6, 11.2$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 0.82 ppm (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.9, 139.9, 137.3, 129.6, 129.2, 128.2, 127.1, 126.4, 64.9, 61.5, 40.9, 21.4, 14.5$ ppm; the enantiomeric purity of the major diastereoisomer was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralpak IA, hexane/2-propanol 95:5): flow rate = 0.8 mL min^{-1} ; retention times: 36.7 (minor), 43.7 min (major).

***N*-(1*S*,2*R*)-2-(Hydroxymethyl)-1-*p*-tolylbutyl]-4-methylbenzenesulfonamide (32a):** Prepared according to the general procedure by starting from butanal (0.14 mL, 1.5 mmol) and *N*-tosyl-tolylimine (**23a**) (137 mg, 0.5 mmol). The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 80:20) to give the title compound as a yellow oil. Yield: 77 % (134 mg); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.8$ ($c = 0.5$ in CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.54$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.35 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.72–3.63 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.66–1.53 (m, 1H), 1.44–1.18 (m, 2H), 0.88 ppm (t, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.8, 137.7, 137.4, 136.8, 129.2, 128.9, 127.1, 126.6, 61.2, 60.0, 47.6, 29.7, 21.4, 21.0, 11.6$ ppm; the enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralpak AD-H, hexane/2-propanol 95:5): flow rate = 0.8 mL min^{-1} ; retention times: 51.5 (minor), 61.8 min (major).

***N*-(1*S*,2*R*)-2-(Hydroxymethyl)-1-(4-methoxyphenyl)butyl]-4-methylbenzene sulfonamide (32b):** Prepared according to the general procedure by starting from butanal (0.14 mL, 1.5 mmol) and *N*-tosyl-4-methoxyphenylimine (**23b**) (145 mg, 0.5 mmol). The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 80:20) and then disgregated with Et_2O to give the title compound as a white solid. Yield: 63 % (114 mg); m.p. 117–121 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -54.8$ ($c = 1$ in CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.53$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 5.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 11.19$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 1.67–1.55 (m, 1H), 1.44–1.16 (m, 2H), 0.87 ppm (t, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 158.7, 142.8, 137.7, 132.5, 129.2, 127.9, 127.1, 113.6, 61.3, 59.8, 55.2, 47.6, 21.4, 21.0, 11.6$ ppm; the enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralpak IA, hexane/2-propanol 95:5): flow rate = 0.75 mL min^{-1} ; retention times: 79.6 (minor), 92.3 min (major).

***N*-(1*S*,2*R*)-2-(Hydroxymethyl)-1-phenylbutyl]-4-methylbenzenesulfonamide (32c):** Prepared according to the general procedure by starting from butanal (0.14 mL, 1.5 mmol) and *N*-tosyl-phenylimine (**23c**) (129 mg, 0.5 mmol). The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 80:20) and then disgregated with Et_2O to give the compound as a white solid. Yield: 68 % (122 mg); m.p. 123–125 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -72.7$ ($c = 1$ in CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.53$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.17–7.08 (m, 5H), 7.02–6.99 (m, 2H), 5.95 (d, $J = 8.07$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.69–1.59 (m, 1H), 1.49–1.21 (m, 2H), 0.89 ppm (t, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.8, 140.4, 137.7, 129.2, 128.3, 127.0, 126.7, 61.3, 60.2, 47.5, 21.4, 21.1, 11.6$ ppm; the enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralpak IA, hexane/2-propanol 95:5): flow rate = 0.75 mL min^{-1} ; retention times: 51.3 (minor), 57.7 min (major).

***N*-(1*S*,2*R*)-2-(Hydroxymethyl)-1-*m*-tolylbutyl]-4-methylbenzenesulfonamide (32e):** Prepared according to the general procedure by starting from butanal (0.14 mL, 1.5 mmol) and *N*-tosyl-3-methylphenylimine (**23e**) (137 mg, 0.5 mmol). The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 80:20) to give the title compound as a yellow oil. Yield: 60 % (104 mg); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -39.8$ ($c = 1$ in CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.51$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.13–7.01 (m, 3H), 6.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.51 (brs, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.70–1.57 (m, 1H), 1.47–1.20 (m, 2H), 0.88 ppm

(t, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.7, 140.1, 137.7, 129.1, 128.2, 127.7, 127.1, 123.8, 61.2, 60.2, 47.4, 21.4, 21.2, 21.0, 11.6$ ppm; the enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralpak IA, hexane/2-propanol 98:2): flow rate = 0.7 mL min^{-1} ; retention times: 91.1 (minor), and 98.8 min (major).

***N*-(1*S*,2*R*)-1-(4-Chlorophenyl)-2-(hydroxymethyl)heptyl]-4-methylbenzene sulfonamide (34d):** Prepared according to the general procedure by starting from heptanal (0.21 mL, 1.5 mmol) and *N*-tosyl-4-chlorophenylimine (**23d**) (147 mg, 0.5 mmol). The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 80:20) and then disgregated with Et_2O to give the compound as a white solid. Yield: 76 % (161 mg); m.p. 120–124 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -58.9$ ($c = 1$ in CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.54$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.13 (m, 4H), 7.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.39 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.81 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.61 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 1.65 (m, 1H) 1.40–1.05 (m, 8H), 0.86 ppm (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 143.1, 139.2, 137.7, 132.8, 129.3, 128.3, 127.0, 61.9, 60.1, 45.6, 31.8, 28.2, 26.7, 22.4, 21.4, 14.0$ ppm; the enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralpak AD-H, hexane/2-propanol 95:5): flow rate = 0.8 mL min^{-1} ; retention times: 31.7 (minor), 49.1 min (major).

***N*-(1*S*,2*R*)-2-(Hydroxymethyl)-3-methyl-1-*p*-tolylbutyl]-4-methylbenzene sulfonamide (35a):** Prepared according to the general procedure by starting from isovaleraldehyde (0.16 mL, 1.5 mmol) and *N*-tosyl-tolylimine (**23a**) (137 mg, 0.5 mmol). The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 80:20) and then disgregated with Et_2O to give the title compound as a white solid. Yield: 76 % (134 mg); m.p. 145–148 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -70.8$ ($c = 1$ in CH_2Cl_2); ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.50$ (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.97–6.90 (m, 4H), 6.70–6.55 (brs, 1H), 4.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.82–3.68 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.80–1.65 (m, 1H), 1.46–1.36 (m, 1H), 1.34–1.24 (brs, 1H), 0.92 ppm (dd, $J = 6.7, 20.5$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 142.6, 138.0, 137.7, 136.4, 129.0, 128.7, 127.0, 126.9, 60.3, 59.6, 53.5, 51.9, 25.7, 21.3, 20.9, 18.8$ ppm; the enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralpak IA, hexane/2-propanol 95:5): flow rate = 0.5 mL min^{-1} ; retention times: 50.1 (minor), 54.4 min (major).

***N*-(1*S*,2*R*)-3-Hydroxy-2-methyl-1-*p*-tolylpropyl]-2-nitrobenzenesulfonamide (30a):** Prepared according to the general procedure by starting from propanal (0.12 mL, 1.5 mmol) and *N*-*o*-nosyl-*p*-methyl-phenylimine (**24a**) (152 mg, 0.5 mmol). The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 80:20) to give the title compound as a yellowish oil and as a diastereomeric mixture *syn/anti* in a ratio of 7:93. Yield: 61 % (111 mg); spectroscopic data of the major *anti* diastereomer: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.76$ –7.67 (m, 2H), 7.62–7.53 (m, 1H), 7.48–7.40 (m, 1H) 6.98–6.83 (m, 4H), 6.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.00–3.88 (m, 1H), 3.74–3.62 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.08–1.90 (m, 2H), 0.95 ppm (d, $J = 7.0, 3$ Hz); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 137.2, 136.2, 134.7, 132.5, 132.2, 130.8, 130.6, 128.9, 126.8, 124.8, 64.5, 62.2, 40.7, 20.9, 14.6$ ppm; the enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralpak IC, hexane/2-propanol 70:30): flow rate = 0.5 mL min^{-1} ; retention times: 108.5 (minor), 116.5 min (major).

***N*-(1*S*,2*R*)-3-Hydroxy-2-methyl-1-phenylpropyl]-4-nitrobenzenesulfonamide (31c):** Prepared according to the general procedure by starting from propanal (0.12 mL, 1.5 mmol) and *N*-*p*-nosyl-phenylimine (**25c**) (145 mg, 0.5 mmol). The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 80:20) to give the title compound as a white solid and as a diastereomeric mixture *syn/anti* in a ratio of 9:91. Yield: 59 % (90 mg); spectroscopic data of the major *anti* diastereomer: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.12$ –8.05 (m, 2H), 7.75–7.69 (m, 2H), 7.19–7.10 (m, 3H), 7.04–6.98 (m, 2H), 4.43 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.93–3.83 (m, 1H), 3.70–3.62 (m, 1H), 2.05–1.95 (m, 1H), 0.91 ppm (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): $\delta = 149.5, 146.7, 139.3, 128.4, 128.1, 127.7, 127.1, 123.6, 65.4, 63.0, 40.3, 14.7$ ppm; the enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralpak IC, hexane/2-propanol

80:20); flow rate = 0.5 mL min⁻¹; retention times: 34.4 (minor), 42.8 min (major).

N-[(1*S*,2*R*)-2-(Hydroxymethyl)-1-*p*-tolylbutyl]-2-nitrobenzenesulfonamide (33a): Prepared according to the general procedure by starting from butanal (0.2 mL, 1.5 mmol) and *N*-*o*-nosyl-*p*-methyl-phenylimine (24a) (152 mg, 0.5 mmol). The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 80:20) to give the title compound as a yellowish oil and as a diastereomeric mixture *syn/anti* in a ratio of 7:93. Yield: 71% (134 mg); spectroscopic data of the major *anti* diastereomer: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (dd, *J* = 7.9, 25.2 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 4.72–4.64 (m, 1H), 3.98–3.82 (m, 1H), 3.80–3.69 (m, 1H), 1.86–1.79 (m, 1H), 1.72–1.61 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.54–1.43 (m, 2H), 0.97 ppm (t, *J* = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 137.4, 137.0, 135.4, 132.8, 132.5, 131.1, 129.2, 127.2, 125.1, 61.7, 61.3, 47.6, 21.7, 21.3, 12.0 ppm; the enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralpak IC, hexane/2-propanol 80:20); flow rate = 0.5 mL min⁻¹; retention times: 112.2 (minor), 123.3 min (major).

N-[(1*S*,2*R*)-2-(Hydroxymethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-3-methylbutyl]-4-nitrobenzene sulfonamide (36b): Prepared according to the general procedure by starting from isovaleraldehyde (0.16 mL, 1.5 mmol) and *N*-*p*-nosyl-4-methoxy-phenylimine (25b) (160 mg, 0.5 mmol). The crude material was purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with hexane/ethyl acetate 80:20) to give the title compound as a white solid and as a diastereomeric mixture *syn/anti* in a ratio of 1:99. Yield: 52% (106 mg); spectroscopic data of the major *anti* diastereomer: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 8.12–8.02 (m, 2H), 7.74–7.64 (m, 2H), 6.99–6.87 (m, 2H), 6.68–6.56 (m, 2H), 4.81–4.74 (m, 1H), 3.87–3.78 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.90–1.77 (m, 1H), 1.47–1.35 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 0.94 ppm (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 158.9, 149.2, 147.1, 131.7, 128.1, 123.5, 113.6, 60.7, 60.0, 55.3, 51.6, 25.6, 21.2, 18.8 ppm; the enantiomeric purity of the major diastereomer was determined by HPLC analysis (Daicel Chiralpak IC, hexane/2-propanol 90:10); flow rate = 0.8 mL min⁻¹; retention times: 57.8 (minor), 65.6 min (major).

Deprotection and elaboration of the Mannich adducts

Preparation of 38: Propanal (1.5 mmol, 3 equiv) was added to a solution of *N*-tosyl phenylimine (23c) (0.5 mmol, 1 equiv), *p*-nitrobenzoic acid (0.1 mmol, 20 mol %), and catalyst **7** (0.1 mmol, 20 mol %) in DMF (2 mL) at –60 °C. The resulting solution was stirred at –60 °C for 24 h. Then MeOH (2.5 mL), KH₂PO₄ (570 mg, 4.15 mmol), and NaClO₂ (338 mg, 3.15 mmol) were added. The reaction was allowed to reach 0 °C and after the injection of H₂O₂ (35% solution, 4.5 mL), the mixture was warmed up to RT and stirred for 2 h. The pH was adjusted to 3 by the addition of 1 M HCl and saturated Na₂SO₃ solution (10 mL) was added. The resulting mixture was extracted with Et₂O (3 × 10 mL), the combined organic layers were washed with sat. NaCl solution (4 × 15 mL) and dried over MgSO₄. The organic layer was concentrated in vacuo to give the title crude compound, which was then purified by flash column chromatography on silica gel (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 98:2). This yielded the protected derivative **37** as a white solid. Yield: 62% (100 mg); spectroscopic and physical properties were in agreement with those previously reported.^[39c] Deprotection of the tosyl group was carried out by treatment of **36** with HCl at 100 °C; this yielded compound **38** in 95% yield.^[39]

Preparation of 39: K₂CO₃ (277 mg, 2 mmol), PhSH (0.26 mL, 2.5 mmol), and DMSO (2 mol %) were added to a solution of Mannich adduct **31c** (diastereomeric ratio (d.r.) = 91:9, 143 mg, 0.5 mmol) in anhydrous CH₃CN (1 mL) under a N₂ atmosphere. The mixture was stirred at room temperature for 24 h. The solvents were evaporated under reduced pressure and then CH₂Cl₂ (5 mL) and NaOH (1 M, 5 mL) were added to the resulting residue. The organic phase was separated, dried, and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography (CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/NH₃ (7 N MeOH solution) 90:10) to give a colorless oil. Yield: 80% (66 mg); spectroscopic data of the major *anti* diastereomer: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.40–7.21 (m, 5H), 3.80–3.58 (m, 3H), 2.58 (brs, 2H), 2.08–1.92 (m, 1H), 0.65 ppm (d, *J* =

6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 128.9, 127.5, 127.05, 126.5, 69.1, 40.2, 29.7, 15.1 ppm.

Acknowledgements

This work was financially supported by The University of the Basque Country (UPV/EHU), and Ministerio de Educación y Ciencia (MEC, Grant CTQ2007-68095-C02, Spain). Predoctoral grants to I.O. (from GV) and I.V. (from UPV/EHU) are also acknowledged. We also thank SGIker (UPV/EHU) for NMR, HRMS, and computational facilities.

- [1] For selected reviews, see: a) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758; b) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999–1010; for binaphthol-derived phosphoric acids, see: c) M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, 4097–4112; for small molecules as H-bond donors in asymmetric catalysis, see: d) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743.
- [2] For a review on chiral Brønsted bases, see: C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632–653.
- [3] For the concept of bifunctional catalysis, see: a) G. J. Rowlands, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1865–1882; b) J.-A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4666–4683; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566–4583; c) S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 60–75.
- [4] For reviews, see: a) S. J. Connon, *Synlett* **2009**, 354–376; b) H. Miyabe, Y. Takemoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 785–795; c) S. J. Connon, *Chem. Commun.* **2008**, 2499–2510; d) Y. Takemoto, H. Miyabe, *Chimia* **2007**, *61*, 269–275; e) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418.
- [5] For a recent review on enamine catalysis, see: a) A. Erkkilä, I. Majander, P. M. Pihko, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416–5470; for leading references on organocatalysis, see: b) C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 44–50; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42–47; c) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4716–4739; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638–4660; d) D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304–308; e) *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures* (Ed.: P. I. Dalko), Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; f) P. Kočovský, A. V. Malkov, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 255 (thematic issue on Organocatalysis in Organic Synthesis nos. 2–3); g) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [6] Pioneering works: a) Z. J. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621; b) U. Eder, G. Sauer, R. Wietcher, *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 492–493; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496–497; c) B. List, A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396; d) W. Nutz, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7386–7387; e) K. Sakthivel, W. Nutz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5260–5267.
- [7] For the first independent and almost simultaneous organocatalytic application, see: a) H. Torii, M. Nakadaï, K. Ishihara, S. Saito, H. Yamamoto, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 2017–2020; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1983–1986; b) A. Hartikka, P. I. Arvidsson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1831–1834; c) A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, S. V. Ley, *Synlett* **2004**, 558–560; for recent reviews on the use of this catalyst, see: d) D. A. Longbottom, V. Franckevicius, S. Kumarn, A. J. Oelke, V. Waschowski, S. V. Ley, *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 3–11; e) D. A. Longbottom, V. Franckevicius, S. V. Ley, *Chimia* **2007**, *61*, 247–256; f) M. Limbach, *Chem. Biodiversity* **2006**, *3*, 119–133.
- [8] a) S. Saito, M. Nakadaï, H. Yamamoto, *Synlett* **2001**, 1245–1248; b) M. Nakadaï, S. Saito, H. Yamamoto, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8167–8177.
- [9] For a recent review on prolylamide bifunctional organocatalysts working through hydrogen-bonding interactions, see: X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Chem. Commun.* **2009**, 6145–6148.

- [10] G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79–87.
- [11] For the first reports on the use of catalysts **4a** and **4b**, see: a) M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 804–807; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794–797; b) J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296–18304; c) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4284–4287; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212–4215; for reviews, see: d) C. Palomo, A. Mielgo, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 8042–8046; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876–7880; e) A. Mielgo, C. Palomo, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 922–948.
- [12] C. Palomo, S. Vera, A. Mielgo, E. Gómez-Bengoia, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 6130–6133; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5984–5987.
- [13] J. Xing, L. Chang, Z. Hou, D. Shang, X. Liu, X. Feng, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3177–3181.
- [14] Y. Okuyama, H. Nakano, M. Watanabe, M. Takeshita, K. Uwai, C. Kabuto, E. Kwon, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 193–197.
- [15] C.-Q. Cheng, Z. Bian, Y.-B. He, F.-S. Han, C.-Q. Kang, Z.-L. Ning, L. X. Gao, *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1753–1758.
- [16] R. J. Reddy, H.-M. Kuan, T.-Y. Chou, K. Chen, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9294–9298.
- [17] For detailed information, see, for example: *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids* (Eds.: E. Juaristi, V. A. Soloshonok), Wiley, New York, **2005**.
- [18] For reviews on Mannich reactions, see: a) M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 1096–1122; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044–1070; b) J. M. M. Verkade, L. J. C. van Hemert, P. J. L. Quaedflieg, F. P. J. T. Rutjes, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 29–41; c) A. Ting, S. E. Schaus, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797–5815; d) M. M. B. Marques, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 356–360; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 348–352; e) J. A. Ma, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4426–4435; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4290–4299; f) A. Córdova, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 102–112; g) M. Shibasaki, S. Matsunaga, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2089–2100.
- [19] a) H. Estermann, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1824–1839; for more information, see: b) *Houben-Weyl, Stereoselective Synthesis, Vol. 2* (Eds.: G. Helmchen, R. W. Hoffman, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, **1996**.
- [20] For pioneering works, see: a) B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336–9337; b) B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827–833; c) A. Córdova, W. Notz, G. Zhong, J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1842–1843; for selected recent examples on this subject, see: d) Y. Hayashi, W. Tsuboi, I. Ashime, T. Urushima, M. Shoji, K. Sakai, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3805–3808; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3677–3680; e) N. Utsumi, H. Zhang, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1910–1912; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1878–1880; f) E. Alza, C. Rodríguez-Esrich, S. Sayalero, A. Bastero, M. A. Pericàs, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10167–10172; g) H. Yang, R. G. Carter, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2246–2249; for leading references to *anti* adducts, see: h) S. S. V. Ramasastry, H. Zhang, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 288–289; i) H. Zhang, S. S. V. Ramasastry, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 791–796; j) B. T. Hahn, R. Fröhlich, K. Harms, F. Glorius, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 10134–10137; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9985–9988.
- [21] a) A. Córdova, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7749–7752; b) W. Notz, F. Tanaka, S. Watanabe, N. S. Chowdari, J. M. Turner, R. Thayumanaran, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9624–9634.
- [22] a) J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjærsgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296–18304; for the use of catalyst **4b** in the same reaction, see: b) I. Ibrahim, A. Córdova, *Chem. Commun.* **2006**, 1760–1762.
- [23] T. Kano, Y. Yamaguchi, O. Tokuda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16408–16409.
- [24] 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.
- [25] H. Zhang, S. Mitsumori, N. Utsumi, M. Imai, N. García-Delgado, M. Mifsud, K. Albertshofer, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 875–886.
- [26] T. Kano, Y. Hato, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8467–8469.
- [27] a) T. Kano, Y. Hato, A. Yamamoto, K. Maruoka, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1197–1203; b) M. Pouliquen, J. Balnchet, M.-C. Lasne, J. Rouden, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1029–1032.
- [28] H. Zhang, Y. Chuan, Z. Li, Y. Peng, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2288–2294.
- [29] For an example that utilizes fluorinated aldimines, see: S. Fustero, F. Mojarrad, M. D. Pérez Carrión, J. F. Sanz-Cervera, J. L. Aceña, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5208–5214.
- [30] a) T. Kano, Y. Yamaguchi, K. Maruoka, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 8828–8830; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1838–1840; b) T. Kano, Y. Yamaguchi, K. Maruoka, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6678–6687; for the first use of *N*-Boc imines or α -amidossulfone precursors in an asymmetric Mannich reaction, see: c) A. M. Kanazawa, J.-N. Denis, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1238–1240; d) C. Palomo, M. Oiarbide, M. C. González-Rego, A. K. Sharma, J. M. García, C. Landa, A. Linden, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 1105–1107; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1063–1065; e) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Landa, M. C. González-Rego, J. M. García, A. González, J. M. Odriozola, M. Martín-Pastor, A. Linden, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8637–8643; for pioneering work by using this kind of imines in a *syn*-selective enamine-based enantioselective Mannich reaction, see: f) J. W. Wang, M. Stadler, B. List, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 615–617; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 609–611; for further examples on the use of *N*-acyl imines in enantioselective Mannich reactions, see: g) D. Dziedzic, P. Schyman, M. Kullberg, A. Córdova, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 4044–4048.
- [31] G. Cainelli, L. Sambri, A. Carlone, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8828–8830; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8700–8702.
- [32] This argument has been invoked for catalyst **16**-promoted Mannich reactions of imines of arylaldehydes wherein poor stereoselectivities are observed. For more information on this subject, see reference [25].
- [33] For leading references on the use of *N*-sulfonylimines in Mannich reactions, see: a) K. Juhl, N. Gathergood, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 3083–3085; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2995–2997; b) L. Bernardi, A. S. Gthelf, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2583–2591; c) H. Morimoto, T. Yoshino, T. Yukawa, G. Lu, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9265–9269; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9125–9129; d) J. Hernández-Toribio, R. Gómez Arrayas, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16150–16151; e) D. Uraguchi, Y. Ueki, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14088–14089; f) E. A. Tiong, J. L. Gleason, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1725–1728; g) L. Cheng, L. Liu, H. Jia, D. Wang, Y.-J. Cheng, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4650–4653; h) L. Cheng, X. Han, H. Huang, M. W. Wong, Y. Lu, *Chem. Commun.* **2007**, 4143–4145; i) X.-F. Xiong, Z. J. Jia, X. Du, K. Jiang, T.-Y. Liu, Y.-C. Chen, *Chem. Commun.* **2009**, 6994–6996.
- [34] These pyrrolidines are readily accessible from the commercially available and inexpensive (*S*)-*trans*-4-hydroxyproline in few routine steps, an additional aspect of the model that is of practical interest. For a review on *trans*-4-hydroxy-L-prolines, see: P. Remuzon, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13803–13835; also see the Supporting Information for details.
- [35] It has been recently found that an acetaldehyde-based Mannich reaction with aromatic aldehyde-derived benzoyl imines promoted by a diarylprolinol silyl ether is activated by the aid of a Brønsted acid. For details, see: a) Y. Hayashi, T. Okano, T. Itoh, T. Urushima, H. Ishikawa, T. Uchamaru, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9193–9198; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9053–9058; for pioneering works on enamine-based Mannich reactions of acetaldehyde, see: b) J. W. Yang, C. Chandler, M. Stadler, D. Kampen, B. List, *Nature* **2008**, *452*, 453–455; c) C. Chandler, P. Golzerano, A. Michrowska, B. List,

- Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2012–2014; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1978–1980.
- [36] T. Kan, T. Fukuyama, *Chem. Commun.* **2004**, 353–359.
- [37] CCDC-726915 contains the supplementary crystallographic data for the structural analysis of **29a**. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.
- [38] For the origin of the stereoselectivity in organocatalyzed reactions with a trimethylsilyl-protected diarylprolinol, see: P. Dinér, A. Kærsgaard, M. A. Lie, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 122–127.
- [39] a) D. Uraguchi, Y. Ueki, T. Ooi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14088–14089; b) F. A. Davis, G. V. Reddy, C.-H. Liang, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5139–5142; c) I. Abrahams, M. Motevalli, A. J. Robinson, P. B. Wyatt, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12755–12772.
- [40] T. Fukuyama, M. Cheung, C.-K. Jow, Y. Hidai, T. Kan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5831–5834.
- [41] For the characterization of enamine intermediates by mass spectrometry, see: a) W. Schrader, P. P. Handayani, J. Zhou, B. List, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1491–1494; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1463–1466. Also, see: b) I. Fleischer, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 95–99; for characterization of enamines by ¹H NMR spectroscopy and/or X-ray analysis, see: c) T. J. Peelen, Y. Chi, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11598–11599; d) D. S. Seebach, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, I. Krossing, P. Klose, Y. Hayashi, T. Uchimaru, *Helv. Chim. Acta* **2009**, *92*, 1225–1259.
- [42] C. Teck Wong, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7491–7497.
- [43] See the Supporting Information for further details.

Received: December 23, 2009
Published online: March 22, 2010

Cite this: *Chem. Sci.*, 2012, **3**, 2949

www.rsc.org/chemicalscience

EDGE ARTICLE

Combined α,α -dialkylprolinol ether/Brønsted acid promotes Mannich reactions of aldehydes with unactivated imines. An entry to *anti*-configured propargylic amino alcohols†

Enrique Gómez-Bengoa, Jacqueline Jiménez,‡ Irati Lapuerta, Antonia Mielgo, Mikel Oiarbide, Itziar Otazo, Irene Velilla, Silvia Vera and Claudio Palomo*

Received 10th May 2012, Accepted 25th June 2012

DOI: 10.1039/c2sc20590d

The first enamine mediated *anti*-selective and highly enantioselective Mannich reaction of aldehydes and unactivated imines is reported. The key for success is the combined use of a Brønsted acid with an α,α -dialkylprolinol ether catalyst that leads to adducts with good yields (typically 70–75%), *anti* : *syn* ratios greater than 90 : 10, and ee values usually above 95%. The method works particularly well with propargylic imines and, unlike previous catalytic routes to optically active propargylamines, provides adducts featuring two contiguous stereocenters and a functionalized side chain amenable for ulterior synthetic applications.

Introduction

The Mannich reaction, that is the reaction between a nucleophilic enolate or equivalent and an electrophilic azomethine group, stands as one of the most powerful methods for the production of β -amino carbonyl compounds. This reaction has experienced impressive advances in recent years¹ because the resulting β -amino carbonyl compounds may be transformed into β -amino acids, 1,3-amino alcohols, and 1,3-diamines, structural units often present in natural products and medicinal agents. However, catalytic asymmetric Mannich methodologies that encompass both wide substrate scope for carbonyls and imines, and effective stereocontrol, are uncommon. Two major problems are the inherently low electrophilicity of the azomethine function, which is best exemplified in the simplest imines, or Schiff bases, and the preference of enolizable azomethines to undergo α -deprotonation rather than addition. These problems remain poorly resolved even beyond the realm of catalytic methodologies. A few years ago we reported an efficient asymmetric acetate Mannich methodology which was also suitable for enolizable imines,² thus contributing to the solution of the above problems. The method relied on the use of *N*-Boc imines, generated *in situ* from α -amidosulfones, in conjunction with a chiral lithium acetate enolate equivalent. To date, the use of *N*-Boc, or related

N-acyl, *N*-sulfonyl, *N*-sulfinyl, and *N*-phosphonyl imines has indeed become customary for the majority of asymmetric Mannich methodologies.

With the seminal, independent, reports from the groups of Barbas III³ and List,⁴ on the proline-catalyzed Mannich reaction of aldehydes and ketones as unmodified donor carbonyls, an important step was made.⁵ Besides proline, other proline congeners have subsequently emerged,⁶ constituting a powerful arsenal for performing *syn*-selective Mannich reactions with a variety of imines enantioselectively. Unfortunately, proline and the related catalysts are unable to preferentially produce adducts of *anti* relative configuration.⁷ Alternative amine catalysts, among them the α,α -diarylprolinol ethers,⁸ have been found capable of promoting the Mannich reaction of unmodified aldehydes and ketones with *anti*-selectivity, thus helping to fill this gap. However, once again, these catalysts are generally suitable for reactions involving reactive imines only,⁹ that is, imines equipped with electron withdrawing groups (EWG) at either C or N atom, or both, of the azomethine function (Fig. 1). For instance, Barbas III and Córdova,¹⁰ using (*S*)-2-methoxymethylpyrrolidine as the catalyst, and Jørgensen *et al.*,¹¹ using

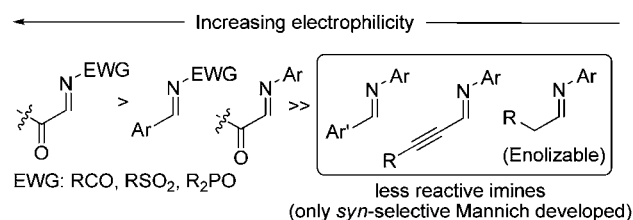


Fig. 1 A classification of imines based on their reactivity (arbitrary scale)²⁰ in Mannich-type reactions.

Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Química, Universidad del País Vasco UPV/EHU, Apdo. 1072, 20080 San Sebastián, Spain. E-mail: claudio.palomo@ehu.es

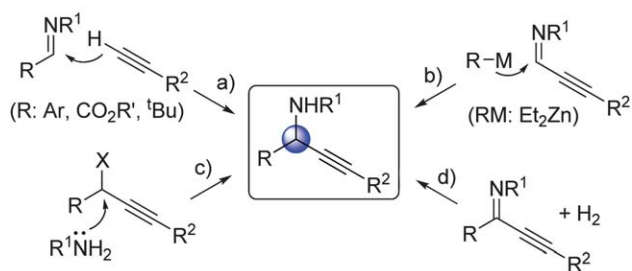
† Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental procedures, structural proofs, and spectral data for all new compounds (119 pages) (PDF). CCDC 871606. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format DOI: 10.1039/c2sc20590d

‡ Present address: Centro de Investigación, Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México.

diarylprolinol ether catalysts, described direct asymmetric *anti*-Mannich reactions of aldehydes with glyoxylate-derived imines as electrophiles,¹² while Gellman *et al.*¹³ employed iminium ions as the active azomethine for the aminomethylation of aldehydes. Further progress has been made by the group of Melchiorre¹⁴ by using *N*-acyl imines, *i.e.* *N*-Boc imines, and subsequent works expanded the α,α -diarylprolinol ether-catalyzed *anti*-selective Mannich reaction to other reactive imines such as *N*-sulfonyl imines¹⁵ or fluorinated imines.¹⁶ The observation that *N*-acyl and *N*-sulfonyl imines may be made more reactive by protonation with a Brønsted acid in the context of an enamine mediated “acetate” Mannich reaction,¹⁷ represents another significant advance. Yet, and in sharp contrast, unactivated imines remain problematic substrates for Mannich reactions not only in enamine mediated approaches, but also within other organocatalytic approaches, *i.e.* phase transfer catalysis, and Brønsted acid/base catalysis.^{18,19} Consequently, the development of efficient Mannich reactions of unactivated imines is still challenging and in great demand, especially for reactions targeting adducts with an *anti* relative configuration.

On the other hand, propargylamine units are versatile building-blocks in synthesis,²¹ also present in a number of bioactive compounds.²² Despite being structural motifs of interest, there are few practical catalytic asymmetric approaches to propargylic amines (Fig. 2).²³ Among them, routes (a) and (b), namely the addition of terminal alkynes to imines,²⁴ and the 1,2-addition of organometallic reagents to propargylic imines,²⁵ are specially attractive because formation of the new C–C bond and the stereocenter occurs concomitantly. However, these catalytic methods bear some constraints: route (a) is generally applicable to non-enolizable imines only ($R = \text{aryl, } \textit{sec}$ - or *tert*-alkyl, $\text{CO}_2\text{R}'$), while well-suited organometallic reagents for route (b) are typically limited to nonfunctionalized dialkyl(ethyl)zincs.²⁶ In addition, the catalytic C–C bond-forming event in these approaches generally generates a sole new stereocenter.

- Known enantioselective approaches to propargylamines: generally one new stereocenter created



- This work:
 - Two new stereocenters
 - Additional functionality
 - Structural variety (R, R^1, R^2)

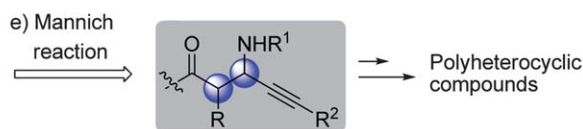


Fig. 2 Main current catalytic asymmetric routes to propargylamines and the Mannich reaction approach.

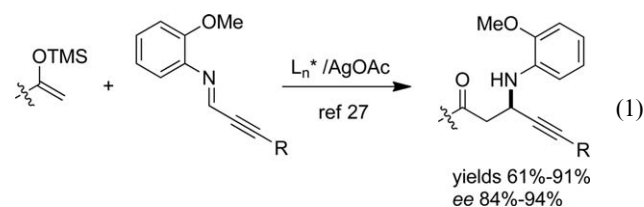
We report herein on an amine/Brønsted acid promoted Mannich reaction of aldehydes with unactivated imines, particularly *N*-aryl alkynyl imines, a method that for the first time provides *anti*-configured Mannich products from these problematic imines. The success of this method is tightly bound to the use of α,α -diarylprolinol silyl ethers, a novel catalyst subgroup that, while structurally related to the parent α,α -diaryl analogs, provides superior performance in most cases. Further elaboration of the propargylic adducts into optically active nitrogen-containing complex heterocycles is also realized as a demonstration of the synthetic potential of this simple dual activation strategy.

Results and discussion

Background and working plan

With the above scenario in mind, we sought to develop a general method for the *anti*-selective Mannich reaction that would help to fill the gap with unactivated imines. In particular, we were curious about the likelihood of a direct Mannich reaction involving alkynyl imines which would provide a novel entry to propargylic amines.

A literature search on catalytic asymmetric Mannich reactions involving alkynyl imines reveals the work of Snapper and Hoveyda *et al.*²⁷ as the only precedent. The method, (eqn (1)), uses silyl enol ethers or silyl ketene acetals as acetate enolate equivalents, *N*-2-methoxyphenyl alkynylidenamines as the imine counterpart, and a chiral silver catalyst as the stereocontrol/activation element. No examples with α -substituted acetate enolate equivalents are reported. Clearly, an enamine mediated organocatalytic approach to propargylic amines would be advantageous in that the necessity of carbonyl substrate pre-activation in the form of an enolsilane or equivalent in a separate operation would be obviated. In addition, it could be expected that a range of carbonyl substrates and imines (non-specific *N*-substitution pattern needed) would be accommodated, allowing the creation of two contiguous stereogenic centers (using aldehydes other than acetaldehyde²⁸) along with the C–C bond all in a single synthetic step, aspects otherwise difficult to fulfil within the hitherto known approaches to propargylic amines. Furthermore, the resulting adducts would exhibit three sites ($R/R^1/R^2$ in Fig. 2e) along with the carbonyl functional group amenable for structural/functional variation in connection to diversity-oriented synthesis.²⁹ Given these considerations, we envisioned that, if successful, a prolinol ether-catalyzed *anti*-selective Mannich reaction of aldehydes with simple aryl alkynyl imines would not only provide unprecedented and synthetically useful *N*-aryl propargylic amines, but would also help to enhance the synthetic utility of this elemental C–C bond forming reaction.



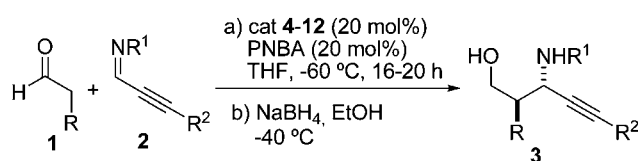
Catalyst screening and reaction optimization

Based on their accessibility, the α,α -diarylprolinol ethers **4**³⁰ and **5**³¹ were selected as prototypical amine catalysts for initial studies in which the reaction between propanal and aryl alkynyl imines **2a** and **2b** was evaluated (Scheme 1). It soon became evident that besides the low reactivity of these imines, the effective control of the reaction stereochemistry, and particularly the *syn/anti* configuration of the products, is a problem. For instance, the reaction of propanal with **2a** promoted by either catalyst **4** or **5** at room temperature or at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ provided, after reduction with NaBH_4 ,³² product **3Aa** with poor (25–30%) yields as an essentially equimolar mixture of *syn/anti* isomers. At $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, or temperatures below, no reaction was observed at all.

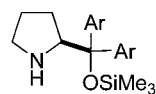
In subsequent experiments the effect of added Brønsted acid on both imine reactivity and reaction stereoselectivity was explored, with the general notion that protonation of the basic nitrogen atom of the imine should increase its electrophilicity.³³ The observed trend was that the addition of *p*-nitrobenzoic acid (PNBA)³⁴ under otherwise similar conditions enhanced reactivity, allowing lower temperatures to be used. For example, the reaction with catalyst **4** at $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ in the presence of *p*-nitrobenzoic acid (PNBA, 20 mol%) led to adduct **3Aa** in 63% yield, albeit the *anti* : *syn* ratio (67 : 33) still remained insufficient (Table 1, entry 1). With catalyst **5** under these same conditions, a somewhat higher yield and diastereoselectivity were attained (84%, 84 : 16 *anti* : *syn* ratio, entry 2). The sterically more

demanding catalyst **6** was also productive, although it provided essentially no improvement with respect to the commercial **5** (entry 3).

Focus was then turned on prolinol silyl ethers **7–12** bearing two alkyl chains at the α -position, a subclass of amine catalysts previously designed by us.³⁵ While possessing a closely related structure to the parent α,α -diarylprolinol ethers, the aryl to alkyl shift in the catalyst side chain is presumed to provoke some stereoelectronic changes which proved effective in water compatible iminium activation.³⁵ However, to date these bulky catalysts³⁶ have not found application in the realm of enamine catalysis.^{37,38} We observed that both catalysts **9** and **10** promoted the above Mannich reaction in the presence of PNBA to afford adduct **3Aa** in 74% and 71% isolated yield, 91 : 9 and 95 : 5 *anti* : *syn* ratios, respectively, and excellent enantioselectivity for the major *anti* isomer in both cases (entries 6, 7). Interestingly, no product derived from the competitive aldehyde self-aldol/Mannich reactions was formed under these conditions (*vide infra*) within the reach of NMR detection. Next, this set of pyrrolidine catalysts was screened for the reaction of propanal with imine **2b**, which bears an electron rich aromatic ring, and the results showed a similar trend in catalyst behaviour. Thus, in the presence of 20 mol% PNBA, each pyrrolidine catalyst examined was able to produce adduct **3Ab** in good isolated yield and excellent ee for the major *anti* isomer; however, significant variations were observed again in the *anti/syn* selectivity, with the α,α -dialkyl catalysts **10**, **11**, and **12** consistently leading to the highest *anti* : *syn* ratios (94 : 6, 90 : 10, and ≥ 95 : 5, respectively, entries 13, 14, and 15 vs. 8–10). On the other hand, shortening the length of the alkyl chain as in catalysts **7** and **8** led to a loss of diastereoselectivity (entries 11, 12). According to these results, catalyst **12** appeared to be the most efficient in terms of yield and selectivity, with the added value of being an easy to handle crystalline compound, and was selected for further exploration of the Mannich reaction.

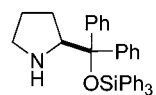


R, A: CH ₃	R ¹ /R ² , a: 4-ClC ₆ H ₄	/Ph
B: CH ₂ Ph	b: 4-MeOC ₆ H ₄	/Ph
C: (CH ₂) ₃ CH ₃	c: Ph	/Ph
D: CH ₂ CH=CH ₂	d: 3-ClC ₆ H ₄	/Ph
E: (CH ₂) ₄ NHBoc	e: 3-MeOC ₆ H ₄	/Ph
F: CH ₂ CH(OMe) ₂	f: 3-Cl,4-FC ₆ H ₃	/Ph
G: (CH ₂) ₂ CO ₂ ^t Bu	g: 4-MeOC ₆ H ₄	/c-C ₆ H ₁₁
H: CH ₃ CH ₂	h: 4-MeOC ₆ H ₄	/((CH ₂) ₄ CH ₃)
I: (CH ₂) ₃ Ph	i: 4-MeOC ₆ H ₄	/CH ₂ CH(CH ₃) ₂
J: (CH ₂) ₄ CH ₃	j: 4-MeOC ₆ H ₄	/SiMe ₃

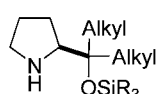


4 Ar: 3,5-(CF₃)₂C₆H₃

5 Ar: Ph



6



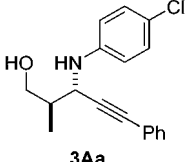
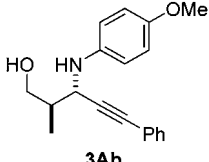
cat	Alkyl	R
7	Me	Me
8	Me	Ph
9	n-Hexyl	Me
10	n-Hexyl	Ph
11	n-Dodecyl	Ph
12	Isobutyl	Ph

Scheme 1 *anti*-Selective Mannich reaction of *N*-aryl alkynyl imines and aldehydes using several pyrrolidine catalysts.

Reaction scope. Variation of aldehyde and imine

A representative selection of aldehydes and alkynyl imine substrates was evaluated in order to establish the generality of this direct and asymmetric route to propargylamines. As the survey collected in Table 2 shows, Schiff bases derived from anilines with electron withdrawing (Cl, F) or electron releasing (OMe) substituents, and a variety of ynals with phenyl, cyclic and acyclic alkyl, or trimethylsilyl pendant groups, were equally tolerated. With respect to the nature of the aldehyde component, short alkyl chain aldehydes such as propanal and butanal, longer chain aldehydes such as heptanal or hydrocinnamaldehyde, or even aldehydes bearing side chains with functional groups such as alkene, carbamate, ester, and acetal, all participated satisfactorily, providing the corresponding amino alcohols in good yields, with *anti* : *syn* ratios greater than 90 : 10, and generally with excellent ee. In these experiments, a threefold excess of the aldehyde substrate with respect to the imine was systematically employed. However, aldehyde in quasiequimolar (1.2 equiv.) amount proved to work efficiently too in terms of both yield and stereoselectivity, an aspect of practical importance when expensive aldehydes or aldehydes requiring multi-step synthesis are involved. Additionally, the method could be applied on the

Table 1 Screening of catalysts for the Mannich reaction of propanal with propargylic imines **2a** and **2b**^a

Entry	Catalyst	Product	Yield (%) ^b	<i>anti</i> : <i>syn</i> ^c	ee (%) ^d
1	4	 3Aa	63	67 : 33	n.d. ^e
2	5		84	84 : 16	>98
3	6		80	77 : 23	99
4	7		57	80 : 20	n.d. ^e
5	8		60	75 : 25	91
6	9		74 ^f	91 : 9	98
7	10		71 ^f	95 : 5	n.d. ^e
8	4	 3Ab	72	50 : 50	n.d. ^e
9	5		76	83 : 17	98
10	6		67	74 : 26	99
11	7		50	75 : 25	n.d. ^e
12	8		65	75 : 25	94
13	10		85 ^f	94 : 6	98
14	11		85 ^f	90 : 10	n.d. ^e
15	12		87	≥95 : 5	99

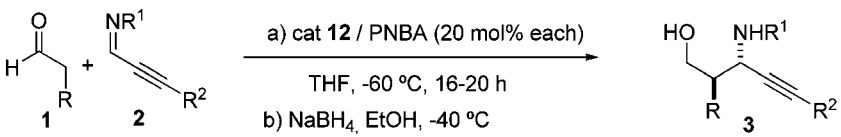
^a Conditions: imine (0.5 mmol, 0.25 M) in THF (unless otherwise stated), aldehyde (1.5 mmol), *p*-nitrobenzoic acid (PNBA, 0.1 mmol), and catalyst **4–12** (0.1 mmol) were stirred for 16 h at -60°C . ^b Combined yield of the *anti* : *syn* mixture unless specified otherwise. ^c Determined by 300 MHz NMR and by HPLC. See the ESI for details. ^d Determined by HPLC. ^e n.d.: not determined. ^f Yield of isolated *anti* adduct.

10 mmol scale and with only 5 mol% catalyst loading (product **3Db**, entry 10) without compromising either selectivity or chemical yield. It was also observed that whereas the reaction stereoselectivity was essentially insensitive to variations of the temperature in the range -20°C to -60°C , the higher the temperature the larger the amount of self-Mannich side product detected.³⁹

Encouraged by the efficiency of this catalyst system for the Mannich reaction of aldehydes with propargylic imines, we decided to assess its generality for the direct Mannich reaction of bis(aryl) and aryl-alkyl imines, another subtype of unactivated imines for which, as far as we know, no examples of *anti*-selective

Mannich reactions have been documented.⁹ We were pleased to observe that using the above conditions this deficiency could also be remedied. Thus the reaction of propanal with both bis(aryl) and aryl-alkyl imines **13a–e** proceed smoothly to afford, after reduction, the corresponding adducts **14–18** with remarkable levels of stereoselectivity (Table 3). For instance, the reaction of bis-aryl imines **13a–c** in the presence of catalyst **12** and PNBA as cocatalyst at $-40^{\circ}\text{C}/-60^{\circ}\text{C}$, led to the corresponding adducts **14**, **15**, and **16**, in high yields, *anti* : *syn* ratios equal to or higher than 95 : 5, and virtually complete enantioselectivity for the major (*anti*) isomer (entries 1–3). As a comparison, parallel Mannich reactions catalyzed by either **5** or **6** produced the

Table 2 Scope of the catalytic Mannich reaction of aldehydes with propargylic imines **2**

							
Entry	R	R ¹	R ²	Product	Yield (%) ^c	<i>anti</i> : <i>syn</i> ^d	ee (%) ^e
1	CH ₃	Ph	Ph	3Ac	72	90 : 10	96
2 ^a		3-Cl-C ₆ H ₄	Ph	3Ad	80	93 : 7	97
3		3-MeO-C ₆ H ₄	Ph	3Ae	90	90 : 10	96
4 ^a		3-Cl-4-F-C ₆ H ₃	Ph	3Af	74	91 : 9	92
5		4-MeO-C ₆ H ₄	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	3Ag	60	90 : 10	97
6		4-MeO-C ₆ H ₄	(CH ₂) ₄ CH ₃	3Ah	72	98 : 2	98
7	CH ₂ Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	Ph	3Bb	72	92 : 8	99
8	CH ₂ Ph	4-MeO-C ₆ H ₄	(CH ₂) ₄ CH ₃	3Bh	54	91 : 9	94
9	(CH ₂) ₃ CH ₃	4-MeO-C ₆ H ₄	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3Ci	60	96 : 4	98
10 ^{a,b}	CH ₂ CH=CH ₂	4-MeO-C ₆ H ₄	Ph	3Db	75	91 : 9	97
11	CH ₂ CH=CH ₂	4-MeO-C ₆ H ₄	SiMe ₃	3Dj	77	90 : 10	97
12	(CH ₂) ₄ NHBoc	4-MeO-C ₆ H ₄	Ph	3Eb	70	93 : 7	95
13	CH ₂ CH(OMe) ₂	4-MeO-C ₆ H ₄	Ph	3Fb	74	91 : 9	96
14	(CH ₂) ₂ CO ₂ ^t Bu	4-MeO-C ₆ H ₄	Ph	3Gb	82	96 : 4	98
15	CH ₂ CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	Ph	3Ha	65	90 : 10	99

^a From catalyst **10**. ^b Reaction run on 10 mmol scale using 5 mol% **10** and 10 mol% of PNBA in THF at -60°C for 48 h. ^c Yield of isolated *anti* adduct.

^d Determined by 300 MHz NMR and by HPLC. ^e Determined by HPLC.

Table 3 Catalytic Mannich reactions of aldehydes with bis(aryl) and aryl-alkyl imines **13**^a

Entry	Aldehyde	R	Imine 13	Ar	R ¹	Product	Yield (%) ^b	<i>anti</i> : <i>syn</i> ^c	ee (%) ^d
1	A	CH ₃	a	Ph	4-Me-C ₆ H ₄	14	80	96 : 4 ^e	96
2			b	4-CN-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	15	85	97 : 3 ^f	99
3			c	4-MeO-C ₆ H ₄	Ph	16	80	95 : 5 ^g	99
4			d	4-F-C ₆ H ₄	c-C ₆ H ₁₁	17	43	99 : 1	99
5			e	Ph	i-Pr	18	48	95 : 5	98
6	B	CH ₂ Ph	f	4-Br-C ₆ H ₄	3-Me-C ₆ H ₄	19	66	92 : 8	99
7	C	(CH ₂) ₃ CH ₃	g	4-Br-C ₆ H ₄	4-CN-C ₆ H ₄	20	61	99 : 1	99
8	E	(CH ₂) ₄ NHBoc	h	4-F-C ₆ H ₄	4-Me-C ₆ H ₄	21	60	93 : 7	99
9	I	(CH ₂) ₃ Ph	i	4-F-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄	22	63	94 : 6	99
10	J	(CH ₂) ₄ CH ₃	j	4-F-C ₆ H ₄	4-MeO-C ₆ H ₄	23	68	92 : 8	98

^a Reactions conducted at 0.5 mmol scale. ^b Yield of isolated *anti* adduct. ^c Determined by 300 MHz NMR and by HPLC. ^d Determined by HPLC. ^e With catalyst **5** (−60 °C) 67 : 33 dr; with catalyst **6** (−40 °C) 77 : 23 dr. ^f With catalyst **5** (−60 °C) 76 : 24 dr; with catalyst **6** (−60 °C) 80 : 20 dr. ^g With catalyst **5** (−60 °C) 74 : 26 dr; with catalyst **6** (−60 °C) 80 : 20 dr.

respective adducts **14–16** with *anti* : *syn* ratios of 80 : 20 or lower (see footnotes e–g in Table 3). It is also important to note that even the imines **13d** and **13e**, derived from the enolizable aldehydes cyclohexane carbaldehyde and isobutyraldehyde, afforded the corresponding adducts **17** and **18** with *anti* : *syn* ratios of 99 : 1 and 95 : 5, respectively (entries 4, 5). As Table 3 shows, the present Mannich reaction with simple Schiff bases is not limited to propanal, longer chain aldehydes also provided the respective adducts **19–23** with equal chemical and stereochemical efficiency (entries 6–10). Once again, the reactions involving these unactivated imines did not work at all in the absence of the Brønsted acid cocatalyst.

Another attractive aspect of this investigation is that catalyst **12** and related α,α -dialkylprolinol ethers may be easily prepared in multigram quantities from the inexpensive amino acid proline through usual Grignard technology.

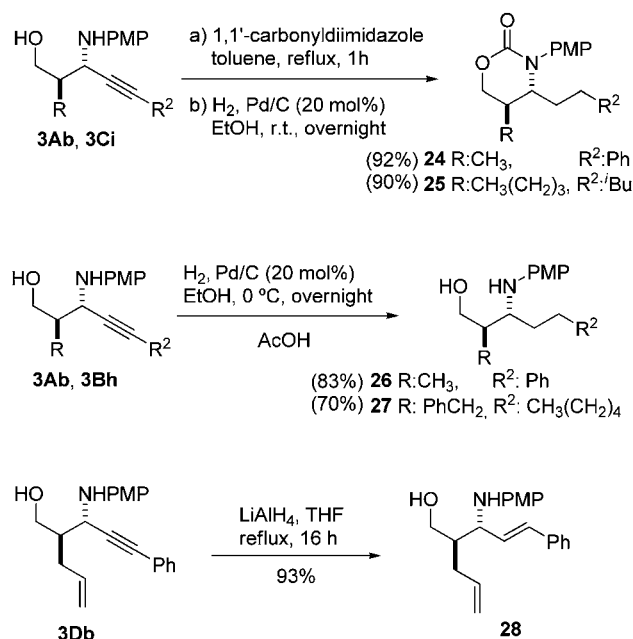
In addition to the observations noted above, controlled reductive manipulation of the alkyne moiety in adducts **3**, Scheme 2, leads to β -amino alcohols that are formally derived from the Mannich reactions of α -unsubstituted aliphatic and α,β -unsaturated imines, two subtypes of problematic imine substrates due to the competitive α -deprotonation² and conjugate addition processes.⁴⁰

A rationale for the observed stereochemistry of the above catalytic reactions may be traced based on previously proposed models for enamine mediated⁴¹ asymmetric Mannich reactions,⁴² and computational studies carried out by our own group^{15a} dealing with the Mannich reaction between *N*-sulfonyl aryl imines and enamines derived from propanal and catalyst **7**. According to these precedents we propose **TS-anti** and **TS-syn** (Fig. 3) as plausible transition state models to account for the formation of the corresponding Mannich adducts *anti*-**3** and *syn*-**3**, respectively. The preference for *anti*-configured product over *syn*-product might then be explained assuming unfavourable interactions in **TS-syn** between the bulky *tert*-alkyl substituent

on the pyrrolidine ring and both the aromatic ring of benzoic acid and the alkynyl moiety of the imine.

Product elaboration

One beneficial aspect of the present Mannich reaction is that the stereochemical and structural attributes of the resulting propargylamine adducts may also be translated into their derived products, taking advantage of the suitability of the alkynyl moiety to participate in several intramolecular cyclization processes,⁴³ Fig. 4.



Scheme 2 Transformations of Mannich adducts **3** involving reduction of the alkynyl moiety. PMP: 4-MeO-C₆H₄.

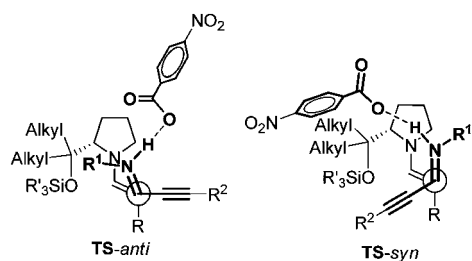


Fig. 3 Proposed transition state stereomodels.

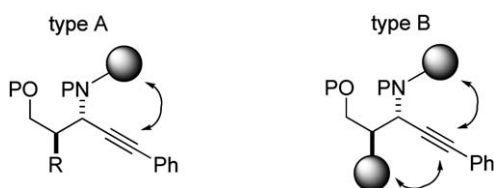
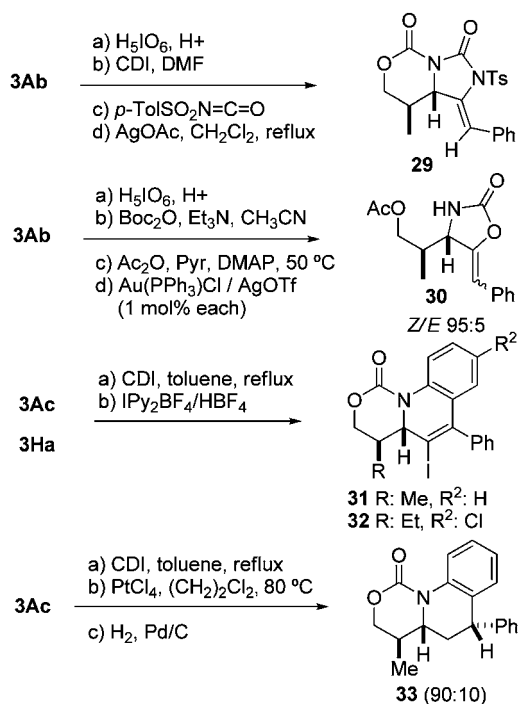


Fig. 4 Two possible cyclization strategies from the Mannich adducts.

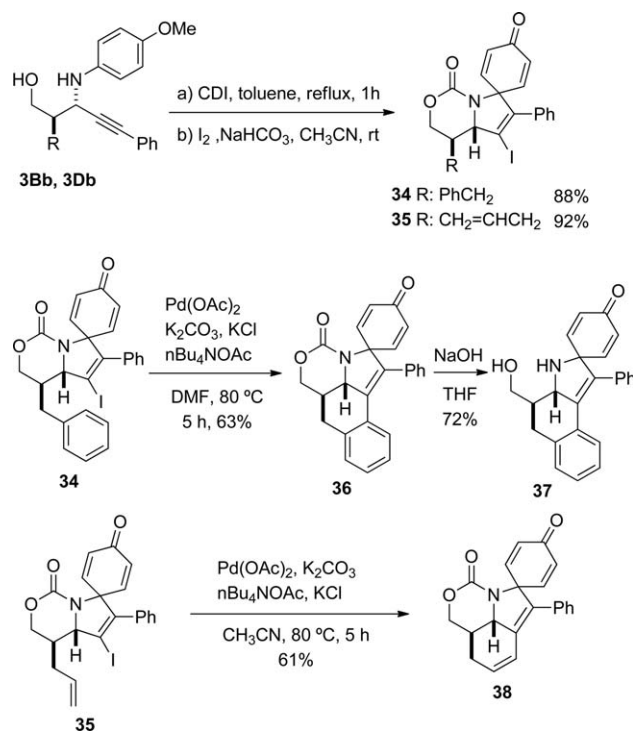
Given the prevalence of nitrogen-containing heterocycles within the pharmaceutical and agrochemical industries, as well as their occurrence within natural products, a series of protocols were developed for the transformation of adducts into imidazolidinones, oxazolidinones, dihydro- and tetrahydroquinoline derivatives, and related (poly)heterocycles.⁴⁴ Scheme 3 illustrates some examples of cyclization strategy type A. For instance, exposure of **3Ab** to oxidative *N*-dearylation⁴⁵ followed by *N,O*-diprotection and subsequent treatment of the resulting oxazinone with *p*-toluenesulfonyl isocyanate and then silver acetate

promoted cyclization, allowed the installation of an additional amino functionality⁴⁶ in the form of imidazolidinone **29**. Similarly, a deprotection–reprotection sequence applied to propargylamine **3Ab**, and subsequent heterocyclization of the resulting aminoalcohol by means of combined gold–silver catalysis,⁴⁷ afforded oxazolidinone **30**. Likewise, adducts **3** were well suited for electrophilic carbocyclizations leading to dihydro- and tetrahydroquinoline derivatives such as **31–33**. Thus, *N,O*-diprotection of the amino alcohols derived from **3Ac** and **3Ha** and subsequent treatment with Barluenga's IPy₂BF₄ reagent⁴⁸ afforded dihydroquinolines **31** and **32**, whilst platinum-catalyzed⁴⁹ intramolecular electrophilic hydroarylation of the *N,O*-diprotected amino alcohol derived from **3Ac**, followed by hydrogenation of the resulting dihydroquinoline, provided tetrahydroquinoline **33** in high yield as a 90 : 10 mixture of diastereomers. As could be observed, each heterocyclic compound **29–33** is characterized by the presence of two contiguous stereogenic centers and suitable functionality for further elaboration.

Unlike the majority of known catalytic routes to optically active propargylamines, the present approach provides propargylamine adducts well suited for the type B double carbocyclization strategy. For example (Scheme 4), protected adducts **3Bb** and **3Db** could be first subjected to Larock's *ipso*-halocyclization⁵⁰ to produce spirocycles **34** and **35** in excellent yield. Subsequent intramolecular Heck reaction of **34** followed by saponification provided polycyclic **37**. Similarly, from spirocycle **35**, compound **38** was obtained. Single crystal X-ray analysis of polycyclic compound **36** confirmed the assigned structure and served to validate the stereochemical course of the catalytic Mannich reaction (see ESI†).



Scheme 3 Cyclization of Mannich adducts along a type A strategy. CDI: 1,1'-carbonyldiimidazole.



Scheme 4 Carbocyclizations of Mannich adducts, type B strategy.

Conclusions

In summary, we have reported an organocatalytic asymmetric Mannich reaction of unactivated imines or Schiff bases with aldehydes that provides *anti*-configured adducts, a realization that remained unsolved so far. The efficiency of the method with a variety of *N*-aryl alkynyl imines acting as the Schiff base has been demonstrated, with *anti* : *syn* ratios higher than 90 : 10, and ee values usually superior to 95% for the major diastereomer. The resulting propargylic amines feature two contiguous stereogenic centers and several sites for further synthetic manipulation, aspects that can hardly be addressed by the hitherto known methods of propargylamine synthesis. In particular, easy reduction of the alkynyl group on adducts to the corresponding alkyl or alkenyl moieties establishes a convenient access to otherwise difficult to prepare Mannich adducts formally derived from highly enolizable imines. The method thus broadens the range of optically active β -aminocarbonyl compounds directly accessible *via* a common catalytic approach. For this Mannich reaction involving poorly electrophilic Schiff bases, combined use of an α,α -dialkylprolinol ether and a Brønsted acid cocatalyst is crucial for achieving practical reaction conversions and high stereoselectivity. These results constitute the first demonstration of the competence of α,α -dialkylprolinol ethers in enamine mediated catalysis. Since catalyst architecture can be easily modified by varying the length or the ramification degree/position of the alkyl chains, we believe that these catalysts might be a valuable addition to the arsenal of available pyrrolidine catalysts.⁵¹

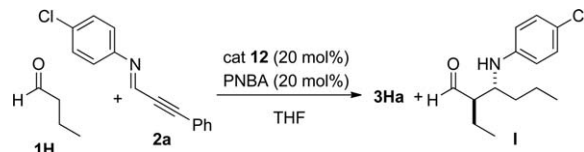
Acknowledgements

Financial support was provided by the University of the Basque Country UPV/EHU (UFI QOSYC 11/22), Basque Government (GV, grant no IT-291-07), and Ministerio de Educación y Ciencia (MEC, Grant CTQ2007-68095-C02-01), Spain. J. J. thanks CONACYT (México), I. L., I. V., and S. V. thank UPV/EHU, and I. O. thanks GV for a fellowship. We are grateful to SGIKER (UPV/EHU) for NMR, HRMS, and X-ray analyses.

Notes and references

- General reviews: (a) S. J. Greco, V. Lacerda and R. Bezerra dos Santos, *Aldrichimica Acta*, 2011, **44**, 15–24; (b) M. M. B. Marques, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 348–352; (c) A. Córdova, *Acc. Chem. Res.*, 2004, **37**, 102–112. Organocatalytic: (d) J. M. M. Verkade, L. J. C. van Hemert, P. J. L. M. Quaedflieg and F. P. J. T. Rutges, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 29–41; (e) A. Ting and S. E. Schaus, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 5797–5815.
- (a) C. Palomo, M. Oiarbide, M. C. González-Rego, A. K. Sharma, J. M. García, A. González, C. Landa and A. Linden, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, **39**, 1063–1065; (b) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Landa, M. C. González-Rego, J. M. García, A. González, J. M. Odrizola, M. Martín-Pastor and A. Linden, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 8637–8643.
- (a) Footnote 13 of: T. Bui and C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**, 6951–6954; (b) W. Notz, K. Sakthivel, T. Bui, G. Zhong and C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 199–201; (c) A. Córdova, N. Notz, G. Zhong, J. M. Betancort and C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 1842–1843; (d) A. Córdova, S. Watanabe, F. Tanaka, W. Notz and C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 1866–1867; (e) W. Notz, F. Tanaka, S. Watanabe, N. S. Chowdari, J. M. Turner, R. Thayumanawan and C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 9624–9634.
- (a) B. List, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 9336–9337; (b) B. List, P. Pojarliev, P. W. T. Biller and H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 827–833.
- Selected examples of proline-catalyzed Mannich reactions: (a) ref. 3 and 4; (b) Y. Hayashi, W. Tsuboi, I. Ashime, T. Urushima, M. Shoji and K. Sakai, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 3677–3680; (c) D. Enders, C. Grondal, M. Vrettou and G. Raabe, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 4079–4083; (d) D. Enders and M. Vrettou, *Synthesis*, 2006, 2155–2158; (e) J. W. Yang, M. Stadler and B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 609–611; (f) L. Deiana, G. L. Zhao, P. Dziedzic, R. Rius, J. Veseley, J. Ekstrom and A. Córdova, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 234–237. For transition structures in proline-catalyzed Mannich reactions, see: (g) S. Bahamanyar and K. N. Houk, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 1249–1251.
- Proline-tetrazole: (a) A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, D. A. Longbottom, J. B. Gold and S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 84–96. Pyrrolidine-sulfonamide: (b) W. Wang, J. Wang and H. Li, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 7243–7246. Trans 4-silyloxy-proline: (c) H. Hayashi, J. Yamaguchi, K. Hibino, T. Sumiya, T. Urushima, M. Shoji, D. Hashizume and H. Koshino, *Adv. Synth. Catal.*, 2004, **346**, 1435–1439.
- For an exception using cyclic imines, see: B. T. Hahn, R. Fröhlich, K. Harms and F. Glorius, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 9985–9988.
- Reviews on the use of α,α -diarylprolinol ether organocatalysts: (a) A. Mielgo and C. Palomo, *Chem.-Asian J.*, 2008, **3**, 922–948; (b) C. Palomo and A. Mielgo, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2006, **45**, 7876–7880; (c) K. L. Jensen, G. Dickmeiss, H. Jiang, L. Albrecht and K. A. Jørgensen, *Acc. Chem. Res.*, 2012, **45**, 248–284.
- As exceptions, two examples of the *anti*-selective Mannich reaction of cyclic ketones with unactivated *N*-PMP arylimines have been reported using 3-pyrrolidinecarboxylic acid as the catalyst, although with modest ee values of 32% and 48%: H. Zhang, S. Mitsumori, N. Utsumi, M. Imai, N. García-Delgado, M. Mifsud, K. Albertshofer, P.-H.-Y. Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka and C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 875–886.
- A. Córdova and C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 7749–7752.
- (a) J. Franzén, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, A. Kjærsgaard and K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 18296–18304. See also: (b) I. Ibrahim and A. Córdova, *Chem. Commun.*, 2006, 1760–1762.
- Other chiral amine catalysts have been developed for enamine mediated *anti*-selective Mannich reactions, all using glyoxylate or related reactive imines: (a) ref. 9; (b) T. Kano, Y. Hato, A. Yamamoto and K. Maruoka, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 1197–1203; (c) M. Pouliquen, J. Blanchet, M.-C. Lasne and J. Rouden, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 1029–1032; (d) J. Pietruszka and R. C. Simon, *ChemCatChem*, 2010, **2**, 505–508; (e) T. Kano, Y. Yamaguchi and K. Maruoka, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 1838–1840; (f) H. Zhang, Y. Chuan, Z. Li and Y. Peng, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 2288–2294; (g) R. Martín-Rapún, X. Fan, S. Sayalero, M. Bahramnejad, F. Cuevas and M. A. Pericàs, *Chem.-Eur. J.*, 2011, **17**, 8780–8783.
- (a) Y. Chi and S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 6804–6805; (b) Y. Chi, E. P. English, W. C. Pomerantz, S. H. Horne, L. A. Joyce, L. R. Alexander, W. S. Fleming, E. A. Hopkins and S. G. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 6050–6055.
- (a) G. Cainelli, L. Sambri, A. Carlone, G. Bartoli and P. Melchiorre, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 8700–8702; (b) P. Galzerano, D. Agostino, G. Bencivenni, L. Sambri, G. Bartoli and P. Melchiorre, *Chem.-Eur. J.*, 2010, **16**, 6069–6076.
- (a) E. Gómez-Bengo, M. Maestro, A. Mielgo, I. Otazo, C. Palomo and I. Velilla, *Chem.-Eur. J.*, 2010, **16**, 5333–5342; (b) T. Urushima, H. Ishikawa and Y. Hayashi, *Chem.-Eur. J.*, 2011, **17**, 8273–8276.
- S. Fustero, F. Mojarra, M. D. Pérez Carrión, J. F. Sanz-Cervera and J. L. Aceña, *Eur. J. Org. Chem.*, 2009, 5208–5214.
- Y. Hayashi, T. Okano, T. Itoh, T. Urushima, H. Ishikawa and T. Uchimaru, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 9053–9058.
- For more details, see: (a) ref. 1. For exceptions, see: (b) M. Rueping, E. Sugiono and F. R. Schoepke, *Synlett*, 2007, 1441–1445; (c) Q.-X. Guo, H. Liu, C. Guo, S.-W. Luo, Y. Gu and L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 3790–3791.
- Selected reviews on organocatalysis: (a) P. I. Dalko and M. Moisan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 5138–5175; (b) A. Dondoni and

- A. Massi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 4638–4660; (c) A. Berkessel and H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005; (d) H. Pellissier, *Recent Developments in Asymmetric Organocatalysis*, RSC Publishing, Cambridge, 2010.
- 20 For a quantification of the electrophilic reactivity of imines, see: R. Appel and H. Mayr, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 8240–8251.
- 21 For selected examples, see: (a) J. J. Fleming and J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 3926–3927; (b) B. Jiang and M. Xu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 2543–2546; (c) T. Yoon, M. D. Shair, S. J. Danishefsky and G. K. Shulte, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 3752–3754; (d) A. Hoepping, K. M. Johnson, C. George, J. Flippen-Anderson and A. P. Kozikowski, *J. Med. Chem.*, 2000, **43**, 2064–2071; (e) N. Miyachi, F. Kanda and M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, 1989, **54**, 3511–3513; (f) M. Shibasaki, Y. Ishida, G. Iwasaki and T. Iimori, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 3488–3489.
- 22 (a) J. L. Wright, T. F. Gregory, S. P. Kesten, P. A. Boxer, K. A. Serpa, L. T. Meltzer, L. D. Wise, S. A. Espitia, C. S. Konkoy, E. R. Whittemore and R. M. Woodward, *J. Med. Chem.*, 2000, **43**, 3408–3419; (b) P. H. Yu, B. Davis and A. A. Boulton, *J. Med. Chem.*, 1992, **35**, 3705–3713.
- 23 Reviews: (a) W. J. Yoo, L. Zhao and C.-J. Li, *Aldrichimica Acta*, 2011, **44**, 43–51; (b) P. de Armas, D. Tejedor and F. Garcia-Tellado, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2010, **49**, 1013–1016; (c) C.-J. Li, *Acc. Chem. Res.*, 2010, **43**, 581–590; (d) B. M. Trost and A. H. Weiss, *Adv. Synth. Catal.*, 2009, **351**, 963–983; (e) G. Blay, A. Monleón and J. R. Pedro, *Curr. Org. Chem.*, 2009, **13**, 1498–1539; (f) L. Zani and C. Bolm, *Chem. Commun.*, 2006, 4263–4275; (g) P. G. Cozzi, R. Hilgraf and N. Zimmermann, *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, 4095–4105.
- 24 Review: (a) V. A. Peshkov, O. P. Pereshivko and E. V. Van der Eycken, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 3790–3807. Selected recent examples: (b) M. Rueping, A. P. Antonchick and C. Brinkmann, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 6903–6906; (c) G. Blay, L. Cardona, E. Climent and J. R. Pedro, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 5593–5596; (d) J. A. Bishop, S. Lou and S. E. Schaus, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 4337–4340; (e) Y. Lu, C. Johnstone and B. A. Arndtsen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 11284–11285; (f) S. Nakamura, M. Ohara, Y. Nakamura, N. Shibata and T. Toru, *Chem.-Eur. J.*, 2010, **16**, 2360–2362; (g) M. J. Campbell and F. D. Toste, *Chem. Sci.*, 2011, **2**, 1369–1378.
- 25 For reviews on catalytic asymmetric 1,2-additions to imines, see: (a) S. Kobayashi, Y. Mori, J. S. Fossey and M. M. Salter, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 2626–2704; (b) R. G. Arayás and J. C. Carretero, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 1940–1948; (c) M. Shimizu, I. Hachiya and I. Mizota, *Chem. Commun.*, 2009, 874–889; (d) K. Yamada and K. Tomioka, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 2874–2886; (e) G. K. Friestad and A. K. Mathies, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 2541–2569; (f) D. Ferraris, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 9581–9597; (g) T. Vileivan, W. Bhanthumnavin and Y. Sritana-Anant, *Curr. Org. Chem.*, 2005, **9**, 1315–1392.
- 26 (a) L. C. Akullian, M. L. Snapper and A. H. Hoveyda, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2003, **42**, 4244–4247; (b) L. C. Akullian, J. R. Porter, J. F. Traverse, M. L. Snapper and A. H. Hoveyda, *Adv. Synth. Catal.*, 2005, **347**, 417–425.
- 27 (a) N. S. Josephsohn, M. L. Snapper and A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 3734–3735; (b) N. S. Josephsohn, E. L. Carswell, M. L. Snapper and A. H. Hoveyda, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 2711–2713.
- 28 Enamine mediated asymmetric Mannich reactions of acetaldehyde: (a) J. W. Yang, C. Chandles, M. Stadler, D. Kampen and B. List, *Nature*, 2008, **452**, 453–455; (b) ref. 17; (c) C. Chandler, P. Galzerano, A. Michrowska and B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2009, **48**, 1978–1980. For a review, see: (d) B. Alcaide and P. Almendros, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 4632–4634.
- 29 For a review on diversity oriented synthesis, see: M. D. Burke and S. L. Schreiber, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2004, **43**, 46–58.
- 30 M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Filenbach and K. A. Jørgensen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 794–797.
- 31 Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi and M. Shoji, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, **44**, 4212–4215.
- 32 In general, adducts obtained from these Mannich reactions tend to be chemically and/or configurationally unstable. For example, partial or even total decomposition of the product was observed on storage at room temperature or during column chromatography on silica gel. To avoid these interferences, the resulting aldehyde adducts were systematically reduced at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ prior to isolation and stereochemical determination.
- 33 For chiral Brønsted acid promoted activation of unactivated imines, see: (a) ref. 18b and c. For a review, see: (b) T. Akiyama, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5744–5758.
- 34 In addition to PNBA (pK_{a} 3.44), 2-fluorobenzoic acid (pK_{a} 3.27) and *o*-nitrobenzoic acid (pK_{a} 2.17) were also effective. The use of benzoic acid (pK_{a} 4.19) and/or *p*-methoxybenzoic acid (pK_{a} 4.47) generally led to lower conversions. pK_{a} values taken from: B. G. Tehan, E. J. Lpoyd, M. G. Wong, W. R. Pitt, J. G. Montana, D. T. Manallack and E. Gancia, *Quant. Struct.-Act. Relat.*, 2002, **21**, 457–472.
- 35 (a) C. Palomo, A. Landa, A. Mielgo, M. Oiarbide, A. Puente and S. Vera, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 8431–8435. Also, see: (b) F. Hu, C.-S. Guo, J. Xie, H.-L. Zhu and Z.-Z. Huang, *Chem. Lett.*, 2010, **39**, 412–414.
- 36 For a review on bulky, silylated organocatalysts, see: L.-W. Xu, L. Li and Z.-H. Shi, *Adv. Synth. Catal.*, 2010, **352**, 243–279.
- 37 For an additional example, see: J. Jiménez, A. Landa, A. Lizarraga, M. Maestro, A. Mielgo, M. Oiarbide, I. Velilla and C. Palomo, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 747–753.
- 38 Selected reviews on enamine-mediated organocatalytic reactions: (a) S. Bertelsen and K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 2178–2189; (b) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone and G. Bartoli, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 6138–6171; (c) G. Guillena and D. J. Ramón, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**, 1465–1492; (d) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann and B. List, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5471–5569.
- 39 The highest tendency of self-Mannich side product formation corresponded to *p*-chloroaniline-derived imines. For instance, during the reaction of butanal and imine **2a**, formation of self-Mannich product **I** accounted for <5% at $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, 15% at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, and 30% at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.



- 40 M. Shimizu, I. Hachiya and I. Mizota, *Chem. Commun.*, 2009, 874–889.
- 41 For selected studies on enamine structures derived from α,α -diarylprolinol ethers, see: (a) P. Dinér, A. Kajæsgaard, M. A. Lie and K. A. Jørgensen, *Chem.-Eur. J.*, 2008, **14**, 122–127; (b) U. Großelj, D. Seebach, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Beck, I. Krossing, P. Klose, Y. Hayashi and T. Uchimaru, *Helv. Chim. Acta*, 2009, **92**, 1225–1259; (c) M. B. Schmid, K. Zeitler and R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 7065–7074; (d) S. Lakhdar, B. Maji and H. Mayr, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 5739–5743.
- 42 Selected computational studies on enamine mediated Mannich reactions: (a) (proline) ref. 5g; (b) (pipercolic acid) P. H.-Y. Cheong, H. Zhang, R. Thayumanavan, F. Tanaka, K. N. Houk and C. F. Barbas, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 811–814; (c) (4-methyl-3-pyrrolidinedicarboxylic acid) S. Mitsumori, H. Zhang, P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, F. Tanaka and C. F. Barbas, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 1040–1041; (d) (α,α -diarylprolinol ether) ref. 17.
- 43 For leading references, see: (a) A. Fürstner and P. W. Davies, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 3410–3449; (b) N. T. Patil and Y. Yamamoto, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 3395–3442; (c) A. Corma, A. Leyra-Pérez and M. J. Sabater, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 1657–1712.
- 44 V. Sridharan, P. A. Suryavanshi and J. C. Menéndez, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 7157–7259.
- 45 J. M. M. Verkade, L. J. C. van Hemert, P. J. L. M. Quaedflieg, P. L. Alsters, F. L. van Delft and F. P. J. T. Rutjed, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 8109–8113.
- 46 For transition metal catalyzed C–N bond forming reactions, see: Y. Tamaru and M. Kimura, *Synlett*, 1997, 749–757.

- 47 E.-S. Lee, H.-S. Yeom, J.-H. Hwang and S. Shin, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 3503–3507.
- 48 J. Barluenga, M. Trincado, M. Marco-Arias, A. Ballesteros, E. Rubio and J. M. González, *Chem. Commun.*, 2005, 2008–2010.
- 49 S. J. Pastine, S. W. Youn and D. Sames, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 1055–1058.
- 50 X. Zhang and R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 12230–12231.
- 51 During the preparation of the present manuscript, an application of chiral α,α -dialkylprolinol ethers as Brønsted base organocatalysts appeared: C. Wang, X. Yang and D. Enders, *Chem.–Eur. J.*, 2012, **18**, 4832–4835.