

erman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

***Adición de Fosfonoacetatos,
Malonatos y Sulfonilacetanilidos
a Iminas. Desarrollo de Bases de
Brønsted Bifuncionales,
Ureidopéptido-Cinchona***

Tesis Doctoral

Saioa Diosdado Migueltorena
Donostia, 2013

CONFORMIDAD DEL DEPARTAMENTO

El Consejo del Departamento de Química Orgánica I en reunión celebrada el día 8 de Noviembre de 2013 ha acordado dar la conformidad a la admisión a trámite de presentación de la Tesis Doctoral titulada: “Adición de Fosfonoacetatos, Malonatos y Sulfonilacetónitrilos a Iminas. Desarrollo de Bases de Brønsted Bifuncionales, Ureidopéptido-*Cinchona*” dirigida por la Dra. Rosa López Álvarez y el Dr. Claudio Palomo Nicolau y presentada por Doña. Saioa Diosdado Migeltorena ante este Departamento.

En Donostia-San Sebastián a 8 de noviembre de 2013,

Vº Bº DIRECTOR/A DEL DEPARTAMENTO

SECRETARIO/A DEL DEPARTAMENTO

Fdo.: Claudio Palomo Nicolau

Fdo.: Maria Antonia Mielgo Vicente

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

Dra. Claudio Palomo Nicolau con N.I.F. 37655199J como Director/a de la Tesis Doctoral: “Adición de Fosfonoacetatos, Malonatos y Sulfonilacetanilidos a iminas. Desarrollo de Bases de Brønsted Bifuncionales, Ureidopéptido-*Cinchona*” realizada en el Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Química, Euskal Herriko Unibertsitatea por el Doctorando Doña. Saioa Diosdado Migueltoarena, autorizo la presentación de la citada Tesis Doctoral, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

En Donostia-San Sebastián a 8 de noviembre de 2013,

EL/LA DIRECTOR/A DE LA TESIS

Fdo.: Claudio Palomo Nicolau

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

Dra. Rosa M^a López Álvarez con N.I.F. 02874081R como Director/a de la Tesis Doctoral: “Adición de Fosfonoacetatos, Malonatos y Sulfonilacetoniitrilo a iminas. Desarrollo de Bases de Bronsted Bifuncionales, Ureidopéptido-*Cinchona*” realizada en el Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Química, Euskal Herriko Unibertsitatea por el Doctorando Doña. Saioa Diosdado Migueltoarena, autorizo la presentación de la citada Tesis Doctoral, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

En Donostia-San Sebastián a 8 de noviembre de 2013,

EL/LA DIRECTOR/A DE LA TESIS

Fdo.: Rosa M^a López Álvarez

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

DOCTORANDO/A DON/DÑA. Saioa Diosdado Migueltoarena

TITULO DE LA TESIS: *“Adición de Fosfonoacetatos, Malonatos y Sulfonilacetónitrilos a Iminas. Desarrollo de Bases de Brønsted Bifuncionales, Ureidopéptido-Cinchona”*

El Tribunal designado por la Comisión de Postgrado 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/la doctorando/a y contestadas las objeciones y/o sugerencias que se le han formulado, ha otorgado por _____ la calificación de:
unanimidad ó mayoría

SOBRESALIENTE / NOTABLE / APROBADO / NO APTO

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

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PRESIDENTE/A,

EL/LA SECRETARIO/A,

Fdo.:

Fdo.:

Dr/a: _____

Dr/a: _____

VOCAL 1º,

VOCAL 2º,

VOCAL 3º,

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Dr/a: _____ Dr/a: _____ Dr/a: _____

EL/LA DOCTORANDO/A,

Fdo.: _____

Eskerrak

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas de Donostia, Universidad del País Vasco, (U.P.V.-E.H.U.) bajo la dirección del Prof. Claudio Palomo y la Dra. Rosa López, a quienes expreso mi agradecimiento por su dedicación y esfuerzo durante el transcurso de este trabajo. La financiación de este trabajo ha provenido de una beca predoctoral del Ministerio de Ciencia e Innovación durante el periodo 2008-2012 (AP2007-02650).

Abentura honek iraun duen denbora luzean, disfrutatutako momentu paregabeekin eta irabazitako lankide, edo hobeki esanda, lagunekin gelditzen naiz. Pedro, zu gabe ezinezkoa izango zen bukaerara iristea, eskerrikasko beti nigan sinisteagaitik eta emandako laguntza guztiagatik. Maitane, pasilo eta seminarioko auzokidea: Jo Ta Ke, bukatu arte! Eta gainontzeko guzti guztiei: Aitzi, Aitor, Maria, Xabi, Ángel, Laura, Mikel, Carme, Ixi, Irene, Silvia, Sandra... eta “New generation”-a: Nerea, Iurre, Irati L., Irati R., Kaxkagorri, Wiki, Jone, Adelanu, Joseba, Iñaki... MILA ESKER! Dударik gabe, altxor haundi bat daramat nerekin.

Nere ondoan egon diren eta beti egongo diren lagun guztiei, egiten ari nintzena ulertu ez arren, emandako animo eta indarregatik. Bego eta Nereari, badakidalako nitaz oso harro zaudetela!

Txibiri, pasa dugun guztiarekin, elkarrekin aurrera goazelako.

Eta bereziki, nire guraso eta anaiari, eduki dezakedan eredurik hoberena izateagatik. Momentu txarrak elkarrekin gainditu eta onak denbora luzez ospatzen jarraituko dugulako.

ESKERRIKASKO bihotz bihotzez.

*Ezina,
ekinez egina*

Abreviaturas y acrónimos

En esta Tesis Doctoral se han empleado las abreviaturas y acrónimos recomendadas en "Guidelines for Authors" (*J. Org. Chem.*, August 2013).

Ar	Aromático
Bibl.	Bibliografía
BINOL	1,1'-Bi-naftol
Calcd.	Calculado/a
CAN	Nitrato de cerio y amonio
Cat.	Catalizador
Conv.	Conversión
Conc.	Concentrado
DET	Tartrato de dietilo
DIPAMP	(<i>R,R</i>)-1,2-Bis[(2-metoxifenil)(fenilfosfino)]etano
DIPEA	Diisopropiletilamina
<i>ee</i>	Exceso enantiomérico
Ent.	Entrada
EPC	Compuesto enantioméricamente puro
EWG	Grupo electrón atrayente (Electron withdrawing Group)
GP	Grupo protector
GS	Grupo saliente
h	Horas
Hex.	Hexano
HMPA	Hexametilfosforamida
ICD	Isocupreidina
<i>i</i> -PrOH	Isopropanol
M	Metal
Min.	Minutos
MTBD	7-Metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno
Naft.	Naftilo
NMF	<i>N</i> -metilmorfolina
Ns	Nosilo
p.f.	Punto de fusión

pKa	Logaritmo negativo de la constante de equilibrio de la reacción ácida
pKb	Logaritmo negativo de la constante de equilibrio de la reacción básica
RAMP	(<i>R</i>)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina
r.d.	Relación diastereomérica
Rdto.	Rendimiento
Red-Al	bis(2-metoxietoxi)aluminohidruro de sodio
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SAMP	(<i>S</i>)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina
t.a.	Temperatura ambiente
TADDOL	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-4,5-Bis(difenilhidroximetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxalano
Tol	Tolilo (grupo)

Índice:

1. Introducción

1.1. Química orgánica y quiralidad	3
1.2. Estrategias para la obtención de compuestos enantioméricamente puros	5
1.3. Síntesis asimétrica	8
1.3.1. Empleo de auxiliares quirales.....	8
1.3.2. Catálisis asimétrica	12
1.3.2.1. Modos de activación de los organocatalizadores	21
1.4. Adición catalítica y asimétrica sobre el enlace C=N	32

2. Adición de fosfonoacetatos y malonatos a iminas

2.1. Adición de fosfonoacetatos a iminas	39
2.1.1. Obtención de aductos aza-Morita-Baylis Hillman. Antecedentes y planteamiento	39
2.1.2. Resultados y discusión	50
2.2. Adición de malonatos a iminas	58
2.2.1. Antecedentes de reacción de Mannich asimétrica	58
2.2.2. Planteamiento y objetivos	67
2.2.3. Resultados y discusión	70
2.2.3.1. Búsqueda y optimización de las condiciones de reacción	70
2.2.3.2. Versión diastereoselectiva de la reacción de Mannich.....	74
2.3. Parte experimental	85
2.3.1. Materiales y métodos	85
2.3.2. Adición de fosfonoacetatos a iminas	88
2.3.2.1. Síntesis de catalizadores	88
2.3.2.2. Preparación de las α -amino sulfonas <i>N</i> -Boc protegidas 1a-b	90
2.3.2.3. Preparación de la imina <i>N</i> -Boc protegida 6b	91
2.3.2.4. Adición de fosfonoacetatos en condiciones de transferencia de fase	91
2.3.2.5. Adición de fosfonoacetatos promovida por bases de Brønsted	93
2.3.2.6. Selección de espectros de ^1H RMN	94
2.3.3. Adición estereoselectiva de malonatos a iminas	96
2.3.3.1. Preparación de los malonatos 9d y 11	96

2.3.3.2.	Preparación de las iminas 13a-13d	97
2.3.3.3.	Preparación de las α -amino sulfonas <i>N</i> -Boc protegidas 1c-1g	98
2.3.3.4.	Preparación de las <i>N</i> -Boc iminas 6c-6g	100
2.3.3.5.	Síntesis de carbamatos quirales	101
2.3.3.6.	Síntesis de α -sulfonamidas quirales	104
2.3.3.7.	Síntesis de las iminas quirales 17a-17e	105
2.3.3.8.	Procedimiento general para la adición del malonato de tiofenilo (11) a <i>N</i> -Boc iminas	107
2.3.3.9.	Procedimiento general para la adición de malonato de tiofenilo (11) a iminas quirales	110
2.3.3.10.	Selección de espectros de ^1H y ^{13}C RMN	112

3. Adición catalítica y asimétrica formal de acetonitrilo a iminas

3.1.	Introducción y objetivos	131
3.2.	Resultados y discusión	142
3.2.1.	Reacción tipo Mannich promovida por bases de Bronsted	142
3.2.2.	Bases de Brønsted basados en ureidopéptidos	152
3.2.2.1.	Síntesis de los catalizadores	155
3.2.2.2.	Evaluación del catalizador	156
3.2.2.2.1.	Estudio de la naturaleza del alcaloide	156
3.2.2.2.2.	Estudio del grupo geminal del aminoril	158
3.2.2.2.3.	Estudio del grupo protector en el nitrógeno del α -aminoácido de partida	159
3.2.2.3.	Optimización de las condiciones de reacción	161
3.2.2.3.1.	Efecto del disolvente	161
3.2.2.3.2.	Estudio de la influencia del sustituyente de la sulfona	162
3.2.2.4.	Generalidad del método	164
3.2.2.4.1.	Estudio del efecto de la concentración de la reacción. Intentos de mejora de la selectividad	168
3.3.	Parte experimental	173
3.3.1.	Síntesis del catalizador Q y de los catalizadores de tipo urea, guanidina y escuaramida	173
3.3.1.1.	Síntesis de Q	173
3.3.1.2.	Síntesis de las guanidinas G-1-G-5	174
3.3.1.2.1.	Síntesis de la guanidina G-1	174

3.3.1.2.2.	Síntesis de la guanidina G-2	177
3.3.1.2.3.	Síntesis de las guanidinas G-3 y G-4	182
3.3.1.2.4.	Síntesis de la guanidina G-5	183
3.3.1.3.	Síntesis de las tioureas R , S y la escuaramida T	184
3.3.2.	Síntesis de los catalizadores de tipo ureidopeptídico W1-W16	186
3.3.2.1.	Protección de los α -aminoácidos correspondientes	187
3.3.2.2.	Síntesis de 9-epi-9-Amino-9-desoxicinconas	190
3.3.2.3.	Síntesis de 9-Amino-9-desoxicinconas	192
3.3.2.4.	Obtención de los isocianatos y acoplamiento con la amina quiral	193
3.3.3.	Preparación de las α -amino sulfonas <i>N</i> -Boc protegidas 1b-1r	202
3.3.4.	Preparación de las iminas aromáticas <i>N</i> -Boc protegidas 6b-6n y 6o	205
3.3.5.	Preparación de las iminas alifáticas <i>N</i> -Boc protegidas 6p-6r	207
3.3.6.	Preparación de los sulfonilacetnitrilos 19a-e	208
3.3.7.	Procedimiento general para la adición de sulfonilacetnitrilos a <i>N</i> -Boc iminas	210
3.3.7.1.	Síntesis de las 1,3-diaminas 23 , β -amino aldehído 24 , y el β -aminoácido 25	216
3.3.7.2.	Determinación de la pureza enantiomérica de los aductos	218
3.3.8.	Selección de espectros de RMN	220
3.3.9.	Cromatogramas de HPLC	264

4. Conclusiones

4.1.	Conclusiones.....	283
------	-------------------	-----

5. Anexo: Publicación

Capítulo 1

Introducción

1.1. Química orgánica y quiralidad

La química orgánica o también llamada química del carbono, es la parte de la química que estudia la estructura, propiedades, síntesis y reactividad de compuestos químicos formados principalmente por carbono e hidrógeno. La palabra "orgánica" es un vestigio de los tiempos en que Jön Jacob Berzelius (1807) clasificó los compuestos en dos grupos: orgánicos (los que proceden de organismos vivos) e inorgánicos (los que proceden de la materia inanimada). En el año 1828, bajo la supervisión de Berzelius, Wöhler¹ descubrió que al evaporar una disolución de cianato de amonio, se obtenían cristales de urea. La transformación observada demostró, en contra del pensamiento científico de la época, que un producto de los procesos vitales se podía obtener en el laboratorio a partir de materia inorgánica.

En el año 1812, Biot² observó que ciertos compuestos orgánicos desviaban el plano de la luz polarizada y concluyó que la "actividad óptica" era una propiedad característica de dichas moléculas, propiedad que en 1848, Luis Pasteur³ asoció a la disposición asimétrica de los átomos en una molécula. Uno de los avances más importantes se produjo en 1874, cuando Le Bel⁴ y Van 't Hoff⁵ propusieron, de forma independiente, la disposición tetraédrica tridimensional de los cuatro sustituyentes de un átomo de carbono. Cuando los cuatro sustituyentes del átomo de carbono central eran distintos, podían obtenerse dos distribuciones tetraédricas, es decir, se obtenían dos moléculas diferentes que eran imágenes especulares y a las que se denominó posteriormente enantiómeros.

Desde los inicios de la química orgánica, los químicos fueron conscientes de la importancia de la **quiralidad**⁶, término (del griego *kéir*, mano) que fue acuñado por el físico Irlandés Willian Thomson, más conocido como Lord Kelvin⁷: "Cualquier figura geométrica, o conjunto de puntos, diré que es quiral y que presenta quiralidad, si su

¹ W. Wohler, *Annalen der Physik und Chemie*, **1828**, *88*, 253–256.

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

³ L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci. París*, **1848**, *26*, 535–538.

⁴ J. A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim. France* **1874**, *22*, 337–347.

⁵ J. H. Van 't Hoff, *Bull. Soc. Chim. France* **1875**, *23*, 295–301.

⁶ Para una revisión sobre los orígenes de la quiralidad molecular, ver: a) K. W. Busch, M. A. Busch, *Chiral Analysis*, S. Mauskopf, "Chapter 1: A History of Chirality", **2006**, Elsevier B. V., Waco (Texas, EEUU). Sobre la utilización en el lenguaje químico actual del término quiralidad, ver: b) P. Cintas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4016–4024.

⁷ Lord Kelvin: C. J. Clay and Sons, *Baltimore Lectures on Molecular Dynamics and the Wave Theory of Light*, **1904**, Cambridge University Press Warehouse, London (UK).

imagen en un espejo plano, idealmente realizada, no puede ser superpuesta con ella misma”.

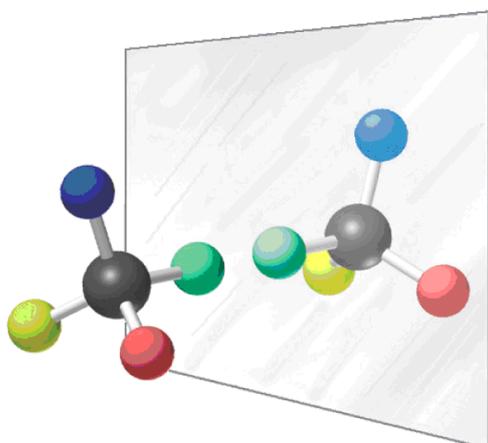


Figura 1: Una molécula con disposición tetraédrica y su imagen especular.

La quiralidad juega un papel vital en la vida⁸. La mayor parte de los compuestos de importancia biológica fundamental son quirales y, además, sólo se encuentran como un enantiómero en la naturaleza. Un ejemplo representativo de esta afirmación es el de los α -aminoácidos que constituyen las proteínas. Todos los α -aminoácidos naturales pertenecen a la serie L, por lo que son homoquirales. La mayoría de los fenómenos fisiológicos se producen a través de interacciones moleculares precisas por las que los receptores quirales reconocen a las dos moléculas huésped enantioméricas de modos diferentes. Como consecuencia de este fenómeno, cada uno de los enantiómeros de una molécula quiral presenta casi siempre una actividad biológica diferente. Por ejemplo, el (*R*)-limoneno huele a naranja, mientras que su enantiómero *S*, a limón; la D-asparagina tiene un sabor dulce, en cambio la L-asparagina natural es amarga (Figura 2).

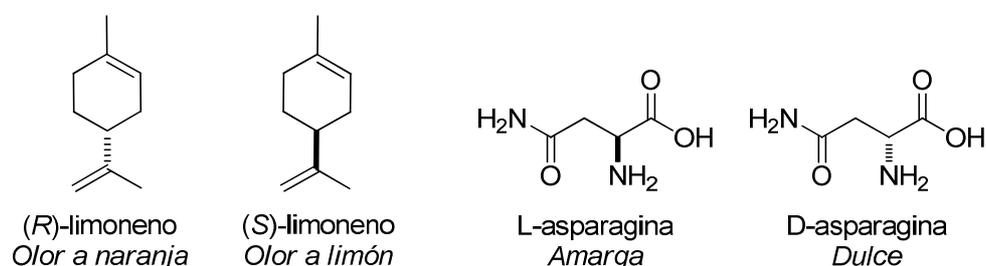


Figura 2: Enantiómeros con diferentes propiedades.

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

Esta diferencia en la actividad biológica tiene una gran importancia en la industria farmacéutica, ya que existen muchos ejemplos donde los enantiómeros utilizados como fármacos presentan actividades diferentes. Dicha diferencia no fue reconocida hasta la década de los 60, cuando se observaron las consecuencias trágicas provocadas por el fármaco Talidomida⁹. La Talidomida, prescrita como calmante de las náuseas de los primeros meses de embarazo, se comercializó en su forma racémica (mezcla equimolecular de enantiómeros *R* y *S*). Desafortunadamente, pronto se descubrió que el enantiómero *S* era un agente teratogénico, que provocó malformaciones en miles de recién nacidos.

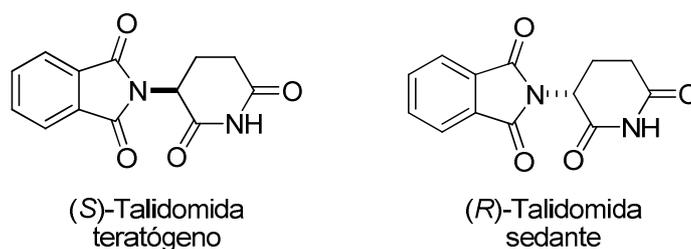


Figura 3: Enantiómeros *R* y *S* de la Talidomida.

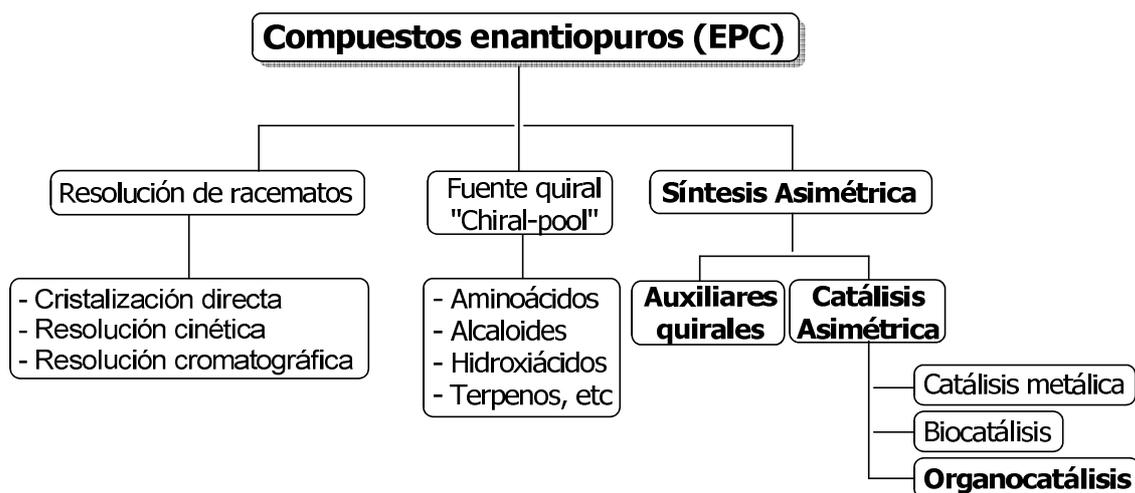
Éste y otros ejemplos han forzado la necesidad del uso de compuestos enantioméricamente puros (EPCs) en diversos campos, no solo en el área de la farmacología, sino en la química en general.

1.2. Estrategias para la obtención de compuestos enantioméricamente puros

La búsqueda de nuevos procedimientos que permitan la obtención de compuestos enantioméricamente puros (EPCs) constituye uno de los grandes retos de la síntesis orgánica. Para lograr este objetivo las metodologías utilizadas se pueden clasificar en tres categorías (Esquema 1)¹⁰: Resolución de racematos, el empleo de fuentes quirales y la síntesis asimétrica.

⁹ a) W. H. De Camp, *Chirality*, **1989**, *1*, 2–6; b) T. Stephens, R. Brynner, *Dark Remedy: The Impact of Thalidomide and Its Revival as a Vital Medicine*, **2001**, Basic Books, Cambridge (UK).

¹⁰ Para más información sobre estas metodologías, ver: G. Beck, *Synlett*. **2002**, *6*, 637–650.



Esquema 1: Estrategias para la obtención de compuestos enantioméricamente puros.

La **resolución de mezclas racémicas**¹¹ es, quizá, la técnica más empleada a nivel industrial. El procedimiento consiste en la reacción de la mezcla racémica con un agente de resolución quiral para dar dos diastereómeros, los cuales son separados por técnicas convencionales (cristalización, cromatografía...) aprovechando sus diferencias en las propiedades físicas y/o químicas¹². Una vez realizada la separación, el agente de resolución se elimina para obtener uno de los enantiómeros del producto deseado.

Una técnica de separación más moderna es la *resolución cromatográfica* con fases estacionarias quirales, que se basa en la diferente interacción de dos enantiómeros con la fase estacionaria quiral. La ventaja de esta técnica es que no precisa realizar transformación química alguna.

Otra variante de ésta metodología es la *resolución cinética*¹³, que se basa en la diferente velocidad de reacción de cada uno de los enantiómeros de la mezcla racémica con un agente quiral. En el caso ideal, la diferencia de velocidad de reacción es tan elevada que uno de los dos enantiómeros reacciona muy rápidamente para dar el producto correspondiente mientras que el otro enantiómero no reacciona y puede recuperarse.

El mayor inconveniente de estos métodos es que el rendimiento obtenido, en el mejor de los casos, es el 50% del producto deseado ya que el otro 50% se desecha. Esta

¹¹ Primer ejemplo de resolución de un racemato: L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.* **1853**, *38*, 437–483.

¹² Para una revisión actualizada sobre métodos resolutivos, ver: N. G. Anderson, *Organic Process Research & Development*, **2005**, *9*, 800–813.

¹³ B. M. Matute, *An. Quím.* **2006**, *102*, 46–52.

limitación puede superarse con la *resolución cinética dinámica*^{13,14}, que combina el procedimiento de la resolución cinética con una racemización *in situ* del enantiómero no deseado, permitiendo en el mejor de los casos un rendimiento del 100% del enantiómero deseado.

Otra estrategia para la obtención de productos enantioméricamente puros es el empleo del denominado "**chiral pool**"¹⁵, que son compuestos quirales obtenidos de la naturaleza, entre los cuales caben destacar los aminoácidos, alcaloides, hidroxiácidos, terpenos, carbohidratos... Dichos compuestos, actúan como plantillas quirales incorporándose al proceso con un elevado grado de enantioselectividad. La estereoquímica de los productos viene así determinada por la del reactivo quiral empleado. La limitación de esta estrategia sintética radica en la disponibilidad de materiales de partida ópticamente puros en grandes cantidades, que posean la configuración deseada y en que se pueda diseñar una ruta sintética viable y práctica.

Una última estrategia para la obtención de EPCs es la **síntesis asimétrica**¹⁶, que consiste en la transformación de un sustrato aquiral en un producto quiral con la consiguiente generación de uno o más elementos estereogénicos de forma estereoselectiva. Se pueden distinguir dos estrategias en función de cómo se produce la transferencia de información quiral: 1) el empleo de *auxiliares quirales* y 2) la *catálisis asimétrica*.

¹⁴ a) F. F. Huerta, A. B. E. Minidis, J.-E. Bäckvall, *Chem. Soc. Rev.*, **2001**, *30*, 321–331. Para un ejemplo representativo, ver: b) A. Ros, A. Magriz, H. Dietrich, R. Fernández, E. Alvarez, J. M. Lassaletta, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 127–130.

¹⁵ a) S. Hanessian, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1189–1204; b) K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen, *Classics in Total Synthesis*, **1996**, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania); c) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, *Classics in Total Synthesis II*, **2003**, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania).

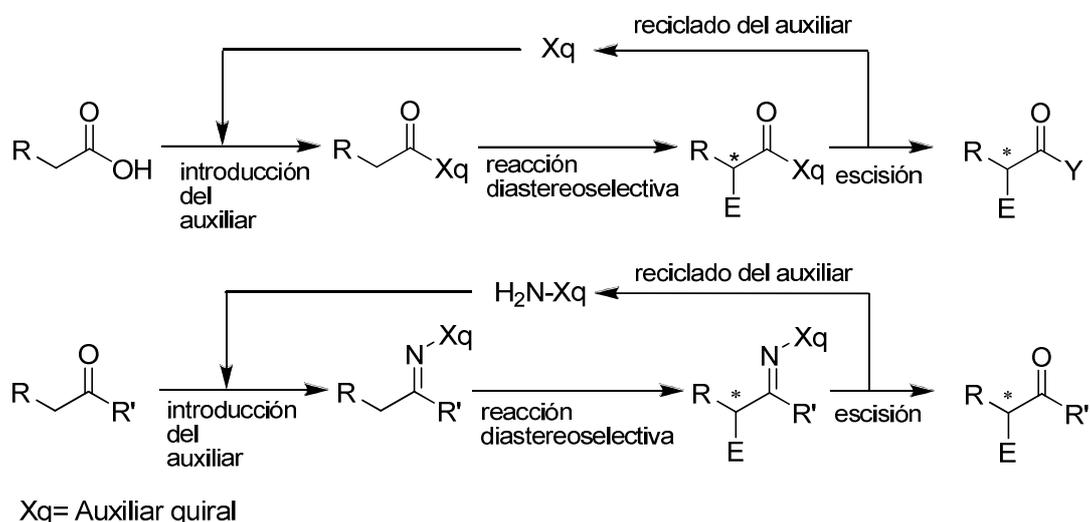
¹⁶ Libros generales sobre síntesis asimétrica a) G.-Q. Lin, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, **2001**, John Wiley & Sons, New York (EEUU); b) M. Christmann, S. Bräse, *Asymmetric Synthesis: The Essentials*, **2007**, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania); c) D. Enders, K.-E. Jaeger, *Asymmetric Synthesis with Chemical and Biological Methods*, **2007**, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania).

1.3. Síntesis asimétrica

1.3.1. Empleo de auxiliares quirales

Las metodologías basadas en el uso de un auxiliar quiral consisten en la incorporación de un fragmento quiral en un reactivo aquiral que permite controlar la configuración de los elementos estereogénicos generados durante el proceso¹⁷. Las mezclas diastereoméricas pueden enriquecerse en uno de los diastereómeros mediante procedimientos físicos y dar lugar a los aductos estrictamente enantiopuros tras la escisión del auxiliar quiral, que se recupera y reutiliza como fuente promotora de quiralidad. Generalmente, se dispone de ambas formas enantiómeras de los auxiliares empleados, lo que permite la obtención mayoritaria de uno u otro diastereómero del producto deseado.

Las principales cuestiones que se deben afrontar utilizando auxiliares quirales en el desarrollo de transformaciones diastereoselectivas, son: 1) La introducción sencilla del auxiliar quiral, 2) la obtención de altos valores de diastereoselección en la reacción de interés, 3) la escisión del auxiliar quiral en condiciones suaves, sin racemización de los productos deseados y 4) la recuperación del auxiliar quiral y su reutilización en procesos sucesivos (Esquema 2).



Esquema 2: Empleo de auxiliares quirales en reacciones de α -funcionalización de ácidos, aldehídos o cetonas.

¹⁷ Para información sobre auxiliares quirales, ver: a) J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, **1995**, Wiley, New York (EEUU); b) G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, *Houben-Weyl Methods in Organic Chemistry*, **1995**, Thieme-Verlag, Stuttgart (Alemania); c) G. Roos, *Compendium of Chiral Auxiliary Applications*, **2002**, Academic Press, New York (EEUU); d) L. A. Paquette, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis*, **2003**, Wiley, New York (EEUU); e) F. Glorius, Y. Gnass, *Synthesis*, **2006**, 12, 1899–1930; f) M. Christmann, S. Bräse, *Asymmetric Synthesis: The Essentials*, D. A. Evans, G. Helmchen, M. Rüping, J. Wolfgang, "Part I: Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis, introductory chapter", **2007**, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania).

Esta estrategia adquirió un auge considerable en la década de los 80¹⁸ y en la actualidad se dispone de una gran variedad de auxiliares quirales que han sido empleados de forma muy satisfactoria para un elevado número de reacciones. Algunos de los auxiliares más representativos se muestran en la Figura 4^{17f}.

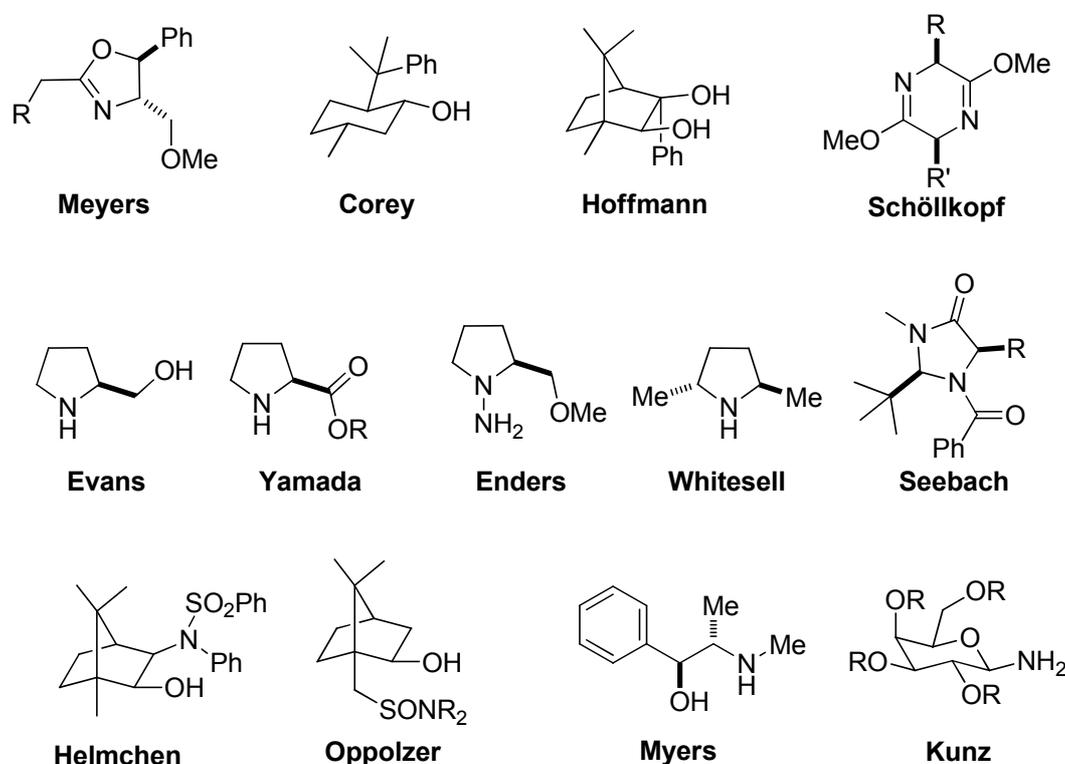


Figura 4: Auxiliares quirales representativos empleados en síntesis asimétrica.

Los auxiliares quirales pueden ser productos naturales o sintéticos. Entre los primeros cabe citar derivados de terpenos, aminoácidos y carbohidratos¹⁹. En este contexto, tal vez los auxiliares quirales más utilizados sean las **oxazolidinonas** derivadas de α -aminoácidos naturales. Sus aplicaciones en síntesis asimétrica y las de sus relacionados heteroatómicos como las oxazolidintionas²⁰, las tiazolidintionas²¹ y las imidazolidinonas²², se empezaron a

¹⁸ a) Primer ejemplo del uso de auxiliares quirales: E. J. Corey, M. E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6908–6909. Ejemplos pioneros en el uso de auxiliares quirales: b) D. Enders, H. Eichenauer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 549–551; c) B. M. Trost, D. O'Krongly, J. L. Belletire, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7595–7596.

¹⁹ Revisiones significativas: Terpenos: a) W. Oppolzer, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 1969–2004; b) B. H. Kim, D. P. Curran, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 293–318. Aminoácidos: c) J. S. Johnson, D. A. Evans, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325–335. Carbohidratos: d) R. J. Ferrier, *Carbohydr. Chem.* **2003**, *34*, 338–366; e) S. Knauer, B. Kranke, L. Krause, H. Kunz, *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1739–1761.

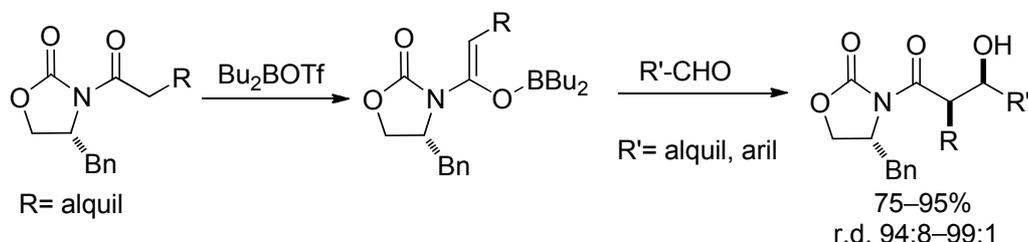
²⁰ M. T. Crimmins, P. J. McDougall, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4033–4036.

²¹ M. T. Crimmins, H. S. Christie, K. Chaudhary, A. Long, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13810–13812.

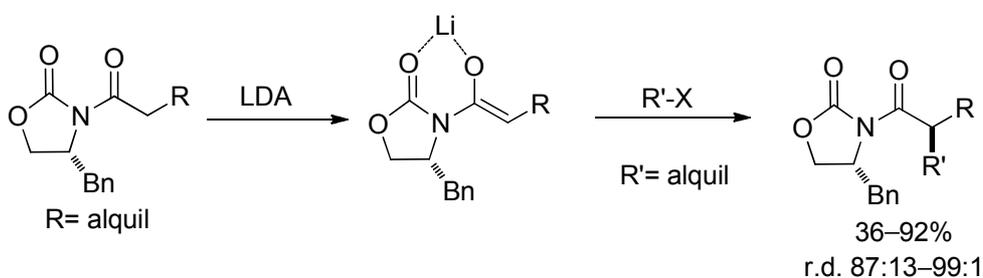
²² Revisiones de imidazolidinonas como auxiliares quirales: a) G. H. P. Roos, S. Balasubramaniam, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 3877–3884. Algunas aplicaciones en síntesis asimétrica: b) A. A. M. Abdel-Aziz, J. Okuno,

desarrollar en 1981 a partir de los trabajos de Evans^{19c}. Este tipo de auxiliares han demostrado una gran eficiencia estereoquímica, teniendo especial relevancia en la reacción de adición aldólica, en reacciones de α -alquilación y en reacciones Diels–Alder estereoselectivas (Esquema 3)²³.

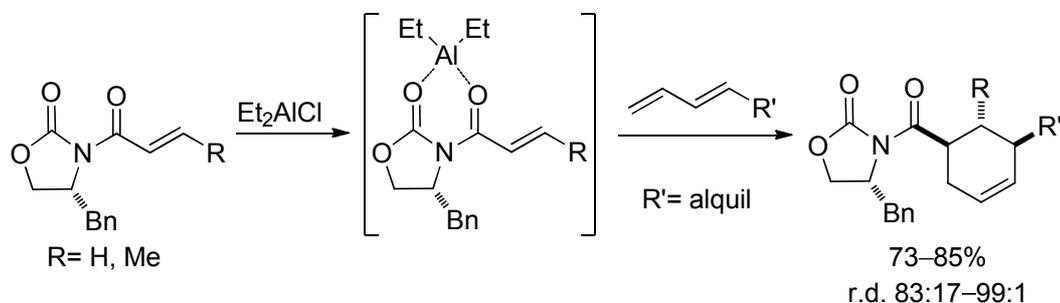
Aldólica-*sin* asimétrica



Alquilación asimétrica



Diels-Alder asimétrica

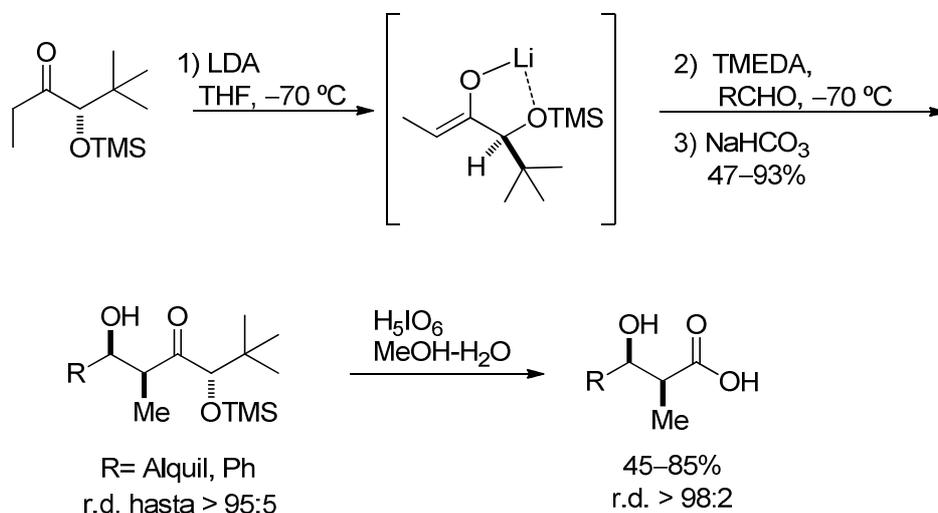


Esquema 3: Ejemplos de procesos desarrollados por Evans empleando oxazolidinonas.

S. Tanaka, T. Ishizuka, H. Matsunaga; T. Kunieda, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8533–8537; c) C. C. Chun, G. J. Lee, J. N. Kim, T. H. Kim, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2989–2992.

²³ Para una revisión sobre oxazolidinonas, ver: a) D. Evans, J. T. Shaw, *Actual. Chim.* **2003**, 35–38. Ejemplo de aldólica: b) D. A. Evans, J. Bartoli, T. L. Shih, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127–2129. Ejemplo de alquilación: c) D. A. Evans, M. D. Ennis, D. J. Mathre, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1737–1739. Ejemplo de Diels–Alder: d) D. A. Evans, K. T. Chapman, J. Bisaha, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4261–4263.

Otro fragmento estructural que ha demostrado su eficacia como elemento de información quiral es el de las **α -hidroxicetonas**, descritas inicialmente por Heathcock²⁴ y Masamune²⁵, dada su facilidad para coordinarse con metales (Esquema 4).



Esquema 4: Síntesis estereoselectiva de ácidos carboxílicos α -alquil- β -hidroxi sustituidos desarrollada por Heathcock.

Las **cetonas** constituyen otro tipo de sustratos a los que se les puede incorporar un auxiliar quiral con relativa facilidad. En este sentido las sulfonamidas quirales²⁶ y las hidrazonas SAMP y RAMP de Enders²⁷ son representativas en este campo y han permitido transformaciones altamente diastereoselectivas sobre diversos compuestos carbonílicos.

El empleo de auxiliares quirales es un campo bien establecido que conduce a resultados fiables y proporciona altos valores de estereoselección. Sin embargo, presenta dos desventajas que se ponen de manifiesto al diseñar su aplicación industrial: la primera es la necesidad de emplear cantidades estequiométricas de auxiliar quiral, y la segunda es la obligación de alargar la secuencia sintética en dos etapas adicionales, el anclaje y la escisión del auxiliar quiral. No obstante, también presenta ciertas ventajas que son las que justifican su alto grado de implantación en la industria: una de ellas es la gran variedad estructural de auxiliares disponibles, lo que permite diseñar con más facilidad la

²⁴ N. A. Van Draanen, S. Arseniyadis, M. T. Crimmins, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2499–2506 y referencias allí citadas.

²⁵ a) A. Abiko, J.-F. L, D. C. Buske, S. Moriyama, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7168–7169; b) A. Abiko, T. Inoue, H. Furuno, H. Schwalde, C. Fieres, S. Masamune, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4605–4607.

²⁶ Revisiones de sulfonamidas quirales y sus aplicaciones en síntesis asimétrica: a) J. A. Ellman, *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 39–46; b) P. Zhou, B. C. Chen, F. A. Davis, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8003–8030.

²⁷ Revisión centrada en estos auxiliares: A. Job, C. F. Janeck, W. Bettray, R. Peters, D. Enders, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2253–2329.

transformación asimétrica que se pretende realizar sobre el sustrato. La segunda ventaja, es en que suele ser posible acceder a los enantiómeros puros, ya que las transformaciones asimétricas, en caso de que la estereoselectividad no sea completa, conducen a mezclas de diastereómeros cuya separación es potencialmente viable.

1.3.2. Catálisis asimétrica

La catálisis asimétrica consiste en el empleo de una cantidad subestequiométrica de un catalizador quiral que es capaz de promover la reacción y a la vez transferir la asimetría al producto²⁸. Dicha estrategia ha resultado ser una alternativa complementaria a la resolución de racematos y a la utilización tanto del "chiral pool" como de los auxiliares quirales, siendo desde el punto de vista industrial una de las alternativas más interesantes, ya que se emplean cantidades subestequiométricas que pueden recuperarse y reutilizarse, evitando la generación de residuos y disminuyendo el número de etapas de la síntesis²⁹. El gran desarrollo que ha experimentado durante las últimas dos décadas pone de manifiesto su importancia y potencial.

Dependiendo del tipo de catalizador utilizado en la reacción, hay tres áreas fundamentales: biocatálisis, catálisis metálica y organocatálisis. La *biocatálisis*³⁰ o catálisis enzimática, consiste en el empleo de enzimas o células para sintetizar compuestos quirales. Las enzimas son las proteínas responsables de la regulación de las transformaciones químicas a nivel celular y su eficacia química y quimioselectividad es excepcional, lo que convierte a este tipo de catálisis en una alternativa muy efectiva para la preparación de

²⁸ Para referencias generales sobre catálisis asimétrica, ver: a) B. M. Trost, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, **2004**, *101*, 5348–5355; b) K. Mikami, M. Lautens, *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, **2007**, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania); c) ver ref. 16b; d) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, **2012**, Springer (New York).

²⁹ J. M. Hawkins, T. J. N. Watson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3224–3228.

³⁰ Para revisiones sobre catálisis enzimática, ver: a) K. Drauz, H. Waldmann, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, **2002**, 2ª edición, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania); b) M. T. Reetz, B. Brunner, F. Schnerider, C. M. Schulz, M. M. Clouthier, M. Kayser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4075–4078; c) M. Christmann, S. Bräse, *Asymmetric Synthesis: The Essentials*, "Part III. Biocatalysis and Organocatalysis: Asymmetric Synthesis Inspired by Nature", **2007**, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania); d) M. Gruttadauria, F. Giacalone, *Catalytic Methods in Asymmetric Synthesis. Advanced Materials, Techniques, and Applications*, G. De Gonzalo, I. Lavandera, V. Gotor, "Chapter 12: Recent Advances in Biocatalysis Applied to Organic Synthesis", **2011**, John Wiley & Sons, Hoboken, (New Jersey, EEUU).

compuestos ópticamente puros³¹. Sin embargo, su alta especificidad puede a veces suponer una limitación en términos de generalidad y versatilidad sintética.

La *catálisis metálica*³² emplea metales complejados a ligandos orgánicos quirales y se basa en la reactividad y capacidad coordinante de los metales de transición junto con la estereoespecificidad de los ligandos orgánicos al formar complejos. La diferente reactividad química de las especies organometálicas en combinación con la amplia variedad estructural del ligando orgánico permiten optimizar la velocidad y selectividad del proceso de síntesis, haciendo que esta estrategia sea muy utilizada en la industria³³. Desde que Noyori³⁴ descubriera la primera reacción catalítica y enantioselectiva con metales en el año 1966, la catálisis metálica ha experimentado un auge espectacular. La concesión del Premio Nobel de Química en el año 2001 a W. S. Knowles, R. Noyori y K. B. Sharpless por sus contribuciones pioneras en esta área, muestra la gran relevancia que ha supuesto la catálisis metálica como metodología sintética (Esquema 5)³⁵.

³¹ Para aplicaciones industriales de la biocatálisis, ver: a) H. U. Blazer, E. Schmidt, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, **2004**, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania); b) H. T. Chin, *Handbook of Industrial Biocatalysis*, **2005**, CRC Press, Florida (EEUU).

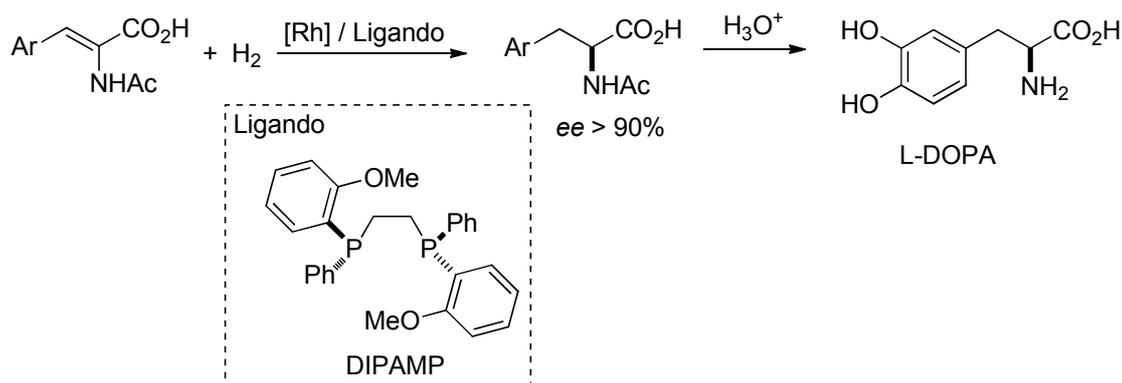
³² Para revisiones generales sobre catálisis organometálica, ver: a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, **1994**, Wiley, New York (EEUU); b) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, **1999**, Springer, (vol. I–III), Berlín (Alemania); c) I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, **2000**, 2ª edición, Wiley-VCH, New York (EEUU); d) número especial "Catalytic Asymmetric Synthesis", *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 323–440; e) J. A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4566–4583; f) M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, **2004**, 2ª edición, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania); g) J.-A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566–4583; h) M. Christmann, S. Bräse, *Asymmetric Synthesis: The Essentials*, M. Shibasaki, S. Matsunaga, "Part II, Metal Catalyzed Asymmetric Synthesis", **2007**, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania).

³³ H. U. Blazer, E. Schmidt, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, **2004**, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania).

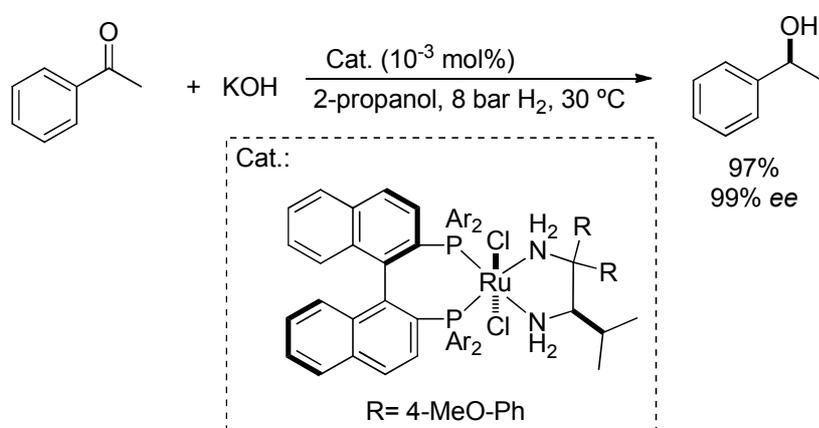
³⁴ H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5239–5244.

³⁵ Discurso del acto de entrega de premio Nobel: a) W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998–2007; b) R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022; c) K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024–2032; d) W. S. Knowles, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 3–13; e) R. Noyori, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 15–32.

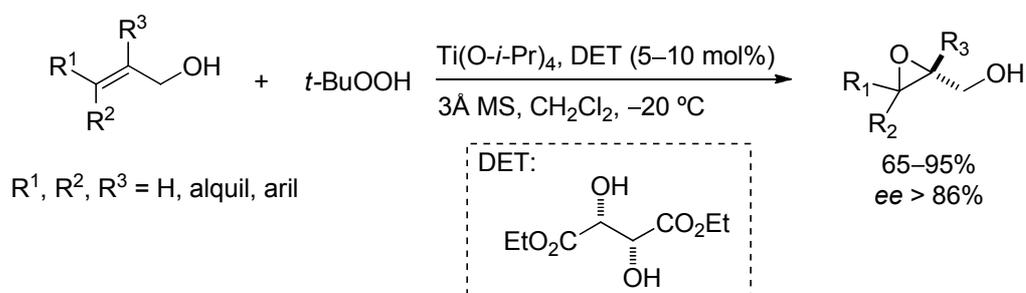
Knowles: Hidrogenación asimétrica:



Noyori: Hidrogenación asimétrica:



Sharpless: Epoxidación asimétrica:

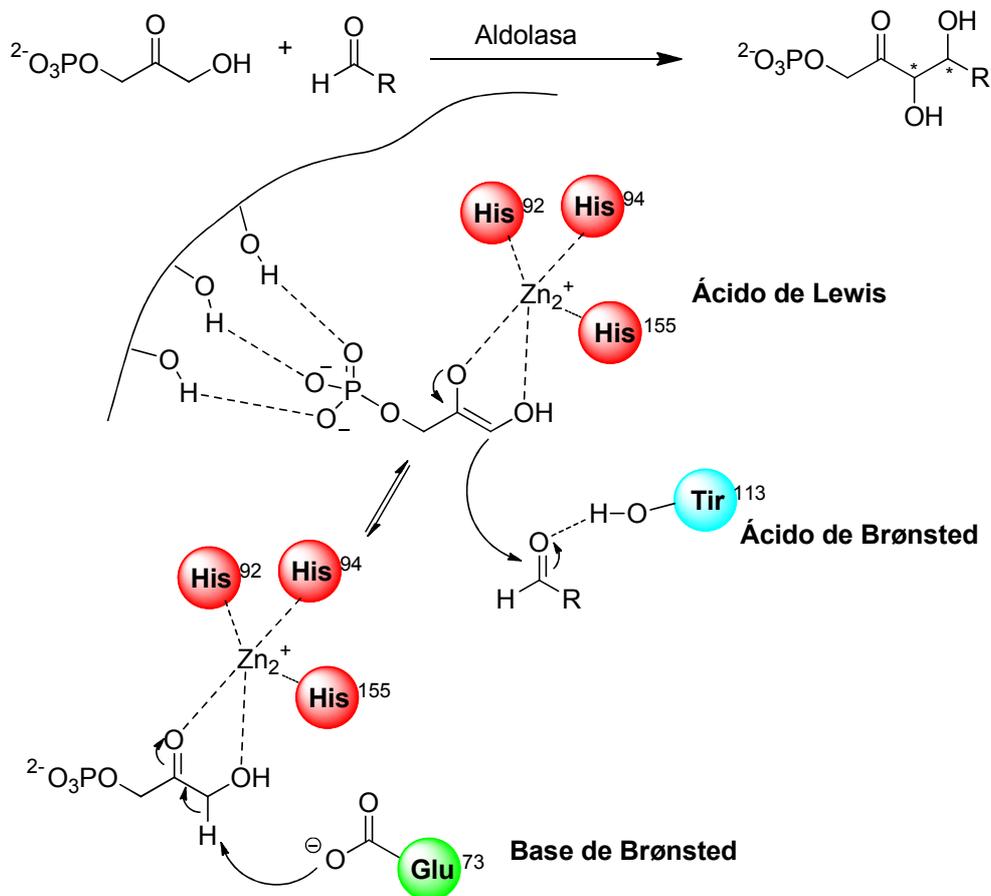


Esquema 5: Procesos catalíticos asimétricos desarrollados por Knowles, Noyori y Sharpless.

Otro hito significativo tuvo lugar en el año 1997 cuando Shibashaki³⁶ describió la reacción aldólica entre aldehídos alifáticos y cetonas aromáticas promovida por los primeros catalizadores metálicos bifuncionales (Esquema 7) imitando el modo en que las enzimas

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

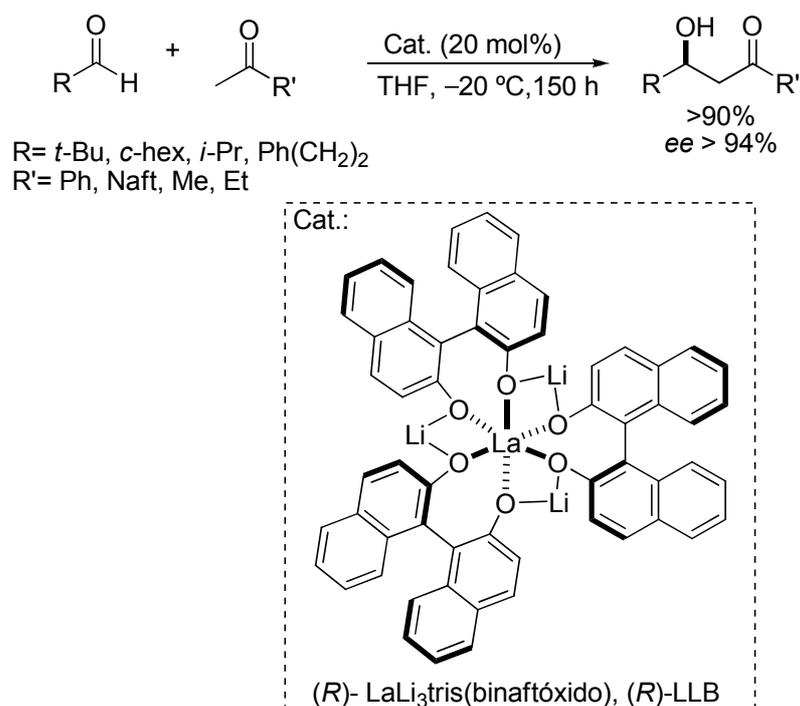
aldolasas de tipo II catalizan la adición directa estereoselectiva de cetonas enolizables a compuestos carbonílicos (Esquema 6)³⁷.



Esquema 6: Modo de acción de las aldolasas tipo II.

Los complejos heterobimetálicos diseñados por Shibasaki están formados por un átomo metálico central (La, Sc, etc.) y tres átomos metálicos alcalinos periféricos (Na, Li o K) coordinados a tres unidades de binaftóxido que son las encargadas de proveer quiralidad al sistema (Esquema 7).

³⁷ Modo de actuación de las aldolasas de tipo II en: a) J. Wagner, R. Lerner, C. F. Barbas III, *Science* **1995**, *270*, 1797–1800, b) D. M. Timothy, C. H. Wong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352–1374.



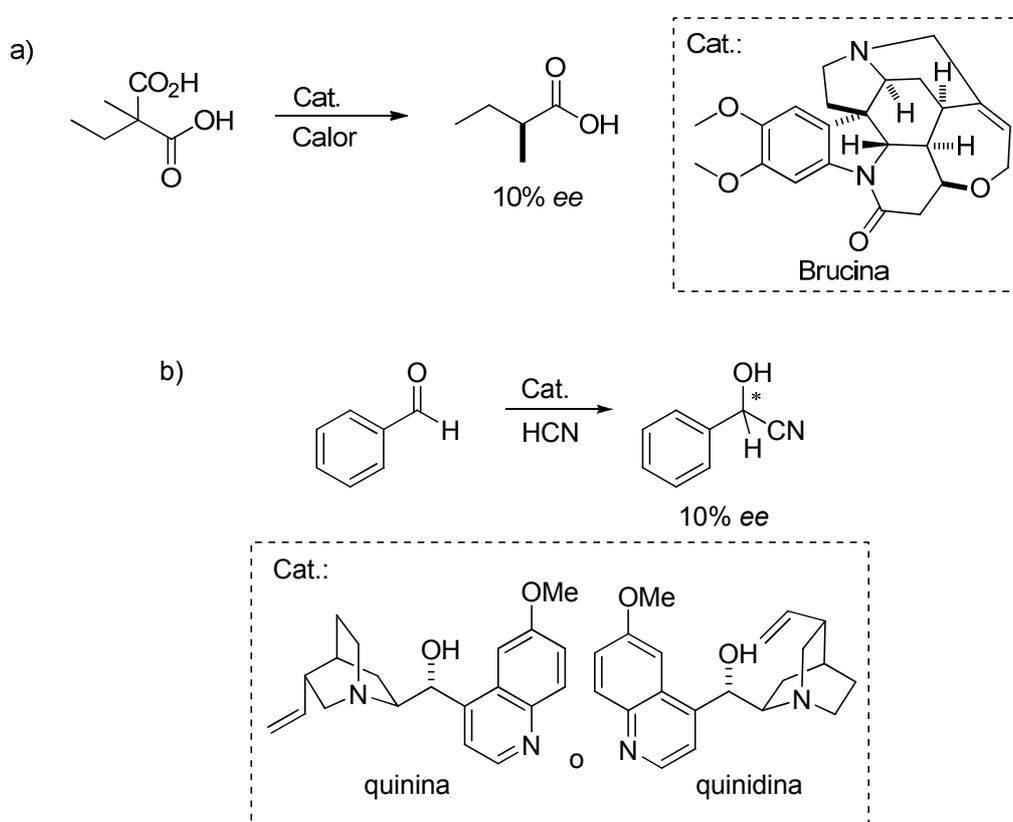
Esquema 7: Primera reacción aldólica asimétrica catalizada por metales. **Shibasaki, 1997.**

Aunque los catalizadores metálicos están bien asentados en la industria, presentan ciertas limitaciones, como son la necesidad de atmósferas inertes y la incompatibilidad de los metales con sistemas biológicos debido a su toxicidad. Sin embargo, en los últimos años estos inconvenientes están siendo parcialmente solventados por la *organocatálisis*³⁸, catálisis efectuada por pequeñas moléculas quirales puramente orgánicas, libres de metal, compuestas generalmente por carbono, hidrógeno, nitrógeno y, a veces, azufre y fósforo. El auge que está teniendo su empleo³⁹ se debe principalmente a que se trata de sustancias robustas, no tóxicas y relativamente baratas, en general, no sensibles a la humedad o al oxígeno, lo que permite llevar a cabo transformaciones sin precauciones tales como atmósferas inertes, disolvente de pureza absoluta, etc.

³⁸ Referencias generales sobre organocatálisis: a) K. Mikami, M. Lautens, *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, G. Lelais, D. W. C. MacMillan "cap. 11: History and Perspective of Chiral Organic Catalysts", **2007**, Wiley Inter-Science, New Jersey (EEUU); b) M. Christmann, S. Bräse, *Asymmetric Synthesis: The Essentials*, S. V. Ley, "Part III, Asymmetric Organocatalysis", **2007**, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania); c) M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, A. McNally, N. T. Vo, *Drug Discovery Today*, **2007**, *12*, 8–27; d) P. H.–Y. Cheong, C. Y. Legault, J. M. Um, N. Çelebi–Ölçüm, K. N. Houk, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5042–5137; e) F. Giacalone, M. Gruttadauria, P. Agrigento, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406–2447; f) B. List, *Asymmetric Organocatalysis 1, Lewis Base and Acid Catalysts*, Science of Synthesis, **2012**, Thieme, Stuttgart (Alemania); g) K. Maruoka, *Asymmetric Organocatalysis 2, Brønsted Base and Acid Catalysis, and Additional Topics*: Science of Synthesis, **2012**, Thieme, Stuttgart, (Alemania); i) R. Rios, *Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes*, **2013**, Wiley, Jon Wiley and Sons (New Jersey, EEUU).

³⁹ D. W. C. Macmillan, *Nature*, **2008**, *455*, 304–308.

Aunque el término "organocatálisis" no se estableció hasta el año 2000⁴⁰, las primeras reacciones asimétricas organocatalíticas datan de los principios del siglo XX. Sin embargo, desde que en 1904 Mackwald llevara a cabo la descarboxilación de un derivado del ácido malónico en presencia de brucina⁴¹ y, en 1912, Bredig y Fiske⁴² realizaran el estudio de la adición del cianuro de hidrógeno (HCN) al benzaldehído mediante el empleo de *Cinchonas*⁴³ (Esquema 8), pasó mucho tiempo hasta que se demostró que los organocatalizadores podían aportar enantioselectividades significativas. En 1960, Pracejus⁴⁴ describió la metanolisis organocatalítica y enantioselectiva de la fenil metil cetena con excesos enantioméricos del 74% y muy buenos rendimientos químicos empleando la *O*-acetilquinina (Esquema 9).



Esquema 8: Primeras reacciones organocatalíticas asimétricas: a) **Macwald, 1904**; b) **Breding, 1912**.

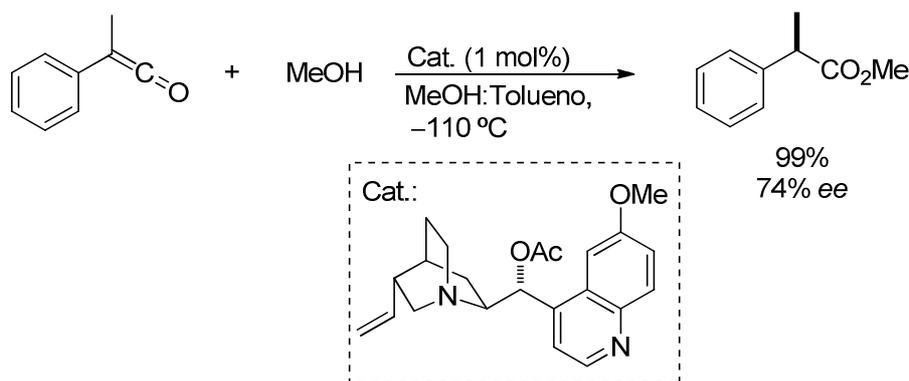
⁴⁰ K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243–4244.

⁴¹ W. Mackwald, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 349–354.

⁴² G. Bredig, P. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7–23.

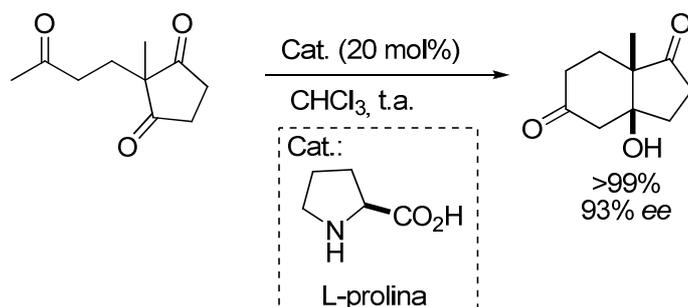
⁴³ Revisiones sobre alcaloides de *Cinchonas* en organocatálisis: a) C. O. Dalaigh, *Synlett*, **2005**, *5*, 875–876; b) S. J. Connon, *Chem. Commun.* **2008**, *22*, 2499–2510; c) Y. C. Chen, *Synlett*, **2008**, *13*, 1919–1930; d) T. Marcelli, H. Hiemstra, *Synthesis*, **2010**, *8*, 1229–1279.

⁴⁴ H. Pracejus, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9–22.



Esquema 9: Metanolisis de la fenil metil cetena. **Pracejus, 1960.**

No fue hasta la década de los 70 cuando se lograron niveles de enantioselectividad cercanos al 100%; dos empresas farmacéuticas (Hoffmann-La Roche y Schering-AG) describieron independientemente la reacción aldólica intramolecular promovida por la L-prolina, para obtener una importante cetona intermedia en la síntesis de esteroides, reacción que pudo ser aplicada a nivel industrial (Esquema 10). Esta reacción es conocida como la reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert⁴⁵.



Esquema 10: Reacción aldólica intramolecular catalizada por L-prolina. **Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert, 1971.**

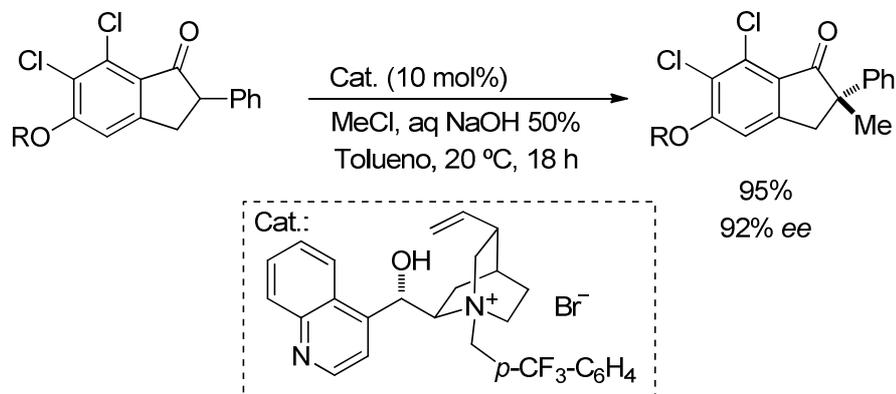
Entre los años 1970 y 1990 varios grupos publicaron el uso de alcaloides de tipo *Cinchona* como catalizadores en reacciones de adición 1,2 y 1,4 de diferentes pronucleófilos sobre compuestos carbonílicos con resultados variables⁴⁶. Uno de los ejemplos más representativos catalizado por este tipo de estructuras es el descrito por el grupo de Dolling⁴⁷ en el que la activación se produce por mediación de sales de amonio cuaternarias,

⁴⁵ a) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Ger. Pat.* **1971**, DE 2014757; b) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496–497; c) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *Ger. Pat.* **1971**, DE 2102623; d) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615–1621.

⁴⁶ Para una revisión, ver: H. Wynberg, *Top. Stereochem.* **1986**, *16*, 87–129.

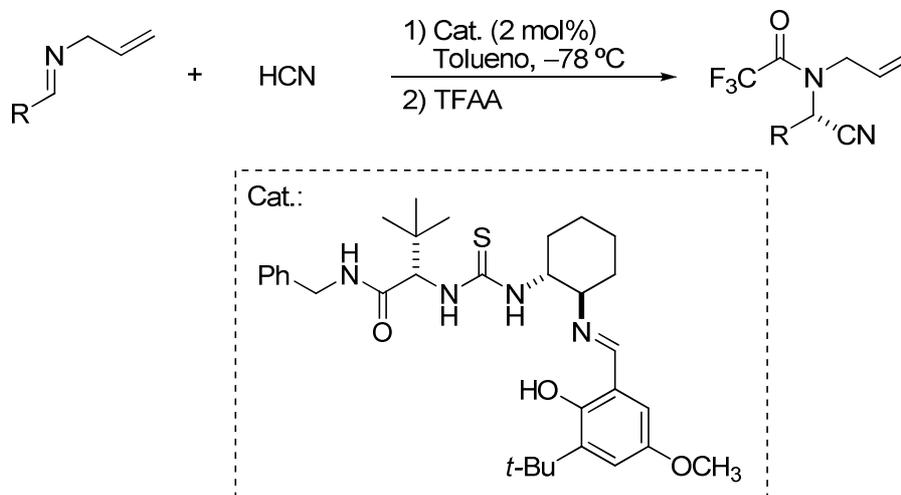
⁴⁷ U. Dolling, P. Davis, E. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446–447.

por primera vez mediante catálisis en condiciones de transferencia de fase (PTC) (Esquema 11).



Esquema 11: α -Alquilación enantioselectiva de fenil indanona en condiciones de transferencia de fase. **Dolling, 1984.**

Posteriormente, los únicos trabajos relevantes fueron la epoxidación enantioselectiva de alquenos catalizada por cetonas quirales descrita por Shi⁴⁸, Yang⁴⁹ y Denmark⁵⁰, además de los primeros ejemplos de catálisis por enlace de hidrógeno de la reacción asimétrica de Strecker realizados por Jacobsen⁵¹ (Esquema 12) y Corey⁵².



Esquema 12: Primer ejemplo de catálisis por enlace de hidrógeno. **Jacobsen, 1998.**

⁴⁸ Y. Tu, Z. X. Wang, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806–9807.

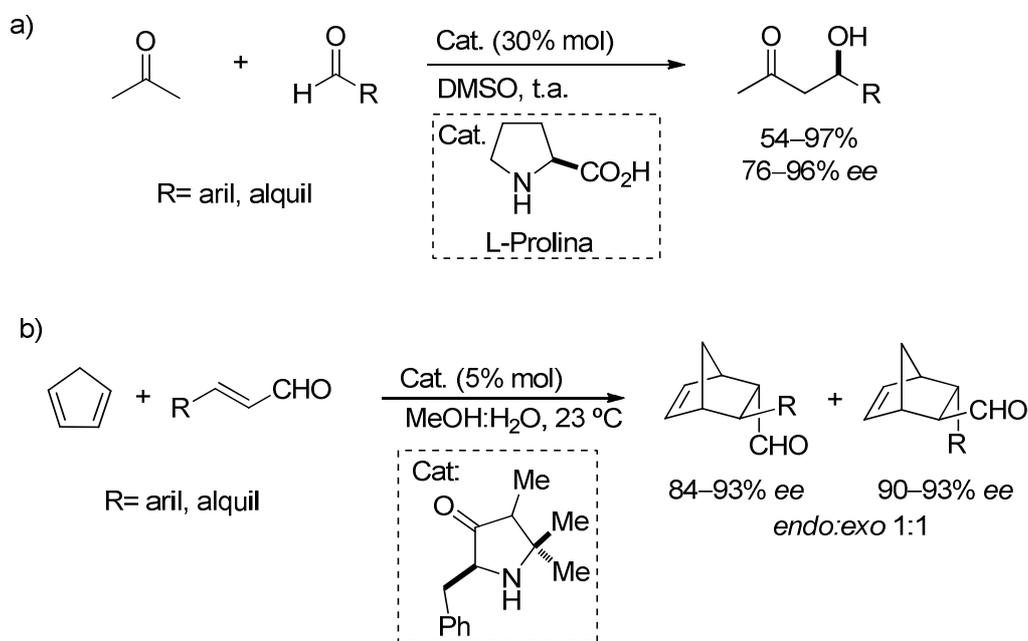
⁴⁹ D. Yang, Y. C. Yip, M. W. Tang, M. K. Wong, J. H. Zhen, K. K. Cheung, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 491–492.

⁵⁰ S. E. Denmark, Z. Wu, C. M. Crudden, Y. Matsushashi, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8288–8289.

⁵¹ M. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901–4902.

⁵² E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157–160.

El impulso definitivo para la organocatálisis lo supuso el empleo de aminas secundarias como organocatalizadores con los trabajos de Barbas, Lerner y List⁵³ por una parte (catálisis vía enamina) y de MacMillan⁴⁰ por otra (catálisis vía ión iminio) (Esquema 13).



Esquema 13: a) Reacción aldólica. **List, Lerner, Barbas III.** b) Reacción de Diels-Alder. **MacMillan, 2000.**

A partir de estas dos reacciones, un gran número de grupos de investigación comenzaron a interesarse por el área de la organocatálisis, desencadenando una actividad extraordinaria sobre el empleo de aminas, principalmente secundarias, como catalizadores, dando origen a una subárea dentro de la organocatálisis asimétrica denominada *aminocatálisis*⁵⁴.

En la última década, y especialmente en los últimos años, la catálisis en general y la organocatálisis en particular, han experimentado un crecimiento exponencial, lo que se refleja en una extensa bibliografía en la materia que se encuentra recopilada en numerosos artículos de revisión. Así, en el año 2003 una serie de sistemas, tanto metálicos como

⁵³ B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395–2396.

⁵⁴ Para revisiones sobre aminocatálisis, ver: a) C. F. Barbas III, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42–47; b) L.-W. Xu, J. Luo, Y. Lu, *Chem. Commun.* **2009**, 1807–1821; c) J. Alemán, S. Cabrera, *An. Quím.* **2009**, *105*, 189–197; d) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178–2189; e) B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730–1734; f) M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 632–649.

organocatalíticos, eran ya considerados como “*catalizadores privilegiados*”, por su efectividad, versatilidad y tolerancia de sustrato (Figura 5)⁵⁵.

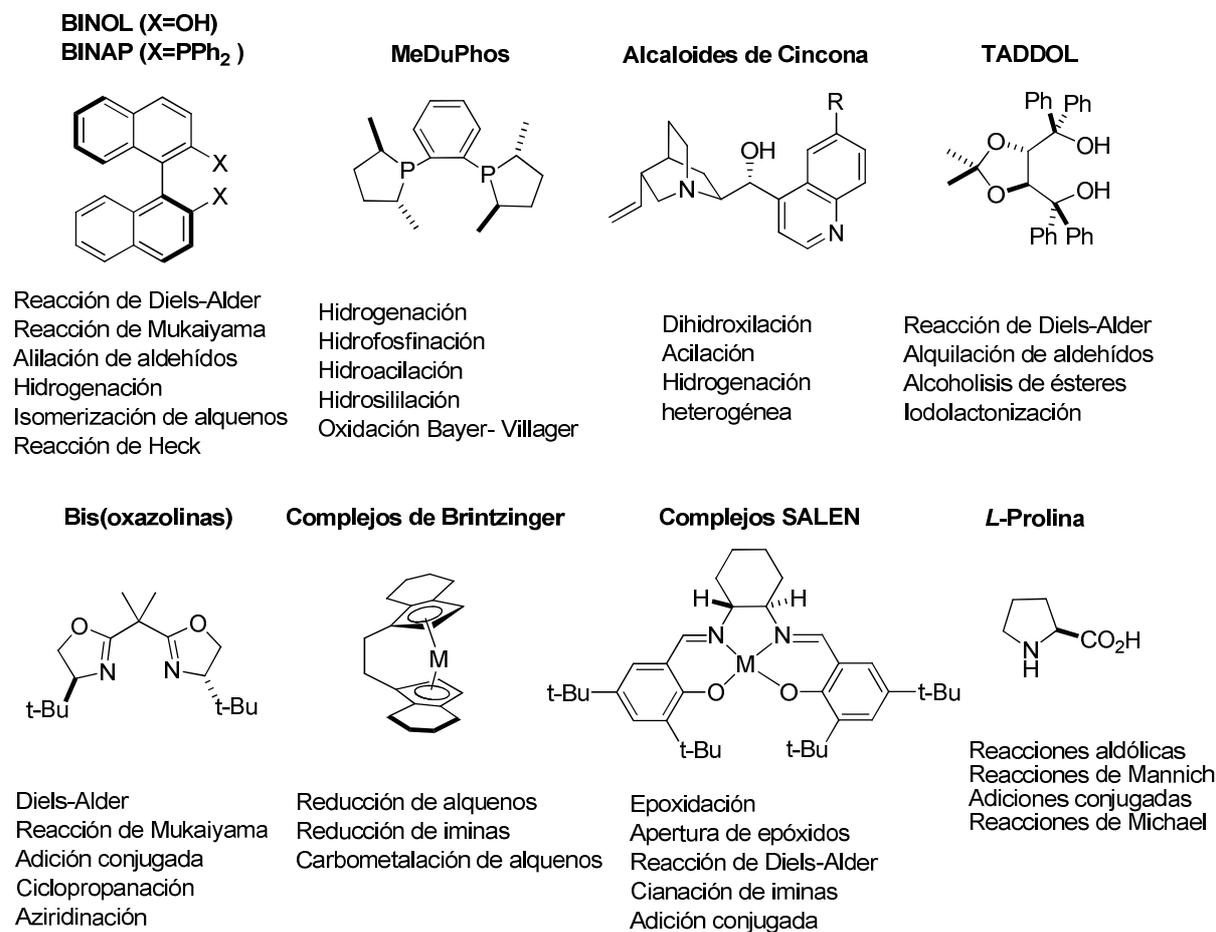


Figura 5: Catalizadores privilegiados y las reacciones en las que han sido empleados.

1.3.2.1. Modos de activación de los organocatalizadores

Los organocatalizadores pueden considerarse versiones minimizadas de enzimas no metálicas y su *modus operandi* se puede clasificar atendiendo a las categorías y mecanismos de catálisis enzimática. La clasificación más extendida es aquella relacionada con el tipo de interacción que se da entre el catalizador y el sustrato, clasificación introducida por Langenbeck en el año 1928⁵⁶, de manera que en términos generales se

⁵⁵ a) A Pfaltz, W. J. Drury III, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5723–5726; b) T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science*, **2003**, *299*, 1691–1693.

⁵⁶ a) W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **1928**, *41*, 740–745; b) W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **1932**, *45*, 97–99; b) W. Langenbeck, *Die organischen Katalysatoren und ihre Beziehungen zu den Fermenten*, **1949**, 2ª edición, Springer, Berlin (Alemania); c) Existe otra clasificación de los organocatalizadores acorde con su reactividad ácido/base propuesta por List. Según ésta, los catalizadores se agruparían en ácidos o bases de Lewis y ácidos o

distinguen dos tipos de organocatálisis: la *catálisis covalente* y la *no covalente*. La primera reúne aquellos procesos que requieren la unión covalente entre el catalizador y el sustrato en el ciclo catalítico (catálisis vía enamina e ión iminio, activación SOMO,...). Y la segunda, a procesos en los que la interacción entre el catalizador y los sustratos se realiza a través de interacciones más débiles como enlaces de hidrógeno o formación de pares iónicos (catálisis ácida/básica, transferencia de fase, etc.).

- **Catálisis covalente**

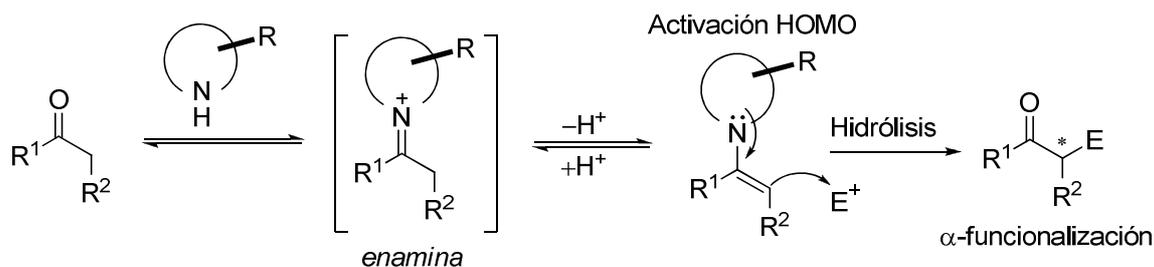
Una gran mayoría de las reacciones organocatalíticas transcurren mediante la formación de enlaces covalentes entre el catalizador y el sustrato para generar el complejo activado. Estas reacciones son promovidas por bases de Lewis (en general aminas) y son ejemplos típicos los aminoácidos, péptidos, alcaloides y moléculas sintéticas que presentan nitrógeno, azufre o fósforo en su estructura. Los principales subgrupos de esta catálisis son la catálisis vía formación de intermedios tipo enamina, ión iminio promovida por aminas y la catálisis nucleófila⁵⁷, en general.

La **catálisis vía enamina**⁵⁸, como ya se ha comentado anteriormente, fue descrita en 1971⁴⁵, aunque no fue hasta el año 2000 con el trabajo de Barbas III, Lerner y List⁵³, cuando este modo de activación experimentó un auge considerable. Esta activación se basa en aumentar la reactividad de un compuesto carbonílico (aldehído o cetona) a través de la formación de una enamina por reacción con una amina (primaria o secundaria). Al generar la enamina, se produce un aumento en la energía del HOMO del sistema, aumentando así la nucleofilia del compuesto carbonílico que puede reaccionar con una gran variedad de electrófilos carbonados, nitrogenados, oxigenados, sulfurados y halogenados, bien a través de reacciones de adición o de reacciones de sustitución (Esquema 14).

bases de Brønsted, dependiendo de su modo de iniciar el ciclo catalítico: J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719–724.

⁵⁷ S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560–1638.

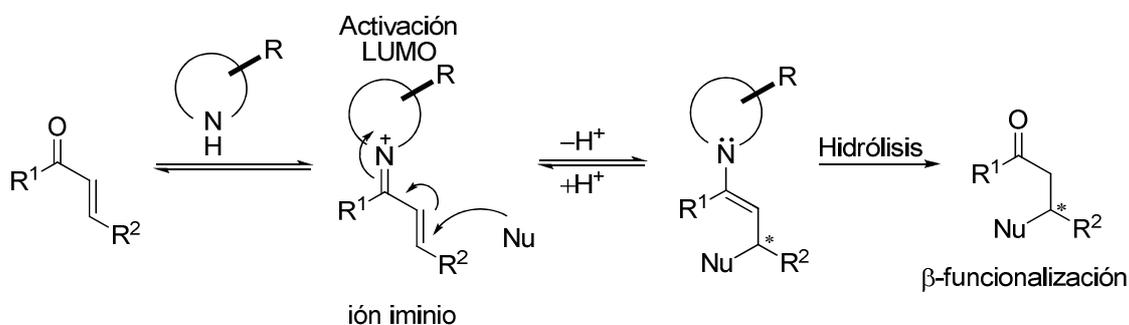
⁵⁸ Para revisiones sobre catálisis vía enamina, ver: a) M. Marigo, K. A. Jorgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 2001–2011; b) S. Mukherjee, J. Woon, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471–5569; c) P. M. Pihko, I. Majander, A. Erkkila, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 29–75.



Esquema 14: Modo de activación vía enamina.

La L-prolina es un catalizador muy atractivo por su alta disponibilidad (tanto en su forma D como L) y bajo coste, lo que le ha convertido, junto con sus derivados, en uno de los catalizadores más empleados. Sin embargo, una limitación al uso de aminas secundarias como catalizadores asimétricos es que sólo admiten el empleo de cetonas y aldehídos como compuestos carbonílicos.

El concepto de **catálisis vía ión iminio**⁵⁹ fue desarrollado por MacMillan⁴⁰ en el año 2000. La formación del ión iminio tras la condensación entre el catalizador y un aldehído o cetona α,β -insaturado produce una disminución en la energía del orbital LUMO. Así, las sales de iminio son más electrofílicas que los correspondientes compuestos carbonílicos de partida y experimentan más fácilmente un ataque nucleofílico (Esquema 15).



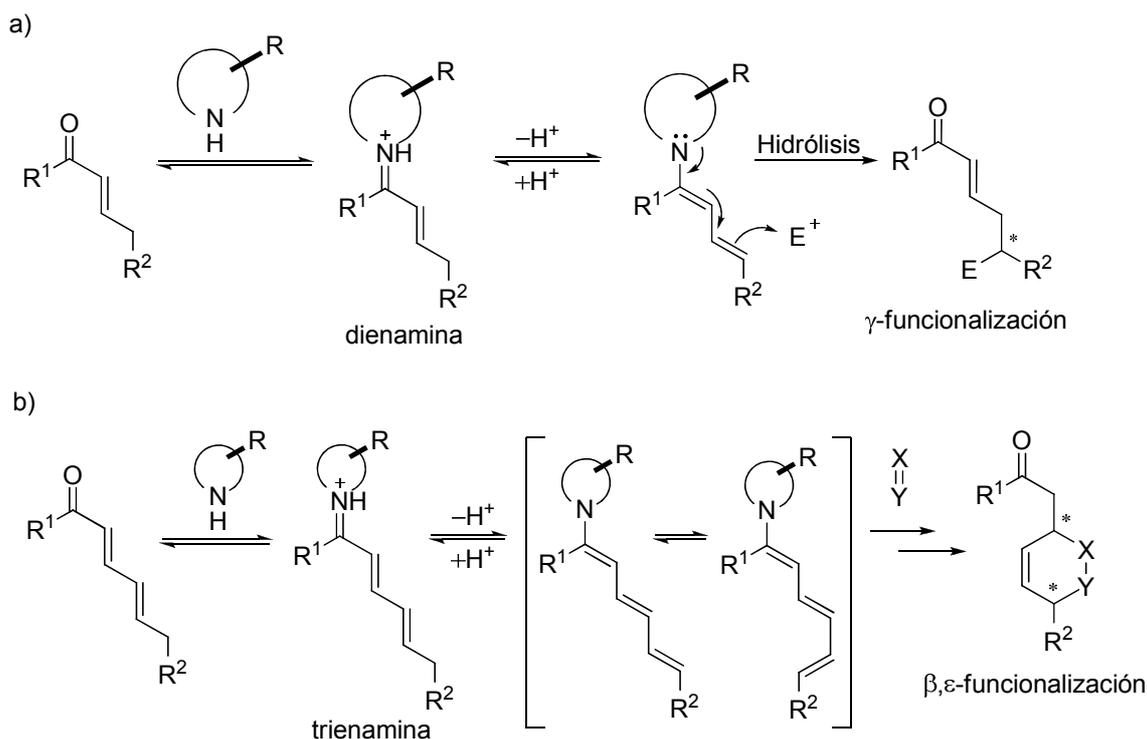
Esquema 15: Modo de activación vía ión iminio.

Al igual que en la activación vía enamina, las reacciones elementales involucradas en la activación vía ión iminio son reversibles, por lo que el proceso puede integrarse en un ciclo catalítico. El empleo de aditivos ácidos suele ser común en este tipo de activación,

⁵⁹ Para revisiones generales sobre la catálisis vía ión iminio, ver: a) G. Lelais, D. W. C. MacMillan, *Aldrichimica Acta*, **2006**, *39*, 79–87; b) P. M. Pihko, I. Majander, A. Erkkilä, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416–5470; c) G. Bartoli, P. Melchiorre, *Synlett*, **2008**, *12*, 1759–1772; d) J. B. Brazier, N. C. O. Tomkinson, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 281–347.

tanto para facilitar la formación del primer intermedio imínico como para la hidrólisis del segundo intermedio imínico formado tras la etapa de adición⁶⁰.

Por su parte, en la activación vía dienamina⁶¹, se funcionaliza la posición γ de un aldehído α,β -insaturado por reacción con un electrófilo (Esquema 16, a)). Recientemente también se ha descrito otra estrategia que permite funcionalizar las posiciones β y ϵ de un dienal, a través de un intermedio tipo trienamina (Esquema 16, b)).⁶²



Esquema 16: a) Activación vía dienamina; b) Activación vía trienamina.

La **activación SOMO**⁶³ (orbital molecular ocupado con un único electrón), descrita por MacMillan en 2007, se basa en la formación de intermedios radicalicos. La enamina rica en electrones se oxida por una adición tipo SET (transferencia de un único electrón),

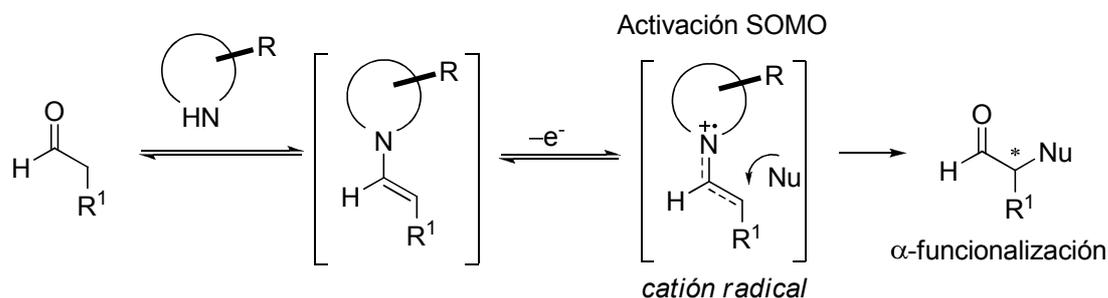
⁶⁰ M. Wiesner, G. Upert, G. Angelici, H. Wennemers, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6–7.

⁶¹ a) S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Diner, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973–12980; b) S. Bertelsen, M. Nielsen, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7356–7359; c) G. Bergonzini, S. Vera, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9685–9688; d) G. Becivenni, P. Galzerano, A. Mazzanti, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 20642–20647; e) Para una revisión, ver: D. B. Ramachary, Y. V. Reddy, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 865–887.

⁶² a) Z.-J. Jia, H. Jiang, J.-L. Li, B. Gschwend, Q.-Z. Li, X. Yin, J. Grouleff, Y.-C. Chen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5053–5061; b) H. Jiang, B. Gschwend, L. Albrecht, S. G. Hansen, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9032–9036; c) Z.-J. Jia, Q. Zhou, Q.-Q. Zhou, P.-Q. Chen, Y.-C. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8638–8641; d) E. Arceo, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 5290–5292.

⁶³ a) H. Jang, J. Hong, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004–7005; b) T. D. Beeson, A. Mastracchio, J. Hong, K. Ashton, D. W. C. MacMillan, *Science*, **2007**, *322*, 77–80; c) P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1360–1363.

generando un catión radical que reacciona con nucleófilos débiles, permitiendo la obtención de compuestos carbonílicos α -funcionalizados (Esquema 17).



Esquema 17: Activación via SOMO.

Otro tipo de catalizadores que actúan por interacción covalente con el sustrato son: los carbenos *N*-heterocíclicos⁶⁴ que funcionan mediante la formación del intermedio de Breslow para sustratos carbonílicos; algunas aminas terciarias o análogos⁶⁵ que promueven la denominada catálisis nucleofílica en reacciones vía iluros;⁶⁶ piridinas que funcionan vía sales de acilamonio y trialquilfosfinas o trialquilaminas⁶⁷ que reaccionan con olefinas π -deficientes para dar lugar a intermedios de tipo Baylis-Hillman (Figura 6).

⁶⁴ Para una revisión sobre carbenos *N*-heterocíclicos, ver: a) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606–5655; b) N. Marion, S. Diez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988–3000; c) X. Bugaut, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511–3522.

⁶⁵ Para una revisión sobre reacciones promovidas por dialquilaminopiridinas quirales en síntesis asimétrica, ver: R. P. Wurz, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5570–5595.

⁶⁶ Para revisiones sobre el tema, ver: a) S. France, D. J. Guerin, S. J. Miller, T. Lectka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985–3012; b) E. M. McGarrigle, E. L. Myers, O. Illa, M. A. Shaws, S. L. Riches, V. K. Aggarwal, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5841–5883; c) M. J. Gaunt, C. C. C. Johanson, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5596–5605.

⁶⁷ Para revisiones sobre el tema, ver: a) G. Masson, C. Housseman, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4614–4628; b) Y.-L. Shi, M. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2905–2916; c) D. Basavaiah, K. V. Rao, R. J. Reddy, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1581–1588; d) P. R. Krishna, R. Sachwani, P. S. Reddy, *Synlett*, **2008**, 2897–2912; e) V. Declerck, J. Martínez, F. Lamaty, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1–48.

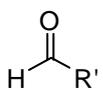
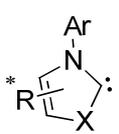
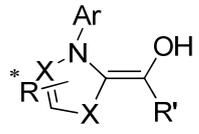
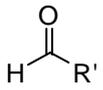
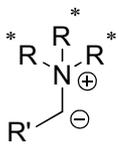
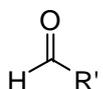
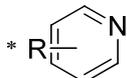
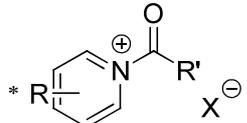
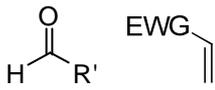
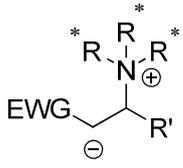
Sustratos	Catalizador	Especie intermedia
 Aldehídos	 Carbenos <i>N</i> -heterocíclicos	 Intermedio de Breslow
 Aldehídos	 Aminas terciarias y análogas	 Iliuros
 Aldehídos	 Alquil piridinas	 Sales de <i>N</i> -acilamonio
 Aldehído y alqueno activado	 X=N,P Trialquilaminas y trialquilfosfinas	 Intermedios de Baylis-Hillman

Figura 6: Otros catalizadores y modos de activación en catálisis covalente.

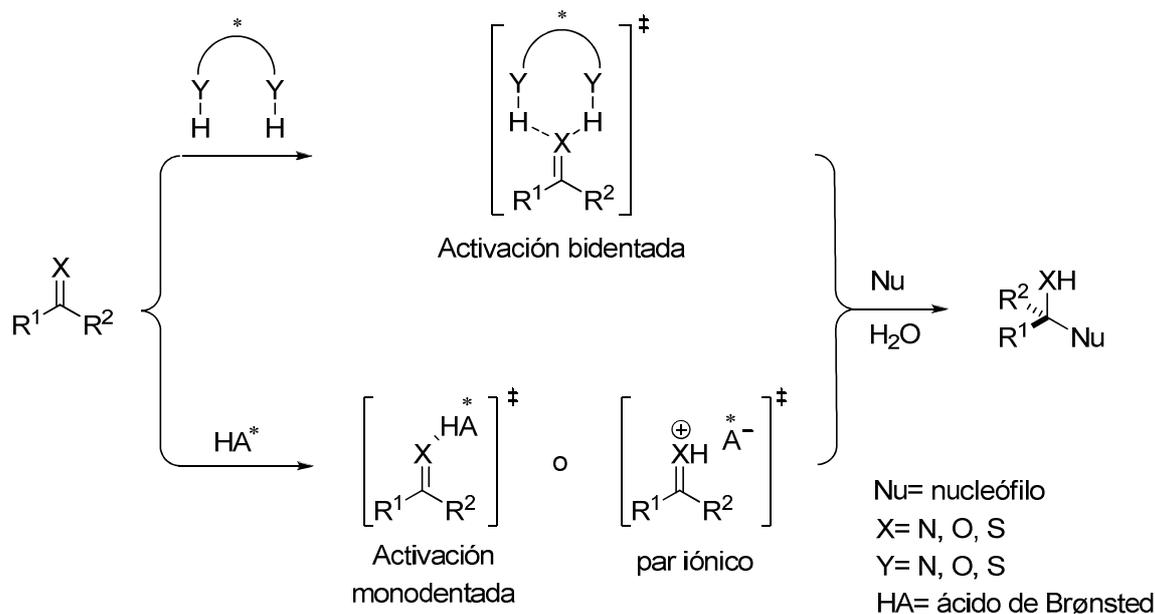
Finalmente, mencionar que las reacciones de oxidación vía oxiranos quirales⁶⁸ también están incluidas dentro de este tipo de organocatálisis.

▪ Catálisis no covalente

Cada vez son más las reacciones organocatalíticas asimétricas que son aceleradas a través de interacciones de carácter débil entre el sustrato y el catalizador. Este tipo de catálisis comprende interacciones neutras o bien asociaciones ácido-base, recordando los modos en que muchas enzimas catalizan las reacciones en medios biológicos. La catálisis no covalente se puede agrupar en catálisis por enlaces de hidrógeno (ácidos de Brønsted) y catálisis por formación de pares iónicos, dentro de la cual se podrían incluir la catálisis por bases de Brønsted y la catálisis por transferencia de fase.

⁶⁸ Para revisiones sobre este tema, ver: a) S. E. Denmark, Z. Wu, *Synlett*, **1999**, 847–859; b) M. Frohn, Y. Shi, *Synthesis*, **2000**, 1979–2000.

En la catálisis por **enlace de hidrógeno**⁶⁹ o por **ácidos de Brønsted**⁷⁰ la interacción efectiva suele ocurrir generalmente con el sustrato electrófilo. En este caso, la formación del enlace entre el catalizador quiral y el electrófilo de la reacción provoca un aumento del carácter electrofílico de este último, facilitando así el ataque nucleófilo. Según la fortaleza del enlace de hidrógeno y el número de interacciones que pueden establecerse, se pueden distinguir activaciones monodentadas o bidentadas⁷¹, e incluso formación de pares iónicos cuando hay protonación neta del sustrato por acción del ácido de Brønsted (Esquema 18).



Esquema 18: Modos de activación de un sustrato electrofílico por enlace de hidrógeno.

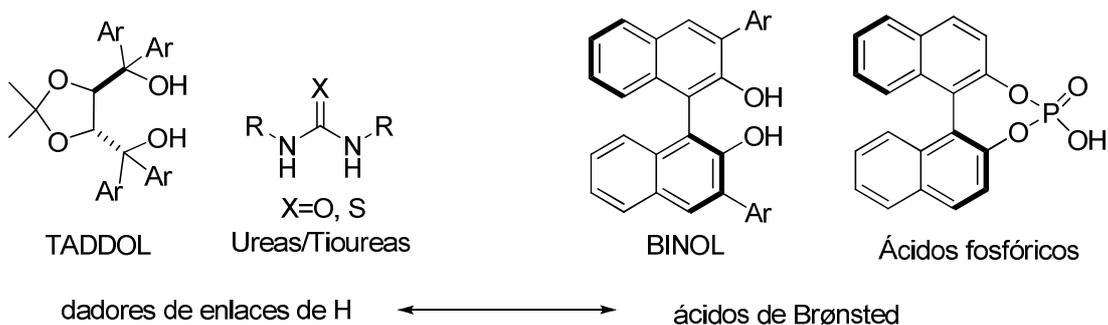
Las estructuras más representativas que se han descrito para este tipo de catálisis son el TADDOL⁷², derivados de ureas y tioureas⁷³, escuaramidas⁷⁴, derivados de binaftol⁷⁵ o ácidos fosfóricos⁷⁶ (Esquema 19).

⁶⁹ Para revisiones sobre catálisis asimétrica mediante enlace de hidrógeno, ver: a) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543; b) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fichibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999–1010; c) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713–5743; d) X. Yu, W. Wang, *Chem. Asian. J.* **2008**, *3*, 516–532; e) Z. Zhang, P. R. Scheriner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187–1198; f) P. M. Pihko, *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*, **2009**, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania); g) Y. Sohtome, K. Nagasawa, *Synlett*, **2010**, 1–22; h) S. Schenker, A. Zamfir, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2209–2222.

⁷⁰ a) Y. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758; b) ver ref. 69b; c) M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, 4097–4112; d) D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Chiral Brønsted Acids for Asymmetric Organocatalysis*, **2009**, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg (Alemania); e) H. Xu, S. J. Zuend, M. G. Woll, Y. Tao, E. N. Jacobsen, *Science*, **2010**, *327*, 986–990.

⁷¹ P. M. Pihko, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2062–2064.

⁷² Para el primer ejemplo organocatalítico y enantioselectivo empleando TADDOL como catalizador, ver: Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Nature*, **2003**, *424*, 146.



Esquema 19: Acidos de Brønsted quirales representativos.

Otro tipo de catálisis no covalente es la promovida por **bases de Brønsted**⁷⁷. Las bases de Brønsted abstraen un protón de la especie pro-nucleófila para convertirla en una especie con mayor nucleofilia, creando simultáneamente un entorno quiral a través de la formación de un par iónico. La dificultad para conocer *a priori* la direccionalidad de las interacciones electrostáticas entre los pares iónicos resultantes, dificulta la predicción de la estereoinducción del proceso. Este problema puede minimizarse combinando el carácter básico del catalizador con un grupo donador de enlaces de hidrógeno pudiendo así anclar tanto el nucleófilo como el electrófilo en el estado de transición. De este modo, se obtiene un catalizador más activo, ya que activa a los dos sustratos. Además este tipo de catálisis bifuncional⁷⁸ puede proporcionar un mayor control estereoquímico y se considera catálisis básica siempre que la activación del nucleófilo sea la etapa crucial del transcurso del proceso.

⁷³ Para revisiones sobre organocatálisis empleando derivados de tioureas ver: a) Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299–4306; b) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418–5427; c) H. Miyabe, Y. Takemoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 785–795; d) S. J. Connon, *Synlett.* **2009**, *3*, 354–376; e) Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187–1198; f) W.-Y. Siau, J. Wang, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298–1310.

⁷⁴ Para revisiones sobre escuaramidas, ver: a) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890–6889; b) R. I. Storer, C. Aciro, L. H. Jones, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2330–2346.

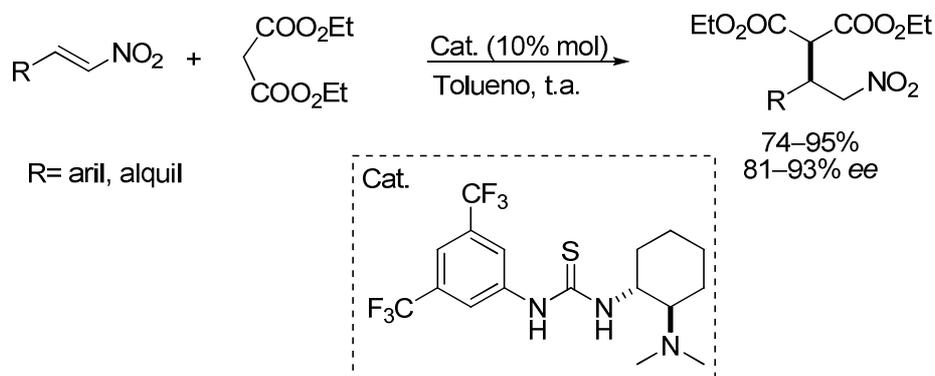
⁷⁵ Para revisiones generales sobre el uso de binaftol y derivados, ver: a) Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155–3211; b) P. Kočovský, S. Vyskočil, M. Smrčina, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3213–3245; c) G. Bringmann, A. J. P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384–5427; d) J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857–897; e) J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, PR1–PR45; f) M. Terada, *Chem. Commun.*, **2008**, 4097–4112.

⁷⁶ a) S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3909–3912; b) ref. 72f, c) M. Terada, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2227–2256; d) M. Terada, *Synthesis*, **2012**, 1929–1982.

⁷⁷ Para revisiones con bases de Brønsted, ver: a) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520–1543; b) C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632–653; c) A. Ting, J. M. Goss, N. T. McDougal, S. E. Schaus, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 145–200.

⁷⁸ 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) T. Marcelli, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7496–7504; c) S. J. Connon, *Chem. Commun.*, **2008**, 2499–2510; d) A. Lattanzi, *Chem. Commun.* **2009**, 1452–1463; e) L.-Q. Lu, X.-L. An, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Synlett*, **2012**, *23*, 490–508.

El diseño de catalizadores bifuncionales que incorporan una unidad de base de Brønsted y otra unidad que puede donar un enlace de H, ha experimentado un importante desarrollo en los últimos años. El primer ejemplo efectivo fue descrito por Takemoto⁷⁹, y consistió en la adición enantioselectiva de malonatos a nitroalquenos empleando una tiourea derivada de la (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-ciclohexil diamina (Esquema 20).



Esquema 20: Adición de Michael enantioselectiva catalizada por una tiourea bifuncional.

En general, las bases de Brønsted quirales más empleadas son compuestos nitrogenados entre los que destacan aminas terciarias, guanidinas⁸⁰, amidinas e imidazoles (Figura 7). De entre las aminas terciarias, caben destacar el empleo de los alcaloides de la familia de las *Cinchonas*⁸¹, por su gran disponibilidad y por ser fácilmente modificables. Igualmente, los α -aminoácidos naturales, o las 1,2-diaminas y binaftoles sintéticos quirales también son plataformas enantiopuras habituales en el diseño de bases de Brønsted quirales.

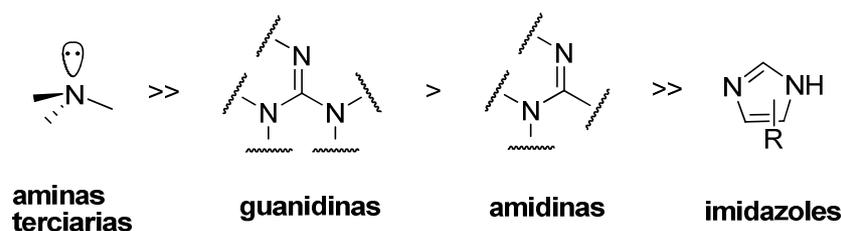


Figura 7: Bases de Brønsted ordenadas de forma decreciente en función de su empleo.

⁷⁹ T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673.

⁸⁰ Para revisiones sobre catálisis con guanidinas, ver: a) T. Ishikawa, *Superbases for Organic Synthesis*, **2009**, Wiley; b) D. Leow, C.-H. Tan, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 488–507; c) D. Leow, C. H. Tan, *Synlett*, **2010**, *11*, 1589–1605. Para estudios mecanísticos en reacciones catalizadas por guanidinas, ver: d) X. Fu, C.-H. Tan, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8210–8222.

⁸¹ Para revisiones sobre alcaloides de *Cinchona* en organocatálisis, ver: a) C. O. Dalaigh, *Synlett*, **2005**, *5*, 875–876; b) ref. 78c; c) C. E. Song, *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis: Ligands, Immobilization and Organocatalysis*, **2009**, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania); d) T. Marcelli, H. Hiermstra, *Synthesis*, **2010**, *8*, 1229–1279; e) E. M. O. Yeboah, S. O. Yeboah, G. S. Singh, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 1725–1762.

Dada la basicidad que presentan este tipo de estructuras, los nucleófilos más utilizados en este tipo de catálisis son compuestos carbonílicos o análogos con bajos valores de pKa: 1,3-dicetonas, β-cetoésteres, β-cianoésteres, malonatos, malononitrilos, nitroalcanos, cianuros y tiofenoles, entre otros^{77b}.

En los últimos años, se han desarrollado transformaciones asimétricas muy eficientes, basadas en este tipo de catálisis, tales como la reacción de Mannich⁸², Henry⁸³, aza-Henry⁸⁴, adiciones conjugadas^{85,86,87}, e incluso resoluciones cinéticas⁸⁸.

La **catálisis en transferencia de fase**⁸⁹ (PTC) representa una de las estrategias de activación más importantes en la organocatálisis. La PTC enantioselectiva también transcurre mediante interacciones débiles entre el sustrato y el catalizador con formación de un par iónico quiral que puede contribuir a una discriminación enantiofacial. Se basa en el uso de sistemas de reacción bifásicos y catalizadores (normalmente sales de amonio cuaternarias) que pueden facilitar la transferencia de iones de una fase a otra a través de la formación de pares iónicos con el sustrato. Los reactivos presentes en la fase orgánica se separan gracias a la diferencia de solubilidad de la base inorgánica presente en la fase acuosa. Para que la reacción tenga lugar es necesaria la intervención de una especie que sea capaz de migrar de una fase a otra de manera reversible y que ejerza de mediador entre la base inorgánica y los reactivos. El catalizador interacciona con la base inorgánica

⁸² Para revisiones sobre la reacción de Mannich asimétrica catalizada por bases de Brønsted, ver: a) ref. 77; b) A. Ting, S. E. Schaus, S. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797–5815. Para algunos ejemplos significativos: c) T. B. Poulsen, C. Alemparte, S. Saaby, M. Bella, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2896–2899; d) S. Lou, B. M. Taoka, A. Ting, S. E. Schaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11256–11257.

⁸³ Revisiones sobre la reacción de Henry asimétrica: a) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Mielgo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5442–5444; b) J. Boruwa, N. Gogoi, P. P. Saikia, N. C. Barua, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3315–3326; c) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2561–2574.

⁸⁴ Revisiones sobre la reacción aza-Henry asimétrica: a) E. Marqués-López, P. Merino, R. Tejero, R. P. Herrera, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2401–2420; b) A. Noble, J. C. Anderson, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2887–2939.

⁸⁵ Para revisiones sobre adiciones conjugadas asimétricas catalizadas por bases de Brønsted, ver: a) D. Almasi, D. A. Alonso, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299–365; b) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701–1716; c) ref. 77; algunos ejemplos significativos: d) F. Wu, H. Li, L. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 947–950; e) F. Wu, R. Hong, J. Khan, X. Liu, L. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4301–4305; f) Y. Wang, X. Liu, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3928–3930.

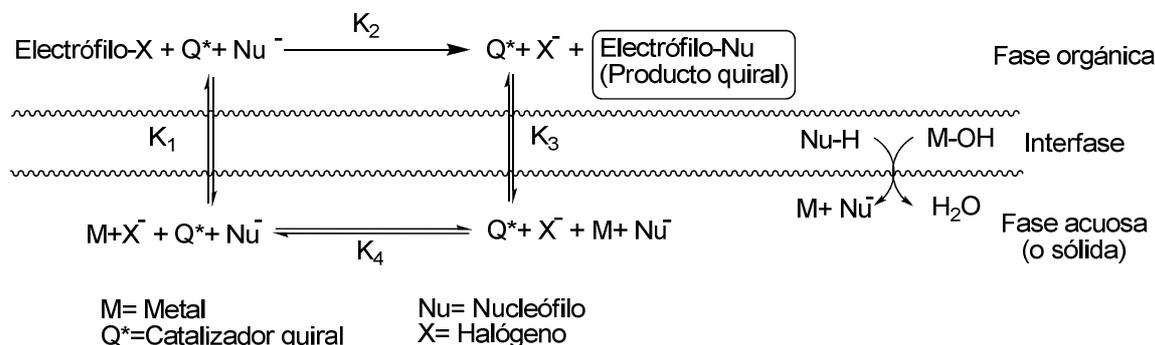
⁸⁶ Para una revisión sobre adiciones conjugadas de nitroalcanos, ver: ref. 85a.

⁸⁷ Para una revisión de reacciones aza-Michael asimétricas, ver: a) J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, *Org. Prep. Proced. Int.* **2005**, *37*, 515–538; b) L. W. Xu, C. G. Xia, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 633–639. Para tio-Michael asimétrica, ver: c) D. Enders, K. Luetzgen, A. A. Narin, *Synthesis* **2007**, 959–980. Para oxa-Michael asimétrica, ver: d) C. F. Nising, S. Bräse, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1218–1228.

⁸⁸ L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2870–2871.

⁸⁹ Para revisiones sobre el tema, ver: a) T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222–4266; b) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5656–5682; c) K. Maruoka, *Asymmetric Transfer Catalysis*, **2008**, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania); d) S. S. Jew, H. G. Park, *Chem. Commun.* **2009**, 7090–7103; e) S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4312–4348; f) J. Novacek, M. Waser, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 637–648.

en la fase acuosa (o sólida) y pasa a la fase orgánica como una especie capaz de activar a los reactivos en un entorno quiral (Esquema 21).



Esquema 21: Representación del mecanismo secuencial de la catálisis por transferencia de fase.

La alquilación enantioselectiva es la aplicación que históricamente ha recibido mayor interés desde que Dolling⁴⁷ (Esquema 11, pág. 19) descubriera la primera alquilación enantioselectiva de cetonas empleando un derivado de *Cinchona* como catalizador en condiciones de transferencia de fase. Posteriormente, la PTC ha sido empleada en diversos procesos⁸⁹ siendo los catalizadores que mejor resultado han proporcionado en este campo sales de amonio cuaternarias, derivadas de *Cinchonas* y de binaftilaminas, con gran contenido de compuesto orgánico en su estructura. En los últimos años también se ha descrito el empleo de sales quirales de fosfonio cuaternarias⁹⁰ (Figura 8).

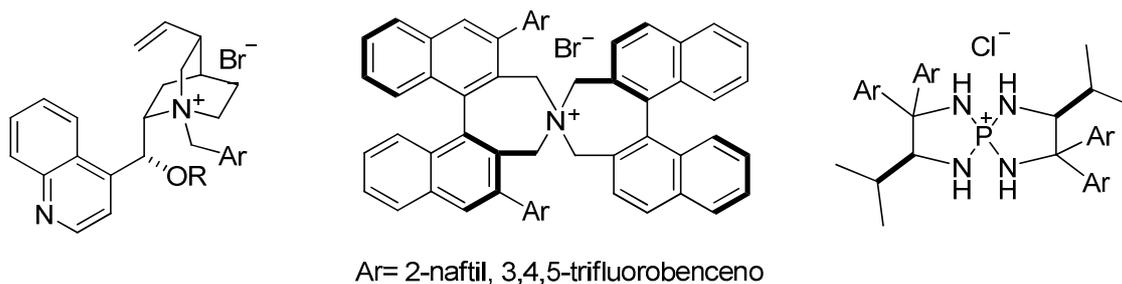


Figura 8: Catalizadores quirales representativos de la catálisis por transferencia de fase.

⁹⁰ D. Enders, T. V. Nguyen, *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 5327–5331.

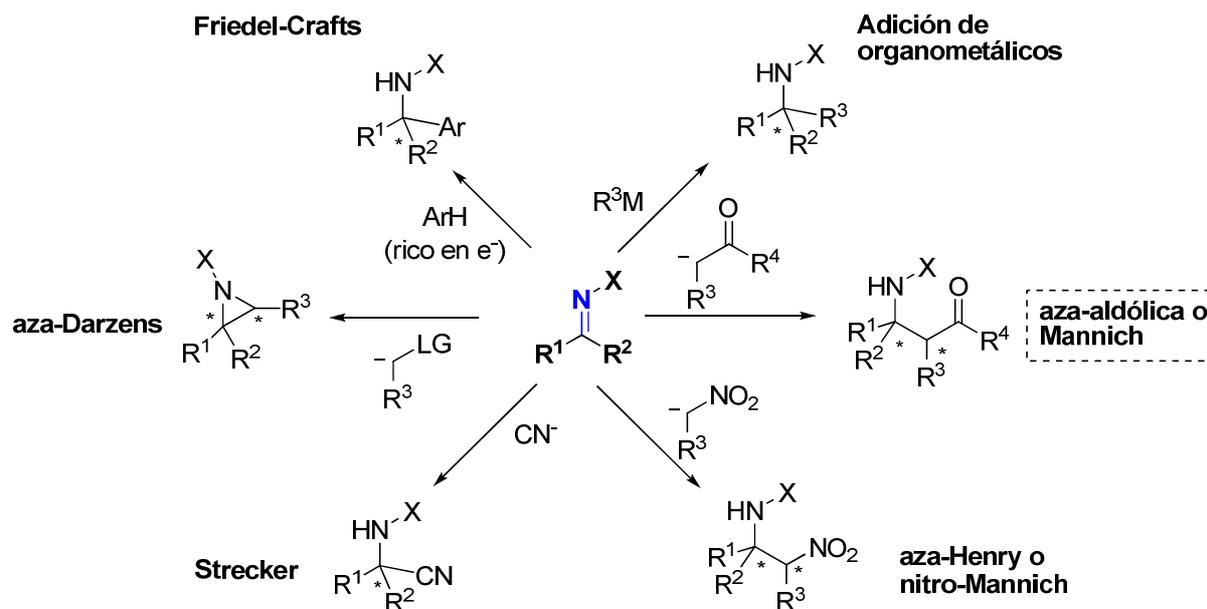
1.4. Adición catalítica y asimétrica sobre el enlace C=N

Es importante remarcar que existen muchos retos por alcanzar en el área de la síntesis asimétrica ya que existen innumerables reacciones que han sido escasamente exploradas o pobremente resueltas. Uno de los ejemplos más significativos en este contexto, es la adición de nucleófilos al enlace C=N para originar, de forma estereocontrolada, aminas quirales. Este hecho contrasta con la abundancia y eficacia de metodologías descritas para llevar a cabo la reacción análoga de adición asimétrica de nucleófilos sobre el enlace C=O. Probablemente, las razones que justifiquen esta situación sean, por un lado, la menor reactividad del enlace C=N comparada con la del enlace C=O y, por otro, la facilidad que tienen las iminas enolizables de experimentar procesos de isomerización imina/enamina, particularmente en condiciones básicas.

Las aminas α -ramificadas son subestructuras presentes en infinidad de materiales biológicamente activos. La obtención de estas moléculas en su forma enantiopura resulta especialmente atractiva para el desarrollo de áreas como la metodología sintética, la química bioorgánica o biomédica y la síntesis de productos naturales. Junto a las metodologías clásicas, basadas en la separación de racematos o en el empleo de fuentes quirales, el empleo de auxiliares quirales⁹¹ y, más recientemente, de la catálisis asimétrica en reacciones de adición de nucleófilos sobre el doble enlace C=N⁹², se ha constituido como metodología eficaz y versátil para la síntesis de este tipo de estructuras. Por otro lado, en algunas de estas transformaciones, la formación del enlace C-C se produce entre dos unidades que contienen respectivamente nitrógeno y una nueva funcionalidad, dando acceso en una sola etapa a la síntesis directa de estructuras 1,3-difuncionalizadas ópticamente activas (Esquema 22).

⁹¹ Para revisiones de adiciones asimétricas sobre el doble enlace C=N mediadas por auxiliares quirales, ver: a) D. Enders, U. Reinhold, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 1895–1946; b) F. A. Davis, P. Zhou, B.-C. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 13–18; c) R. Bloch, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1407–1438; d) G. Alvaro, D. Savoia, *Synlett*, **2002**, 651–673; e) J. A. Ellman, T. D. Owens, T. P. Tang, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984–995; f) P. Zhou, B. Chen, F. A. Davis, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8003–8030; g) G. K. Friestad, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3157–3172; h) F. A. Davis, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8993–9003; i) D. Morton, R. A. Stockman, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 8869–8905.

⁹² Para revisiones de adiciones catalíticas y asimétricas sobre el doble enlace C=N, ver: a) G. K. Friestad, A. K. Mathies, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 2541–2569; b) E. M. Carreira, L. Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, "Chapter 11: Additions to C=N Bonds", **2009**, Willey-VCH; c) H. Pellissier, *Recent Developments in Asymmetric Organocatalysis*, "Chapter 3: Nucleophilic additions to C=N double Bonds", **2010**, RSC Publishing, Cambridge (UK).



Esquema 22: Reacciones de adición nucleofílica sobre el doble enlace C=N descritas hasta la fecha empleando protocolos catalíticos y asimétricos.

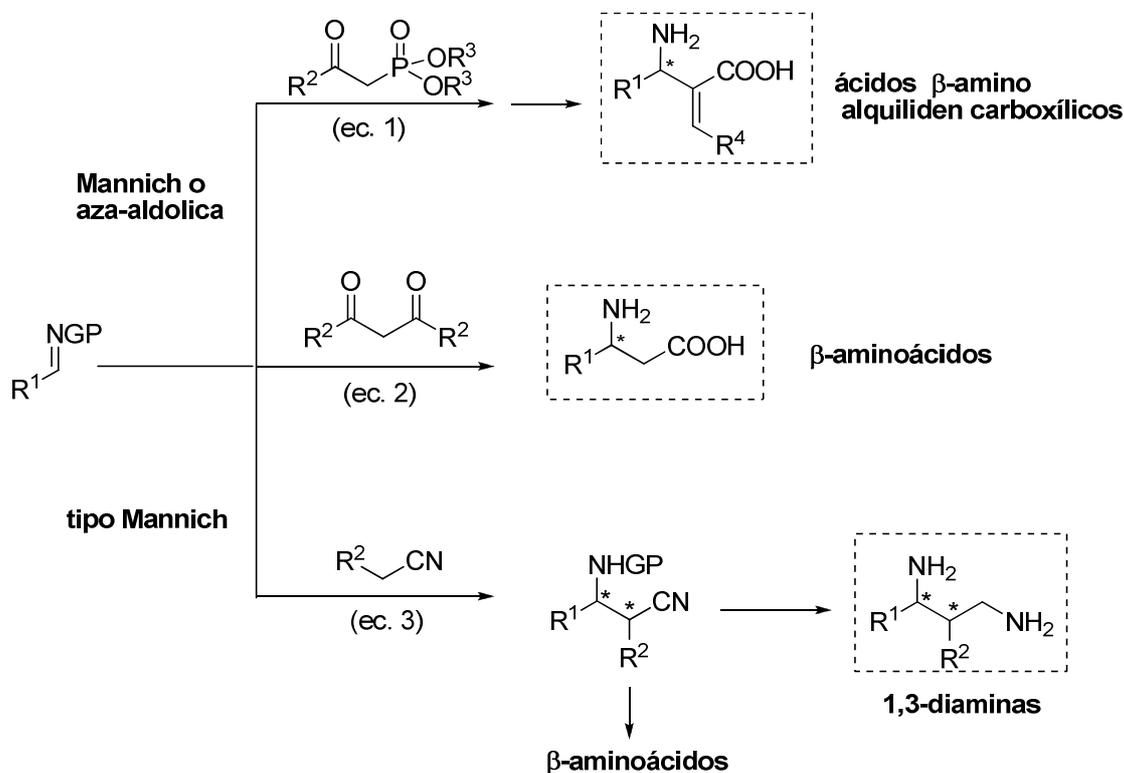
En concreto, la reacción de Mannich o aza-aldólica que se define como la adición de compuestos carbonílicos enolizables sobre azometinos, como por ejemplo iminas, produce compuestos β -amino carbonílicos, llamados también bases de Mannich⁹³. Las bases de Mannich son precursores inmediatos de β -aminoalcoholes, β -aminoácidos y β -lactamas, moléculas de un elevado interés tanto a nivel sintético como farmacológico. Al igual que ocurre en la reacción aldólica, se pueden emplear enolatos metálicos preformados o dadores no modificados, lo que constituye la reacción de Mannich indirecta y directa, respectivamente. Cuando el nucleófilo no responde exactamente a la estructura de un compuesto carbonílico, pero presenta metilenos activados como es el caso de nitroalcanos, enaminas..., se habla de reacciones tipo Mannich. Comparativamente, la adición de alquil sulfonas y alquilynitrilos ha sido escasamente explorada, debido fundamentalmente al mayor pKa que presentan los metilenos en α a los grupos sulfona y ciano comparado con los pKas que presentan otros pronucleófilos.

En los últimos años, nuestro laboratorio ha desarrollado con éxito metodologías catalíticas y asimétricas que han demostrado su eficacia en reacciones fundamentales de formación de enlaces C–C y C–heteroátomo, como las reacciones de Michael⁹⁴, Henry⁹⁵,

⁹³ C. Mannich, W. Krosche, *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647–667.

⁹⁴ a) C. Palomo, M. Oiarbide, R. Halder, M. Kelso, E. Gómez-Bengoia, J. M. García, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9188–9189; b) C. Palomo, S. Vera, A. Mielgo, E. Gómez-Bengoia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 5984–5987; c) C. Palomo, A. Landa, A. Mielgo, M. Oiarbide, A. Puente, S. Vera, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46,

aza-Henry⁹⁶, Mannich⁹⁷ o Friedel-Crafts⁹⁸. En este contexto, y en vista de la experiencia adquirida por nuestro grupo, el trabajo realizado en la presente Tesis Doctoral se ha dirigido al desarrollo de nuevas metodologías asimétricas y catalíticas que permitan solventar algunos de los problemas aún pendientes en las reacciones Mannich y tipo Mannich (Esquema 23).



Esquema 23: Transformaciones asimétricas estudiadas en la presente Tesis Doctoral.

En concreto, la primera parte del trabajo se ha centrado en el estudio de la reacción de Mannich organocatalizada entre azometinos y fosfonoacetatos (ec 1) y la reacción de Mannich asimétrica directa entre azometinos y malonatos en ausencia de catalizador (ec 2), con el objetivo de acceder a la síntesis estereoselectiva de ácidos β -amino alquiliden carboxílicos y β -aminoácidos, respectivamente.

8431– 8435; d) C. Palomo, M. Oiarbide, J. M. García, P. Bañuelos, J. M. Odriozola, J. Razkin, A. Linden. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2637–2640.

⁹⁵ C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3881–3884.

⁹⁶ a) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, R. López *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17622–17623; b) C. Palomo, M. Oiarbide, R. Halder, A. Laso, R. López, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 117–120; c) E. Gómez-Bengoa, A. Linden, R. López, I. Múgica-Mendiola, M. Oiarbide, C. Palomo, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7955–7966.

⁹⁷ a) E. Gómez-Bengoa, M. Maestro, A. Mielgo, I. Otazo, C. Palomo, I. Velilla. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5333–5342; b) P. B. González, R. López, C. Palomo. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3920–3922; c) E. Gómez-Bengoa, J. Jiménez, I. Lapuerta, A. Mielgo, M. Oiarbide, I. Otazo, I. Velilla, S. Vera, C. Palomo. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2949–2957

⁹⁸ C. Palomo, M. Oiarbide, B. G. Kardak, J. M. García, A. Linden, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4154–4155.

En segundo lugar, se ha efectuado el estudio de la reacción de tipo Mannich organocatalizada entre azometinos y equivalentes sintéticos del acetonitrilo (ec 3), que ha permitido la síntesis de β -aminonitrilos enantioméricamente enriquecidos, importantes precursores de β -aminoácidos y 1,3-diaminas.

Los resultados obtenidos para cada una de las transformaciones comentadas se hayan recogidos en dos capítulos independientes:

-*Capítulo 2:* Adición estereoselectiva de fosfonoacetatos y malonatos a iminas.

-*Capítulo 3:* Síntesis estereoselectiva de β -aminonitrilos.

Capítulo 2

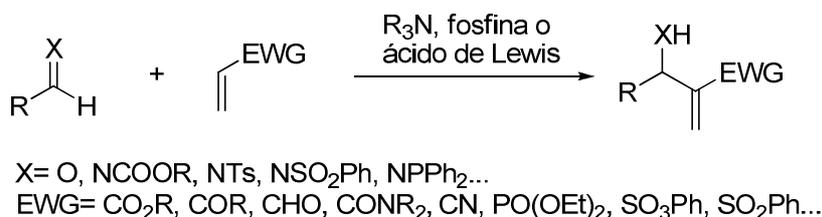
Adición de fosfonoacetatos y malonatos a iminas

2.1. Adición de fosfonoacetatos a iminas

2.1.1. Obtención de aductos aza-Morita-Baylis-Hillman.

Antecedentes y planteamiento

Los compuestos β -amino y β -hidroxi alquiliden carboxílicos son intermedios altamente funcionalizados que pueden ser empleados en la síntesis de compuestos biológicos y productos naturales. Una de las metodologías más habituales para sintetizar dichos compuestos es la reacción de Morita-Baylis-Hillman^{1,2} (MBH) que, en su acepción más general, consiste en el acoplamiento entre un compuesto carbonílico y un alqueno deficiente en electrones catalizado generalmente por una amina terciaria, fosfina o ácido de Lewis (Esquema 1). En el caso de emplear azometinos, la reacción se denomina aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH)³.



Esquema 1: Reacción general de Morita-Baylis-Hillman (MBH).

La reacción de MBH se encuentra dentro del grupo de reacciones que pueden considerarse altamente eficaces para la síntesis de enlaces carbono-carbono, ya que presenta una elevada economía de átomo⁴ y da lugar a la generación de varios grupos funcionales, a partir de prácticamente ilimitadas combinaciones de electrófilos y alquenos activados.

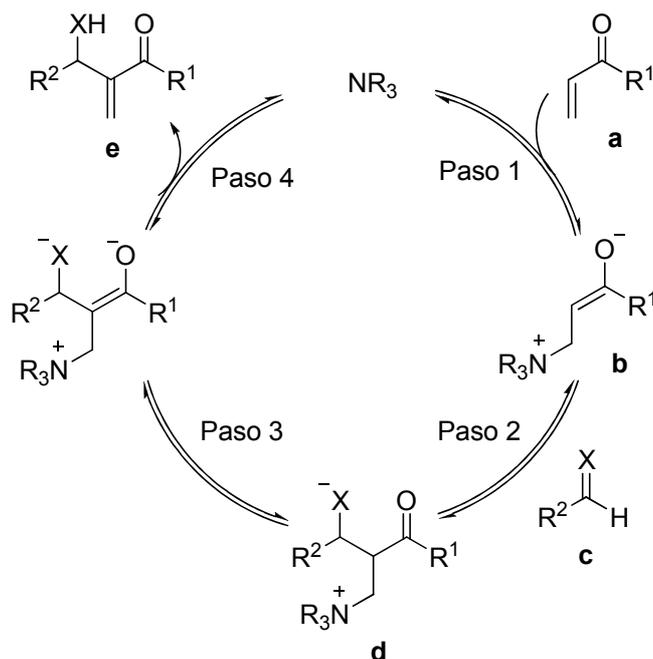
¹ a) K.-I. Morita, Z. Suzuki, H. Hirose, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1968**, *41*, 2815–2819; b) A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, *Offenlegungsschrift* 2155113, US Patent 3,743,669, **1972** [*Chem. Abstr.* **1972**, *77*, 34174q].

² Para revisiones sobre la reacción MBH, ver: a) D. Basavaiah, A. J. Rao, T. Satyanarayana, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 811–891; b) G. Masson, C. Housseman, J. Zhu, *Angew. Chem. Ed.* **2007**, *46*, 4614–4628; c) A. Cordova, *Catalytic Asymmetric Conjugate Reactions*, G.-L. Zhao, "Cap. 10: Catalytic Asymmetric Baylis-Hillman Reactions and Surroundings", **2010**, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania); d) D. Basavaiah, B. S. Reddy, S. S. Badsara, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5447–5674; e) D. Basavaiah, G. Veeraraghavaiah, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 68–78.

³ Para revisiones sobre la reacción aza-MBH, ver: a) Y.-L. Shi, M. Shi, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2905–2916; b) V. Declerck, J. Martinez, F. Lamaty, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1–48.

⁴ a) B. M. Trost, *Science*, **1991**, *254*, 1471–1477; b) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281.

El mecanismo generalmente aceptado para la reacción de MBH, fue propuesto por Hill e Isaacs⁵ (Esquema 2) y consiste en la adición de Michael reversible de una amina terciaria a un acrilato (paso 1), seguida de la reacción aldólica entre el enolato generado **b** y el aldehído **c** (paso 2) para generar el intermedio zwitteriónico **d**, que tras su reorganización (paso 3) produce el aducto **e** mediante β -eliminación de la amina que puede de nuevo incorporarse al ciclo catalítico (paso 4)⁶. Para la reacción homóloga empleando azometinos (*aza*-MBH), se postula un mecanismo de reacción idéntico⁷.



Esquema 2: Mecanismo propuesto para la reacción de MBH.

En los últimos años, se han logrado importantes avances en el desarrollo de la versión catalítica y asimétrica de la reacción de aza-MBH. El primer ejemplo exitoso fue descrito por el grupo de Shi, en el año 2002, empleando la β -isocupreidina (β -ICD) como catalizador⁸. Este grupo observó que la reacción de *N*-tosil iminas con la metil vinil cetona y el acrilato de

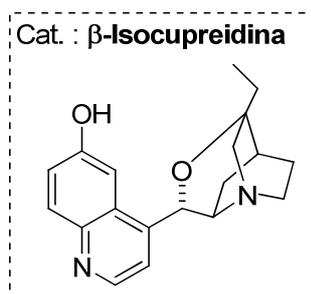
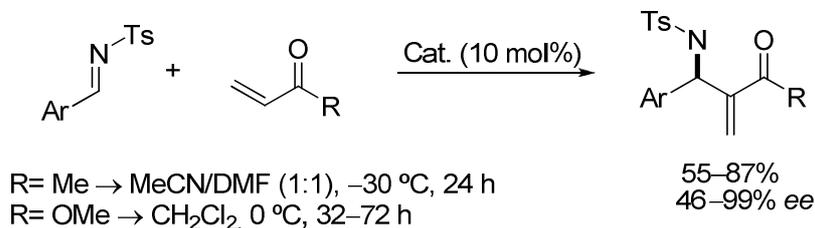
⁵ a) J. S. Hill, N. S. Isaacs, *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 285–288; b) ver ref. 2.

⁶ Se ha determinado mediante estudios cinéticos y computacionales que la etapa limitante en la reacción entre el acrilato de metilo y el benzaldehído, en disolventes próticos, es la desprotonación de la posición α (paso 3): R. Robiette, V. Aggarwal, J. N. Harvey, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15513–15525.

⁷ Para los escasos estudios mecanísticos acerca de la reacción de aza-MBH, ver: a) P. Buskens, J. Klankermayer, W. Leitner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 16762–16763; b) T. Regiani, V. G. Santos, M. N. Godoi, B. G. Vaz, M. N. Eberlin, F. Coelho, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6593–6595.

⁸ M. Shi, Y.-M. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4507–4510.

metilo, en presencia de un 10 mol% de β -ICD⁹ a baja temperatura, producía los correspondientes aductos con rendimientos y excesos enantioméricos entre moderados y buenos (Esquema 3).



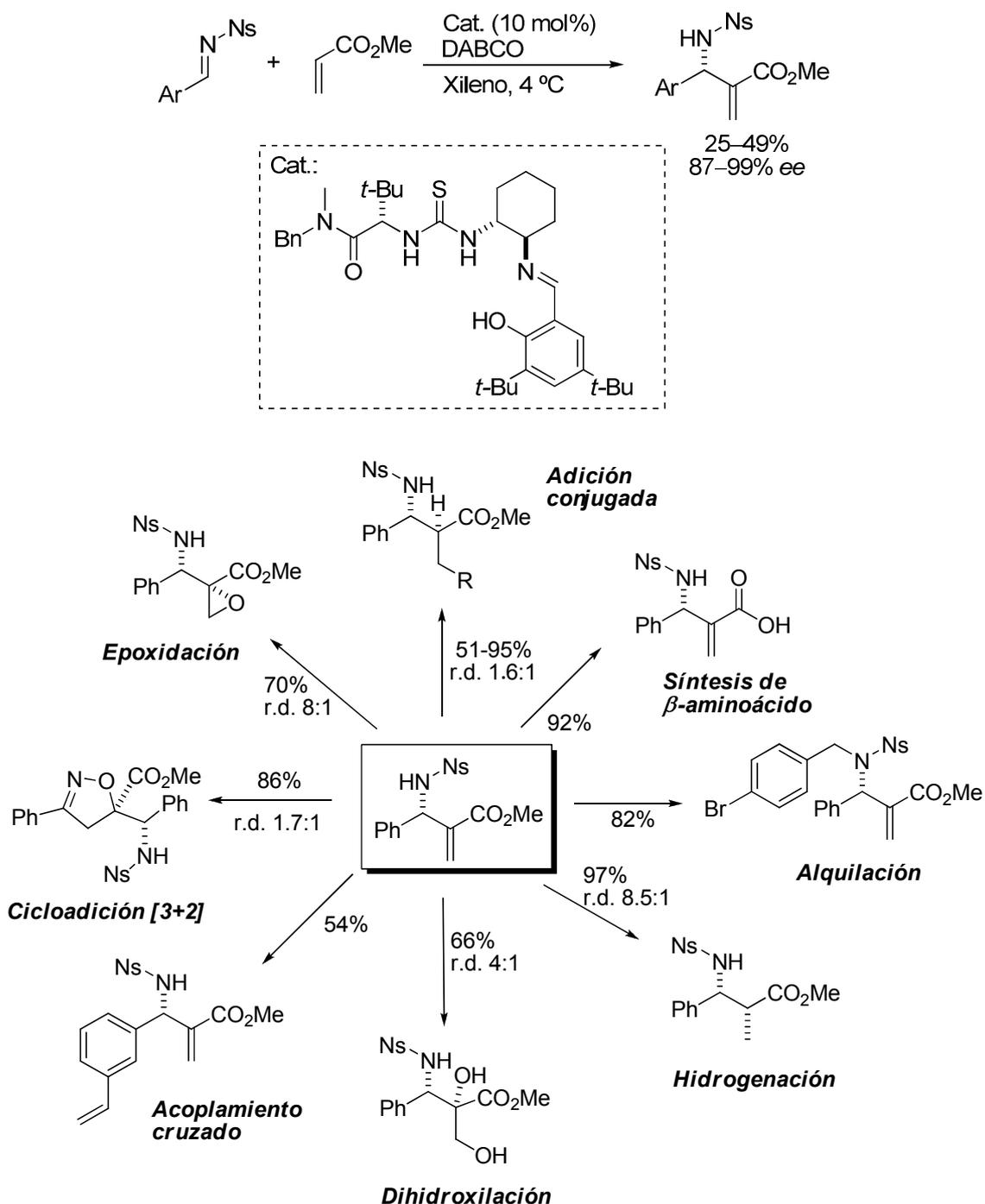
Esquema 3: Primera reacción enantioselectiva y catalítica de aza-MBH.

Posteriormente, el desarrollo de diversos procedimientos¹⁰ ha permitido la síntesis de intermedios altamente funcionalizados y ópticamente enriquecidos que han demostrado su versatilidad como intermedios sintéticos. A modo de ejemplo, en el Esquema 4, se muestran algunas de las transformaciones que pueden efectuarse sobre los aductos de aza-Baylis Hillman obtenidos en la reacción entre el acrilato de metilo y *N*-nosil iminas catalizada por una tiourea quiral¹¹.

⁹ La β -ICD fue utilizada por primera vez como organocatalizador en la reacción entre el *p*-nitrobenzaldehído y el acrilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropilo: Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N. Yokoyama, S. Hatekeyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219–10220.

¹⁰ Ver referencia 3.

¹¹ Para más detalles, ver: I. T. Raheem, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1701–1708.

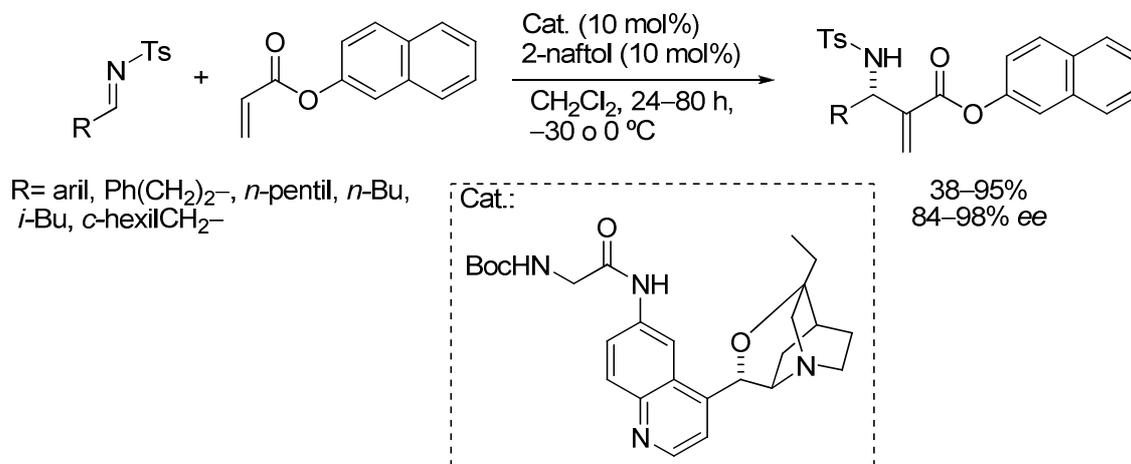


Esquema 4: Algunas transformaciones sintéticas realizadas sobre aductos de la reacción aza-MBH.

Otro ejemplo representativo es el descrito por Masson y Zhu en el año 2008, ya que permitió por primera vez efectuar la transformación de aza-MBH sobre azometinos derivados de aldehídos enolizables (Esquema 5)¹². La reacción entre *N*-tosil iminas y el acrilato de naftilo es catalizada por un derivado de la β-isocupreidina, en combinación con

¹² N. Abermil, G. Masson, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12596–12597.

el 2-naftol y proporciona aductos con rendimientos y excesos enantioméricos de moderados a buenos.

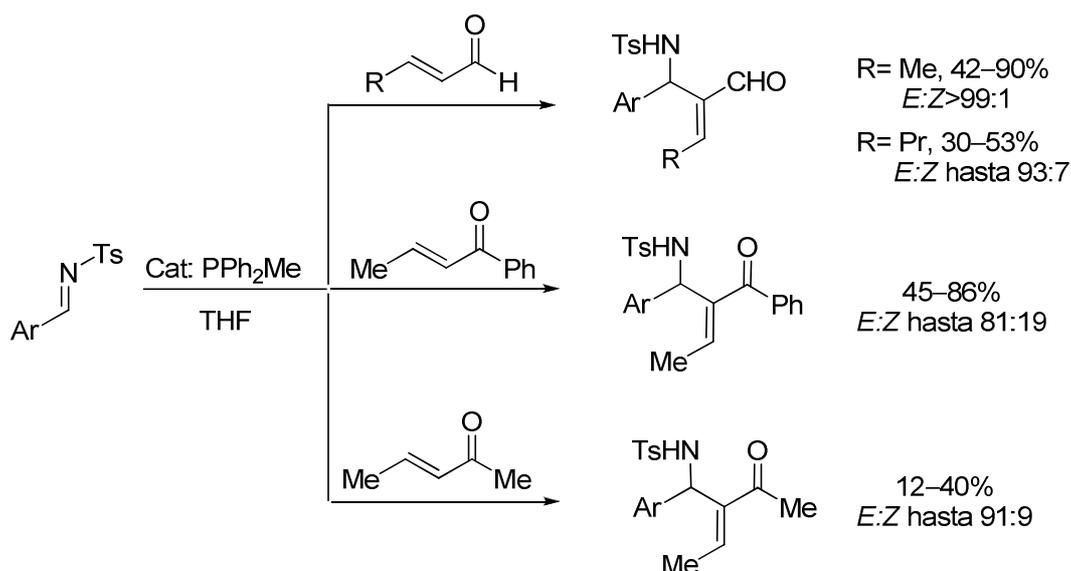


Esquema 5: Reacción catalítica y enantioselectiva de aza-MBH de iminas aromáticas y alifáticas.

A pesar de que algunos de los ejemplos descritos han resultado exitosos, el desarrollo alcanzado para la reacción de aza-MBH es aún escaso comparado con el de otras metodologías de formación de enlaces carbono-carbono. Persisten importantes limitaciones en lo que se refiere a la naturaleza de los reactivos empleados; los procedimientos catalíticos y asimétricos descritos se limitan generalmente al uso de iminas aromáticas y, en todos los casos, se encuentran restringidos al empleo de alquenos activados no sustituidos.

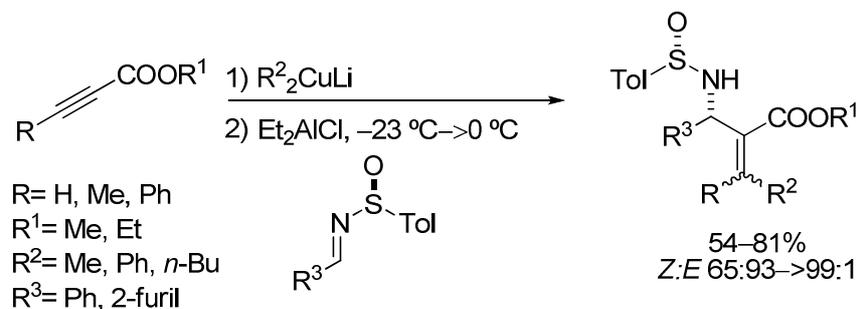
La menor reactividad de los alquenos activados β -sustituidos, atribuida principalmente a un mayor impedimento estérico, también motiva el hecho de que existan escasos ejemplos para la versión racémica de la reacción. En general, los mejores resultados para dicha transformación se han obtenido con el crotonaldehído o el acilonitrilo, aunque los rendimientos son moderados a pesar de emplear condiciones de reacción energéticas como microondas y altas presiones¹³. Como ejemplo representativo, en el Esquema 6 se muestra la reacción entre *N*-tosil iminas aromáticas y compuestos carbonílicos α,β -insaturados promovida por cantidades catalíticas de difenilmetilfosfina (PPh₂Me)^{13a}. Los aductos correspondientes se obtienen con relaciones *E:Z* muy buenas, especialmente si se emplea el crotonaldehído (*E:Z* > 99:1) como aceptor. Sin embargo, los rendimientos, con alguna excepción, son bajos.

¹³ Algunos ejemplos representativos de reacciones racémicas de aza-MBH con alquenos activados β -sustituidos: a) Y.-L. Shi, Y.-M Xu, M. Shi, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1220–1230; b) Y.-L. Shi, M. Shi, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 461–475; c) N. Rastogi, R. Mohan, D. Panda, S. M. Mobin, I. N. N. Namboothiri, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3211–3214.



Esquema 6: Reacción de aza-MBH con alquenos activados β -sustituidos.

Con el objeto de solventar el inconveniente relacionado con la baja reactividad de los sistemas carbonílicos α,β -insaturados β -sustituidos en esta transformación, se ha recurrido a metodologías alternativas que permiten la obtención de los aductos de tipo aza-MBH con buenos rendimientos. Por ejemplo, la adición de alquencil cupratos de Li, generados por reacción entre alquil cupratos de Li y alquinos, a *N*-sulfinilminas quirales en presencia de Et_2AlCl proporciona los aductos de aza-MBH β -sustituidos con buenos rendimientos y estereoselectividades, obteniéndose en la mayoría de los casos el aducto *Z* (Esquema 7)¹⁴.



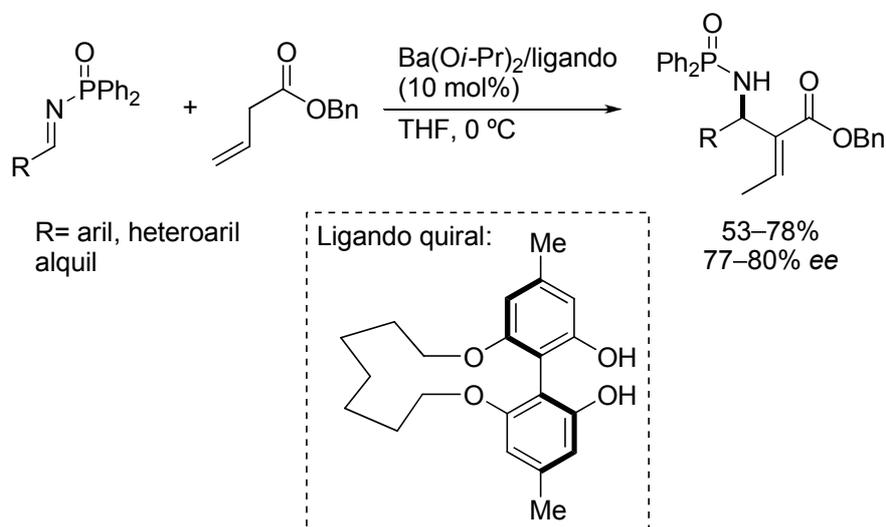
Esquema 7: Empleo de *N*-sulfinilminas quirales en la síntesis estereoselectiva de aductos de tipo aza-MBH β -sustituidos.

En este contexto, la primera aproximación catalítica fue descrita en el año 2007, por Matsunaga y Shibasaki¹⁵, empleando ésteres β,γ -insaturados como equivalentes sintéticos

¹⁴ a) G. Li, H.-X Wei, B. R. Whittlesey, N. N. Batrice, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1061–1064; b) G. Li, H.-X Wei, J. D. Hook, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4611–4614; c) G. Li, S. H. Kim, H.-X Wei, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 719–723.

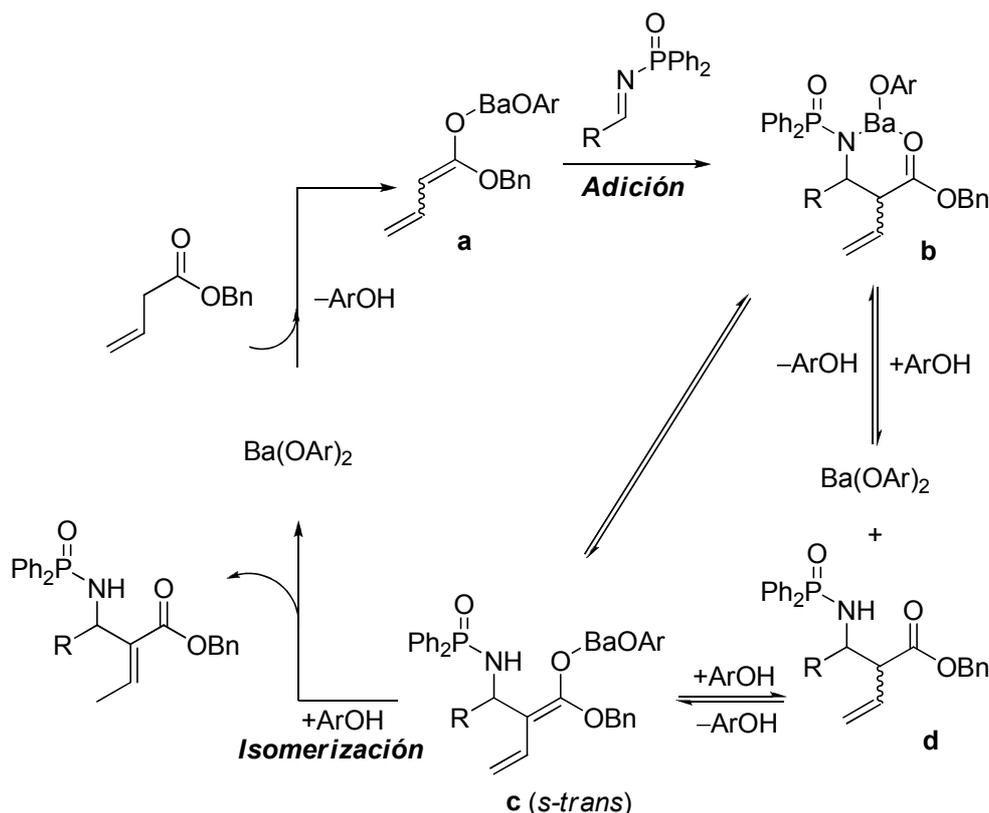
¹⁵ A. Yamaguchi, N. Aoyama, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2007**, *17*, 3387–3390.

de acrilatos β -sustituidos. La reacción de tipo Mannich entre el 3-butenato de bencilo y *N*-fosfinil iminas catalizada por un complejo de bario quiral produce exclusivamente los correspondientes aductos *E*, con buenos rendimientos y enantioselectividades moderadas (Esquema 8).



Esquema 8: Reacción catalítica y enantioselectiva entre *N*-fosfiniliminas y el 3-butenato de bencilo.

En el mecanismo propuesto por los autores para la versión racémica, el complejo de bario promueve, en primer lugar, la reacción de Mannich y posteriormente la isomerización del doble enlace en el aducto (Esquema 9). La alta selectividad vendría determinada por la prevalencia de la conformación *s-trans* en el intermedio **c**. Es importante destacar que la transformación no es compatible con el empleo de ésteres β,γ -insaturados γ -sustituidos ya que las condiciones de reacción mostradas no promueven la etapa de isomerización del doble enlace en los correspondientes aductos de tipo **c**.



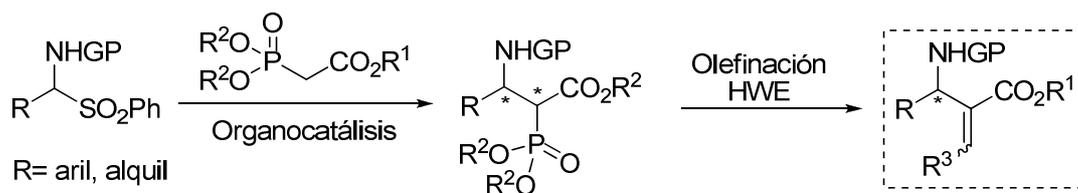
Esquema 9: Ciclo catalítico propuesto para la versión racémica.

Los dos ejemplos mostrados constituían los únicos precedentes descritos para la obtención de aductos de tipo aza-MBH alquiliden sustituidos en el momento en el que se inició nuestro trabajo. Por ello, nos propusimos como primer objetivo establecer una metodología asimétrica que permitiera mitigar la ausencia de procedimientos para acceder a tales aductos.

En concreto, se decidió llevar a cabo el estudio de la reacción de tipo Mannich organocatalítica entre fosfonoacetatos y α -amido sulfonas¹⁶ y emplear los aductos obtenidos como reactivos de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) en reacciones de olefinación¹⁷ (Esquema 10).

¹⁶ Para una revisión sobre métodos de preparación y reactividad de α -amido sulfonas, ver a) M. Petrini, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3949–3977. Para algunos ejemplos representativos de reacciones de Mannich asimétricas con α -amido sulfonas, ver: b) C. Palomo, M. Oiarbide, M. C. Gonzalez-Rego, A. K. Sharma, A. González, C. Landa, A. Linden, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1063–1065; 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; d) O. Marianacci, G. Micheletti, L. Bernardi, F. Fini, M. Fochi, D. Pettersen, V. Sgarzamo, A. Ricci, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8338–8351; e) R. D. Momo, F. Fini, L. Bernardi, A. Ricci, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2283–2287; f) C. Cassani, L. Bernardi, F. Fini, A. Ricci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5694–5697.

¹⁷ a) L. Horner, H. M. R. Hoffman, H. G. Wippel, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61–63; b) L. Horner, H. M. R. Hoffman, H. G. Wippel, G. Klahre, *Ber.* **1959**, *92*, 2499–2505; c) W. S. Wadsworth, W. E. Emmons, *J. Org. Chem.* **1961**,



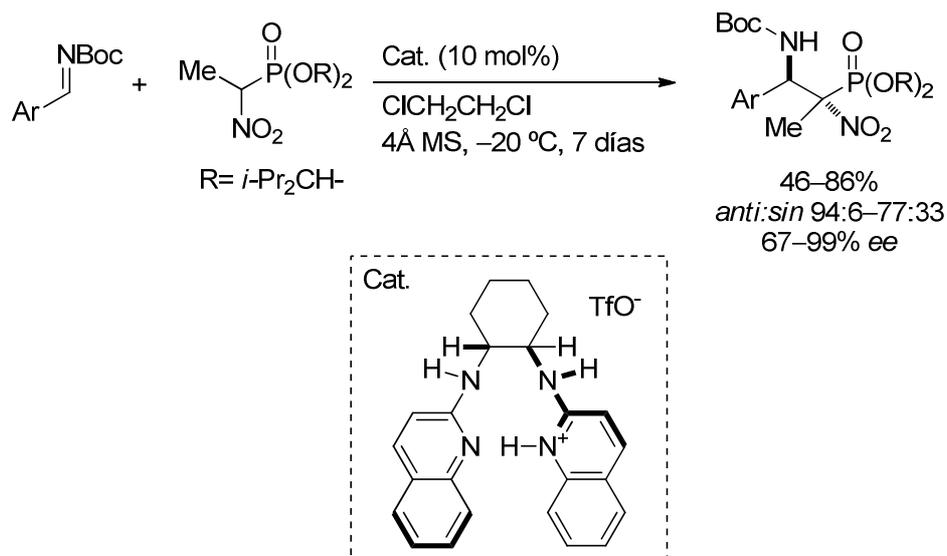
Esquema 10: Esquema general de los objetivos de este apartado.

La aproximación mostrada permitiría solventar las dos grandes limitaciones que presenta la reacción de aza-MBH. Como ya se ha comentado anteriormente, las iminas alifáticas activadas presentan una elevada inestabilidad química y tienden a tautomerizar fácilmente a la enamida correspondiente. Sin embargo, el empleo de α -amido sulfonas como precursores de iminas en condiciones de transferencia de fase, permite solventar dicha limitación ya que la generación *in situ* de la imina y su rápida reacción con el nucleófilo solucionan el problema de la inestabilidad de las iminas provenientes de aldehídos enolizables. Por otro lado, la reacción de olefinación daría acceso a la obtención de los productos de tipo aza-MBH con la posibilidad de controlar la geometría E/Z del doble enlace.

Al inicio de este estudio, existían dos precedentes que apoyaban la posible obtención de los aductos de Mannich, intermedios en nuestro objetivo, mediante organocatálisis. En el año 2008, el grupo de Johnston describió el empleo de una sal de amonio derivada de la 1,2-ciclohexilamina quiral como organocatalizador en la reacción entre *N*-Boc iminas aromáticas y α -nitrofosfonatos (Esquema 11)¹⁸. Esta reacción produce de forma preferente los aductos *anti* con rendimientos y enantioselectividades entre moderados y buenos.

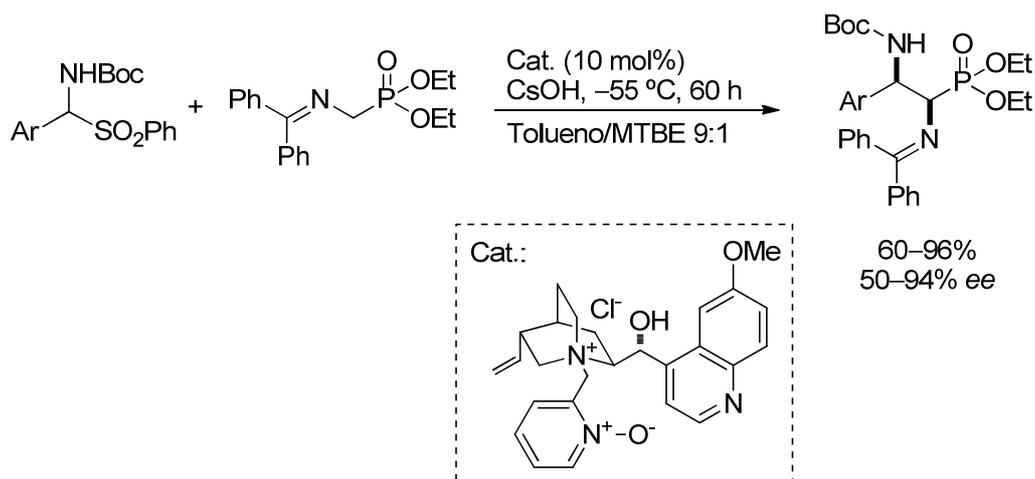
83, 1733–1738; d) W. S. Wadsworth, W. E. Emmons, *Organic Synthesis*, **1973**, Vol. 5, 547; e) B. E. Maryanoff, A. B. Reize, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863–927.

¹⁸ J. C. Wilt, M. Pink, J. N. Johnston, *Chem. Commun.* **2008**, 4177–4179.



Esquema 11: Adici\u00f3n *anti*-diastereoselectiva de α -nitrofosfonatos a *N*-Boc iminas.

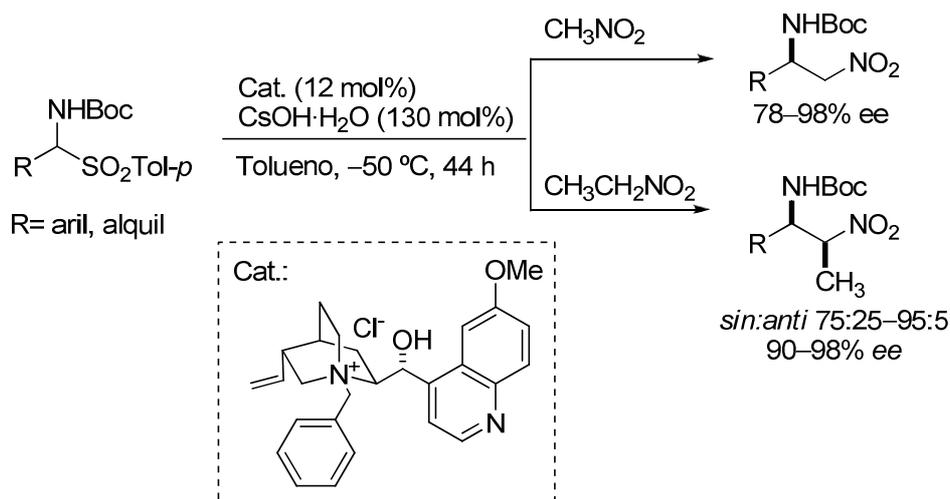
En el a\u00f1o 2009, el grupo de Ricci describi\u00f3 la reacci\u00f3n de tipo Mannich organocatal\u00edtica entre *N*-Boc α -amino sulfonas y el (difenilmetileneamino)metilfosfonato de dietilo en condiciones de transferencia de fase empleando como catalizador un derivado de quinina (Esquema 12)¹⁹. El diastereocontrol obtenido es excelente ya que la reacci\u00f3n produce de forma exclusiva los aductos *sin*, con rendimientos y excesos enantiom\u00e9ricos que oscilan entre modestos y buenos. El procedimiento, aunque s\u00f3lo se aplic\u00f3 a *N*-Boc α -amino sulfonas provenientes de aldeh\u00eddos arom\u00e1ticos, permite acceder a \u00e1cidos α,β -diaminofosf\u00f3nicos altamente enantioenriquecidos.



Esquema 12: S\u00edntesis organocatal\u00edtica y estereoselectiva de \u00e1cidos α,β -diaminofosf\u00f3nicos. MTBE: *tert*-butil metil \u00e9ter.

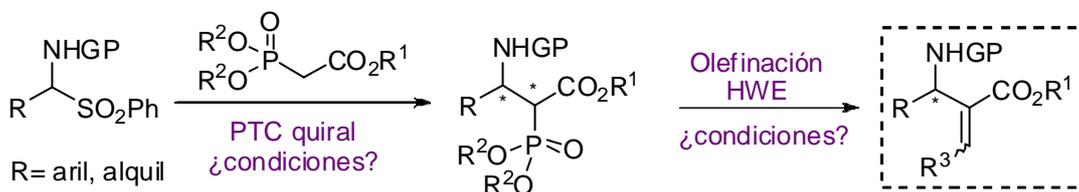
¹⁹ R. D. Momo, F. Fini, L. Bernardi, A. Ricci, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2283–2237.

Ante los escasos precedentes de reacciones de tipo Mannich organocatalíticas que emplean pronucleófilos fosforados²⁰, nos propusimos explorar en una primera aproximación condiciones de transferencia de fase, dada la experiencia adquirida en nuestro grupo para este tipo de catálisis. En concreto, esta metodología había resultado altamente eficaz en la reacción de aza-Henry o nitro-Mannich entre *N*-Boc α -amino sulfonas y nitroalcanos, permitiendo la obtención de β -nitroaminas altamente enantioenriquecidas (Esquema 13)²¹.



Esquema 13: Reacción de Aza-Henry enantioselectiva en condiciones de transferencia de fase.

En primer lugar, había que establecer las condiciones de reacción óptimas que permitieran la adición organocatalítica y estereoselectiva de los fosfonoacetatos a las α -amido sulfonas identificando el catalizador de transferencia de fase capaz de ejercer una selectividad π -facial efectiva. Y en segundo lugar, optimizar la reacción de olefinación para obtener los aductos aza-MBH alquilideno sustituidos de forma estereoselectiva, a ser posible en un proceso *one-pot* (Esquema 14).



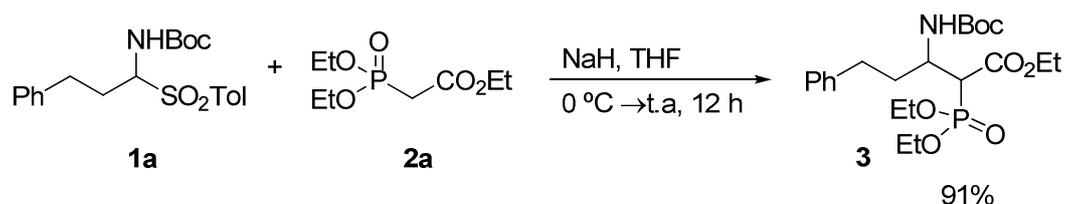
Esquema 14: Esquema general de los objetivos.

²⁰ L. Albrecht, A. Albrecht, H. Krawczyk, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 28–48.

²¹ a) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, R. López, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17622–17623; b) E. Gómez-Bengoña, A. Linden, R. López, I. Múgica-Mendiola, M. Oiarbide, C. Palomo, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7955–7966.

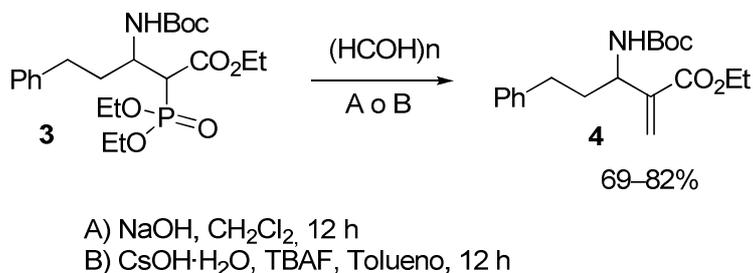
2.1.2. Resultados y discusión

Inicialmente, se examinó la viabilidad de la reacción propuesta en su versión racémica. Para ello, se efectuó la reacción entre la *N*-Boc α -amino sulfona **1a** y el dietilfosfonoacetato de etilo (**2a**) en presencia de NaH en tetrahidrofurano. El aducto correspondiente se obtuvo, con muy buen rendimiento, como una mezcla casi equimolar de los posibles diastereómeros *sin/anti* que no fueron separados. (Esquema 15).



Esquema 15: Reacción tipo Mannich.

El fosfonato **3** se hizo reaccionar con formaldehído (37% en agua) empleando condiciones de reacción habituales para la olefinación HWE. La eficiencia de la reacción fue similar al emplear cantidades supraestequiométricas de NaOH en diclorometano, o bien CsOH·H₂O y fluoruro de tetrabutilamonio en tolueno (Esquema 16). Se comprobó posteriormente que los dos procesos, la reacción de adición de tipo Mannich y la olefinación, podían efectuarse de forma consecutiva en un único matraz de reacción.



Esquema 16: Reacción de olefinación.

Al comprobar la viabilidad de la transformación, nos centramos en la búsqueda de las condiciones organocatalíticas que permitieran la obtención enantioselectiva de **4**. Tomando como referencia las condiciones óptimas de reacción descritas por nuestro grupo para la adición catalítica y enantioselectiva de nitroalcanos sobre *N*-Boc α -amino sulfonas (Esquema 13), procedimos en primer lugar a evaluar la efectividad del catalizador de transferencia de fase. Para ello, se emplearon aminas cuaternarias quirales comerciales derivadas de la *Cinchona*: los cloruros del *N*-bencil quininio (**A**), *N*-bencil cinconidinio (**B**), *N*-bencil quinidinio (**C**), *N*-bencil cinconinio (**D**) y algunos como **E**, **F** y **G**, sintetizados en

nuestro laboratorio, y que presentaban modificaciones estéricas y electrónicas en el grupo responsable de cuaternizar el nitrógeno quinuclidínico (Figura 1).

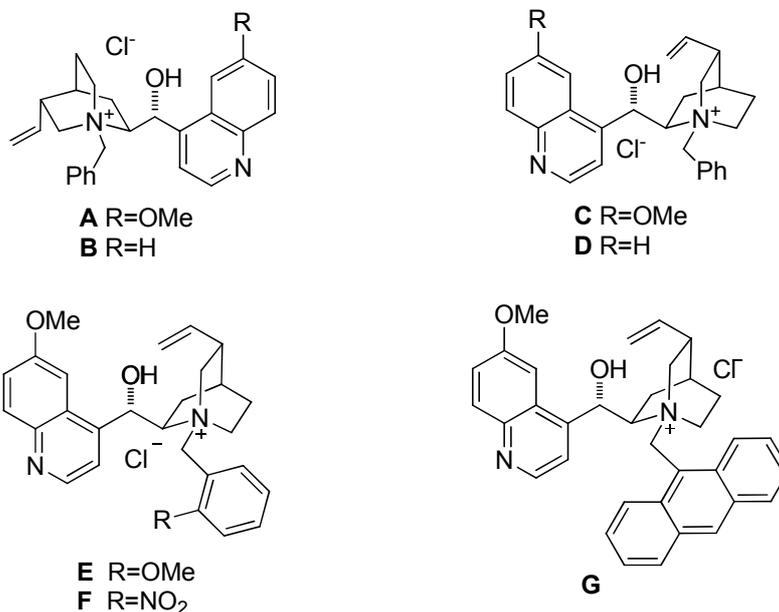
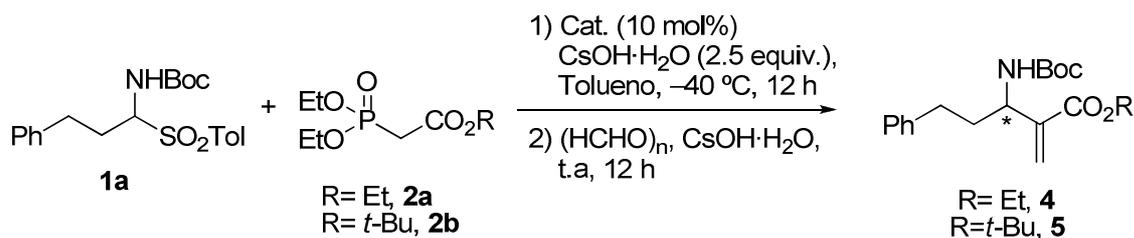


Figura 1: Catalizadores de transferencia de fase empleadas en la reacción tipo Mannich.

El estudio de la reacción de adición se efectuó sobre la α -amido sulfona **1a**, empleando 2.5 equivalentes de CsOH·H₂O como base inorgánica, 2 equivalentes del fosfonoacetato correspondiente **2** y 0.10 equivalentes de catalizador en tolueno a -40 °C. Una vez transcurrido el tiempo necesario para que la adición fuera completa (aprox. 12 h), las mezclas de reacción se sometieron directamente a las condiciones de olefinación. De los dos procedimientos ensayados en la reacción racémica (Esquema 16), se eligió el que empleaba CsOH·H₂O, por encontrarse ya éste en el medio de reacción y poder actuar el catalizador quiral como sustituto del fluoruro de tetrabutilamonio. De esta forma, una vez confirmada la desaparición completa de la α -amido sulfona **1a**, se adicionaron el formaldehído (37% en agua), y 1.5 equivalentes adicionales de CsOH·H₂O, y se dejó la mezcla de reacción agitando a temperatura ambiente durante 12 horas. Tal y como queda reflejado en la Tabla 1, la reacción transcurrió eficientemente proporcionando de manera limpia los productos deseados. Sin embargo, a nuestro pesar, no se observó inducción asimétrica independientemente del catalizador quiral de transferencia de fase ensayado y del volumen estérico del grupo éster del pronucleófilo (entrada 2). El empleo de disolventes más polares, como el diclorometano, afectó únicamente a la velocidad de reacción (el tiempo de adición disminuyó considerablemente) ya que tampoco se observó enantioselectividad en el proceso.

Tabla 1: Estudio de la reacción tipo Mannich empleando catalizadores quirales de transferencia de fase^a:

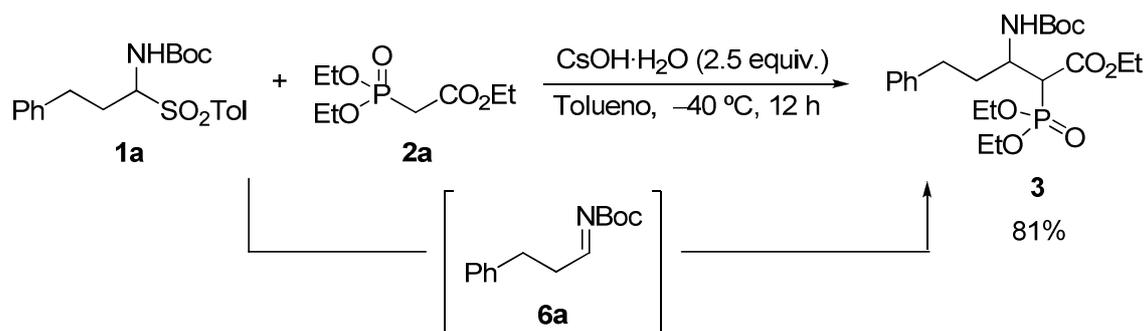


Entrada	Cat.	R	Conv. (%) ^b	ee (%) ^c
1	A	Et	<95	0
2	A	t-Bu	<95	0
3	B	Et	<95	0
4	C	Et	<95	0
5	D	Et	<95	0
6	E	Et	<95	0
7	F	Et	<95	0
8	G	Et	<95	0

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol en tolueno seco (2 mL). ^b Determinado por ¹H RMN. ^c Determinado por HPLC.

La reacción de adición mostrada transcurre en dos etapas independientes, una primera de formación de la imina, seguida de la reacción de tipo Mannich en la que se debe inducir la quiralidad. En experimentos anteriores llevados a cabo en nuestro grupo de trabajo para la reacción de aza-Henry en condiciones de transferencia de fase (Esquema 13), se había observado que la única presencia de la base inorgánica (CsOH·H₂O) no conducía a la formación de la imina a partir de la α-amido sulfona correspondiente, sino que era necesaria la presencia en el medio de todos los componentes de la reacción (nitroalcano, catalizador y base inorgánica). Estos hechos experimentales parecen indicar que la base responsable de la formación *in situ* de la imina era el nitronato de *N*-bencil quininio y que ésta se generaba únicamente en la fase orgánica.

Se decidió comprobar si nos encontrábamos ante una situación similar, ya que esto nos permitiría atribuir los bajos excesos enantioméricos obtenidos a la estructura de la sal de amonio quiral empleada. Sin embargo, cuando se efectuó la reacción entre **1a** y **2a** en ausencia del catalizador de transferencia de fase, se observó transformación completa al producto incluso a baja temperatura (Esquema 17). Este resultado indica que el enolato de cesio es capaz por sí solo de transferirse a la fase orgánica generando la imina **6a** y promoviendo la reacción racémica paralela.



Esquema 17: Reacción de adición en ausencia del catalizador de transferencia de fase.

La aparente dificultad que puede existir para minimizar la reacción racémica empleando estas condiciones de reacción, motivó que nos planteáramos el empleo de otro tipo de organocatálisis. Decidimos explorar el uso de bases de Brønsted quirales ya que este tipo de catalizadores han demostrado una gran efectividad a la hora de promover la formación estereoselectiva de enlaces carbono-carbono²².

En una primera aproximación, se eligieron aminas terciarias quirales comerciales de la familia de las *Cinchonas* y algunos de sus derivados diméricos, todos ellos comerciales (Figura 2).

²² Revisión sobre catálisis asimétrica empleando bases de Brønsted: a) C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632–653; b) A. Ting, J. M. Goss, N. T. McDougal, S. E. Schaus, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 145–200.

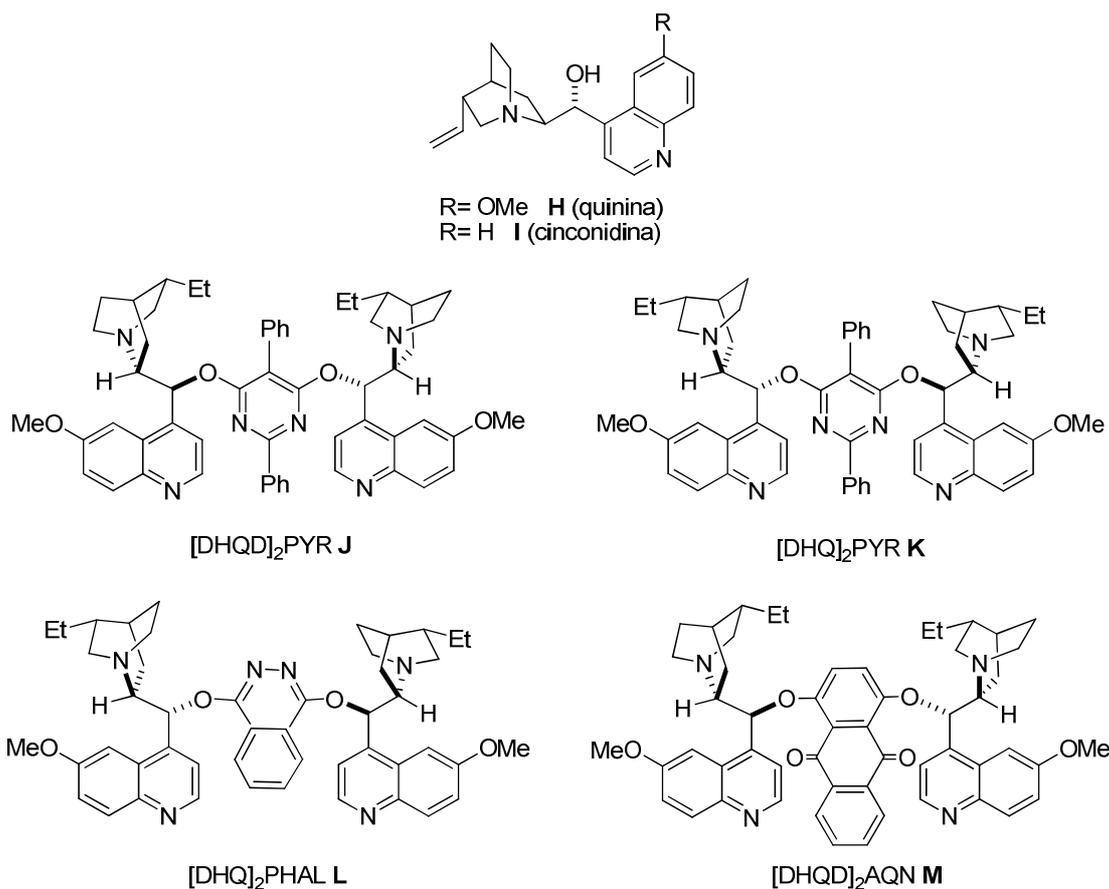
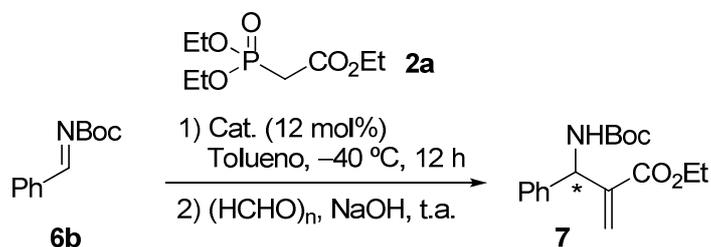


Figura 2: Bases de Brønsted quirales empleadas en la reacción de tipo Mannich.

Su comportamiento se evaluó en la reacción de adición entre la *N*-Boc fenil imina (**6b**) y el fosfonoacetato **2a**. La reacción de adición se mantuvo a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 12 horas y posteriormente se adicionaron la base y el formaldehído al medio de reacción para promover la reacción de olefinación (Esquema 18).

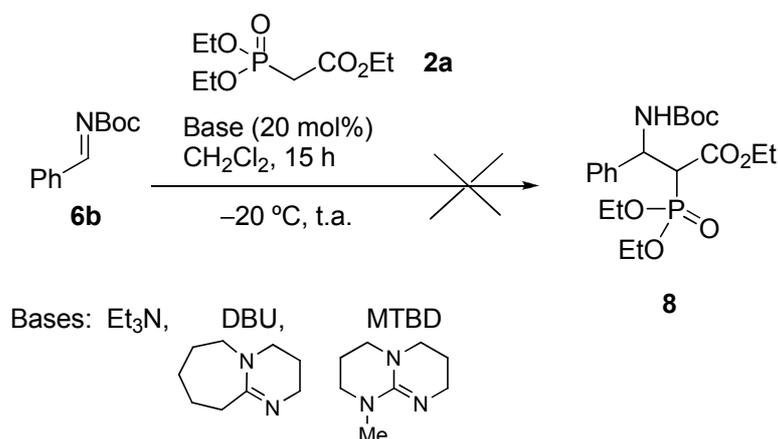


Esquema 18: Reacción de adición entre la *N*-Boc fenil imina (**6b**) y la dietilfosfonoacetato de etilo (**2a**) empleando bases de Brønsted.

Sorprendentemente, al llevar a cabo las reacciones en las condiciones mostradas, únicamente se obtuvieron trazas del producto deseado, al emplear quinina (**H**) como catalizador, y en ausencia completa de enantioselectividad. Para el resto de catalizadores

no se apreció transformación, a pesar de que la temperatura de las reacciones se elevó progresivamente hasta temperatura ambiente para incrementar la solubilidad de los catalizadores en las condiciones de reacción mostradas²³. La sustitución del tolueno por diclorometano tampoco proporcionó resultados satisfactorios.

La incapacidad de los catalizadores ensayados para promover la reacción de adición, nos llevó a explorar otro tipo de bases de diferente naturaleza para determinar las características esenciales que debía presentar la base de Brønsted. Sin embargo, los resultados obtenidos resultaron igualmente decepcionantes. Ninguna de las bases orgánicas ensayadas (triethylamina, DBU y MTBD) fue capaz de promover de forma efectiva la adición del dietilfosfonoacetato de etilo (**2a**) a la *N*-Boc imina **6b**. En todos los casos, e independientemente de la temperatura, se obtuvieron mezclas complejas de reacción (Esquema 19).



Esquema 19: Adición del dietilfosfonoacetato de etilo (**2a**) a la *N*-Boc imina **6b** empleando bases orgánicas.

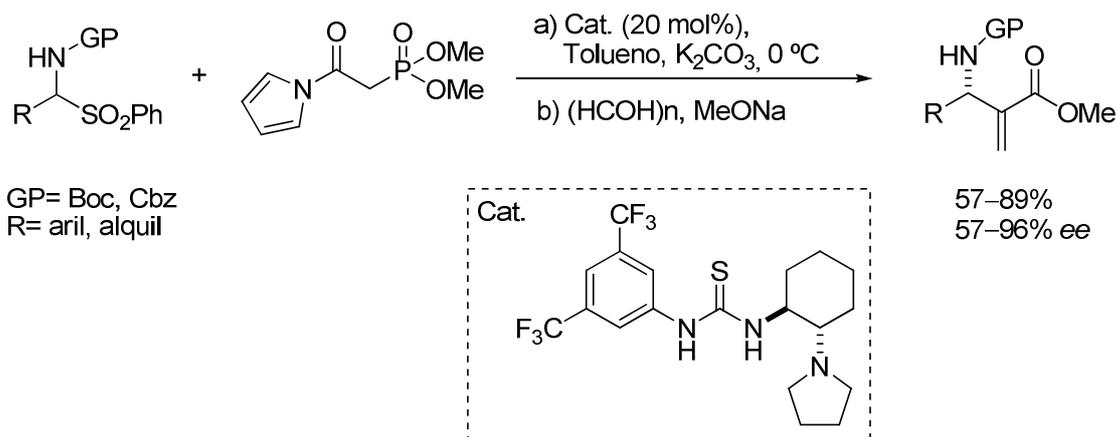
Estos resultados parecían indicar que la naturaleza y el pK_b de la base empleada eran determinantes a la hora de promover la adición de tipo Mannich de manera eficaz. Teniendo en cuenta que el pK_a del metileno activo en **2a** es elevado (pK_a=18.6)²⁴, cabría la posibilidad de que la adición fuera únicamente factible empleando bases de Brønsted más fuertes, o catalizadores bifuncionales que fueran capaces de ajustar la reactividad relativa del azometino y el enolato. Por este motivo nos planteamos retomar el estudio de la reacción en condiciones de transferencia de fase, ya que la presencia de la base inorgánica

²³ Los catalizadores **B** y **C** son parcialmente insolubles en tolueno a -40 °C.

²⁴ Bordwell pK_a Table (Acidity in DMSO) [ref. de 27 de abril de 2001]. Disponible en World Wide Web: <<http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/>>].

había resultado altamente beneficiosa al producir limpiamente los aductos deseados. Al haber comprobado la existencia de la reacción racémica paralela al emplear $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, decidimos estudiar la influencia que la base inorgánica podría tener en la generación *in situ* de la imina y en la concentración y solubilidad del enolato generado.

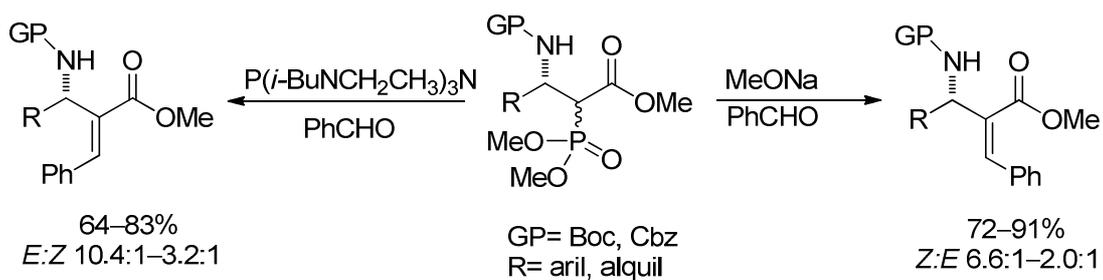
Desafortunadamente, y de forma paralela a nuestro planteamiento, el grupo de Wang describió la reacción catalítica y enantioselectiva entre *N*-carbamoil iminas, generadas *in situ*, y *N*-acil pirrol fosfonatos promovida por la tiourea quiral bifuncional representada y cantidades estequiométricas de K_2CO_3 (Esquema 20)²⁵. La reacción de olefinación con formaldehído, tal y como había sido planteada en nuestros objetivos, produjo los correspondientes productos, en general, con buenos resultados químicos y estereoquímicos. Los excesos enantioméricos más bajos (57-63% *ee*) se obtuvieron al emplear las α -amido sulfonas derivadas de aldehídos enolizables.



Esquema 20: Síntesis estereoselectiva de aductos aza-MBH.

Asimismo, los fosfonatos obtenidos en la primera etapa fueron empleados en reacciones de olefinación con el benzaldehído comprobándose que la transformación resultaba altamente estereoselectiva y permitía la obtención de los aductos *E* o *Z* por variación únicamente de la base empleada (Esquema 21).

²⁵ D. Zhao, D. Yang, Yijie Wang, Yuan Wang, L. Wang, L. Mao, R. Wang, *Chem. Sci.*, **2011**, 2, 1918–1921.



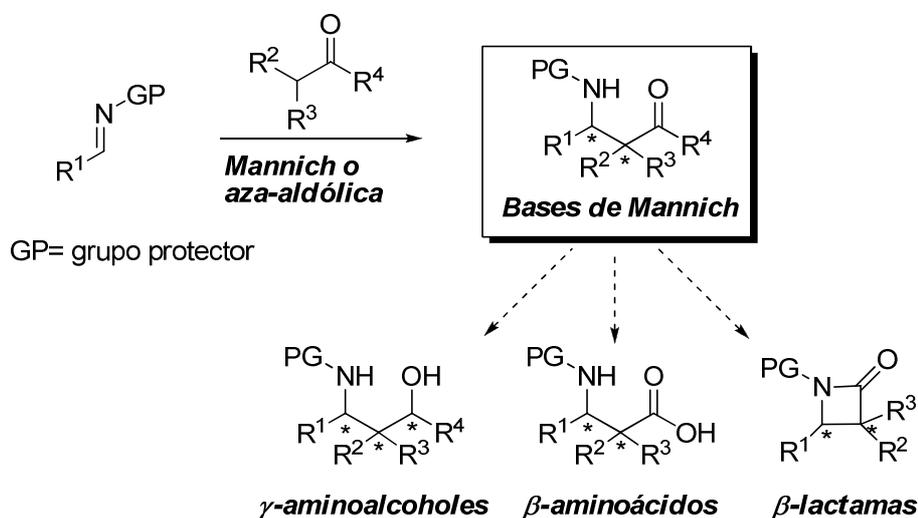
Esquema 21: Transformación de los aductos.

Ante la aparición de este trabajo, decidimos abandonar el proyecto planteado en este capítulo. Aunque los resultados obtenidos no fueron satisfactorios, la información experimental recopilada, especialmente para las reacciones organocatalíticas, contribuyó de forma importante al desarrollo de la síntesis estereoselectiva de β -aminonitrilos, que se encuentra recogido en el capítulo 3 de ésta Tesis Doctoral.

2.2. Adición de malonatos a iminas

2.2.1. Antecedentes de reacción de Mannich asimétrica

La síntesis enantioselectiva de β -aminoácidos y sus derivados tiene un gran interés sintético debido al gran potencial y versatilidad de dichos compuestos en la síntesis de productos bioactivos. La reacción asimétrica tipo Mannich es una herramienta práctica y atractiva para la obtención de compuestos β -amino carbonílicos enantioméricamente enriquecidos. Las bases de Mannich, son precursores inmediatos de γ -aminoalcoholes, β -aminoácidos y β -lactamas, moléculas de un elevado interés tanto a nivel sintético como farmacológico (Esquema 22).

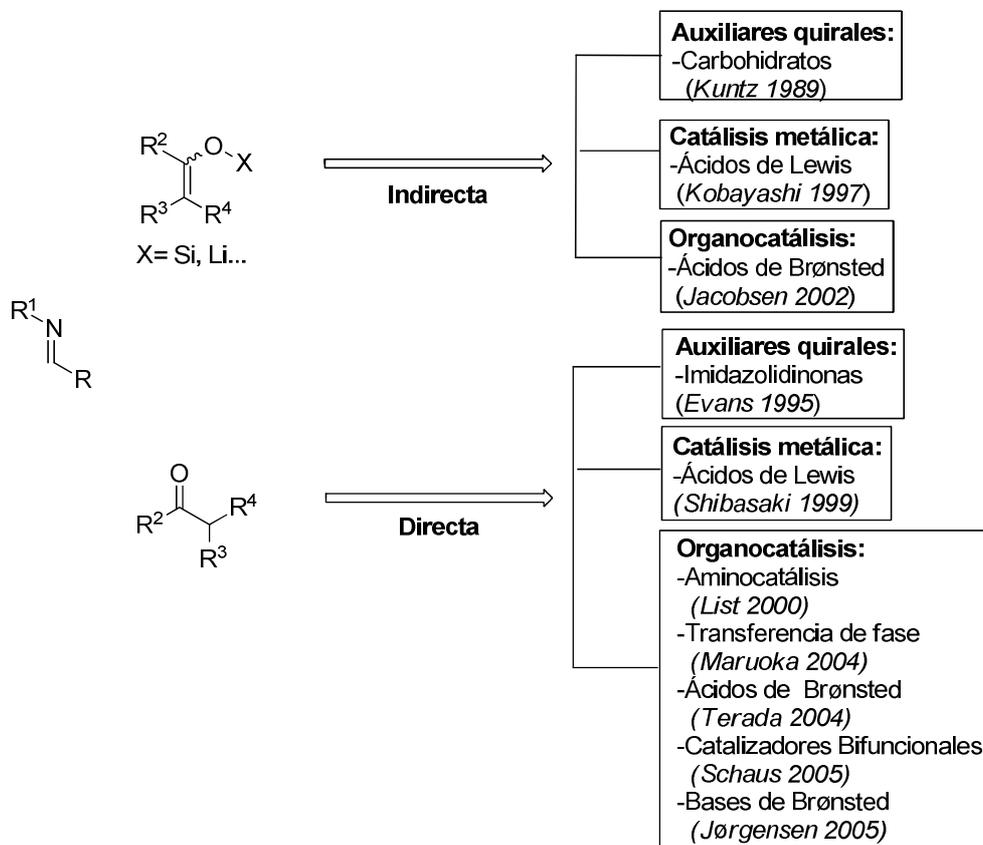


Al igual que ha ocurrido con la evolución de otras reacciones asimétricas de formación de enlaces C-C, el desarrollo de metodologías asimétricas para la reacción de Mannich que permitan la obtención de aductos enantiopuros de manera eficiente ha sido objeto de numerosas investigaciones en los últimos años²⁶. A pesar de que esta reacción guarda un paralelismo importante con la reacción aldólica²⁷, donde la especie electrófila es un aldehído, la reacción de Mannich se halla mucho menos desarrollada que la reacción

²⁶ Para revisiones de la reacción de Mannich, ver: a) J. A. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4290–4299; b) A. Cordova, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 102–112; c) M. Shibashaki, S. Matsunaga, *J. Org. Chem.* **2006**, *69*, 2089–2100; d) M. M. B. Marqués, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 348–352; e) A. Tings, S. E. Schaus, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797–5815; f) J. M. Verkade, L. J. C. van Hemert, P. J. L. Quaedflieg, F. P. J. T. Rutges, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 29–41; g) S. J. Greco, V. Lacerda, R. Bezerra dos Santos, *Aldrichim. Acta*, **2011**, *44*, 15–24.

²⁷ Para revisiones recientes de la reacción aldólica asimétrica, ver: a) B. M. Trost, C. S. Brindie, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600–1632; b) V. Bisai, A. Bisai, V. K. Singh, *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 4541–4580.

aldólica. El Esquema 23 recoge las primeras estrategias asimétricas para las versiones indirecta y directa de la reacción de Mannich que incluyen el empleo de auxiliares quirales y catálisis asimétrica:



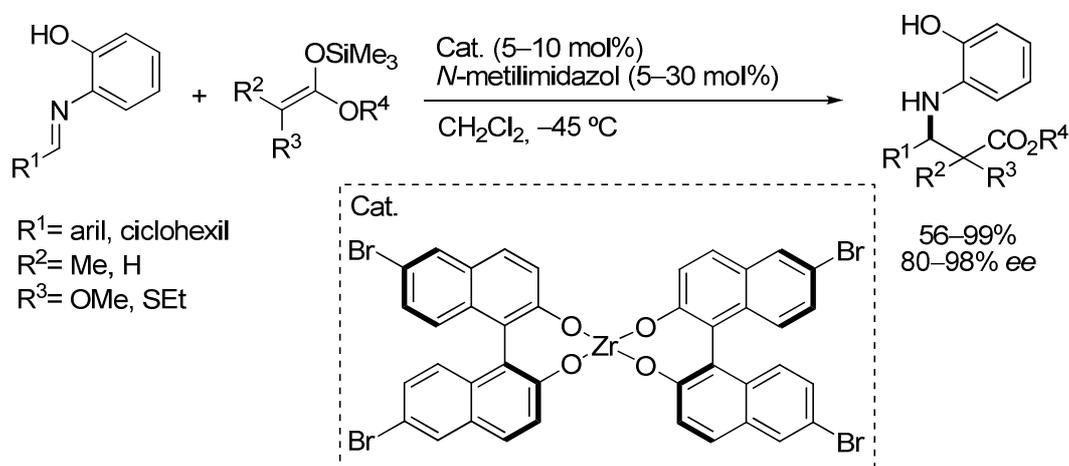
Esquema 23: Primeras estrategias descritas para la reacción de Mannich asimétrica.

La versión directa de la reacción presenta mayores ventajas al no requerir la síntesis y manipulación de enolatos metálicos, aunque 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.

Las primeras aproximaciones desarrolladas para la reacción de Mannich asimétrica se describieron para su versión indirecta. Cabe destacar el procedimiento descrito en 1989 por el grupo de Kuntz²⁸, que emplea azometinos quirales en la reacción con silil enol éteres y

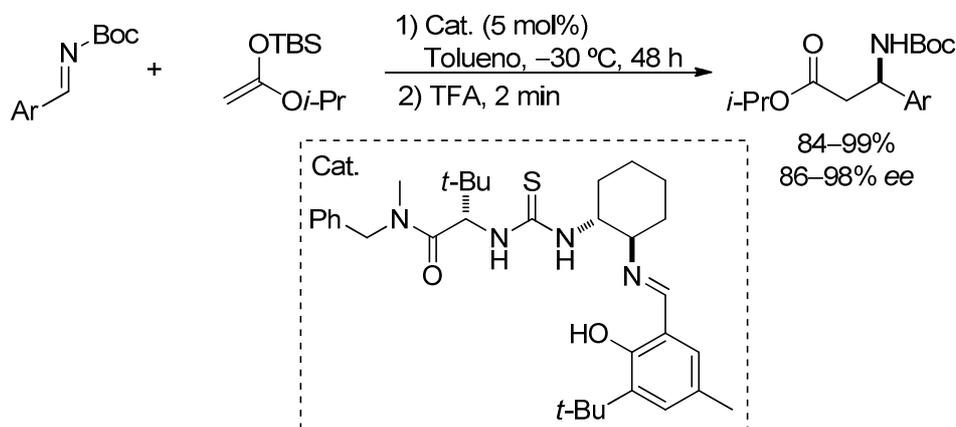
²⁸ H. Kunz, W. Pfrengle, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1067–1068.

que se detallará más adelante (Esquema 37, pág. 77) y el primer ejemplo de adición de Mannich catalítica asimétrica, descrito por Kobayashi²⁹ en 1997, en el que un complejo quiral de Zr promueve la formación de las bases de Mannich con elevados excesos enantioméricos (Esquema 24).



Esquema 24: Primera reacción de Mannich asimétrica catalizada por ácidos de Lewis. **Kobayashi, 1997.**

Posteriormente, se han desarrollado reacciones de la versión indirecta promovidas por organocatalizadores, siendo pionera en el área la descrita por Jacobsen³⁰ en el año 2002 (Esquema 25).



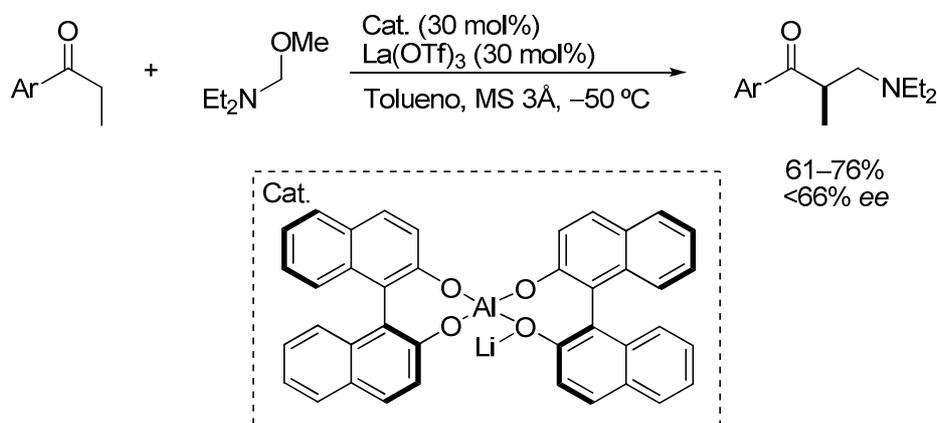
Esquema 25: Primera reacción de Mannich asimétrica organocatalítica. **Jacobsen, 2002.**

En el año 1999, el grupo de Shibashaki describió el primer ejemplo de reacción de Mannich catalítica, asimétrica y directa empleando catalizadores heterobimetálicos capaces

²⁹ H. Ishitani, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153–7154.

³⁰ A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964–12965.

de actuar simultáneamente como ácido de Lewis y como base de Brønsted³¹. Aunque no se alcanzaron valores de enantioselectividad prácticos, este trabajo demostró que la reacción de Mannich catalítica también se podría llevar a cabo con cetonas no modificadas (Esquema 26).



Esquema 26: Primer ejemplo de reacción de Mannich directa y asimétrica. **Shibashaki, 1999.**

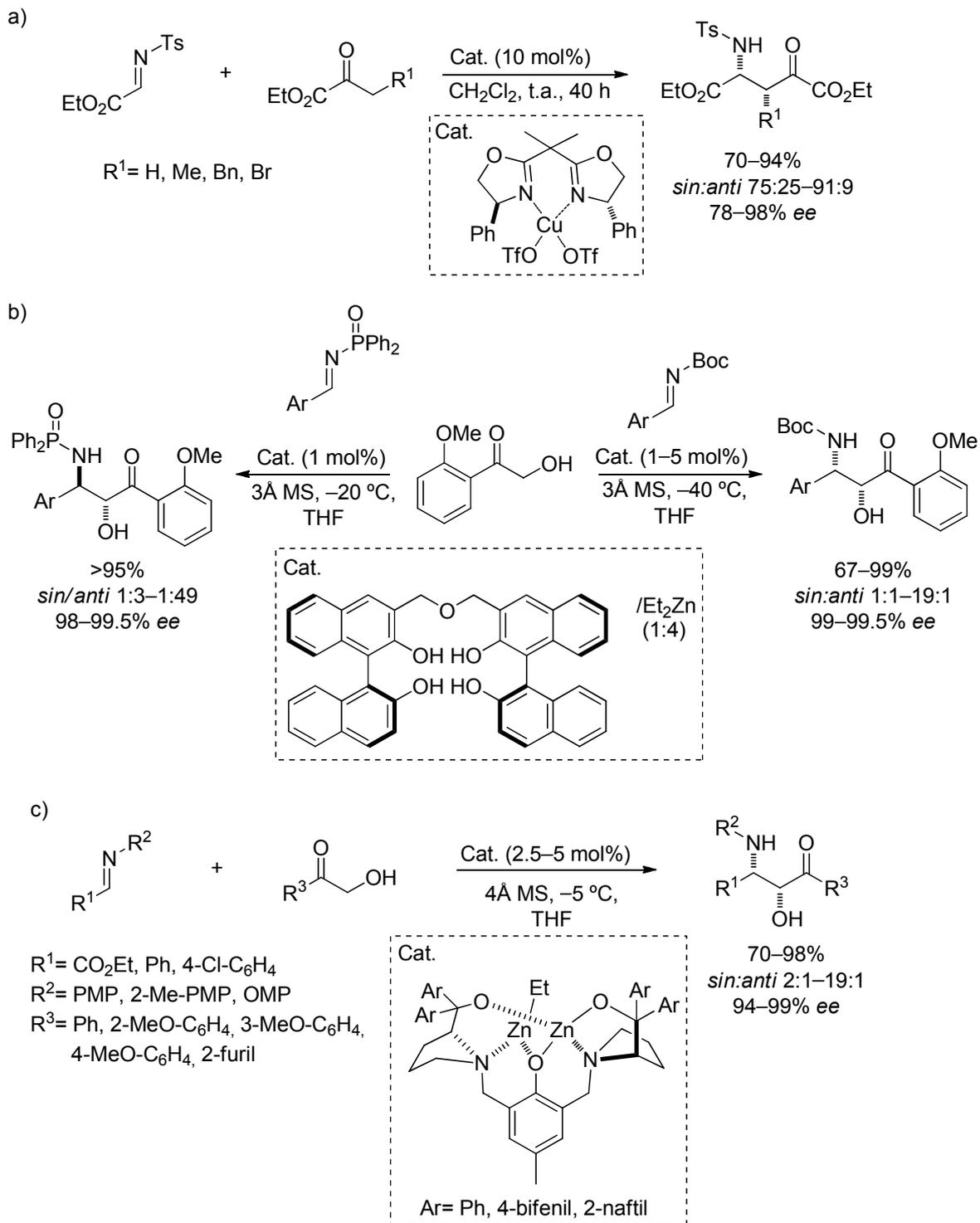
Tras este ejemplo aislado, el desarrollo de sistemas metálicos eficaces, en términos de enantiocontrol, no se produjo hasta el año 2001, con las aportaciones de Jørgensen en la reacción de Mannich entre *N*-tosil α -imino ésteres y compuestos carbonílicos activados catalizada por complejos de Cu(II)³², la de Shibashaki en la reacción entre hidroxiacetofenonas y *N*-fosfinoil iminas³³ catalizada por (*S,S*)-BINOL/Et₂Zn y, por último, la de Trost en la reacción entre α -hidroxicetonas e iminas *orto*-metoxi sustituidas catalizada por complejos dinucleares de Zn³⁴ (Esquema 27).

³¹ a) S. Yamasaki, T. Iida, M. Shibashaki, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 307–310; b) S. Yamasaki, T. Iida, M. Shibashaki, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *55*, 8857–8867.

³² K. Juhl, N. Gathergood, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2995–2997. Para extensiones de dicha metodología, ver: M. Marigo, A. Ljaersgaard, K. Juhl, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2359–2367.

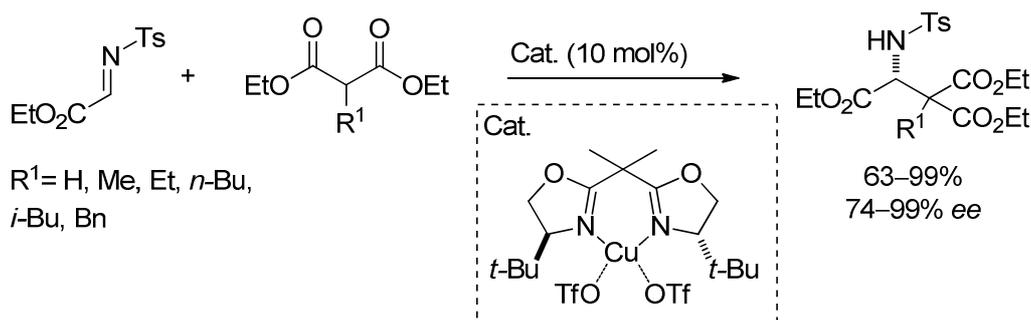
³³ a) S. Matsunaga, N. Kumagai, S. Harada, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4712–4713; b) S. Matsunaga, T. Yoshida, H. Morimoto, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8777–8785.

³⁴ B. M. Trost, L. R. Terrel, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 338–339.



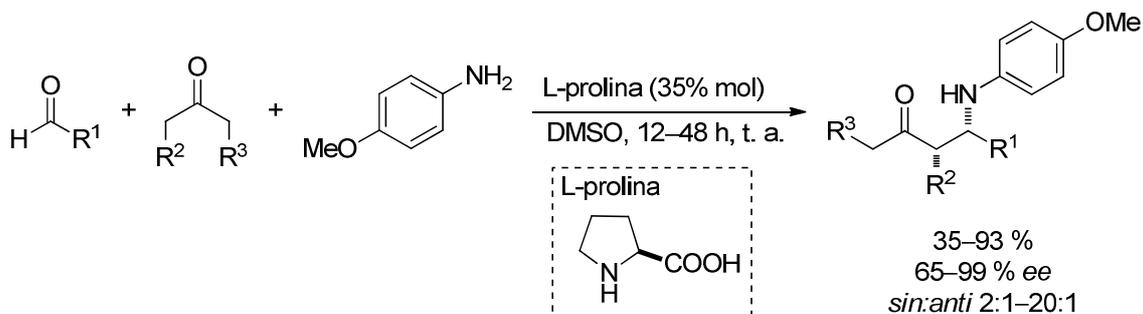
Esquema 27: Aportaciones de a) Jørgensen, b) Shibashaki y c) Trost en el desarrollo de sistemas metálicos para la reacción de Mannich asimétrica.

Hasta el año 2003 no se desarrolló el primer ejemplo de reacción de Mannich directa catalítica y asimétrica de malonatos. Jørgensen y colaboradores³⁵ describieron la reacción entre *N*-Tosil α -imino ésteres y malonatos catalizada por complejos de *tert*-Bu-bisoxazolina/Cu(OTf)₂ con excelentes rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 28). Los aductos de Mannich obtenidos son fácilmente transformados mediante descarboxilación en derivados del ácido aspártico β -alquil sustituido. La reacción también puede aplicarse a β -cetoésteres, para obtener β -oxo- α -aminoácidos.



Esquema 28: Reacción de Mannich directa y asimétrica catalizada por un complejo de bisoxazolina/Cu(II).

Coincidiendo prácticamente en el tiempo con el primer ejemplo descrito por Shibashaki³¹ para su versión análoga metálica, en el año 2000, List³⁶ describió la primera reacción de Mannich directa organocatalítica empleando la L-prolina (Esquema 29).



Esquema 29: Primera reacción de Mannich organocatalítica asimétrica y directa. List, 2000.

A raíz de este descubrimiento, la L-prolina y sus derivados se han convertido en el grupo de catalizadores más estudiado para la reacción de Mannich, dando lugar a diferentes versiones de la reacción. Empleando la L-prolina como catalizador, se han

³⁵ M. Marigo, A. Kjærsgaard, K. Juhl, N. Gathergood, K.A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 2359–2367.

³⁶ B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336–9337.

descrito decenas de versiones de la reacción tanto *anti*³⁷ como *sin* selectiva, empleando diferentes sustratos como dador (cetonas³⁸, cetonas cíclicas³⁹, aldehídos⁴⁰) y como aceptor (aldiminas⁴¹ y cetiminas⁴²), con las que se ha superado, en muchos casos, el grado de enantiocontrol aportado por los sistemas metálicos (Figura 3).

³⁷ Para el empleo de L-prolina y sus derivados en adiciones *anti* selectivas de cetonas y aldehídos, ver: a) A. Cordova, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7749–7752; b) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, K. Hibino, T. Sumiya, T. Urushima, M. Shoji, D. Hashizume, H. Koshimo, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1435–1439; c) J. W. Yang, M. T. Hechevarria-Fonseca, N. Vignola, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 108–110; d) G. Gudlet, J. B. Tuttle, D. W. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 32–33; e) H. Adolfsson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3340–3342; f) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212–4215; g) J. Franzen, M. Marigo, D. Fielenbach, T. C. Wabnitz, Z. Kjaersgaard, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18296–18304; h) S. Mayer, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193–4195; i) H. Zhang, M. Mifsud, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9630–9631; j) 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; k) P. H. Y. Cheong, H. Zhang, R. Thayumanavan, F. Tanaka, K. N. Houk, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 811–814; l) B. T. Hahn, R. Fröhlich, K. Harms, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9985–9988.

³⁸ Para ejemplos representativos del empleo de la L-prolina y sus derivados en adición *sin* selectiva de cetonas, ver: a) W. Notz, K. Sakthivel, T. Bui, G. Zhong, C. F. Barbas III, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 199–201; b) B. List, P. Pojarliev, W. T. Biller, H. J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827–833; c) A. Cordova, W. Notz, G. Zhong, J. M. Betancort, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1842–1843; d) N. S. Chowdari, D. B. Ramachary, C. F. Barbas III, *Synlett.* **2003**, *12*, 1906–1909; e) A. J. A. Cobb, D. M. Shaw, S. V. Ley, *Synlett.* **2004**, *3*, 558–560; f) B. Westermann, C. Neuhaus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4077–4079; g) N. S. Chowdari, M. Ahmad, K. Albertshofer, F. Tanaka, C. F. Barbas III, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2839–2842.

³⁹ Para ejemplos representativos del empleo de la L-prolina y sus derivados en adición *sin* selectiva de cetonas cíclicas, ver: a) H. Wang, J. Wang, H. Li, *Tetrahedron Letters*, **2004**, *45*, 7243–746; b) D. Enders, C. Grondal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1210–1212; c) H. Yang, R. G. Carter, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2246–2249.

⁴⁰ Para ejemplos representativos del empleo de la L-prolina y sus derivados en adición *sin* selectiva de aldehídos, ver: a) A. Cordova, S. Watanabe, F. Tanaka, W. Notz, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1866–1867; b) Y. Hayashi, W. Tsuboi, I. Ashimine, T. Urushima, N. Shoji, K. Sakai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3677–3680; c) W. Notz, F. Tanaka, S. Watanabe, N. S. Chowdari, J. M. Turner, R. Thayumanawan, C. F. Barbas III, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9624–9634; d) A. Cordova, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1987–1997; e) Y. Chi, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6804–6805; f) I. Ibrahim, G. -L. Zhao, A. Cordova, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 683–688; g) J.-W. Yang, M. Stadler, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 609–611; h) L. Deiana, G.-L. Zhao, P. Dzedzic, R. Rios, J. Vesely, J. Ekstr, A. Cordova, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 234–237.

⁴¹ Para un ejemplo de reacción de aldiminas provenientes del formaldehído, ver: Y. Chi, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6804–6805.

⁴² W. Zhuang, S. Saaby, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *43*, 4476–4478.

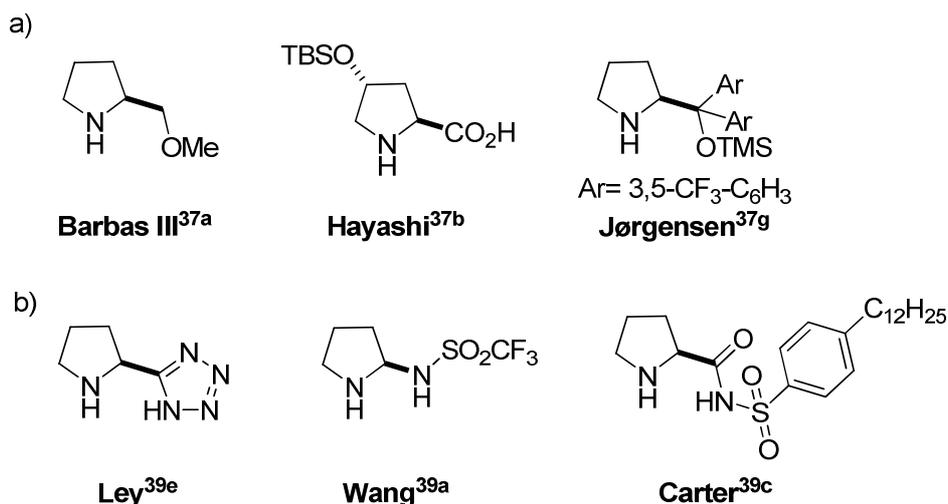


Figura 3: Derivados de la L-prolina empleados para la reacción a) Mannich *anti* selectiva; b) Mannich *sin* selectiva.

No obstante, el uso de aminas primarias o secundarias quirales como promotores de la catálisis vía enamina únicamente admite el empleo de carbonilos enolizables de cetonas y aldehídos como nucleófilos. Para solventar esta limitación han surgido numerosas aproximaciones organocatalíticas para la reacción de Mannich directa y organocatalítica que emplean la catálisis no covalente; catálisis en transferencia de fase, ácidos de Brønsted y bases de Brønsted, entre otras (Figura 4)⁴³.

⁴³ Ejemplos pioneros representativos de la reacción de Mannich directa organocatalítica: Transferencia de fase: a) T. Ooi, M. Kameda, J. Fujii, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2397–2399; b) T. Ooi, M. Kameda, J. Fujii, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2397–2399. Ácidos de Brønsted: c) M. Terada, *Chem. Commun.* 2008, 4097–4112. Bases de Brønsted: d) T. B. Poulsen, C. Alemparte, S. Saaby, M. Bella, K. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2896–2899. Bases de Brønsted bifuncionales: e) S. Lou, B. M. Taoka, A. Ting, S. E. Schauss, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11256–11257; d) T. B. Poulsen, C. Alemparte, S. Saaby, M. Bella, K. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2896–2899.

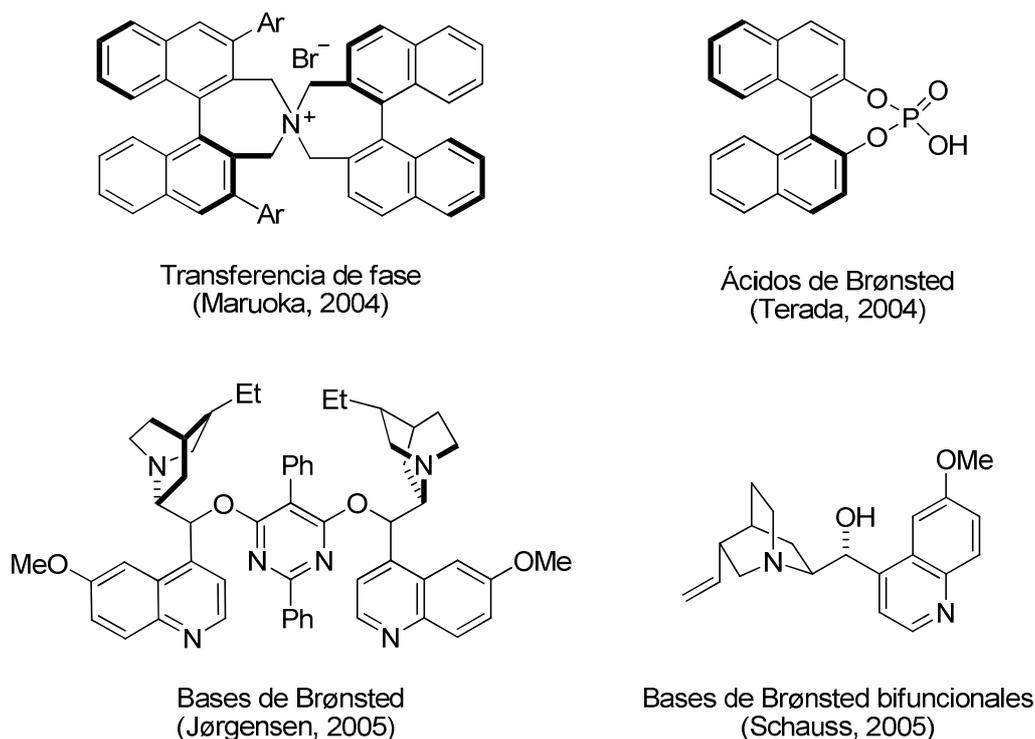
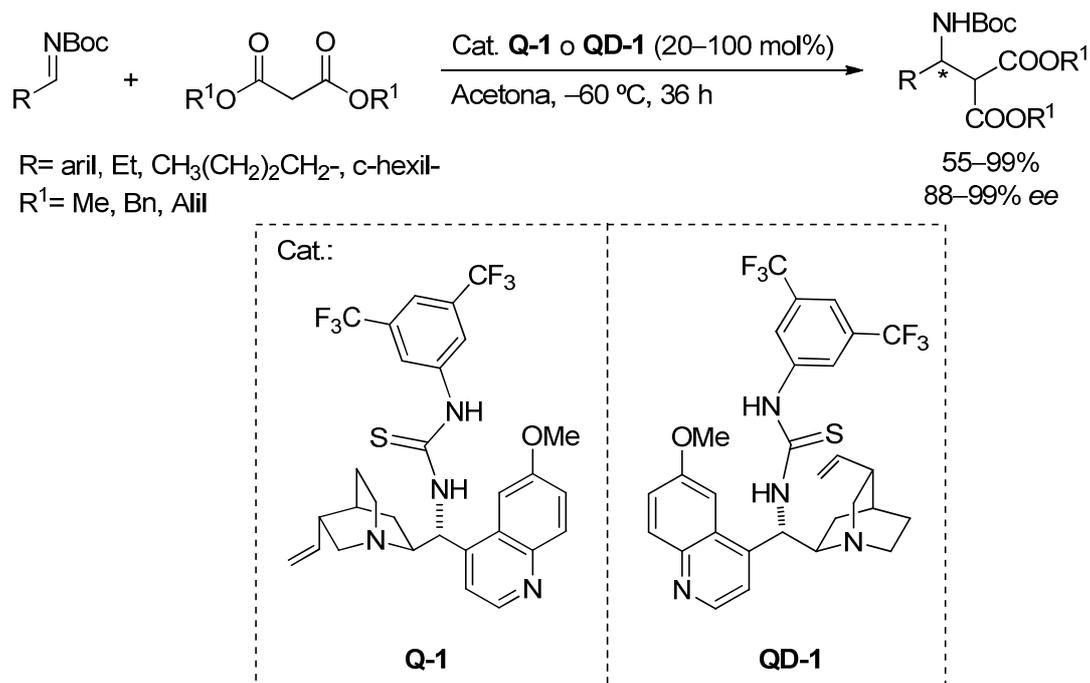


Figura 4: Organocatalizadores empleados en las diferentes estrategias pioneras para la reacción de Mannich directa y organocatalítica.

El desarrollo de estas metodologías ha ofrecido una alternativa organocatalítica para la reacción de Mannich empleando diferentes nucleófilos carbonílicos tales como malonatos, 1,3-dicetonas y β -cetoésteres. El requisito común en todas ellas es la necesidad de emplear pronucleófilos portadores de "metilenos activos" y generalmente de iminas reactivas portadoras de grupos atractores de electrones en el nitrógeno imínico o en el carbono imínico.

En el año 2006, el grupo de Deng describió la adición enantioselectiva de malonatos a *N*-Boc iminas promovida por tioureas derivadas de la quinina y la quinidina (Esquema 30)⁴⁴. Esta transformación incluye, por primera vez, la reacción con *N*-Boc alquil iminas, aunque para que ésta resulte efectiva es necesario utilizar cantidad estequiométrica del catalizador.

⁴⁴ J. Song, Y. Wang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6048–6049.



Esquema 30: Reacción enantioselectiva entre malonatos y *N*-Boc iminas.

Asimismo, diseños realizados de forma paralela e independientemente por Schauss⁴⁵ y Dixon⁴⁶, basados en este tipo de tioureas, han permitido llevar a cabo la adición de otros malonatos y β -cetoésteres sobre *N*-acil iminas aromáticas con resultados igualmente satisfactorios.

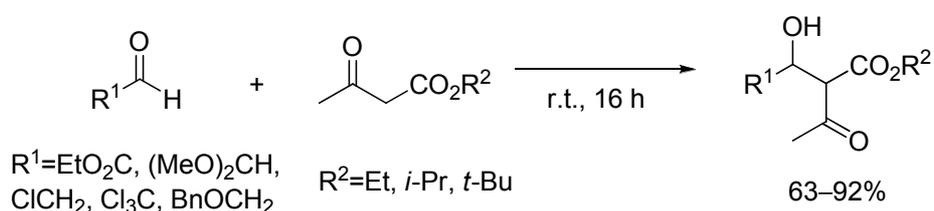
2.2.2. Planteamiento y objetivos

Tal y como queda reflejado en el apartado anterior, es indudable que, a pesar de las dificultades que conlleva la adición estereoselectiva de compuestos enolizables al enlace C=N, en los últimos años se han realizado importantes logros en la puesta a punto de procesos eficientes. En general, los más efectivos, se han centrado en el diseño de catalizadores quirales que permiten la generación *in situ* de los enolatos correspondientes y la formación de estados de transición que priorizan el ataque del pronucleófilo a una de las caras enantiotópicas del azometino.

⁴⁵ C. M. Bode, A. Ting, S. E. Schauss, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11499–11505.

⁴⁶ A. L. Tilman, J. Ye, D. J. Dixon, *Chem. Commun.* **2006**, 1191–1193.

Uno de los objetivos de la química orgánica consiste en la obtención de intermedios sintéticos valiosos a través de procesos que sean cada vez más simples y en los que impera lo que se conoce como economía de átomo⁴⁷ y economía redox⁴⁸. Es por ello que existe un gran interés por el desarrollo de procesos de formación de enlaces C-C en los que pueda minimizarse el número de reactivos y de residuos. Por este motivo, se planteó como uno de los objetivos de esta Tesis Doctoral, la formación directa de enlaces carbono-carbono por reacción entre grupos azometino y compuestos carbonílicos en ausencia de promotores, proceso para el que no se conoce ninguna versión racémica o estereoselectiva. El único ejemplo relacionado se ha descrito para la reacción aldólica análoga entre aldehídos activados y compuestos 1,3-dicarbonílicos en ausencia de disolvente (Esquema 31)⁴⁹.



Esquema 31: Adición aldólica de aldehídos activados y compuestos 1,3-dicarbonílicos.

Una aproximación análoga para la reacción de Mannich presenta mayores dificultades debido, principalmente, a la menor electrofilia del grupo azometino comparada con la del grupo carbonilo en aldehídos. Sería necesario por tanto encontrar la combinación de electrófilo y nucleófilo adecuada que promoviera la formación del enlace C-C en ausencia de base.

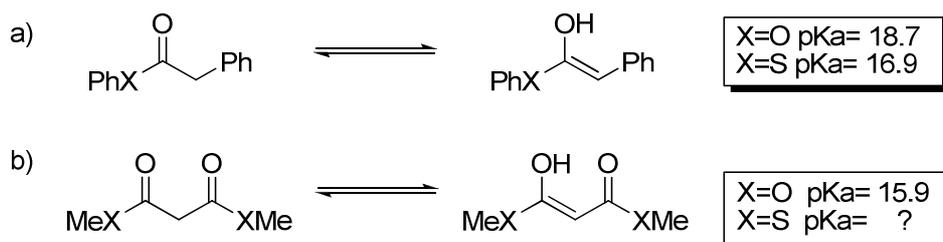
La generación de enolatos de éster requiere normalmente el empleo de bases fuertes debido al elevado pKa que presentan los metilenos en posición α al grupo carbonilo. Tradicionalmente, y para evitar condiciones de reacción drásticas, se han empleado malonatos como equivalentes sintéticos de los acetatos. Los malonatos pueden desprotonarse con bases orgánicas más débiles y, una vez efectuada la reacción de Mannich, los productos obtenidos pueden descarboxilarse fácilmente.

⁴⁷ Economía de átomo: a) B. M. Trost, *Science*, **1991**, *254*, 1471–1477; b) B. M. Trost, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 259–281.

⁴⁸ Economía redox: a) J. M. Richter, Y. Ishihara, T. Masuda, B. W. Whitefield, T. Llamas, A. Pohjakallio, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17938–17954; b) N. Z. Burns, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2854–2867.

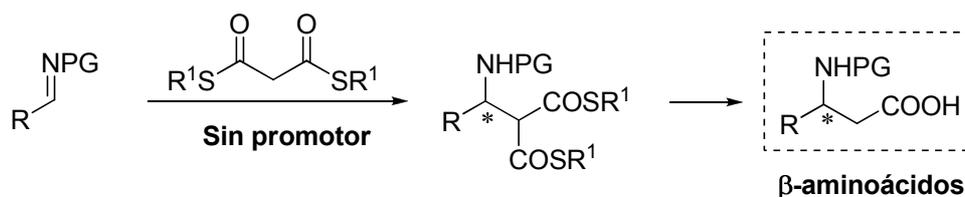
⁴⁹ a) K. Rohr, R. Mahrwald, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2877–2880; b) K. Rohr, R. Mahrwald, *Bioor. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 3949–3951.

De la comparación de los pKas del fenil acetato de fenilo y del fenil acetato de tiofenilo (Esquema 32, a), se deduce que la proporción de la forma enólica en disolución para los tioacetatos es mayor que para los acetatos análogos. Esta mayor acidez suele atribuirse al menor solapamiento de los orbitales C(2p) y S(3p) en tioacetatos. Una disminución similar en el pKa de tioésteres del ácido malónico elevaría la concentración de la forma enólica lo suficiente como para que su adición sobre azometinos activados pudiera transcurrir de forma espontánea (Esquema 32, b).



Esquema 32: Comparación de los pKa-s de ésteres y malonatos.

Como objetivo inicial del trabajo se propuso establecer las condiciones de reacción que permitieran llevar a cabo la reacción de Mannich entre grupos azometino y tioésteres del ácido malónico en ausencia de base y catalizador. Una vez encontradas dichas condiciones, se procedería al desarrollo de su versión estereoselectiva para acceder a la síntesis de β -aminoácidos enantiopuros y ayudar a complementar, de esta forma, los métodos descritos en la introducción (Esquema 33).

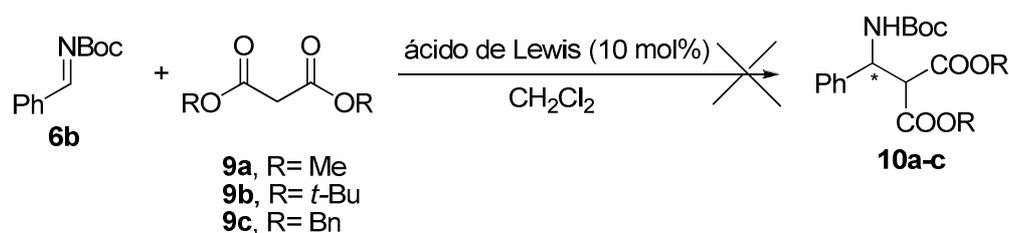


Esquema 33: Esquema general de los objetivos de este apartado.

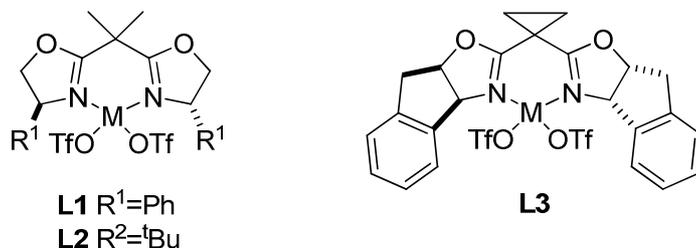
2.2.3. Resultados y discusión

2.2.3.1. Búsqueda y optimización de las condiciones de reacción

Los primeros indicios acerca de la reactividad de malonatos como pronucleófilos en reacciones de Mannich, se obtuvieron en nuestro laboratorio al estudiar la reacción entre la fenil *N*-Boc imina (**6b**) y varios malonatos de alquilo empleando ácidos de Lewis quirales⁵⁰. En concreto, se examinó la reacción entre la imina **6b** y los malonatos de dimetilo (**9a**), *di**tert*-butilo (**9b**) y dibencilo (**9c**) en presencia de ácidos de Lewis quirales preparados a partir de sales de triflato y ligandos quirales de simetría C₂, que ya habían demostrado su eficacia en reacciones de adición nucleófila. Sin embargo, todos los ensayos realizados en diclorometano a diferentes temperaturas, empleando las combinaciones posibles entre sales de Zn²⁺, Mg²⁺ y Cu²⁺ y los ligandos **L1-L3** no condujeron a la formación de los productos deseados (Esquema 34).



ácidos de Lewis (M= Zn²⁺, Mg²⁺, Cu²⁺)



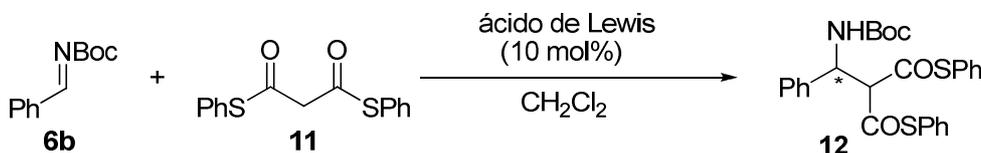
Esquema 34: Reacción de Mannich de malonatos empleando ácidos de Lewis quirales.

Sorprendentemente, al sustituir los malonatos **9a-c** por el malonato de tiofenilo **11**, se produjo la transformación completa al producto deseado, incluso a bajas temperaturas, al utilizar sales de Zn²⁺, Mg²⁺ y Cu²⁺, si bien las adiciones transcurrieron en ausencia de enantioselectividad (Tabla 2). Los intentos de mejorar estos resultados iniciales empleando

⁵⁰ El estudio de la reacción de Mannich catalizada por ácidos de Lewis quirales formó parte de la Tesis Doctoral de Idoia Múgica Mendiola (2009): *Reacción de aza-Henry catalítica y asimétrica en condiciones de transferencia de fase*. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea.

otros ligandos y disolventes con distinta capacidad coordinante (CH₃CN, EtOH), se desarrollaron igualmente en ausencia de enantiocontrol.

Tabla 2: Reacción de Mannich entre la fenil *N*-Boc imina (**6b**) y el malonato de tiofenilo (**11**)^a.



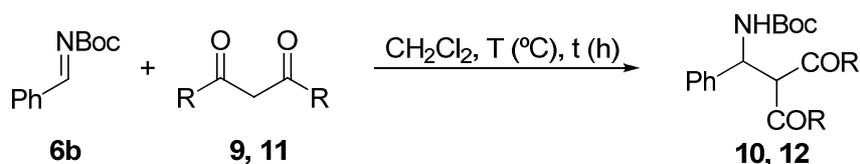
Entrada	Cat.	T (°C)	t (h)	Conv. (%) ^b	ee (%) ^c
1	L1 -Zn(OTf) ₂	-78	36	>95	0
2	L1 -Mg(OTf) ₂	-78	72	>95	20
3	L2 -Cu(OTf) ₂	0	24	>95	0
4	L3 -Mg(OTf) ₂	-40	24	50	0
5	L3 -Mg(OTf) ₂	-78	24	0	-

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 1.0 mmol de imina **6b**, empleando 1.5 equiv. de malonato de tiofenilo (**11**) bajo atmósfera de nitrógeno en CH₂Cl₂ seco (1.5 mL). ^b Determinada por ¹H RMN. ^c Determinado por HPLC.

En el momento en el que se efectuó el mencionado estudio no se examinó la causa de la dispar reactividad de los malonatos **9a-c** y malonato de tiofenilo (**11**) con la *N*-Boc imina **6b**. Fue *a posteriori*, al plantear la hipótesis de trabajo para la reacción de Mannich, en ausencia de promotores, cuando valoramos la posibilidad de que las diferencias observadas fueran la confirmación de la habilidad de los tioésteres del ácido malónico para actuar como pronucleófilos a través de su forma enólica.

Por ello, se procedió en primer lugar a evaluar el comportamiento de varios malonatos en presencia de la fenil *N*-Boc imina (**6b**) en diclorometano y en ausencia de base. Se ensayaron los malonatos comerciales **9a**, **9b**, **9d** y el malonato de tiofenilo (**11**) (Tabla 3). Los resultados obtenidos en dichos ensayos confirmaron la mayor reactividad del malonato **11** ya que se produjo transformación completa al producto deseado incluso a temperaturas bajas.

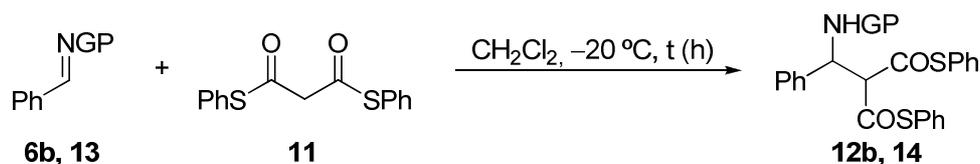
Tabla 3: Reacción de Mannich entre la fenil *N*-Boc imina (**6b**) con los malonatos **9**, **11**^a.



Entr.	R	Malonato	T (°C)	t (h)	Producto	Conv. (%) ^b
1	OMe	9a	t. a.	24	10a	0
2	<i>Ot</i> -Bu	9b	t. a.	24	10b	0
3	OPh	9d	t. a.	24	10d	0
4	SPh	11	t. a.	1	12a	>95
5	SPh	11	0	6	12a	>95
6	SPh	11	-30	24	12a	50

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol de **6b** empleando 1.2 equiv. de malonato en CH₂Cl₂ seco (2 mL). ^b Determinado por ¹H RMN.

La elección de las *N*-carbamoil iminas como azometinos en reacciones de adición nucleófila presenta dos ventajas fundamentales: 1) el grupo carbonilo en el carbamato puede actuar como dador de electrones aumentando así la reactividad del enlace C=N, y 2) la escisión del grupo carbamoilo suele transcurrir en condiciones de reacción suaves. No obstante, y para comprobar si cualquier otra combinación azometino/malonato de tiofenilo podría resultar igualmente efectiva, se llevó a cabo un estudio para determinar la influencia del grupo protector/activante del nitrógeno de la imina. En este caso, para poder detectar posibles variaciones en la reactividad de las iminas, las reacciones se efectuaron a baja temperatura (Tabla 4).

Tabla 4: Influencia del grupo protector/activante de la imina^a.

Entrada	GP	Imina	t (h)	Producto	Conversión (%) ^b
1	Boc	6b	3	12b	>95
2	Cbz	13a	3	14a	60
3	Ts	13b	48	14b	20
4	4-Ns	13c	24	14c	55
5	<i>t</i> -BuSO	13d	48	14d	0
6	Ph	13e	48	14e	0 ^c
7	Bn	13f	48	14f	0 ^c

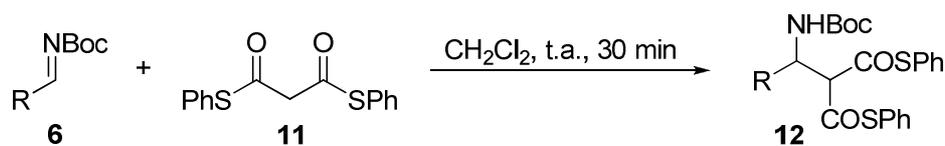
^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol de imina, empleando 1.2 equiv. de malonato en CH₂Cl₂ seco (2 mL). ^b Determinado por ¹H RMN. ^c No se observó reacción a temperatura ambiente tras 24 h.

Los resultados obtenidos mostraron que las reacciones más eficientes se producían al emplear *N*-carbamoil iminas. El grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc) y el benciloxicarbonilo (Cbz) proporcionaron el producto deseado con conversiones del 95% y 60% respectivamente, transcurridas 3 horas de reacción a -20 °C (entradas 1 y 2). Las *N*-sulfonil iminas resultaron menos reactivas (entradas 3 y 4), especialmente la tosil para la que únicamente se observó reacción transcurridas 48 horas. La *N*-sulfinil imina, la *N*-bencilidenefenilamina y la *N*-bencilidenefenilmetanamina (**13d**, **13e** y **13f**, respectivamente), fueron inertes en las condiciones de reacción mostradas, incluso a temperatura ambiente en el caso de las dos últimas (entradas 6 y 7).

La eficacia de la reacción parece residir exclusivamente en la combinación adecuada imina/malonato ya que no se observó ningún cambio en la reactividad de las iminas al sustituir el diclorometano por otros disolventes como el THF, DMF y tolueno.

Tras la exploración realizada, se investigó el alcance de la reacción comprobándose que ésta era igualmente efectiva independientemente del carácter neutro, rico o pobre en electrones del anillo aromático de la imina (Tabla 5). La reacción, que transcurrió en 30 minutos a temperatura ambiente, para todos los casos ensayados, proporcionó los aductos de Mannich correspondientes con muy buenos rendimientos.

Tabla 5: Generalidad de la reacción^a.



Entrada	Imina	R	Producto	Rendimiento (%) ^b
1	6b	Ph	12b	80
2	6c	2-Me-Ph	12c	83
3	6d	4-OMe-Ph	12d	71
4	6e	4-Cl-Ph	12e	68
5	6f	2-Naftilo	12f	78
6	6g	2-Furilo	12g	81

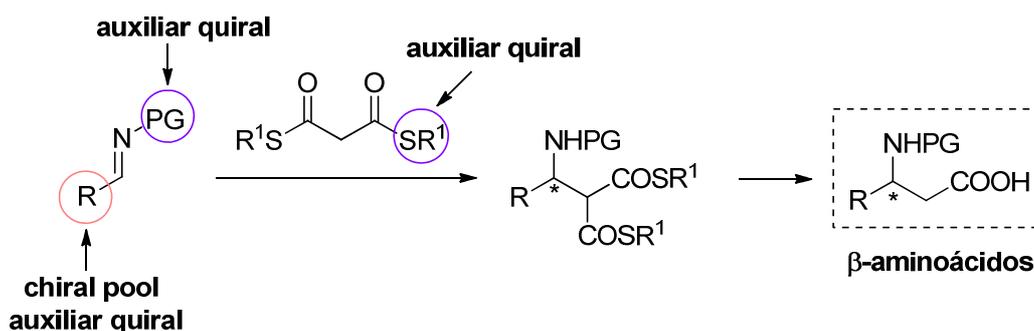
^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol de imina **6**, empleando 1.2 equiv. de malonato **11** en CH_2Cl_2 seco (2 mL). ^b Obtenido tras purificación por recristalización.

La transformación descrita permite efectuar la reacción de Mannich directa en ausencia de promotores, al actuar el malonato de tiofenilo (**11**) como equivalente sintético del anión acetato, y podría ser de gran utilidad en reacciones sobre moléculas complejas especialmente sensibles al tratamiento con base. Una vez establecidas las condiciones de reacción, se procedió al desarrollo de la versión estereoselectiva para acceder a la síntesis de β -aminoácidos enantiopuros.

2.2.3.2. Versión diastereoselectiva de la reacción de Mannich

Al producirse la reacción en ausencia de base o catalizador, la síntesis de β -aminoácidos enantiopuros estaría restringida al empleo de iminas o malonatos quirales enantioméricamente puros, bien empleando auxiliares quirales o haciendo uso de una fuente quiral o *chiral pool* (Esquema 35)⁵¹.

⁵¹ Se descartó el empleo de disolventes quirales.



Esquema 35: Posibles estrategias asimétricas

El empleo de pronucleófilos quirales en la reacción de Mannich asimétrica ha sido ampliamente explorado y ha proporcionado resultados satisfactorios empleando enolatos de imidas⁵², amidas⁵³, cetonas⁵⁴ o de ésteres quirales⁵⁵, generados por tratamiento con base.

Una de estas metodologías ha sido descrita por nuestro grupo de investigación utilizando como compuesto carbonílico enolizable la metil cetona sintetizada a partir de acetileno y alcanfor (Esquema 36a). Así, la reacción del enolato de litio de la metilcetona con α-amido sulfonas aquirales conduce a las β-aminocetonas correspondientes con buenos rendimientos y relaciones diastereoméricas superiores a 96:4. El método permite obtener por escisión oxidativa con CAN los correspondientes β-aminoácidos y recuperar el alcanfor empleado como fuente de quiralidad (Esquema 36)^{54a}.

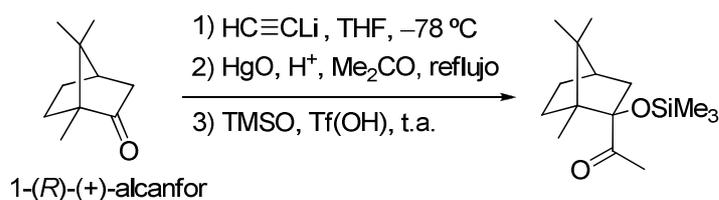
⁵² Oxazolidinonas como auxiliares quirales para formar enolatos de imida: a) I. Abrahams, M. Motevalli, A. J. Robinson, P. B. Wyatt, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 12755–12772; b) P. Bravo, S. Fustero, M. Guidetti, A. Volonterio, M. Zanda, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8731–8735; c) Z. Ma, Y. Zhao, N. Jiang, X. Jin, J. Wang, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 3209–3212; d) E. M. Fersti, H. Venkatesan, N. B. Ambhaikar, J. P. Snyder, D. C. Liotta, *Synthesis*, **2002**, *14*, 2075–2083; e) X.-R. Li, C.-F. Lu, Z.-X. Chen, Y. Lin, G.-C. Yang, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, *23*, 1380–1384.

⁵³ Pseudofedrinas como auxiliares quirales para formar enolatos de amida: a) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9030–9032; b) J. L. Vicario, L. Carrillo, D. Badía, *Anales de la Real Sociedad Española de Química*, **2005**, *2*, 22–30; c) A. Iza, J. L. Vicario, L. Carrillo, D. Badía, *Synthesis*, **2006**, *23*, 4065–4074.

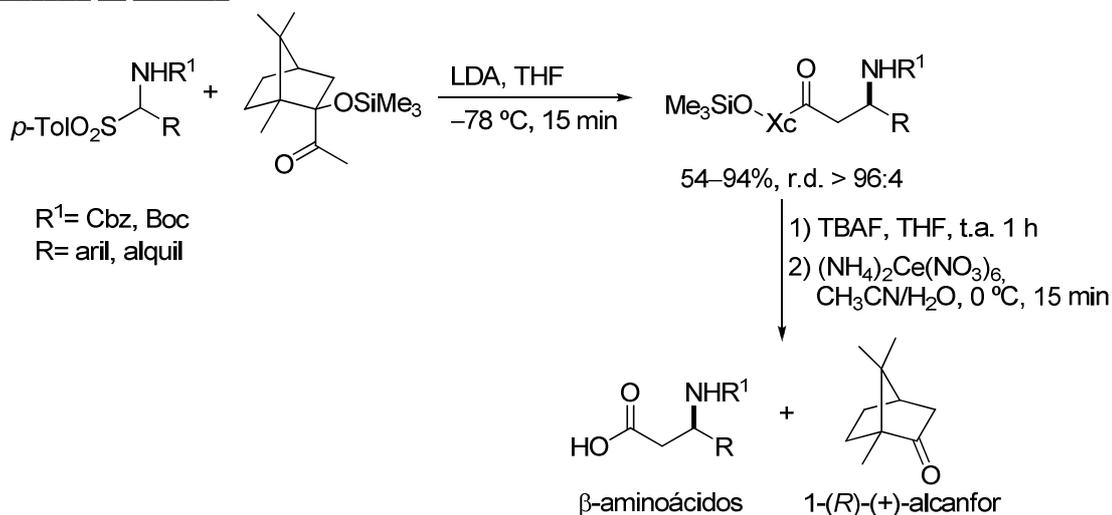
⁵⁴ Alcanfor como auxiliar quiral para formar enolatos de cetona: ver ref. 16b y c.

⁵⁵ S. Saito, K. Hatanaka, H. Yamamoto, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 875–887.

a) Síntesis del enolato de litio de la metilcetona:



b) Reacción de Mannich



Esquema 36: Reacción de Mannich asimétrica utilizando enolatos quirales.

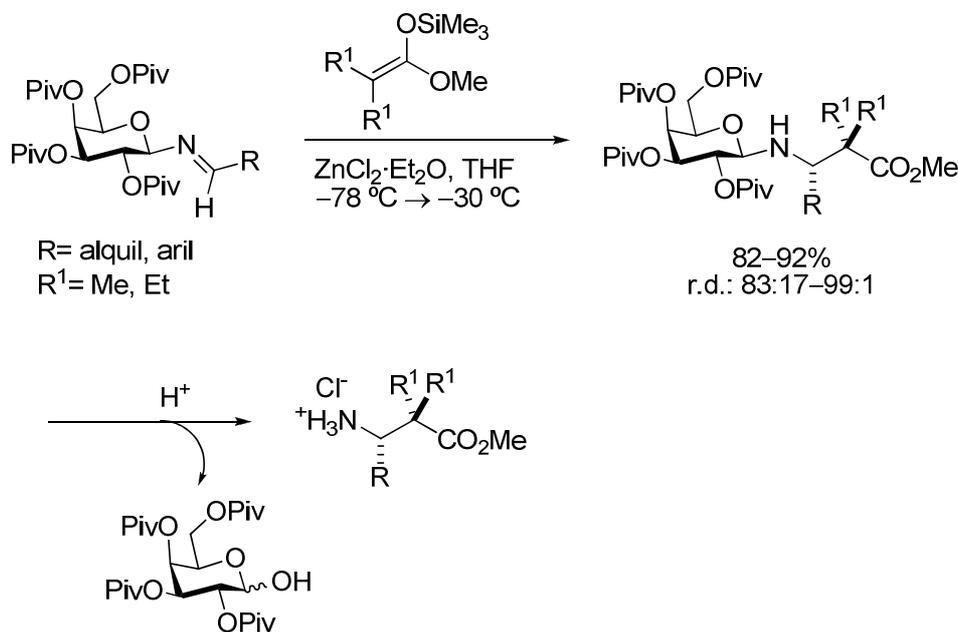
Frente a dicha estrategia, más clásica, nos pareció interesante instalar la fuente de quiralidad en el componente electrófilo de la reacción. La protección/activación de las iminas con grupos enantioméricamente puros es una opción muy atractiva ya que, por un lado la protección del grupo azometino es un requisito imprescindible y, por otro, constituye una aproximación menos empleada.

De los escasos ejemplos descritos empleando la estrategia comentada, cabe destacar el primer procedimiento efectivo descrito por el grupo de Kunz en 1989^{56,57}. La reacción de azometinos quirales (generados por condensación entre la 2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil-D-galactopiranosilamina y aldehídos aromáticos o alifáticos) con trimetilsililenol ésteres, promovida por ácidos de Lewis, proporcionó los correspondientes aductos de Mannich con buenos rendimientos y relaciones diastereoméricas de 99:1 para la mayoría de los casos

⁵⁶ a) Ref. 28; b) H. Kunz, D. Schanzenbach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1068–1069; c) H. Kunz, A. Burgard, D. Schanzenbach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 386–387.

⁵⁷ Para el empleo puntual de cloruros de *N*-aciliminio quirales en reacciones de Mannich, ver: a) R. Müller, H. Goesmann, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 184–187; b) R. Müller, H. Röttele, H. Henke, H. Waldmann, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2032–2043.

ensayados. El auxiliar quiral se escindió de los aductos obtenidos por tratamiento con ácido y pudo ser reciclado tras un tratamiento adicional (Esquema 37).



Esquema 37: Reacción de Mannich diastereoselectiva.

Por otro lado, la protección del nitrógeno del azometino con sufinilamidas quirales ha proporcionado resultados satisfactorios para un importante número de transformaciones químicas⁵⁸. El grupo de Davis, pionero en el desarrollo de *p*-toluen *N*-sulfinil iminas quirales⁵⁹, las empleó por primera vez en la reacción de Mannich entre el acetato de metilo y la (*S*)-(+)-benciliden-*p*-toluensulfinimina en presencia de base⁶⁰. El grupo de Ellman describió, posteriormente, la síntesis de *terc*-butil *N*-sulfinil iminas quirales⁶¹ y, desde entonces, han aparecido diferentes trabajos que han demostrado su efectividad como auxiliares quirales en reacciones de Mannich asimétricas (Esquema 38)⁶².

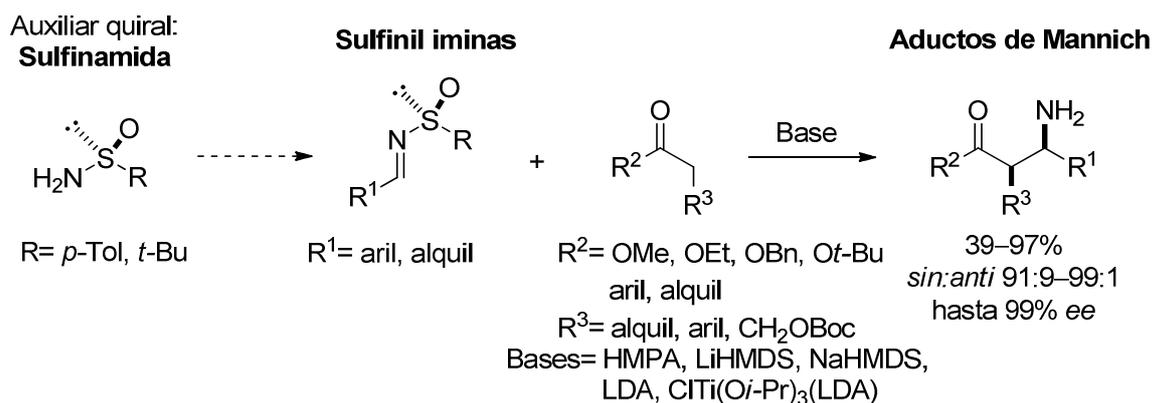
⁵⁸ Para revisiones del empleo de sulfinil iminas quirales, ver: a) F. A. Davis, P. Zhou, B.-C. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 13–18; b) F. A. Davis, P. Zhou, B.-C. Chen, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 8003–8030; c) C. H. Senanayake, D. Krihsnamurthy, Z.-H. Luy, I. Gallou, *Aldrich. Chim. Acta*, **2005**, *38*, 93–104; d) D. Morton, R. A. Stockman, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 8869–8905.

⁵⁹ Para trabajos pioneros en la obtención de *p*-toluensulfiniminas quirales enantiopuras, ver: a) F. A. Davis, T. R. Reddy, R. E. Reddy, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6387–6389; b) F. A. Davis, R. E. Reddy, J. M. Szewcyk, G. V. Reddy, P. S. Portonovo, H. Zhang, D. Fanelli, R. T. Reddy, P. Zhou, P. J. Carrol, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2555–2563.

⁶⁰ F. A. Davis, R. E. Reddy, J. M. Szewcyk, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7037–7039.

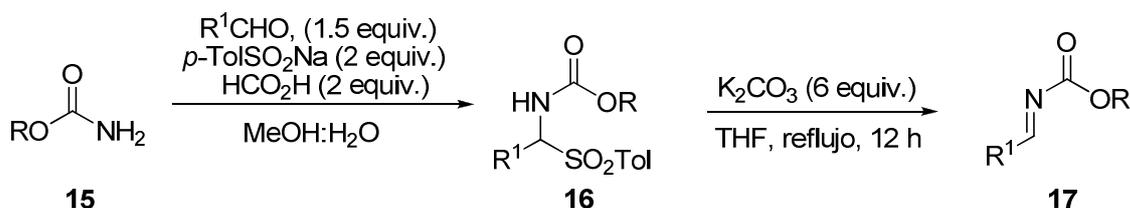
⁶¹ T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 12–13.

⁶² Para ejemplos representativos del uso de sulfiniminas quirales en la reacción de Mannich, ver: a) ref. 6a; b) T. Fujisawa, Y. Kooriyama, M. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3881–3884; c) T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 12–13; d) M. F. Jacobsen, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7112–7114; e) F. A. Davis, B. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8398–8407; f) Y. Wang, Q.-H. He, H.-W. Wang, X. Zhou, Z.-Y. Huang, Y. Qin, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1588–1591.



Esquema 38: Reacciones de Mannich diastereoselectivas empleando *N*-sulfinil iminas quirales

Sin embargo, en nuestro caso, la transformación más efectiva se había obtenido al emplear el grupo carbamoilo como grupo protector del nitrógeno de la imina (Tabla 3), por lo que procedimos a la búsqueda de condiciones que permitieran acceder a la síntesis de *N*-carbamoil iminas quirales enantioméricamente puras. Las *N*-carbamoil iminas se generan, habitualmente, al tratar con base *N*-carbamoil α -amino sulfonas⁶³, obtenidas por reacción entre el carbamato y el aldehído correspondiente en medio ácido (Esquema 39)⁶⁴.



Esquema 39: Preparación de *N*-carbamoil iminas.

Para efectuar la síntesis de los carbamatos quirales **15**, se eligieron alcoholes quirales, secundarios y terciarios, comerciales y baratos (Figura 5).

⁶³ Para revisiones sobre α -amido sulfonas, ver: a) ref. 16a; b) B. Yin, Y. Zhang, L.-W. Xu, *Synthesis*, **2010**, 21, 3583–3595.

⁶⁴ a) T. Mecozzi, M. Petrini, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8970–8972; b) F. Chemla, V. Hebe, J. F. Normant, *Synthesis*, **2000**, 1, 75–66; c) A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 12964–12965; d) C. Rampalacos, W. D. Wulff, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1785–1790.

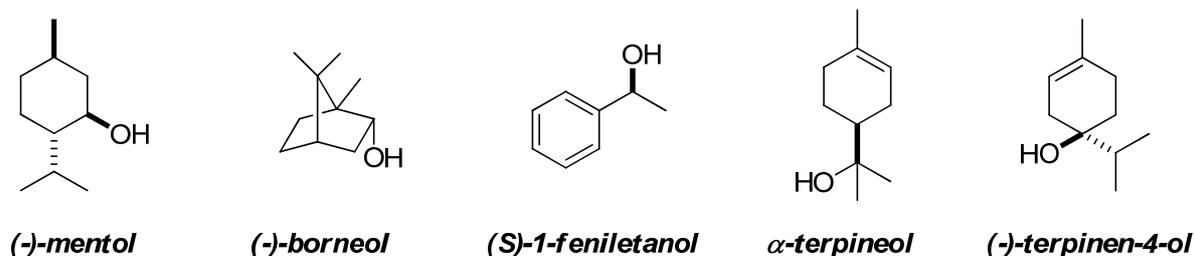
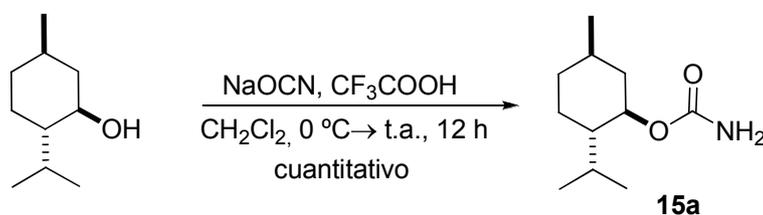


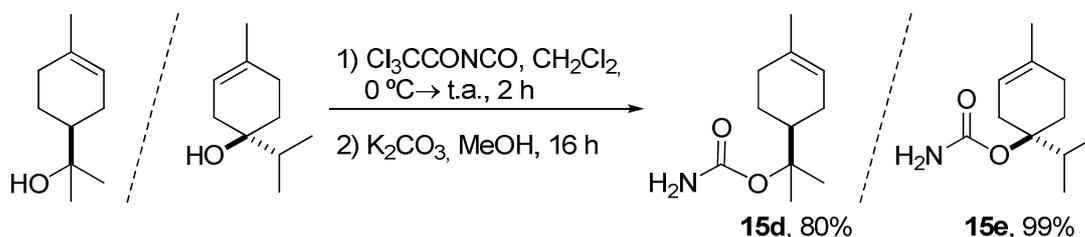
Figura 5: Alcoholes quirales comerciales.

La reacción del (-)-mentol con cianato sódico y ácido trifluoroacético en diclorometano condujo de forma cuantitativa el correspondiente carbamato **15a** tras 12 horas de reacción (Esquema 40)⁶⁵. El mismo resultado se obtuvo al utilizar el (-)-borneol y el (S)-1-feniletanol para producir **15b** y **15c**, respectivamente, también de manera cuantitativa.



Esquema 40: Síntesis del carbamato **15a** a partir del (-)-mentol.

Sin embargo, el procedimiento empleando alcoholes terciarios, produjo los correspondientes carbamatos con muy bajos rendimientos. Este inconveniente pudo solventarse tratando el alcohol terciario con isocianato de tricloroacetilo e hidrolizando la correspondiente imida en medio básico (Esquema 41)⁶⁶.

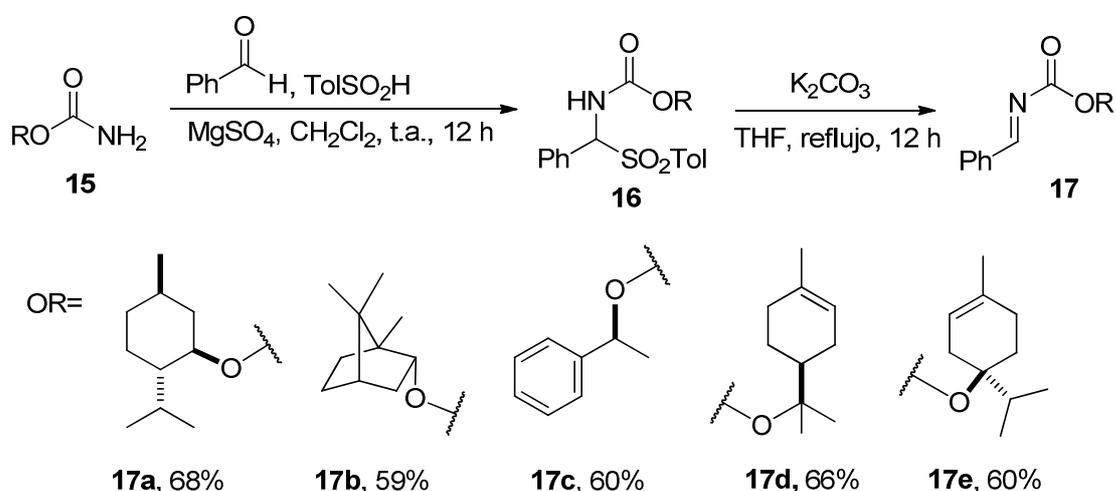


Esquema 41: Síntesis de carbamatos **15d** y **15e**.

⁶⁵ B. Loev, M. F. Kormendy, M. M. Goodman, *Org. Synth*, **1973**, *Coll. Vol. 5*, 162.

⁶⁶ J. J. Rohde, M. A. Pliushchev, B. K. Sorensen, D. Wodka, Q. Shuai, J. Wang, S. Fung, K. M. Monzon, W. J. Chiou, L. Pan, X. Deng, L. E. Chovan, A. Ramaiya, M. Mullally, R. F. Henry, D. F. Stolarik, H. M. Imade, K. C. Marsh, D. W. Beno, T. A. Fey, B. A. Droz, M. E. Brune, H. S. Camp, H. L. Sham, E. U. Frevert, P. B. Jacobson, J. T. Link, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 149–164.

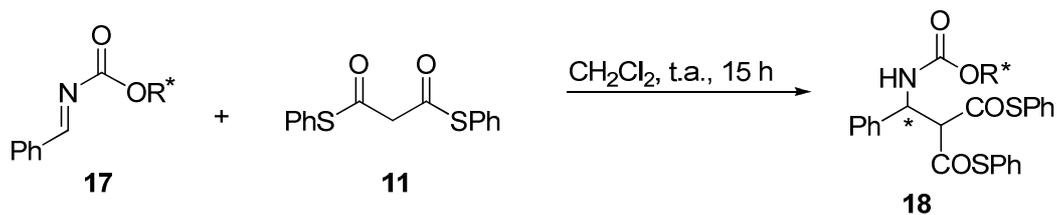
Una vez obtenidos los carbamatos quirales, se procedió a sintetizar las *N*-carbamoil α -amino sulfonas quirales correspondientes **16**, empleando la metodología habitual, descrita en el Esquema 39, en la que se emplea una combinación de *p*-toluensulfonato sódico y ácido fórmico en cantidades estequiométricas. Sin embargo, al efectuar la reacción sobre el carbamato **15a**, se observó que la reacción era reversible y poco reproducible a pesar de modificar la temperatura y los tiempos de reacción. Finalmente, fue posible obtener las *N*-carbamoil α -amino sulfonas adicionando directamente el ácido sulfinico, generado previamente a partir del sulfinato sódico⁶⁷. Partiendo de las sulfonas quirales **16**, la síntesis de las *N*-carbamoil iminas por el procedimiento habitual transcurrió satisfactoriamente (Esquema 42).



Esquema 42: Síntesis de las *N*-carbamoil iminas **17a-e**.

Una vez sintetizadas las *N*-carbamoil iminas quirales provenientes del benzaldehído, se estudió su reacción con el malonato de tiofenilo (**11**) en diclorometano. El mayor impedimento estérico originado por el volumen del grupo quiral en el nitrógeno de la imina, requirió un incremento en el tiempo de reacción para obtener transformaciones aceptables. En la Tabla 6 se encuentran recogidos los resultados obtenidos, que demuestran que la reacción es general y transcurre de forma eficiente y con buenos rendimientos químicos (64–74%).

⁶⁷ E. Foresti, G. Palmieri, M. Petrini, R. Profeta, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 4275–4281.

Tabla 6: Reacción de Mannich diastereoselectiva entre las *N*-carbamoil iminas quirales **17** y el malonato de tiofenilo (**11**)^a.

Entrada	Imina	OR*	Producto	Rdto.(%)	r.d. ^b
1	17a		18a	65	60:40 ^c
2	17b		18b	68	50:50
3	17c		18c	65	60:40
4	17d		18d	74	60:40
5	17e		18e	64	60:40

Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol empleando 1.2 equiv. de malonato de tiofenilo (**11**) en CH₂Cl₂ seco (2 mL). ^b Determinado por ¹³C RMN. ^c Se obtuvo la misma relación 70:30 al efectuar la reacción a -20 °C durante 24 h.

La relación diastereomérica pudo ser determinada únicamente por ¹³C RMN ya que en el espectro de ¹H RMN no se detectaron desdoblamientos apreciables en ninguno de los productos obtenidos. Desafortunadamente, la inducción asimétrica obtenida resultó ser nula o prácticamente inexistente, incluso al efectuar la reacción a más baja temperatura (entrada 1). A modo representativo, en la Figura 6 se muestran los espectros de ¹³C RMN para los aductos **18a** y **18b**, registrados a temperatura ambiente, en la que se puede apreciar la presencia de dos señales para alguno de los carbonos.

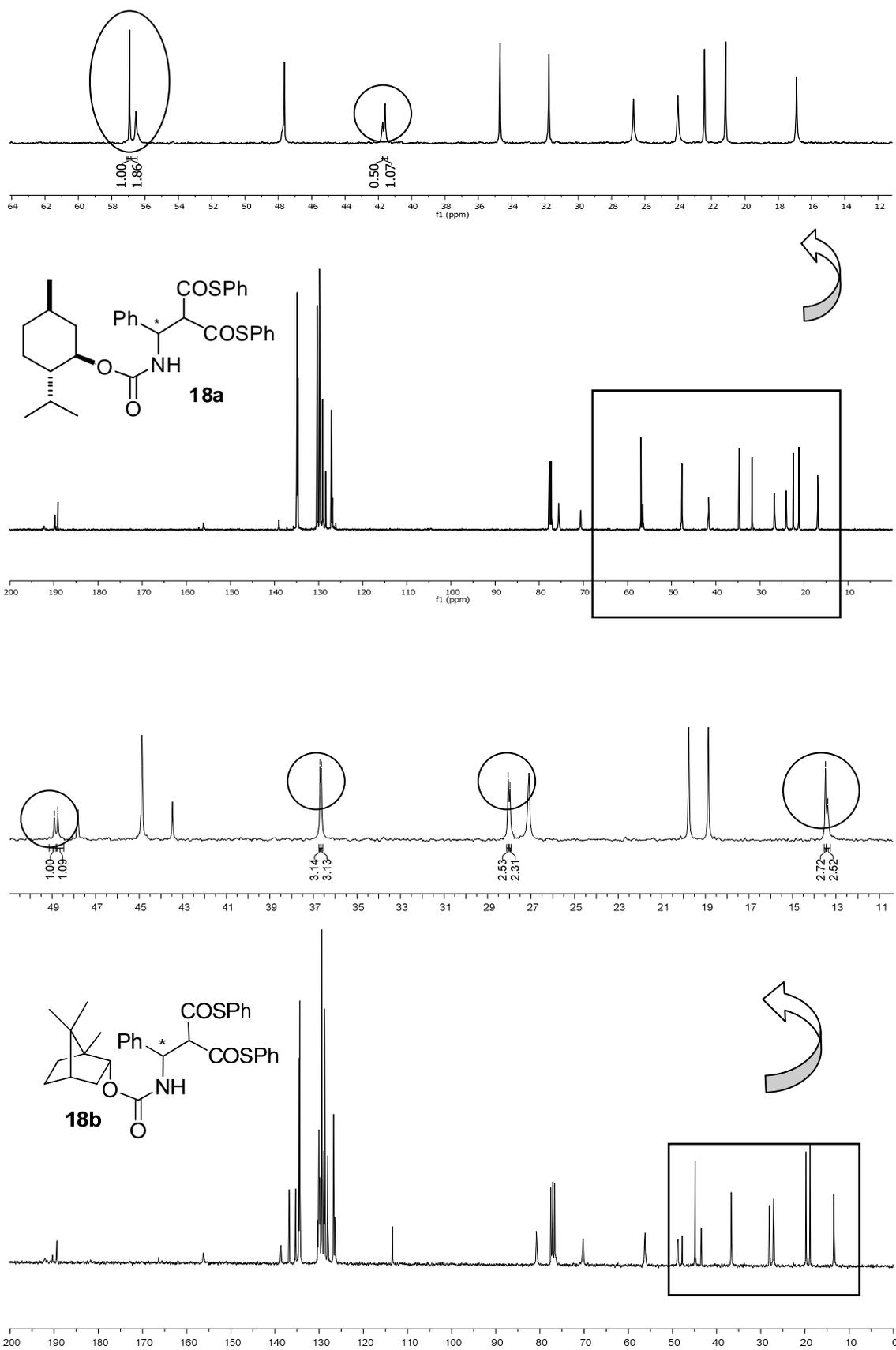
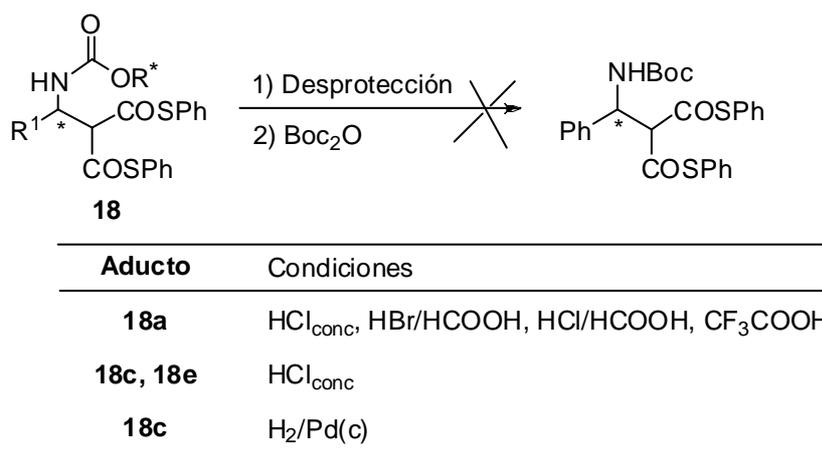


Figura 6: Espectros de ^{13}C RMN registrados en CDCl_3 a temperatura ambiente para **18a** y **18b**.

Asimismo, se sintetizó la *N*-carbamoil imina proveniente del (-)-mentol y el 4-metoxibenzaldehído y al someterla a las condiciones de reacción mostradas en la Tabla 5, se obtuvo una relación diastereomérica 60:40, idéntica a la obtenida para **18a** a temperatura ambiente y a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entrada 1). Estos resultados, nos hicieron dudar de las relaciones determinadas, ya que éstas también podrían deberse a la existencia de isómeros conformacionales a temperatura ambiente.

Ante la imposibilidad de poder registrar los espectros de ^{13}C RMN a temperaturas altas para descartar esta última observación, decidimos escindir el auxiliar quiral de los aductos y determinar el exceso enantiomérico en las correspondientes aminas protegidas. En la Tabla 7, se encuentran recogidas las condiciones de reacción que se aplicaron sobre los aductos de Mannich **18**. El tratamiento con ácido clorhídrico concentrado del aducto proveniente del mentol **18a** produjo la escisión del auxiliar quiral, sin embargo, la neutralización con base para su posterior tratamiento con anhídrido de *tert*-butoxicarbonilo provocó la descomposición del sustrato. Para los aductos **18c** y **18e** el comportamiento fue similar al emplear el mismo ácido, no pudiendo obtenerse los productos deseados. Para el caso del aducto proveniente del (*S*)-feniletanol **18c**, la hidrogenación catalítica en condiciones habituales condujo a una mezcla en la que no pudo ser identificado el producto deseado.

Tabla 7: Desprotección del auxiliar quiral:



Las dificultades encontradas, tanto para determinar de forma fehaciente los excesos diastereoméricos como para efectuar la escisión del auxiliar quiral, hicieron que en este

punto nos centráramos en otros proyectos que se estaban desarrollando de forma paralela con mayor éxito y que se comentarán a continuación.

Como conclusión, puede decirse que se ha puesto a punto un procedimiento que permite llevar a cabo la reacción de Mannich directa, en ausencia de promotores, con muy buenos rendimientos, aunque queda pendiente la optimización de la versión diastereoselectiva que permitiría la obtención de compuestos β -amino carbonílicos altamente enantioenriquecidos.

2.3. Parte experimental

2.3.1. Materiales y métodos

Reactivos y disolventes

Los reactivos químicos de partida se adquirieron de diferentes casas comerciales (Aldrich, Merck, Acros, Fluka, Alfa Aesar, TCI, etc.) y se utilizaron sin purificación a no ser que se especifique lo contrario. Los reactivos se almacenaron según las especificaciones de la casa comercial. El $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ se almacenó en desecador en presencia de pentóxido de fósforo.

Los disolventes anhidros empleados en las reacciones se prepararon empleando técnicas habituales⁶⁸. El CH_2Cl_2 y el acetonitrilo se secaron por destilación sobre CaH_2 , y el tolueno anhidro, adquirido de la casa Panreac, se secó sobre sodio. La *N,N*-dimetilformamida (DMF) y el dimetilsulfóxido (DMSO) se secaron por destilación sobre MgSO_4 anhidro y se almacenaron sobre tamiz molecular de 4 Å. El tetrahidrofurano (THF) y el éter etílico (Et_2O) se compraron a la casa comercial Scharlau (pureza para HPLC) y se pasaron por una columna de secado (*Pure Solv It*). El resto de disolventes (EtOH, MeOH, hexano, AcOEt, Et_2O ,...) se adquirieron de 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 completa eliminación de los disolventes, se emplearon bombas de vacío (0.5 mmHg apróx.).

Cromatografía

El seguimiento de las reacciones se efectuó mediante análisis de ^1H RMN (200, 300 y 500 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) 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)

⁶⁸ D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, *Purification of Laboratory Chemicals* 3 Ed, Oxford Pergamon Press, **1988**.

preparada mezclando H₂O (300 mL), KMnO₄ (3.0 g), K₂CO₃ (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, *Rocc* (0.040-0.063 mm de partícula con 60 Å de poro, 230-400 *mesh*) y mezclas de disolventes (hexano, AcOEt, CH₂Cl₂, MeOH, etc.) en proporciones adecuadas como fase móvil. La gel de sílice básica se preparó 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 se empleó la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) de forma analítica. Se empleó el cromatógrafo *Waters* 600 E equipado 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*-PrOH, EtOH) de pureza válida para HPLC. Las muestras se prepararon disolviendo 2.0 mg de compuesto en 2 mL de *i*-PrOH y se filtraron previamente a la inyección con filtros de membrana ETFE de 0.20 µm de poro.

La relación diastereomérica se determinó mediante análisis de ¹H RMN y ¹³C RMN en los crudos de reacción.

Resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de ¹H RMN y ¹³C RMN fueron registrados en espectrómetros *Varian Gemini 200*, *Bruker Advance-DPX-300 MHz* (75 MHz para ¹³C) y *Bruker Advance Ultrashield-500 MHz* (125 MHz para ¹³C). El disolvente empleado fue cloroformo deuterado (CDCl₃), salvo que se especifique lo contrario. Los valores de desplazamientos químicos se expresan en unidades δ (ppm) respecto a la señal interna del CHCl₃ residual, δ = 7.28 ppm para ¹H RMN y δ = 77.0 ppm para ¹³C RMN.

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 tripleto), dq (doble cuadruplete), td (triple doblete), tt (triple tripleto), 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.

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). En el caso de los catalizadores, el equipo experimental empleado fue cromatografía líquida ultrarápida (modelo *UPLC ACQUITY de Waters*) acoplado a un detector de fotodiodos (modelo *PDA detector de Waters*) y a un espectrómetro de masas de tipo QTOF (*Synapt G2 de Waters*). Los análisis se llevaron a cabo por la unidad general de análisis SGIker de la U.P.V.-E.H.U.

Polarimetría, puntos de fusión, IR, análisis elemental

Los valores de rotación óptica fueron medidos en un polarímetro *Digital Polarimeter, P 2000* y se expresan como valores específicos $[\alpha]$ con indicación de disolvente y la concentración utilizados (g/100mL). Los puntos de fusión se determinaron en un aparato *Büchi SMP-20* y no están corregidos. Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrómetro *Bruker* modelo *Alpha-p*. Los análisis elementales se realizaron en un aparato *Leco CHNS-932*.

Análisis de difracción de Rayos X

Los análisis de difracción de Rayos X se llevaron a cabo por la unidad general de análisis SGIker de la U.P.V.-E.H.U. a partir de monocristales de las muestras.

2.3.2. Adición de fosfonoacetatos a iminas

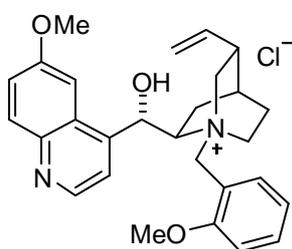
2.3.2.1. Síntesis de catalizadores

Los cloruros de *N*-bencil quininio (**A**), *N*-bencil cinconidinio (**B**), y *N*-bencil cinconinio (**D**) se adquirieron de la casa comercial Aldrich, mientras que el cloruro de *N*-bencil quinidinio (**C**) se adquirió de la casa comercial TCI. Los catalizadores alcaloides quinina (**H**), cinconidina (**I**), (DHQD)₂PYR (**J**), (DHQ)₂PYR (**K**), (DHQ)₂PHAL (**L**) y (DHQD)₂AQN (**M**) se adquirieron de la casa comercial Aldrich.

2.3.2.1.1. Procedimiento general para la preparación de los catalizadores **E**, **F**, **G**⁶⁹

Una disolución del correspondiente cloruro de bencilo convenientemente sustituido (5.0 mmol, 1 equiv.) y quinidina (5.0 mmol, 1 equiv., 1.6 g) en THF (20 mL) se agitó a 80 °C durante aproximadamente 6 h. Transcurrido este tiempo el precipitado se filtró a vacío y se lavó con Et₂O. El sólido obtenido se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) para proporcionar los catalizadores correspondientes.

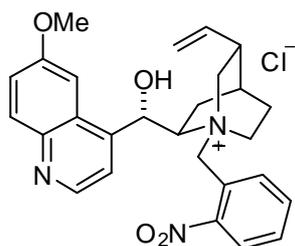
Cloruro de *N*-(2-metoxi) bencil quinidinio (Catalizador **E**)⁷⁰



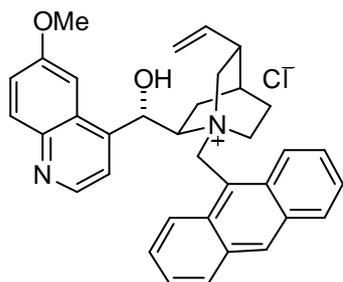
El catalizador **E** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando el cloruro de 2-metoxi bencilo. Rendimiento: 1.5 g (63%); sólido anaranjado; p.f. 120 °C; $[\alpha]_D -166$ (c=0.3, CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (d, *J* = 4.7, 1H), 8.07–7.99 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 4.5, 1H), 7.51–7.44 (m, 2H), 7.37 (dd, *J* = 9.5, 2.8, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.8, 1H), 7.09 (dt, *J* = 7.3, 1.2, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.7, 1H), 6.70 (brs, 1H), 6.23 (d, *J* = 11.7, 1H), 5.63–5.49 (m, 1H), 5.25–5.12 (m, 1H), 5.08–4.93 (m, 2H), 4.67 (d, *J* = 11.9, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.64 (dd, *J* = 10.2–6.3, 1H), 3.31–3.12 (m, 2H), 3.04 (ddd, *J* = 13.1, 6.5, 3.0, 1H), 2.60–2.48 (m, 1H), 2.48–2.25 (m, 2H), 2.05–1.98 (m, 1H), 1.82–1.69 (m, 1H), 1.52–1.38 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158.4, 158.0, 147.8, 144.2, 143.6, 136.7, 136.1, 132.6, 132.3, 125.6, 121.9, 121.6, 120.4, 117.7, 115.3, 111.1, 100.4, 71.1, 63.3, 60.6, 58.7, 55.7, 55.6, 50.8, 38.1, 26.4, 24.8, 21.2.

⁶⁹ Procedimiento adaptado de: a) S. Arai, H. Tsuge, M. Oku, M. Miura, T. Shiori, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 1623–1630; b) O. Marianacci, G. Micheletti, L. Bernardi, F. Fini, M. Fochi, D. Pettersen, V. Sgarazi, A. Ricci, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8338–8351.

⁷⁰ Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía: ver ref. 69b.

Cloruro de *N*-(2-nitro) bencil quinidinio (Catalizador F)⁷¹

El catalizador **F** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando el cloruro de 2-nitro bencilo. Rendimiento: 1.5 g (76%); sólido anaranjado; p.f. 165–170 °C; $[\alpha]_D +215.4$ ($c=0.5$, CHCl_3); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (d, $J = 4.4$, 1H), 8.41 (d, $J = 7.0$, 1H), 8.04 (t, $J = 9.3$, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.63 (t, $J = 7.7$, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 2.4$, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 12.5$, 1H) 6.10 (m, 1H), 5.65 (d, $J = 12.5$, 1H), 5.28 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.68 (t, $J = 9.3$, 1H), 3.55–3.35 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.67–2.40 (m, 3H), 1.99–1.60 (m, 3H), 1.10–0.87 (m, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl_3) δ 158.5, 150.4, 147.5, 144.1, 143.4, 138.7, 134.8, 132.1, 131.9, 125.8, 125.4, 122.2, 121.9, 120.4, 118.6, 99.6, 70.7, 64.2, 59.0, 55.8, 55.1, 54.9, 38.5, 27.0, 24.3, 21.3.

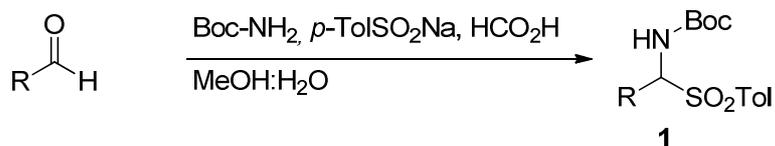
Cloruro de *N*-(9-antraceno) bencil quinidinio (Catalizador G)⁷²

El catalizador **G** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando el 9-(clorometil)antraceno. Rendimiento: 1.7 g (61%); sólido amarillo; p.f. 180 °C; $[\alpha]_D +334.8$ ($c=1.0$, MeOH); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (d, $J = 8.9$, 1H), 8.70–8.66 (m, 1H), 8.33 (d, $J = 3.6$, 1H), 8.20–8.13 (m, 1H), 8.12 (d, $J = 4.3$, 1H), 8.04 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.79–7.65 (m, 3H), 7.43–7.16 (m, 4H), 6.75 (d, $J = 13.2$, 1H), 6.34 (d, $J = 13.2$, 1H), 5.89–5.75 (m, 1H), 5.15 (d, $J = 10.3$, 1H), 5.03 (d, $J = 17.2$, 1H), 4.67–4.56 (m, 2H), 4.07–3.98 (s, 3H), 2.96 (t, $J = 10.6$, 3H), 2.48 (t, $J = 10.6$, 1H), 2.26–2.22 (m, 1H), 1.98–1.91 (m, 1H), 1.79–1.66 (m, 2H), 1.56–1.40 (m, 1H), 1.27–1.24 (s, 1H), 1.10–1.02 (m, 1H); **HRMS** ($\text{M}^+ - \text{HCl}$) calc. para $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_2$ 514.2820; encontrada: 514.2621.

⁷¹ Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía: C. Gioia, F. Fini, A. Mazzanti, L. Bernardi, A. Ricci, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9614–9615.

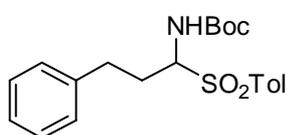
⁷² Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía: ver ref. 69a.

2.3.2.2. Preparación de las α -amino sulfonas *N*-Boc protegidas **1a-b**⁷³



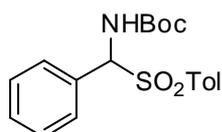
En un matraz de 500 mL se añadieron sucesivamente carbamato de *tert*-butilo (85 mmol, 10.0 g) y *p*-toluensulfonato sódico (170 mmol, 2 equiv., 30.3 g). Los sólidos fueron suspendidos en una mezcla de H₂O y MeOH (1:2, 250 mL) y se añadieron, posteriormente, el aldehído correspondiente (127.5 mmol, 1.5 equiv.) y ácido fórmico (170 mmol, 2 equiv., 6.4 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h en el caso de aldehídos aromáticos y durante 12 h a 60 °C para los aldehídos alifáticos. Transcurrido este tiempo, el sólido obtenido se filtró a vacío y se lavó sucesivas veces con agua y hexano. El sólido obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (500 mL) y se secó sobre MgSO₄. Tras evaporar el disolvente a presión reducida se obtuvo la correspondiente α -amino sulfona *N*-Boc protegida.

(1-*tert*-Butoxicarbonilamino-3-fenil)propil-(4-tolil) sulfona (**1a**)



La α -amido sulfona **1a** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando hidrocinaamaldehído. Rendimiento: 29.1 g (88%); sólido blanco; p.f. 137–138 °C; ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 7.75 (d, *J* = 8.3, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.3, 2H), 7.27–7.12 (m, 5H), 5.10 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.81 (dd, *J* = 10.6, 3.1, 1H), 2.97–2.43 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.11–1.99 (m, 2H), 1.24 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.6, 144.7, 139.7, 133.6, 133.0, 129.2, 128.4, 128.3, 126.3, 80.6, 70.3, 31.6, 28.1, 27.9, 21.6.

(1-*tert*-Butoxicarbonilamino-1-fenil)metil-(4-tolil) sulfona (**1b**)

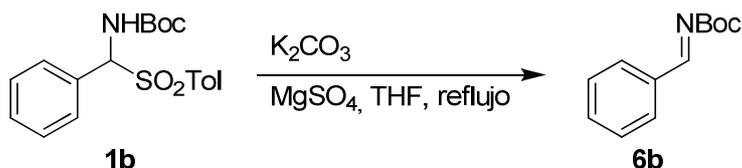


La α -amido sulfona **1b** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando benzaldehído. Rendimiento: 29.1 g (94%); sólido blanco; p.f. 167–169 °C (bibl. p. f. 177–178 °C)^{73c}; ¹H RMN (200 MHz,

⁷³ Procedimiento adaptado de: a) T. Mecozzi, M. Petrini, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970–8972; b) F. Chemla, V. Hebe, J. F. Normant, *Synthesis*, **2000**, *1*, 75–77; c) E. Bernacka, A. Klepacz, A. Zwierzak, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 5093–5094; d) A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964–12965; e) C. Rampalagos, W. D. Wulff, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1785–1790.

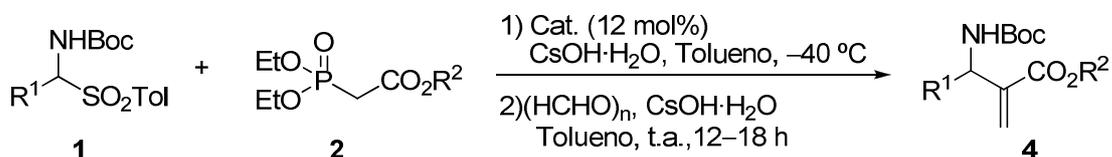
CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 8.0, 2H), 7.44 (m, 5H), 7.34 (d, *J* = 8.0, 2H), 5.95–5.79 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 153.4, 144.9, 142.4, 133.7, 130.0, 129.6, 129.5, 128.8, 128.6, 81.0, 73.9, 28.0, 21.6.

2.3.2.3. Preparación de la imina *N*-Boc protegida **6b**⁷⁴



En un matraz, previamente flameado, se pesó K₂CO₃ anhidro (30 mmol, 6 equiv., 4.0 g) y tras flamear nuevamente se adicionó MgSO₄ (2.0 g) seco, la α-amido sulfona **1b** (5 mmol, 1 equiv., 1.8 g) y THF (50 mL) bajo atmósfera de N₂. La mezcla resultante se calentó a reflujo suave durante 12 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre un lecho de celita y se eliminó el disolvente a presión reducida, manteniendo la atmósfera de N₂. Las iminas resultantes se almacenaron en frío y bajo atmósfera de N₂ hasta su uso. Rendimiento: 0.71 g (70%); aceite transparente; ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) δ 8.87 (s, 1H), 7.93–7.43 (m, 5H), 1.59 (s, 9H); ¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 169.8, 162.7, 134.1, 133.4, 130.2, 128.8, 82.4, 27.8.

2.3.2.4. Adición de fosfonoacetatos en condiciones de transferencia de fase

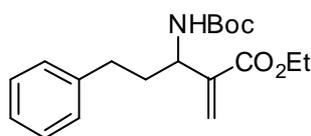


⁷⁴ A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964–12965. Es necesario señalar la importancia de trabajar en condiciones anhidras para garantizar un buen rendimiento: todo el material empleado, incluyendo matraces, condensador, placa filtrante y erlenmeyers se mantuvo en una estufa para evitar la mínima traza de humedad en el sistema. Asimismo, el K₂CO₃, el MgSO₄ y la celita se almacenaron en un horno a 100 °C durante al menos 7 días previamente a su utilización.

Sobre una mezcla de la α -amido sulfona correspondiente (0.5 mmol, 1 equiv.) y el catalizador quiral (0.06 mmol, 0.12 equiv.) en tolueno seco (1.5 mL), a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y bajo atmósfera de N_2 , se añadieron sucesivamente el fosfonoacetato correspondiente⁷⁵ (1 mmol, 2 equiv.) y $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1.25 mmol, 2.5 equiv., 0.21 g). La mezcla de reacción se agitó manteniendo la temperatura y, transcurridas 12–18 h, se añadieron el formaldehído (37% en H_2O , 0.5 mL) y $\text{CsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0.75 mmol, 1.5 equiv., 0.13 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y transcurridas 10 h se trató con H_2O , se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL), el combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Los crudos obtenidos se purificaron por cromatografía flash en gel de sílice (Hex/EtOAc 95:5) para proporcionar los correspondientes aductos.

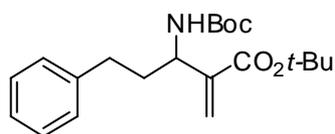
Para la preparación de los aductos racémicos se siguió el procedimiento general de adición de fosfonoacetatos en condiciones de transferencia de fase pero en ausencia del catalizador quiral y a temperatura ambiente.

Aducto 4⁷⁶



El compuesto **4** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando el fosfonoacetato **2a**. Rendimiento: 0.12 g (72%); aceite incoloro; ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33–7.28 (m, 2H), 7.23–7.19 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.27 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.26 (q, $J = 7.1$, 2H), 2.78–2.56 (m, 2H), 2.01 (dd, $J = 7.8, 15.4$, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.34 (t, $J = 7.1$, 3H); HPLC quiral (Columna Chiralpak IA; hexano:*i*-PrOH 99:1; 0.5 mL/min, 210 nm) t_R (mayor) = 31.4 min, t_R (menor) = 37.6 min. El exceso enantiomérico obtenido fue 0% al emplear los catalizadores **A-G**.

Aducto 5



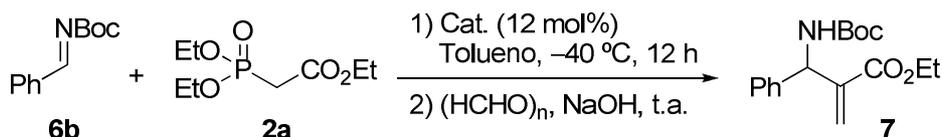
El compuesto **5** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando el catalizador **A** y el fosfonoacetato **2b**. Rendimiento: 0.12 g (64%); aceite incoloro; ¹H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.26–5.22 (m, 1H),

⁷⁵ El fosfonoacetato de trietilo (**2a**) se adquirió de la casa comercial Aldrich y dietilfosfonoacetato de *tert*-butilo (**2b**) de la casa comercial Alfa-Aesar.

⁷⁶ Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía: S. Mazzotta, L. Gramigna, L. Bernardi, A. Ricci, *Organic Process Research & Development*, **2010**, *14*, 687–691.

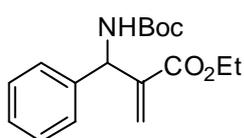
4.49–4.38 (m, 1H), 2.74–2.53 (m, 2H), 2.02–1.90 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.46 (s, 9H); HPLC quiral (Columna Chiralpak AD-H; hexano:*i*-PrOH 99:1; 0.5 mL/min, 210 nm) t_R (mayor) = 26.7 min, t_R (menor) = 33.0 min; 0% *ee*.

2.3.2.5. Adición de fosfonoacetatos promovida por bases de Brønsted



Sobre una disolución de la imina **6b** (0.5 mmol, 1 equiv., 0.1 g) y el catalizador correspondiente (0.1 mmol, 0.2 equiv.), en tolueno seco a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y bajo atmósfera de N_2 , se añadió el fosfonoacetato **2a** (1 mmol, 2 equiv., 0.2 mL), y la mezcla de reacción se dejó agitando durante 12 h. Transcurrido este tiempo, se añadieron formaldehído (37% en H_2O , 0.5 mL) y NaOH (40%, 2 mL/mmol) y la mezcla se agitó durante 12 h más a temperatura ambiente. A continuación, se trató con H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL), el combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (Hex/EtOAc 95:5) para proporcionar el aducto **7** puro.

Aducto **7**⁷⁷

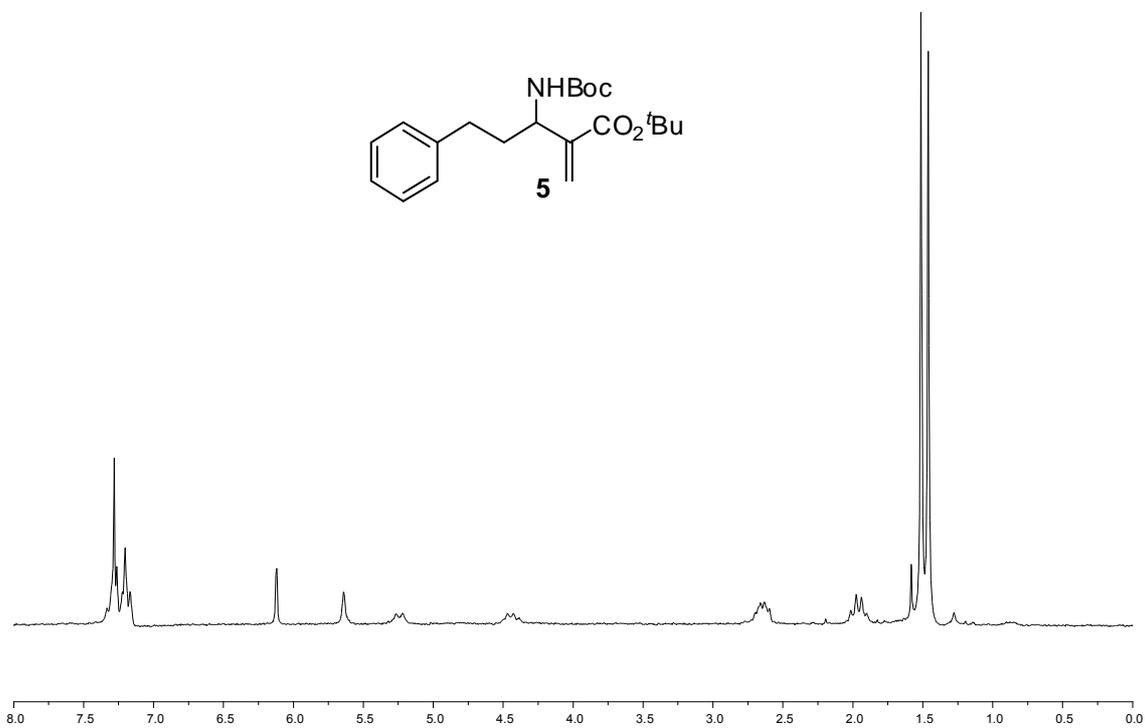
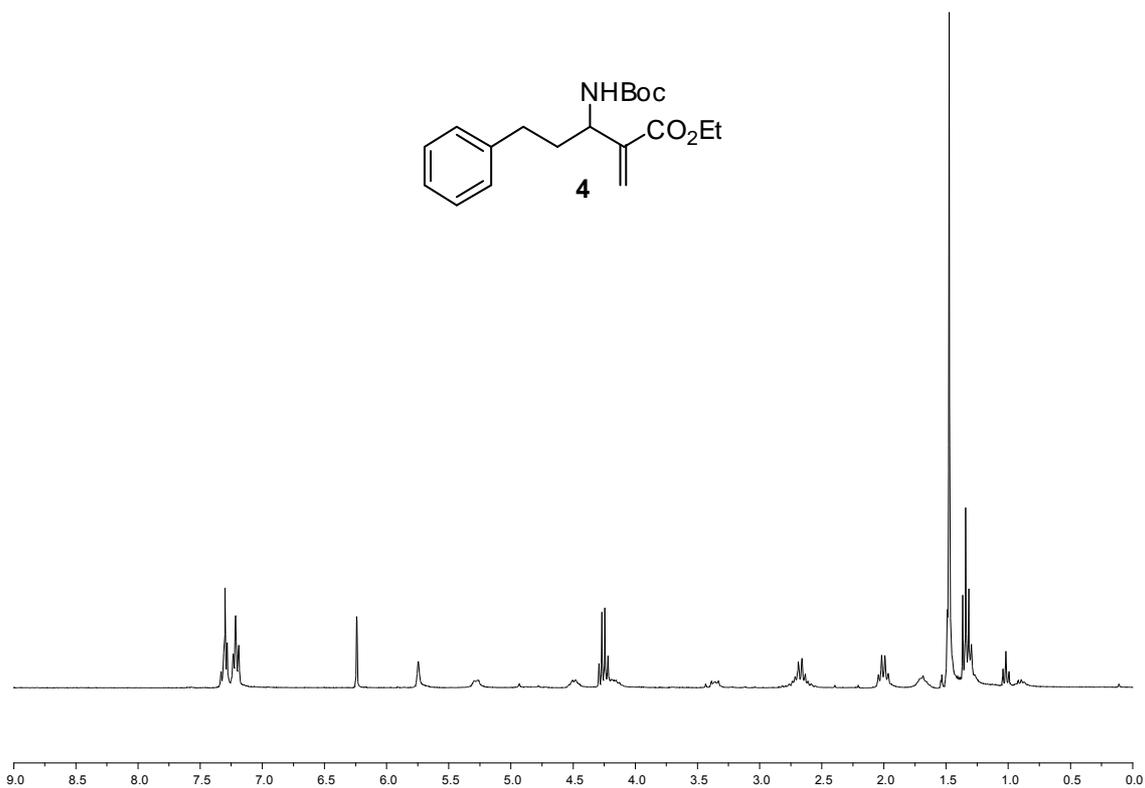


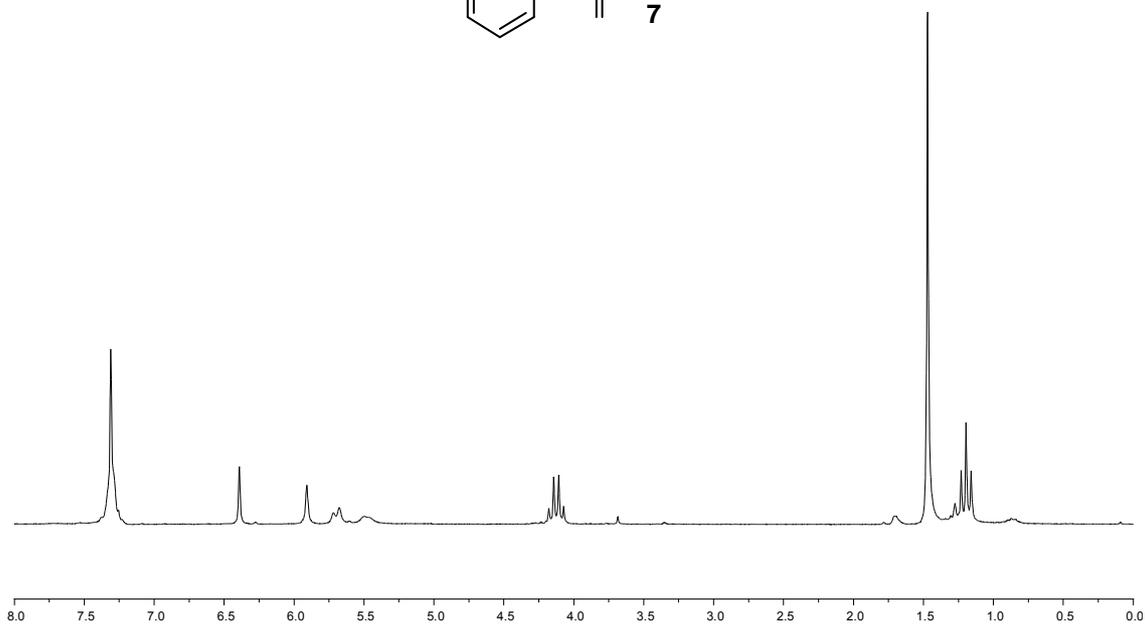
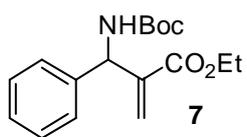
Rendimiento: 0.015 g (9%); aceite incoloro; $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (s, 5H), 6.39 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.13 (q, $J = 7.1$, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.19 (t, $J = 7.1$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (63 MHz, CDCl_3) δ 165.5, 154.8, 140.3, 140.0, 128.4, 127.3, 126.5, 126.0, 79.6, 60.7, 56.1, 28.3, 13.9; HPLC quiral (Columna Chiralpak AD-H; hexano:*i*-PrOH 95:5; 0.5 mL/min, 210 nm) t_R (mayor) = 20.8 min, t_R (menor) = 22.3 min; 0% *ee*⁷⁸.

⁷⁷ Los datos espectroscópicos coinciden con los de la bibliografía: T. Wasek, J. Olczak, T. Janecki, *Synlett*, **2006**, 10, 1507–1510.

⁷⁸ Para la preparación del aducto racémico se siguió el procedimiento utilizado en condiciones de transferencia de fase a partir de la α -amido sulfona **1b**.

2.3.2.6. Selección de espectros de ^1H RMN

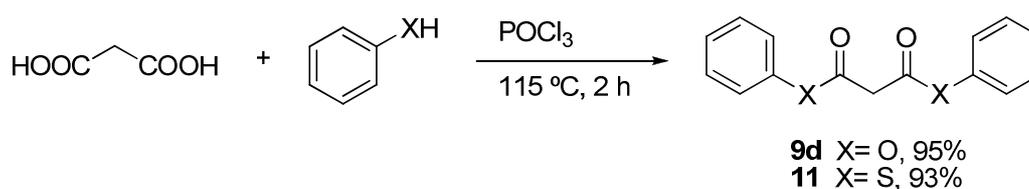




2.3.3. Adición estereoselectiva de malonatos a iminas

2.3.3.1. Preparación de los malonatos **9d** y **11**

Los malonatos de metilo (**9a**) y *tert*-butilo (**9b**) se adquirieron de la casa comercial Fluka, el malonato de bencilo (**9c**) se adquirió de de la casa comercial Aldrich y se utilizaron sin previa purificación. Los malonatos de fenilo (**9d**) y tiofenilo (**11**) se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía⁷⁹.



Sobre una mezcla del ácido malónico (0.106 mol, 11 g) y el fenol correspondiente (0.212 mol, 2 equiv.) enfriada a 0 °C, se añadió lentamente POCl₃ (0.123 mol, 1.2 equiv., 11.5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 115 °C durante 2 h, produciéndose la formación de abundante HCl. Transcurrido este tiempo, se dejó que la mezcla alcanzase temperatura ambiente, y se vertió sobre H₂O (150 mL). La fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 75 mL), el combinado de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Los malonatos correspondientes se obtuvieron puros tras cristalización en EtOH.

Malonato de fenilo (**9d**)

PhO2C-CH2-CO2Ph El compuesto **9d** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando fenol. Rendimiento: 28.4 g (93%); sólido incoloro; p.f. 50–51 °C (bibl. p.f. 50 °C)^{79b}; **¹H RMN:** (200 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (m, 10H), 3.95 (s, 2H).

Malonato de tiofenilo (**11**)

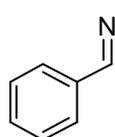
PhSOC-CH2-COSPh El compuesto **11** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando tiofenol. Rendimiento: 25.7 g (95%); sólido amarillento; p.f. 94–95 °C (bibl. p.f. 94–95 °C); **¹H RMN:** (200 MHz, CDCl₃) δ 7.47 (m, 10H), 3.93 (s, 2H).

⁷⁹ a) T. Imanoto, M. Kodera, M. Yokoyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1982**, *55*, 2303–2304; b) I. Jabin, G. Revial, N. Monnier-Benoit, P. Netchiataïlo, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 256–261.

2.3.3.2. Preparación de las iminas **13a-13d**

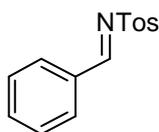
La *N*-bencilidenanilina **13e** y la *N*-bencilidenbencilamina **13f** se adquirieron de la casa comercial Aldrich y se utilizaron sin previa purificación.

***N*-Bencilidencarbamato de bencilo (13a)**



El producto **13a** se obtuvo a partir del 1-benciloxicarbonilamino-1-fenilmetilsulfonato de *p*-tolilo siguiendo el procedimiento anteriormente descrito (apartado 2.3.2.3). Rendimiento: 1.2 g (98%); aceite transparente; $^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (s, 1H) 8.35 (s, 1H), 8.10 (dd, $J= 1.9, 9.0$ Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.66–7.56 (m, 2H), 1.62 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 162.8, 136.2, 134.4, 132.6, 131.4, 129.3, 128.6, 128.4, 127.9, 126.7, 124.0, 82.0, 27.8.

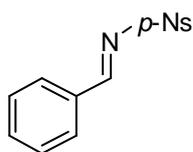
***N*-Benciliden-4-metilbencenesulfonamida (13b)⁸⁰**



Una mezcla de benzaldehído (10 mmol, 1.01 mL), *p*-toluensulfonamida (10 mmol, 1 equiv., 1.71 g), y *p*-toluensulfinato de sodio (10 mmol, 1 equiv., 1.78 g) en ácido fórmico (15 mL) y H_2O (15 mL) se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. El precipitado blanco resultante se separó por filtración, se lavó con H_2O (3 x 10 mL) y hexano (20 mL) y se disolvió en CH_2Cl_2 (100 mL). La disolución se lavó rápidamente con una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (70 mL). La fase orgánica se decantó y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (70 mL). La combinación de fases orgánicas se secó rápidamente con MgSO_4 y se concentró bajo presión reducida para dar la imina **13b** con la suficiente pureza como para ser utilizada sin necesidad de purificación. Rendimiento: 1.6 g (63%); sólido blanco; p. f. 114–116 °C (bibl. p. f. 116 °C); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (s, 1H); 7.96–7.90 (m, 4H), 7.64 (t, $J = 7.9$, 1H), 7.51 (t, $J = 2\text{H}$), 7.36 (d, $J = 8.3$, 2H), 2.46 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 144.6, 134.9, 131.3, 129.8, 128.1, 21.

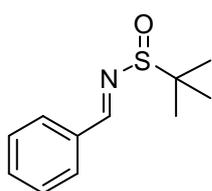
⁸⁰ F. Chemla, V. Hebbe, J.-F. Normant, *Synthesis*, **2000**, 1, 75–77.

***N*-Benciliden-(4-nitrofenil)sulfonamida (13c)**⁸¹



Una mezcla de benzaldehído (11 mmol, 1.1 equiv., 1.01 mL), 4-nitrosulfonilamida (10 mmol, 1.0 equiv., 2.2 g), tamiz molecular (4Å) en polvo activado⁸² (4 g, 400 mg/mmol) y resina Amberslyst-15 (35 mg/mmol) en tolueno seco (20 mL) se calentó a reflujo en un tubo sellado, previamente flameado durante 16 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celita y se concentró. El sólido resultante se disgregó con hexano y se filtró proporcionando la imina **13c** con la suficiente pureza como para ser utilizada sin necesidad de purificación. Rendimiento: 1.85 g (82%); sólido amarillento; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (s, 1H), 8.47–8.38 (m, 2H), 8.25 (d, *J* = 8.9, 2H), 8.04–7.96 (m, 2H), 7.71 (t, *J* = 7.4, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.6, 2H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 172.6, 150.8, 144.4, 136.1, 132.0, 130.0, 129.6, 129.1, 124.6.

***N*-Benciliden-2-metilpropano-2-sulfinamida (13d)**⁸³



Sobre una disolución de *tert*-butanosulfinamida (2.5 mmol, 0.3 g) en CH₂Cl₂ (5 mL) se adicionó CuSO₄ (3.7 mmol, 2.2 equiv., 0.6 g) y benzaldehído (2.73 mmol, 1.1 equiv., 0.3 g). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se filtró a través de un lecho de celita y se lavó con CH₂Cl₂. El sólido resultante se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (CH₂Cl₂) para proporcionar la sulfinamida **13d**. Rendimiento: 0.47 g (91%); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.59 (s, 1H), 7.87–7.84 (m, 2H), 7.55–7.44 (m, 3H), 1.30 (s, 9H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 162.6, 134.0, 132.3, 129.2, 128.8, 57.6, 22.5.

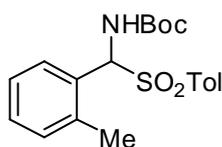
2.3.3.3. Preparación de las α-amino sulfonas *N*-Boc protegidas 1c-1g

Para la síntesis de las α-amino sulfonas *N*-Boc protegidas **1c-g** se siguió el procedimiento descrito en el apartado 2.3.2.2 (pag.90).

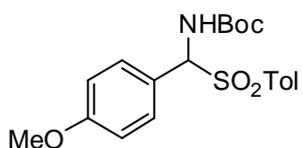
⁸¹ Procedimiento adaptado de: I. T. Raheem, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1701–1708.

⁸² Por calefacción a 150 °C a vacío (2–4 mmbar) durante 2 horas.

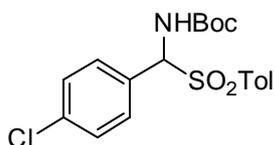
⁸³ G. Liu, D. A. Cogan, T. D. Owens, T. P. Tang, J. A. Ellman, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278–1284.

[1-*tert*-Butoxicarbonilamino-1-(1-metilfenil)]metil-(4-tolil) sulfona (1c)

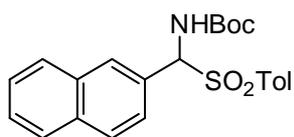
La α -amido sulfona **1c** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando 2-tolualdehído. Rendimiento: 25.5 g (80%); sólido blanco; p.f. 169–174 °C; $^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30 (m, 6H), 5.82 (d, $J = 10.0$, 1H), 5.70 (d, $J = 10.2$, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 153.5, 145.0, 135.2, 130.0, 129.8, 129.6, 129.4, 128.7, 126.4, 124.8, 81.2, 73.7, 28.2, 25.7.

[1-*tert*-Butoxicarbonilamino-1-(4-metoxifenil)]metil-(4-tolil) sulfona (1d)

La α -amido sulfona **1d** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando 4-metoxibenzaldehído. Rendimiento: 25.9 g (75%); sólido blanco; p.f. 170–172 °C (bibl. p. f. 147–176 °C)⁸⁴; $^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.78 (d, $J = 7.7$, 2H), 7.36–6.91 (m, 6H), 5.84–5.78 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.26 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 160.7, 153.5, 144.8, 133.9, 132.1, 130.2, 129.6, 129.4, 121.8, 114.1, 80.9, 73.4, 55.3, 27.9, 21.6.

[1-*tert*-Butoxicarbonilamino-1-(4-clorofenil)]metil-(4-tolil) sulfona (1e)

La α -amido sulfona **1e** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando 4-clorobenzaldehído. Rendimiento: 23.5 g (70%); sólido blanco; p.f. 181–182 °C (Bibl. p.f.=174–175 °C)^{73c}; $^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, $J = 7.1$, 2H), 7.60–7.25 (m, 6H), 6.00–5.60 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 153.5, 145.3, 136.0, 133.2, 130.2, 129.8, 129.5, 128.9, 81.3, 73.3, 27.9, 21.6.

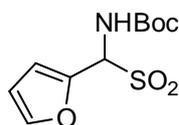
[1-*tert*-Butoxicarbonilamino-1-(2-naftil)]metil-(4-tolil) sulfona (1f)

La α -amido sulfona **1f** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando 2-naftaldehído. Rendimiento: 19.2 g (55%); sólido blanco; p.f. 189–192 °C; $^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.99–7.79 (m, 5H); 7.66–7.48 (m, 5H), 6.86 (d,

⁸⁴ A. Klepac, A. Zwierzak, *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43, 1079–1080.

$J = 10.4$, 1H), 5.95 (d, $J = 10.6$, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 153.7, 137.4, 133.8, 133.6, 131.7, 130.4, 129.4, 129.0, 128.7, 127.3, 127.0, 126.6, 126.1, 125.1, 122.8, 81.1, 69.2, 28.1, 21.3.

[1-*tert*-Butoxicarbonilamino-1-(2-furil)]metil-(4-tolil) sulfona (**1g**)

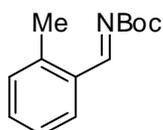


La α -amido sulfona **1g** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando de 2-furaldehído. Rendimiento: 17.0 g (57%); $^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 7.2$, 2H), 7.60–7.55 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.01–5.86 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 1.27 (s, 9H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 153.5, 144.3, 142.8, 136.6, 134.1, 129.4, 129.1, 112.1, 111.0, 81.2, 68.8, 27.8, 21.4.

2.3.3.4. Preparación de las *N*-Boc iminas **6c-6g**

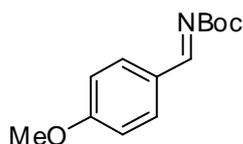
Para la síntesis de las iminas *N*-Boc protegidas **6c-6g** se siguió el procedimiento descrito en el apartado 2.3.2.3 (pag. 91).

N-(2-Metilbenciliden)carbamato de *tert*-butilo (**6c**)

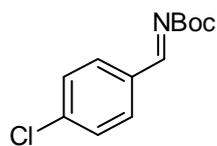


La imina **6c** se obtuvo a partir de la α -amido sulfona **1c**. Rendimiento: 0.72 g (84%); aceite incoloro; $^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (s, 1H) 8.10–7.96 (m, 1H), 7.57–7.41 (m, 1H), 7.37–7.25 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.49 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 169.0, 163.8, 139.2, 133.6, 132.9, 130.4, 129.3, 127.4, 82.2, 27.8, 19.4.

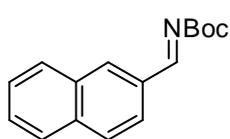
N-(4-Metoxibenciliden)carbamato de *tert*-butilo (**6d**)



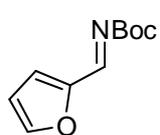
La imina **6d** se obtuvo a partir de la α -amido sulfona **1d**. Rendimiento: 1.4 g (92%); sólido blanco; $^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H) 7.93–7.91 (d, $J = 8.4$, 2H), 6.98 (d, $J = 8.4$, 2H), 2.90 (s, 3H), 1.61 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (50MHz, CDCl_3) δ 169.4, 163.8, 162.2, 132.7, 126.3, 114.0, 82.1, 55.9, 27.5.

***N*-(4-Clorobenciliden)carbamato de *tert*-butilo (6e)**

La imina **6e** se obtuvo a partir de la α -amido sulfona **1e**. Rendimiento: 2.1 g (86%); aceite incoloro; $^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 6.0$, 2H), 7.49 (d, $J = 5.0$, 2H), 1.62 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 167.9, 162.8, 141.2, 132.9, 131.3, 129.3, 81.3, 28.5.

***N*-(2-Naftiliden)carbamato de *tert*-butilo (6f)**

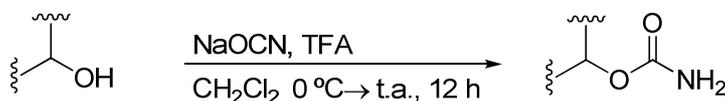
La imina **6f** se obtuvo a partir de la α -amido sulfona **1f**. Rendimiento: 2.5 g (83%); sólido blanco; $^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 9.06 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 1.9$, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.66–7.56 (m, 2H), 1.62 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 162.8, 136.2, 134.4, 132.6, 131.4, 129.3, 128.6, 128.4, 127.9, 126.7, 124.0, 82.0, 27.8.

***N*-(2-Furilbenciliden)carbamato de *tert*-butilo (6g)**

La imina **6g** se obtuvo a partir de la α -amido sulfona **1g**. Rendimiento: 0.9 g (95%); aceite amarillo; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 3.7$, 1H), 1.54 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 162.1, 157.4, 150.7, 148.1, 121.3, 113.0, 82.1, 27.8

2.3.3.5. Síntesis de carbamatos quirales

- *Procedimiento para alcoholes secundarios*⁸⁵

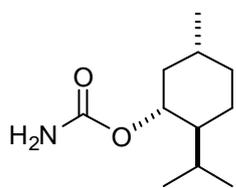


A una suspensión de cianato sódico (20 mmol, 2 equiv.) en CH_2Cl_2 (10 mL) se le añadió el correspondiente alcohol (10 mmol, 1 equiv.) a 0 °C. Seguidamente se adicionó gota a gota ácido trifluoro acético (21 mmol, 2.1 equiv., 1.6 mL) y la mezcla de adición se agitó a temperatura ambiente. Transcurridas 12 h se añadió H_2O (30 mL) y la fase acuosa

⁸⁵ B. Loev, M. F. Kormendy, M. M. Goodman, *Org. Synth*, **1973**, *Coll. Vol. 5*, 162.

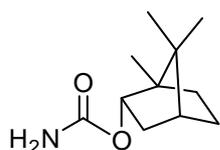
se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). La combinación de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el carbamato correspondiente que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin previa purificación.

Carbamato de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexilo (15a)



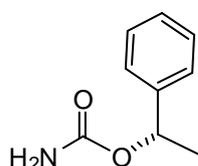
El carbamato **15a** fue preparado siguiendo el procedimiento general a partir del (-)-mentol (10 mmol). Rendimiento: 1.97 g (99 %); sólido blanco; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.88 (s, 2H), 4.55 (td, *J* = 4.4, 10.9, 1H), 2.14–2.02 (m, 1H), 1.96 (dtd, *J* = 2.7, 7.0, 14.0, 1H), 1.77–1.61 (m, 2H), 1.48 (ddd, *J* = 3.3, 6.6, 15.2, 1H), 1.41–1.26 (m, 1H), 1.22–0.98 (m, 2H), 0.95–0.87 (m, 6H), 0.83 (t, *J* = 6.1, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 157.1, 75.0, 47.3, 41.3, 34.3, 31.4, 26.3, 23.6, 22.0, 20.7, 16.5.

(2*S*,4*R*)-1,7,7-Trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il carbamato (15b)



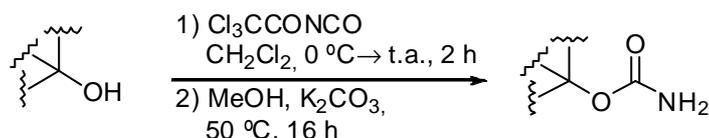
El carbamato **15b** fue preparado siguiendo el procedimiento general a partir del (-)-borneol (5 mmol). Rendimiento: 0.90 g (90%); sólido blanco; **¹H NMR** (200 MHz, CDCl₃) δ 4.90–4.78 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.44–2.28 (m, 1H), 1.99–1.64 (m, 3H), 1.39–1.17 (m, 2H), 1.05 (dd, *J* = 3.4, 13.7, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.88 (d, *J* = 2.8, 6H).

Carbamato de (*S*)-1-feniletilo (15c)



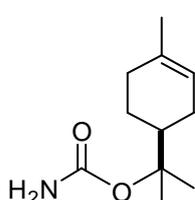
El carbamato **15c** fue preparado siguiendo el procedimiento general a partir del (*S*)-1-feniletanol (5 mmol). Rendimiento: 0.81 g (98%); sólido blanco; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43–7.29 (m, 6H), 5.83 (q, *J* = 6.6, 1H), 4.80 (s, 2H), 1.59 (d, *J* = 6.6, 4H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 156.4, 141.9, 128.5, 127.8, 126.0, 73.1, 22.3.

▪ *Procedimiento para alcoholes terciarios*⁸⁶



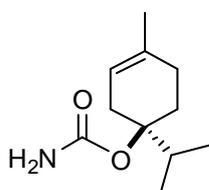
A una disolución del alcohol correspondiente (5 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ se añadió el isocianato de trifluoroacetilo (6 mmol, 1.2 equiv., 0.72 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se redisolvió en metanol (10 mL) y se añadió una disolución acuosa del 10 % de carbonato potásico (15 mL). Tras agitar la mezcla de reacción a 50 °C durante 16 h, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el sólido blanco obtenido se lavó varias veces con H₂O, se disolvió en CH₂Cl₂, se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida, para proporcionar el correspondiente carbamato que se empleó directamente en la siguiente etapa sin purificación previa.

Carbamato de 1-metil-(S)-1-(4-metilciclohexil-3-enil)etilo (15d)



El carbamato **15d** fue preparado siguiendo el procedimiento general a partir del α -terpineol. Rendimiento: 0.98 g (99%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.40 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.15–1.96 (m, 4H), 1.88–1.85 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.47 (d, J = 8.2, 6H).

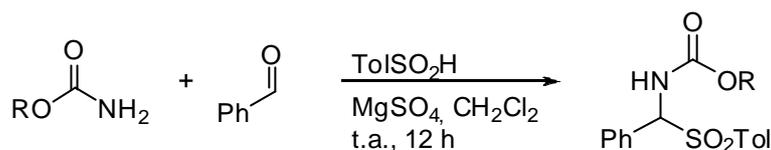
(R)-1-Isopropil-4-metilciclohex-3-enil carbamato (15e)



El carbamato **15e** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando el (-)-terpinen-4-ol. Rendimiento: 0.98 g (99%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.28 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 2.81 (dt, J = 6.9, 13.9, 1H), 2.51 (ddt, J = 2.2, 4.8, 13.2, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.10–2.07 (m, 2H), 1.94–1.89 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.68–1.62 (m, 1H), 0.94 (t, J = 6.7, 8H).

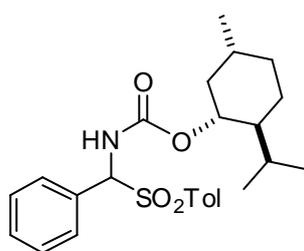
⁸⁶ J. J. Rohde, M. A. Pliushchev, B. K. Sorensen, D. Wodka, Q. Shuai, J. Wang, S. Fung, K. M. Monzon, W. J. Chiou, L. Pan, X. Deng, L. E. Chovan, A. Ramaiya, M. Mullally, R. F. Henry, D. F. Stolarik, H. M. Imade, K. C. Marsh, D. W. A. Beno, T. A. Fey, B. A. Droz, M. E. Brune, H. S. Camp, H. L. Sham, E. U. Frevert, P. B. Jacobson, J. T. Link, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 149–164.

2.3.3.6. Síntesis de α -sulfonamidas quirales⁸⁷



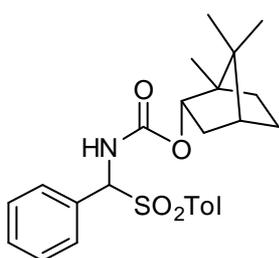
A una disolución del correspondiente carbamato (6 mmol, 1.2 equiv.) en CH_2Cl_2 seco (30 mL) se añadió benzaldehído (5 mmol, 1 equiv., 0.51 mL), ácido *p*-toluensulfónico (7.5 mmol, 1.4 equiv., 1.13 g) y MgSO_4 anhidro (0.5 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Transcurrido este tiempo, el sólido obtenido se filtró a vacío y se lavó sucesivamente con Et_2O y H_2O para proporcionar las α -amido sulfonas correspondientes como sólido blancos.

α -Sulfonamida **16a**



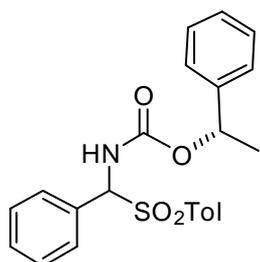
16a fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando el carbamato **15a**. Rendimiento: 1.59 g (72%); sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85–7.82 (m, 2H), 7.52–7.50 (m, 2H), 7.45–7.43 (m, 3H), 7.36–7.32 (m, 2H), 6.13–6.04 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.67–1.63 (m, 3H), 1.39–1.28 (m, 3H), 1.06–0.87 (m, 9H), 0.67 (d, $J = 6.9$, 3H).

α -Sulfonamida **16b**

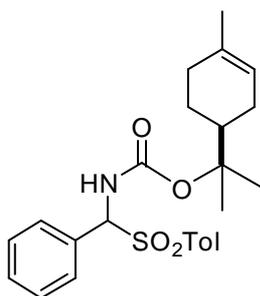


16b fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando el carbamato **15b**. Rendimiento: 1.62 g (78%); sólido blanco; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85–7.75 (m, 2H), 7.51–7.48 (m, 5H), 7.38–7.28 (m, 2H), 6.06–6.00 (m, 2H), 4.64 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.22–2.19 (m, 1H), 1.75–1.71 (m, 2H), 1.66–1.65 (m, 1H), 1.33–1.21 (m, 3H), 0.94–0.82 (m, 6H), 0.76 (d, $J = 10.3$, 3H).

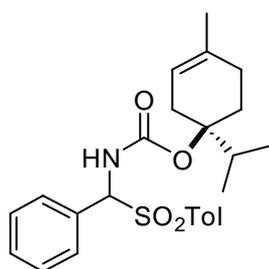
⁸⁷ E. Foresti, G. Palmieri, M. Petrini, R. Profeta, *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 4275–4281.

α -Sulfonamida 16c

16c fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando el carbamato **15c**. Rendimiento: 1.46 g (66%); sólido blanco; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J = 7.2$, 1H), 7.68 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.48–7.30 (m, 11H), 7.13–6.90 (m, 1H), 5.89 (t, $J = 9.7$, 2H), 5.67–5.52 (m, 1H), 2.43 (d, $J = 38.6$, 3H), 1.44 (d, $J = 6.6$, 3H).

 α -Sulfonamida 16d

16d fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando el carbamato **15d**. Rendimiento: 1.61 g (73%); sólido blanco; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (dd, $J = 1.1, 7.7$, 2H), 7.46 (s, 4H), 7.36 (d, $J = 7.9$, 3H), 5.96–5.88 (m, 1H), 5.76–5.71 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.04–1.86 (m, 5H), 1.27–1.24 (m, $J = 7.8$, 8H).

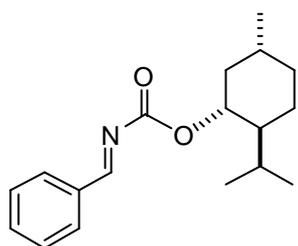
 α -Sulfonamida 16e

16e fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando el carbamato **15e**. Rendimiento: 1.37 g (62%); sólido blanco; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 8.1$, 2H), 7.43 (d, $J = 7.5$, 5H), 7.34 (d, $J = 7.9$, 2H), 5.98–5.95 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.33–2.28 (m, 1H), 2.13 (s, 2H), 1.84 (s, 1H), 1.72–1.67 (m, 6H), 0.82 (d, $J = 6.7$, 6H).

2.3.3.7. Síntesis de las iminas quirales 17a-17e

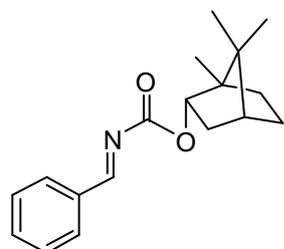
Las iminas quirales **17a-17e** se sintetizaron siguiendo el procedimiento habitual para la síntesis de *N*-Boc iminas descrito en el apartado 2.3.2.3 (pág. 91).

Imina derivada del (-)-mentol **17a**



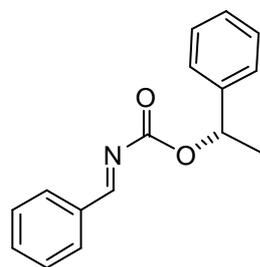
La imina **17a** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando la α -sulfonamida **16a** (3 mmol). Rendimiento: 0.59 g (68%); aceite incoloro; $[\alpha]_D^{23} = -41.5$ ($c=1.1$, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 8.95 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 6.9$, 2H), 7.69–7.43 (m, 3H), 4.80 (td, $J = 4.4, 10.9$, 1H), 2.25–2.11 (m, 1H), 2.10–1.99 (m, 1H), 1.93–1.82 (m, 1H), 1.73 (d, $J = 9.9$, 2H), 1.64–1.45 (m, 2H), 1.28–1.06 (m, 2H), 1.01–0.89 (m, 6H), 0.85 (d, $J = 6.9$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 163.2, 133.8, 133.4, 130.0, 128.6, 67.6, 46.7, 40.5, 34.0, 31.2, 25.9, 23.1, 21.8, 20.5, 16.0.

Imina derivada del (-)-borneol **17b**

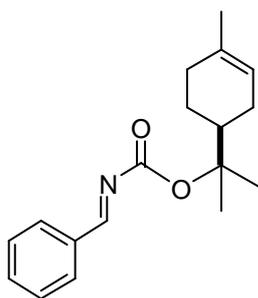


La imina **17b** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando la α -sulfonamida **16b** (3 mmol). Rendimiento: 0.50 g (59%); aceite amarillento; $[\alpha]_D^{23} = -22.6$ ($c=1.0$, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 7.0$, 2H), 7.62–7.47 (m, 3H), 5.10–5.00 (m, 1H), 2.51–2.40 (m, 1H), 2.13–1.97 (m, 1H), 1.89–1.84 (m, 1H), 1.79–1.75 (m, 2H), 1.34–1.23 (m, 2H), 1.00–0.91 (m, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 164.2, 134.0, 133.5, 130.2, 128.8, 82.8, 49.0, 48.0, 44.8, 36.5, 27.9, 27.0, 19.7, 18.8, 13.5.

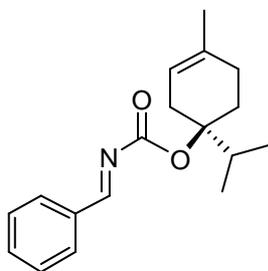
Imina derivada del (S)-1-feniletanol **17c**



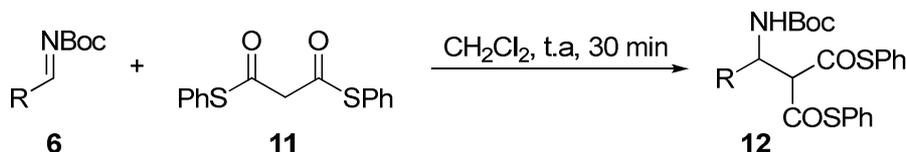
La imina **17c** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando la α -sulfonamida **16c** (3 mmol). Rendimiento: 0.46 g (60%); aceite incoloro; $[\alpha]_D^{23} = +28.2$ ($c=1.6$, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.93 (s, 1H), 8.03–7.87 (m, 2H), 7.65–7.58 (m, 1H), 7.55–7.53 (m, 1H), 7.52–7.51 (m, 2H), 7.49–7.48 (m, 2H), 7.43–7.37 (m, 2H), 6.01 (q, $J = 6.6$, 1H), 1.73 (d, $J = 6.6$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 164.7, 142.7, 135.3, 131.9, 131.2, 130.4, 130.1, 129.6, 127.8, 127.5, 127.3, 77.0, 23.8.

Imina derivada del α -terpineol **17d**

La imina **17d** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando la α -sulfonamida **16d** (3 mmol). Rendimiento: 0.56 g (66%); aceite amarillo; $[\alpha]_D^{23} = +8.1$ ($c=1.1$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 7.0$, 2H), 7.67–7.42 (m, 3H), 5.42 (s, 1H), 2.47–2.23 (m, 1H), 2.09–2.02 (m, 3H), 1.94–1.89 (m, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.59 (d, $J = 10.5$, 6H); **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 169.3, 163.0, 134.5, 134.3, 133.8, 130.5, 129.2, 120.5, 87.5, 42.5, 31.2, 26.9, 24.4, 23.7, 23.3.

Imina derivada del (-)-terpinen-4-ol **17e**

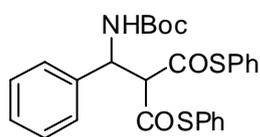
La imina **17e** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando la α -sulfonamida **16e** (3 mmol). Rendimiento: 0.51 g (60 %); aceite transparente; $[\alpha]_D^{23} = -2.2$ ($c=1.1$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.79 (s, 1H), 7.99–7.89 (m, 2H), 7.52–7.47 (m, 3H), 5.33 (s, 1H), 2.91 (dt, $J = 6.9$, 13.9, 1H), 2.63 (dt, $J = 2.3$, 5.0, 1H), 2.61–2.57 (m, 1H), 2.50–2.48 (m, 1H), 2.33–2.30 (m, 1H), 2.27–2.23 (m, 1H), 2.03–2.01 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.02 (dd, $J = 4.1$, 6.9, 6H); **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 168.4, 162.7, 134.2, 133.5, 133.2, 130.1, 129.7, 128.7, 117.6, 87.9, 32.4, 29.8, 27.8, 27.3, 23.2, 17.7, 17.1.

2.3.3.8. Procedimiento general para la adición del malonato de tiofenilo (11) a *N*-Boc iminas

A una disolución de la *N*-Boc imina correspondiente (0.5 mmol) en CH_2Cl_2 seco, se añadió el malonato de tiofenilo **11** (0.6 mmol, 1.2 equiv., 0.17 g) a temperatura ambiente. Transcurridos 30 min, se adicionó HCl 0.1 N (10 mL), las fases se separaron y la fase acuosa fue extraída con CH_2Cl_2 (2 x 15 mL), las fases orgánicas se combinaron y secaron

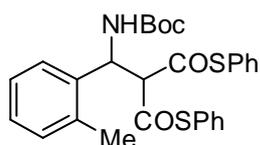
sobre MgSO₄. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto obtenido se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hex/EtOAc 95:5).

Aducto 12b



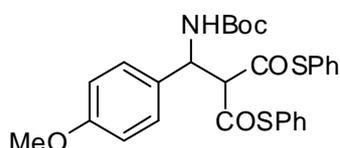
El compuesto **12b** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la imina **6b**. Rendimiento: 0.21 g (83%); sólido blanco; p. f. 150–154 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.55–7.23 (m, 15H), 6.01 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.51 (d, *J* = 5.2, 1H) 1.43 (s, 9H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 189.4, 154.9, 138.8, 134.6, 134.4, 130.0, 129.9, 129.3, 128.7, 127.9, 126.7, 76.6, 70.4, 55.9, 28.3; **análisis elemental** calcd. para C₂₇H₂₇NO₄S₂: C, 65.69; H, 5.51; N, 2.84; S, 12.99; encontrado: C, 65.32; H, 5.45; N, 2.97; S, 12.78.

Aducto 12c

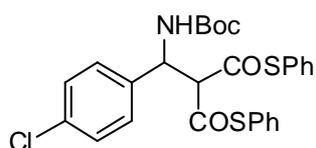


El compuesto **12c** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la imina **6c**. Rendimiento: 0.22 g (83%); sólido blanco; p. f. 165–166 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54–7.14 (m, 14H), 6.06 (s, 1H), 5.92–5.74 (m, 1H), 4.39 (d, *J* = 5.5, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.42 (s, 9H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 189.2, 154.8, 137.1, 135.1, 134.5, 134.4, 130.9, 130.0, 129.8, 129.3, 129.3, 127.9, 126.3, 126.1, 79.9, 68.9, 52.5, 28.2, 19.3; **análisis elemental** calcd. para C₂₈H₂₉NO₄S₂: C, 66.24; H, 5.76; N, 2.76; S, 12.63; encontrado: C, 66.44; H, 5.92; N, 2.82; S, 12.45.

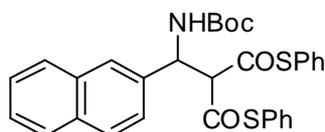
Aducto 12d



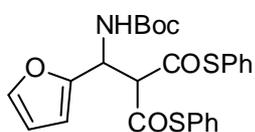
El compuesto **12d** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la imina **6d**. Rendimiento: 0.19 g (71%); sólido blanco; p. f. 171–172 °C; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48–7.32 (m, 10H), 7.28 (d, *J* = 9.2, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.7, 2H), 5.94 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 5.5, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.43 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 189.4, 159.2, 154.9, 134.6, 134.4, 131.0, 130.0, 129.9, 129.3, 127.9, 126.6, 114.1, 79.9, 76.1, 70.7, 55.3, 28.3; **análisis elemental** calcd. para C₂₈H₂₉NO₅S₂: C, 64.22; H, 5.58; N, 2.67; S, 12.25; encontrado: C, 63.98; H, 5.49; N, 2.73; S, 11.84.

Aducto 12e

El compuesto **12e** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la imina **6e**. Rendimiento: 0.18 g (68%); sólido blanco; p. f. 174–175°C; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46–7.28 (m, 14H), 6.00 (s, 1H), 5.55 (m, 1H), 4.49 (d, 1H), 1.42 (s, 9H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 189.2, 155.0, 137.5, 134.6, 134.3, 133.8, 130.0, 129.4, 128.9, 128.1, 126.2, 80.0, 69.9, 55.3, 28.3; **análisis elemental** calcd. para C₂₇H₂₆ClNO₄S₂ (527,10): C, 61.41; H, 4.96; N, 2.65; S, 12.14; encontrado: C, 61.15; H, 5.12; N, 2.50; S, 11.91.

Aducto 12f

El compuesto **12f** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la imina **6f**. Rendimiento: 0.22 g (78%); sólido blanco; p. f. 160–162 °C; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.24 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.8, 1H), 7.92–7.85 (m, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.2, 1H), 7.64–7.33 (m, 11H), 7.21 (d, *J* = 6.9, 2H), 6.48 (s, 2H), 4.67 (s, 1H), 1.44 (s, 10H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 189.4, 155.0, 134.6, 134.3, 134.0, 130.0, 129.9, 129.3, 128.8, 127.1, 126.4, 125.9, 125.2, 124.3, 122.2, 80.0, 68.5, 52.4, 28.3; **análisis elemental** calcd. para: C, 68.48; H, 5.38; N, 2.58; S, 11.80; encontrado: C, 68.36; H, 5.68; N, 2.67; S, 11.96.

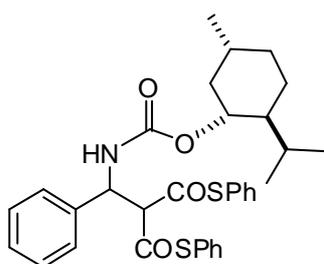
Aducto 12g

El compuesto **12g** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la imina **6g**. Rendimiento: 0.19 g (81%); sólido blanco; p.f. 146–148 °C; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.48–7.38 (m, 11H), 6.38 (dd, *J* = 1.9, 3.3, 1H), 6.31 (d, *J* = 3.3, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.70 (d, *J* = 5.2, 1H), 1.46 (s, 9H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 189.0, 154.8, 151.4, 142.3, 134.5, 134.4, 129.9, 129.9, 129.4, 129.3, 126.5, 110.6, 107.5, 80.2, 68.1, 50.3, 28.3; **análisis elemental** calcd. para: C, 62.09; H, 5.21; N, 2.90; S, 13.26; encontrado: C, 61.95; H, 4.92; N, 2.95; S, 13.00.

2.3.3.9. Procedimiento general para la adición de malonato de tiofenilo (11) a iminas quirales

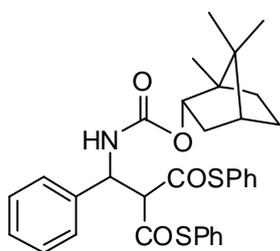
Se siguió el procedimiento general descrito para las *N*-Boc iminas (apartado 2.3.3.8, pág. 107), incrementando el tiempo de reacción hasta las 15 h.

Aducto 18a



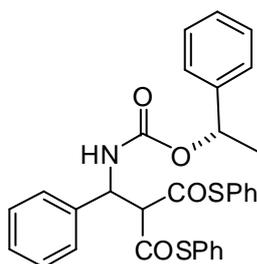
El compuesto **18a** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la imina **16a**. Rendimiento: 0.19 g (65%); sólido blanco; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.49–7.25 (m, 10H), 6.20 (m, 1H), 5.74–5.65 (m, 1H), 4.61 (td, $J = 3.6, 10.7$, 2H), 2.07 (d, $J = 11.3$, 2H), 1.69–1.67 (m, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.37–1.30 (m, 3H), 1.09–1.06 (m, 2H), 0.93–0.80 (m, 7H), 0.80 (d, $J = 6.0$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 189.8, 189.6, 155.8, 139.9, 135.0, 134.9, 134.7, 130.4, 130.3, 129.7, 129.1, 129.0, 128.4, 127.1, 126.9, 126.1, 75.7, 62.3, 47.8, 41.8, 41.7, 34.7, 31.8, 26.8, 24.1, 22.4, 21.2, 16.9, 16.9.

Aducto 18b



El compuesto **18b** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la imina **16b**. Rendimiento: 0.19 g (68%); sólido blanco; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.49–7.32 (m, 15H), 6.21 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.88–4.83 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.65 (s, 2H), 1.35–1.15 (m, 3H), 1.01 (d, $J = 11.7$, 1H), 0.88 (d, $J = 13.4$, 10H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 189.8, 189.8, 156.7, 139.0, 135.0, 134.8, 130.5, 130.3, 129.8, 129.8, 129.2, 128.5, 127.1, 127.1, 126.8, 81.2, 70.6, 56.6, 49.3, 49.1, 48.2, 45.3, 37.1, 37.0, 28.4, 28.4, 27.5, 20.1, 19.2, 13.8.

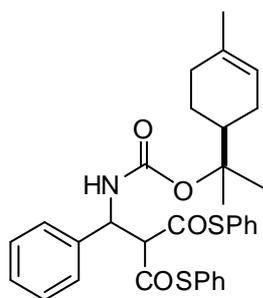
Aducto 18c



El compuesto **18c** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la imina **16c**. Rendimiento: 0.18 g (65%); sólido blanco; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44–7.31 (m, 20H), 6.24 (s, 1H), 5.82–5.78 (m, 1H), 5.66–5.61 (m, 1H), 1.51 (d, $J = 6.3$, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 189.5, 189.4, 155.2, 142.0, 138.7, 138.5, 134.6,

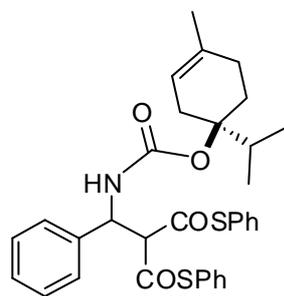
134.6, 134.4, 130.1, 130.0, 129.4, 129.4, 128.9, 128.8, 128.5, 128.5, 128.2, 128.1, 127.9, 127.7, 127.6, 126.8, 126.7, 126.5, 126.0, 125.8, 73.4, 70.1, 56.2, 22.5.

Aducto 18d



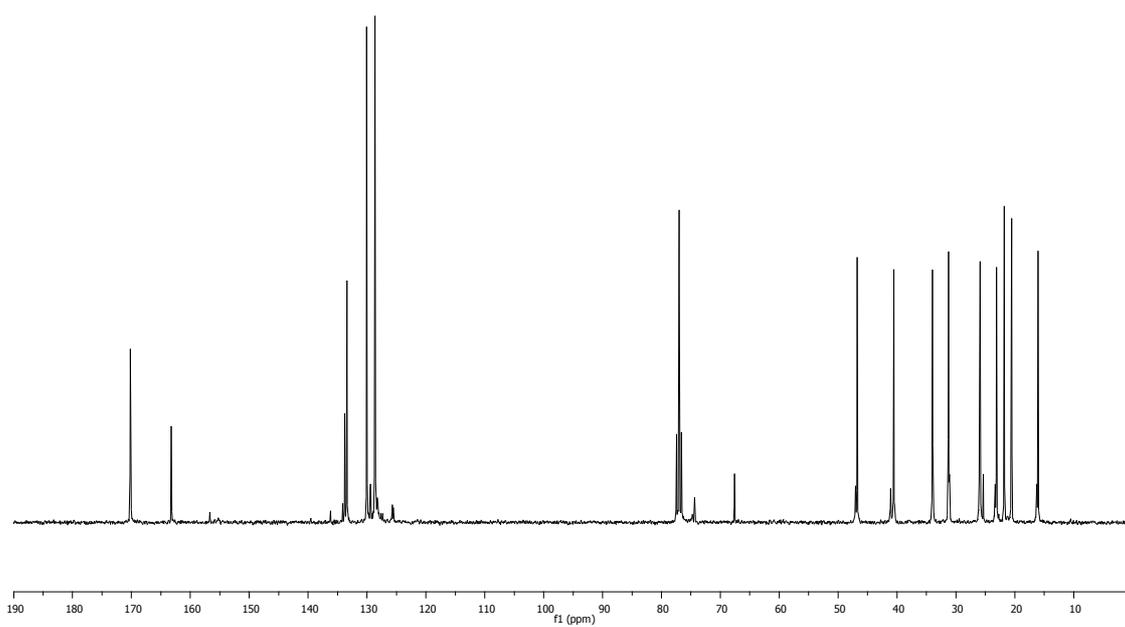
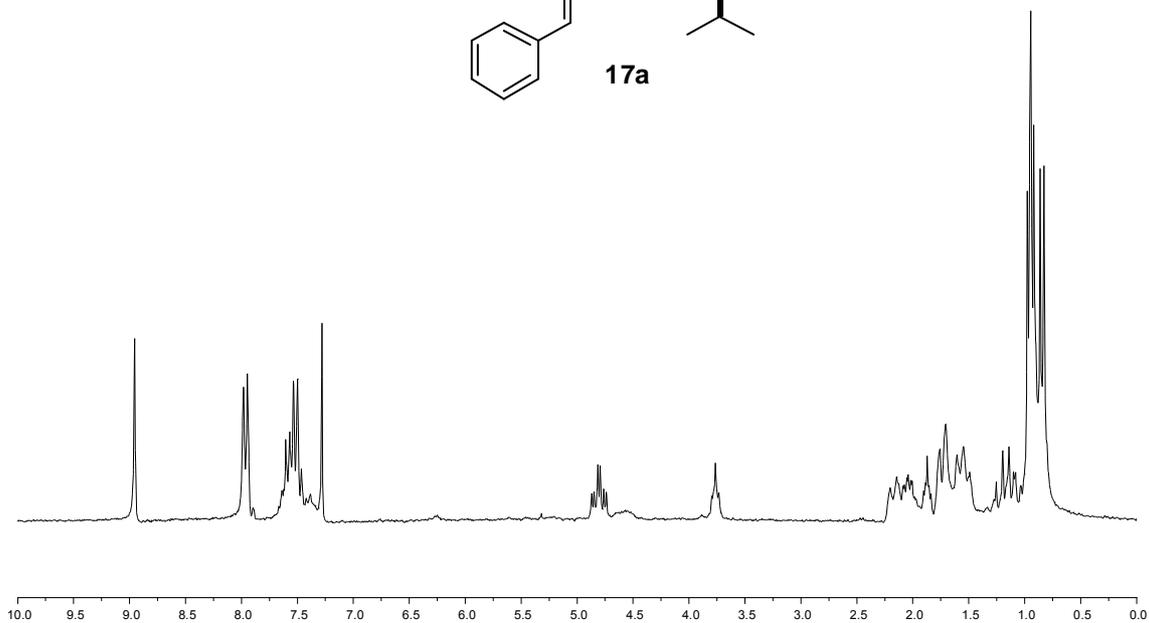
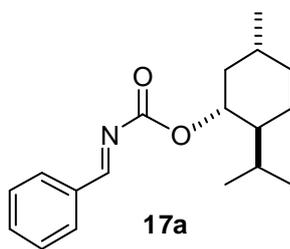
El compuesto **18d** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la imina **16d**. Rendimiento: 0.21 g (74%); sólido blanco; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.50–7.30 (m, 15H), 6.04 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.32 (d, $J = 19.3$, 1H), 4.51 (s, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.98–1.88 (m, 4H), 1.80–1.75 (m, 2H), 1.63 (d, $J = 6.7$, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.37 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 189.4, 189.4, 155.0, 138.9, 134.6, 134.4, 134.0, 133.8, 130.1, 130.0, 129.4, 128.8, 128.0, 126.7, 126.5, 120.6, 120.4, 84.7, 70.4, 65.9, 55.9, 42.5, 31.0, 30.9, 26.6, 26.4, 24.1, 23.9, 23.7, 23.4.

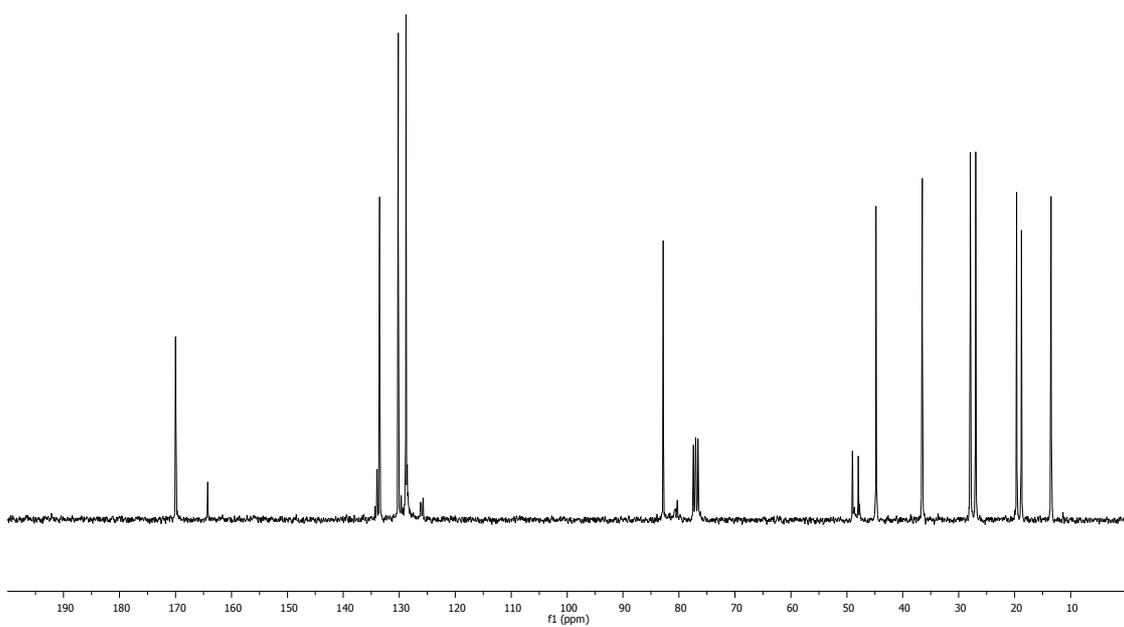
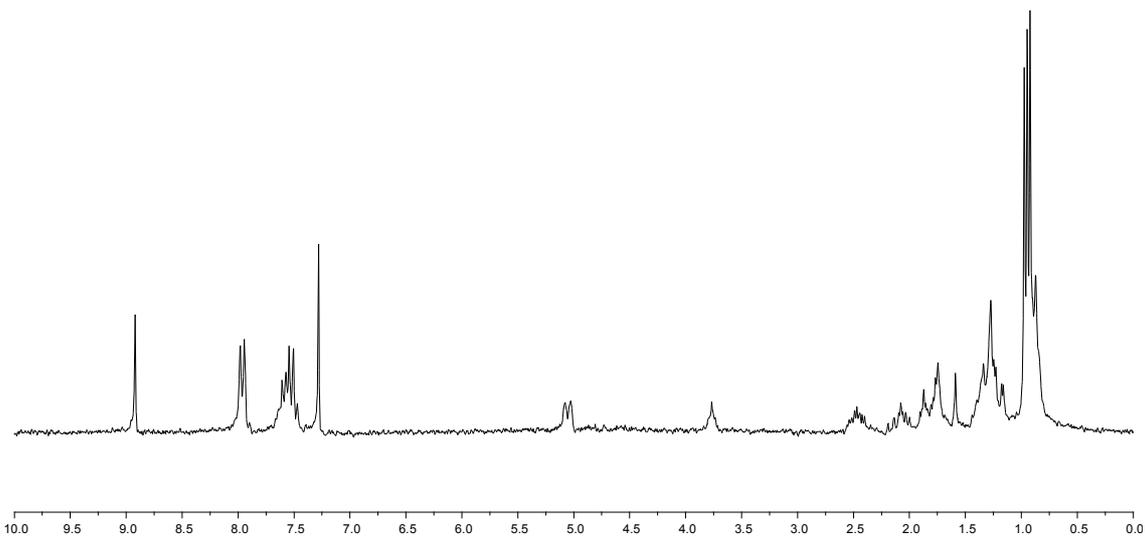
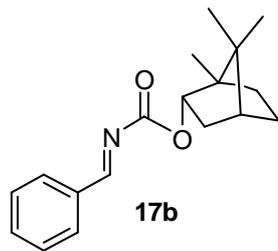
Aducto 18e

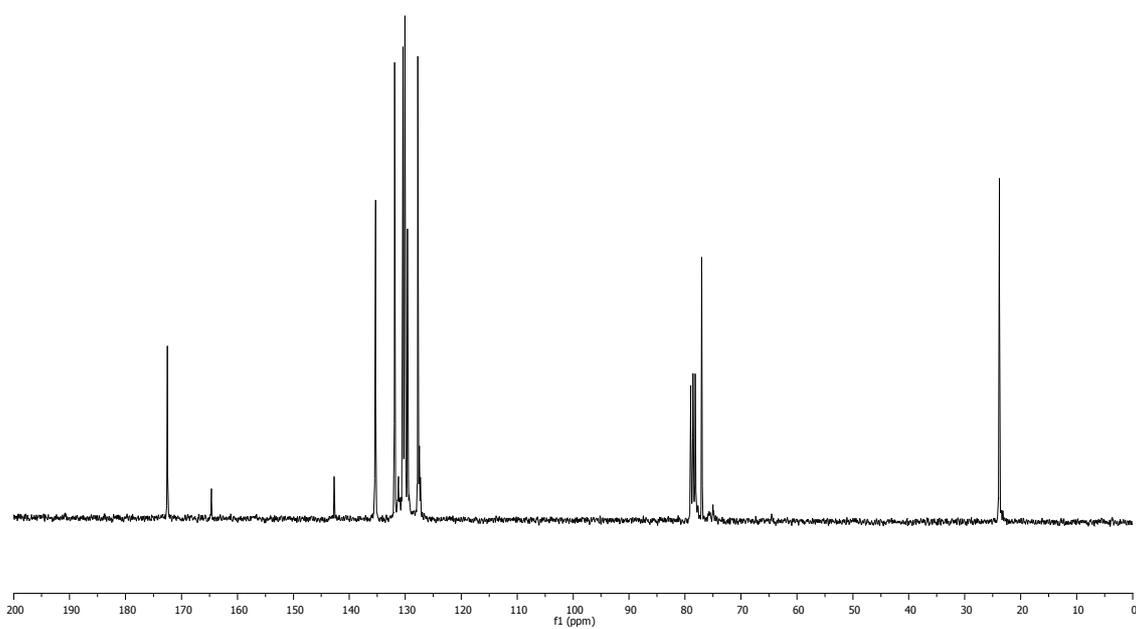
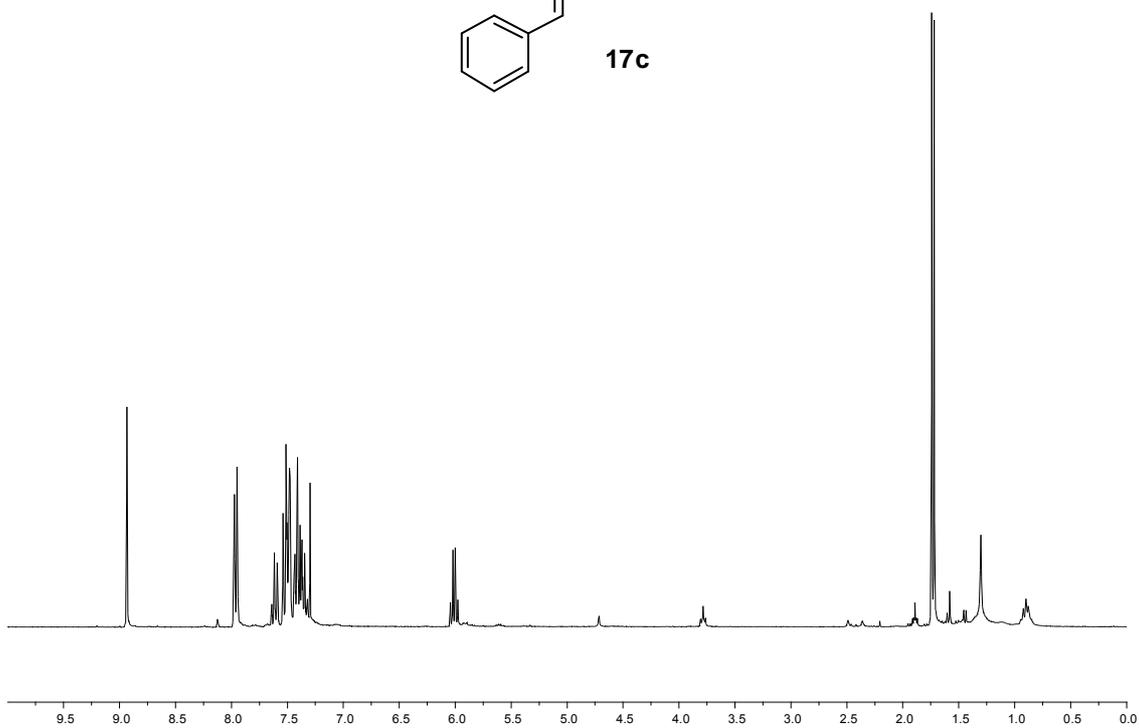
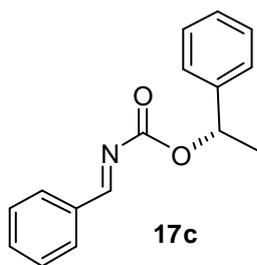


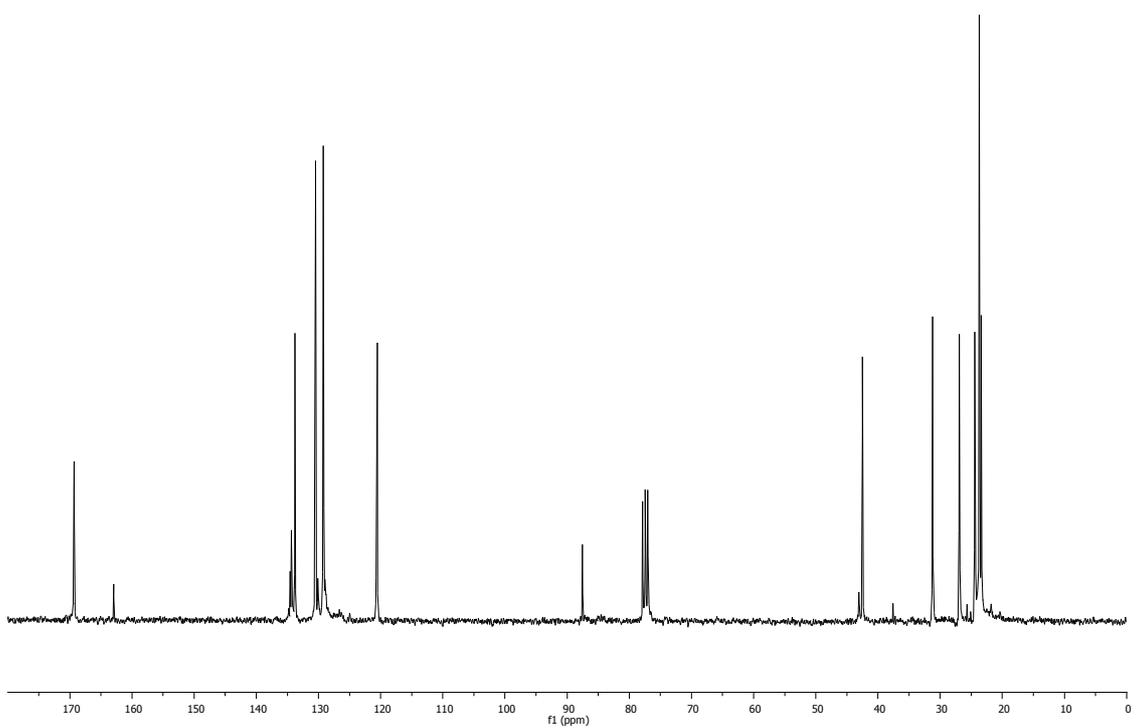
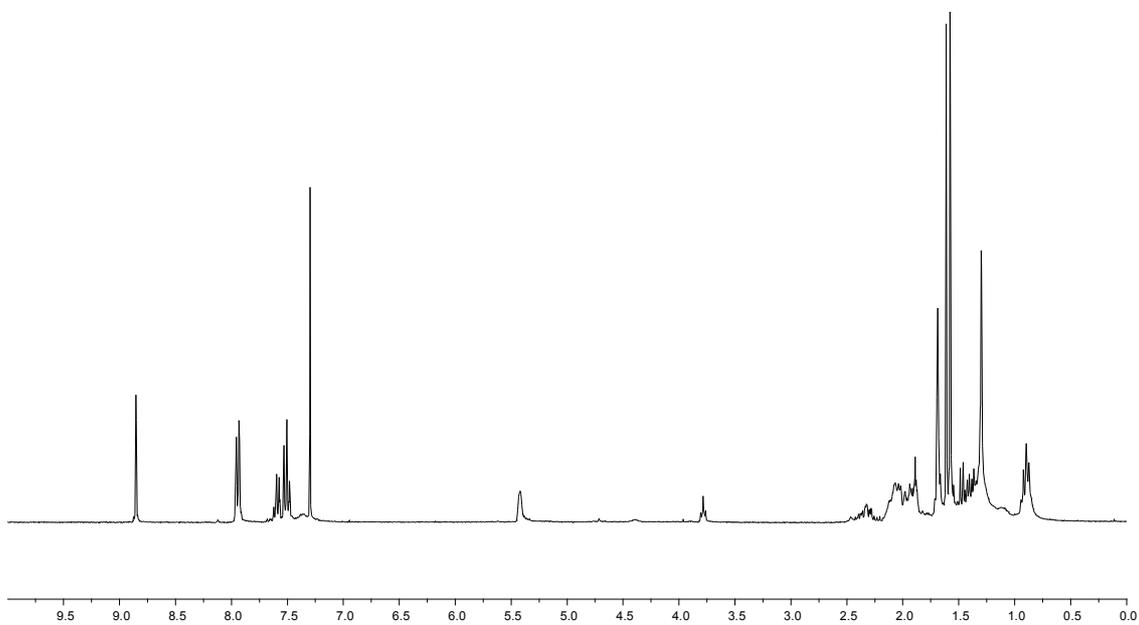
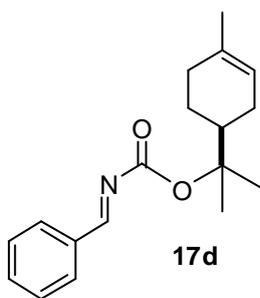
El compuesto **18e** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la imina **16e**. Rendimiento: 0.18 g (64%); sólido blanco; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.43–7.30 (m, 15H), 6.13–6.09 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 2.73 (dt, $J = 6.7, 13.6$, 1H), 2.48–2.45 (m, 1H), 2.24–2.20 (s, 1H), 2.14–2.11 (m, 1H), 1.93–1.91 (m, 1H), 1.85–1.81 (s, 1H), 1.64 (d, $J = 17.5$, 4H), 0.88 (d, $J = 6.8$, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 189.6, 189.5, 155.0, 138.9, 134.7, 134.4, 133.8, 130.1, 129.9, 129.4, 129.4, 128.8, 126.7, 126.6, 126.6, 117.7, 117.5, 85.4, 70.3, 55.7, 33.1, 31.7, 30.2, 28.4, 27.5, 27.4, 23.3, 23.2, 22.7, 17.9, 17.8, 17.0, 16.9, 14.2.

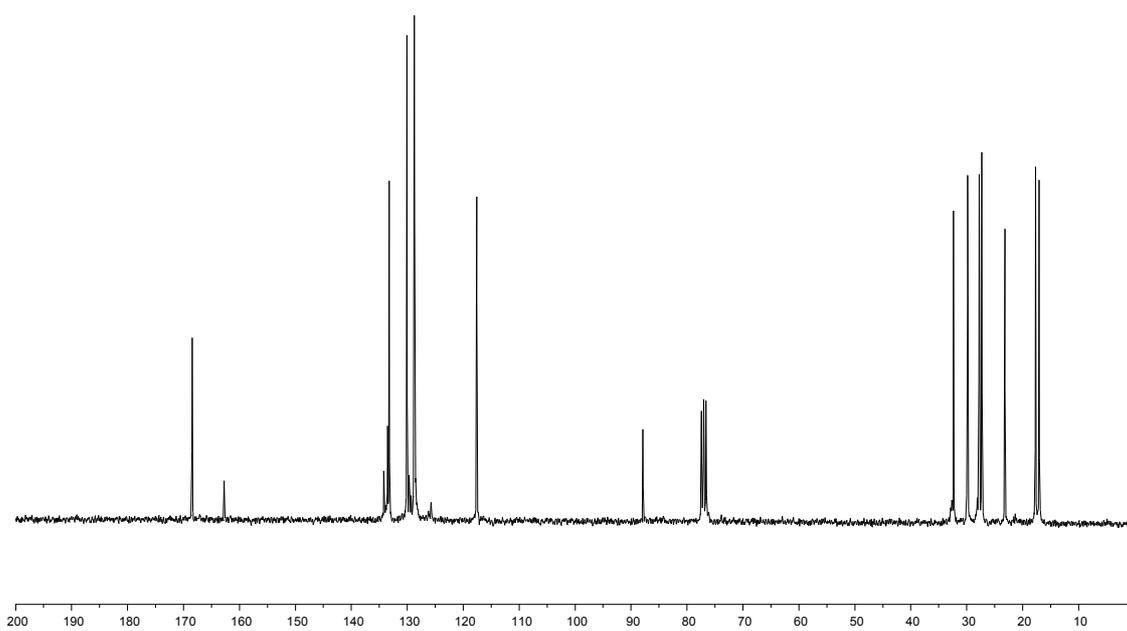
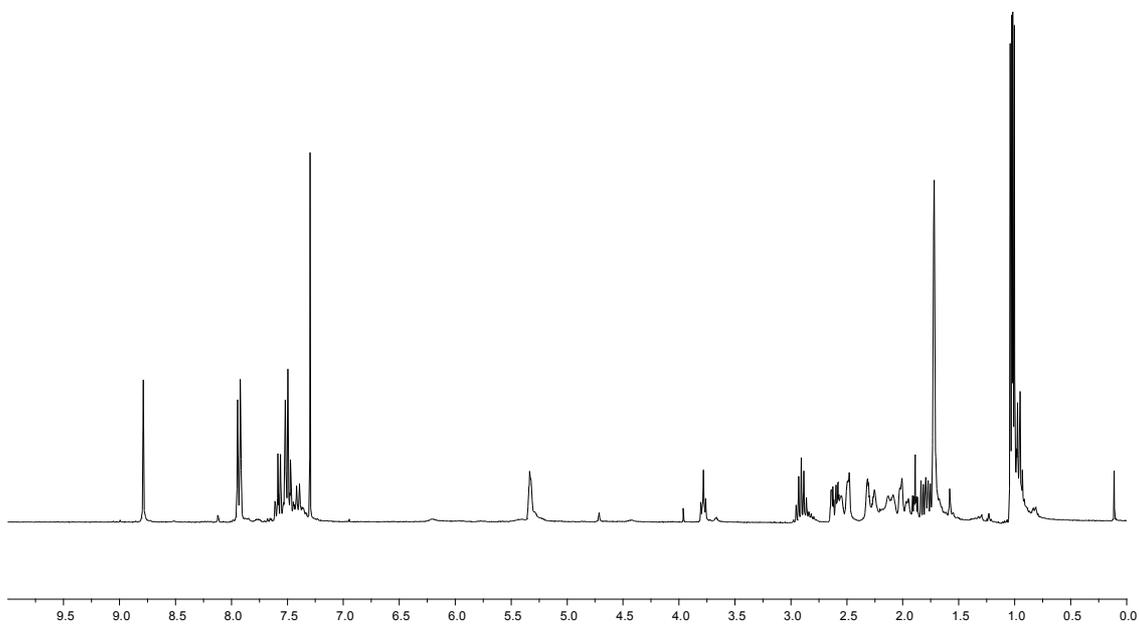
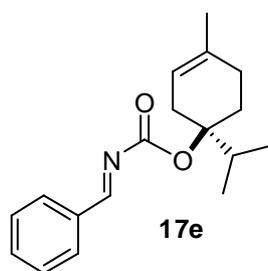
2.3.3.10. Selección de espectros de RMN

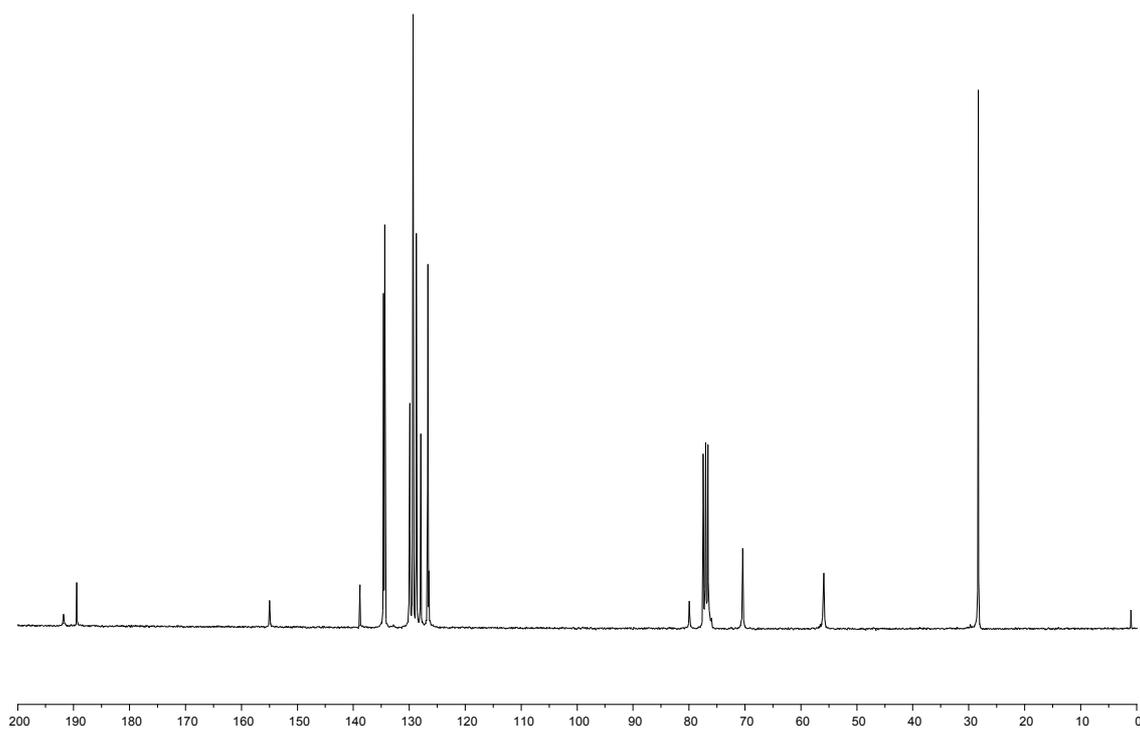
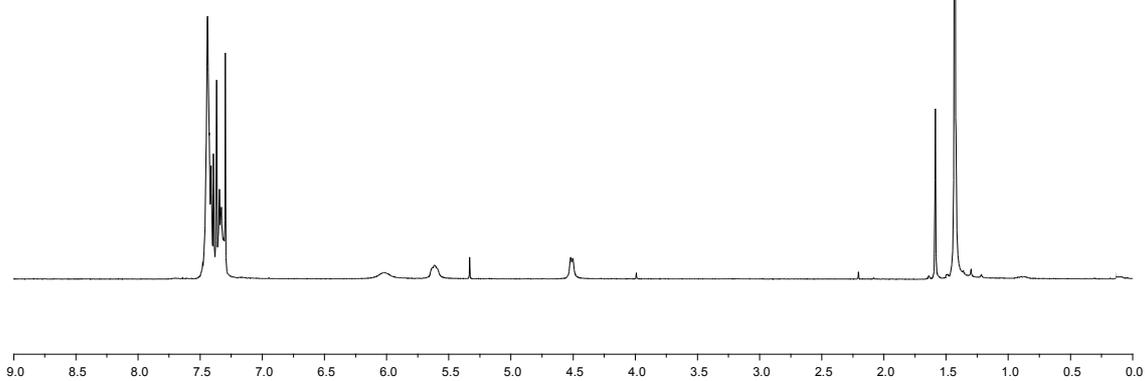
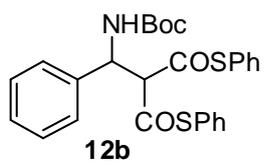


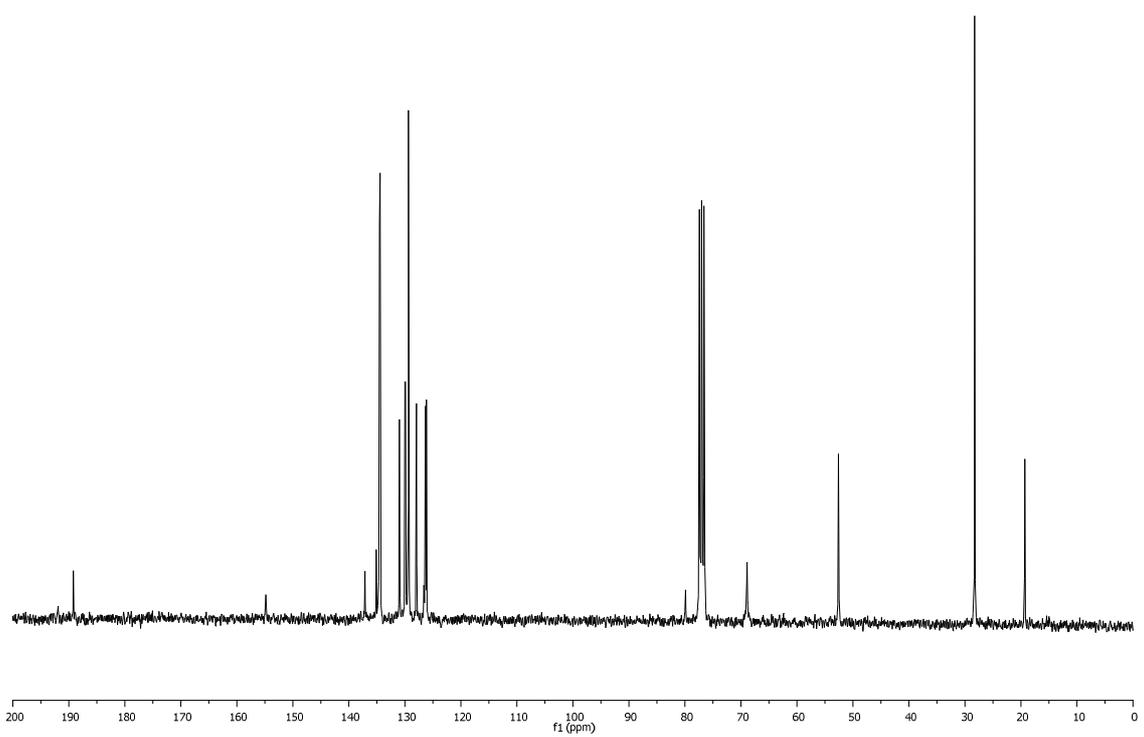
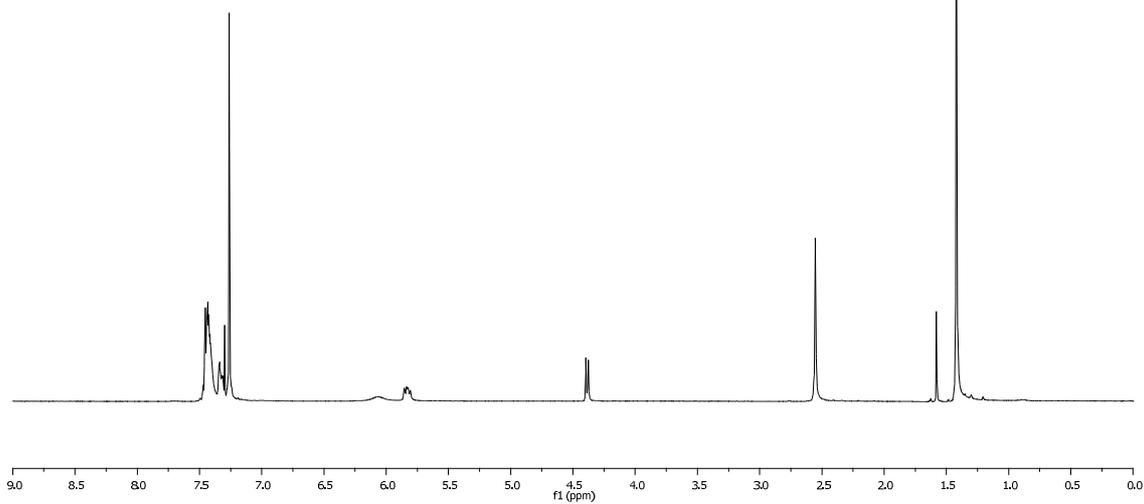
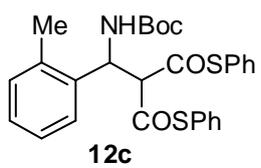


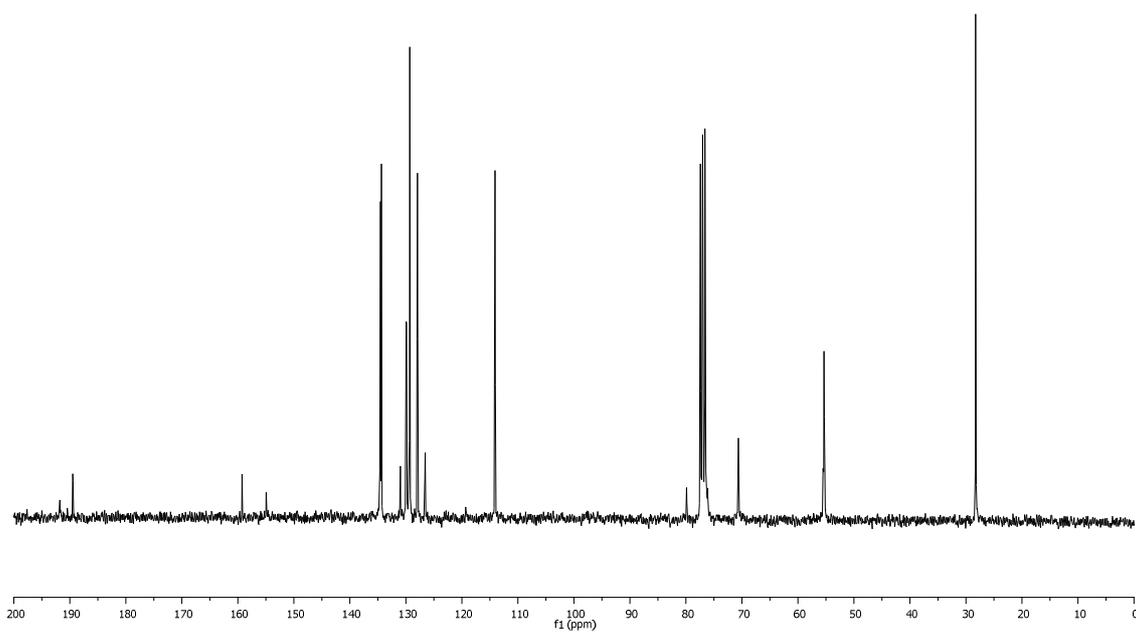
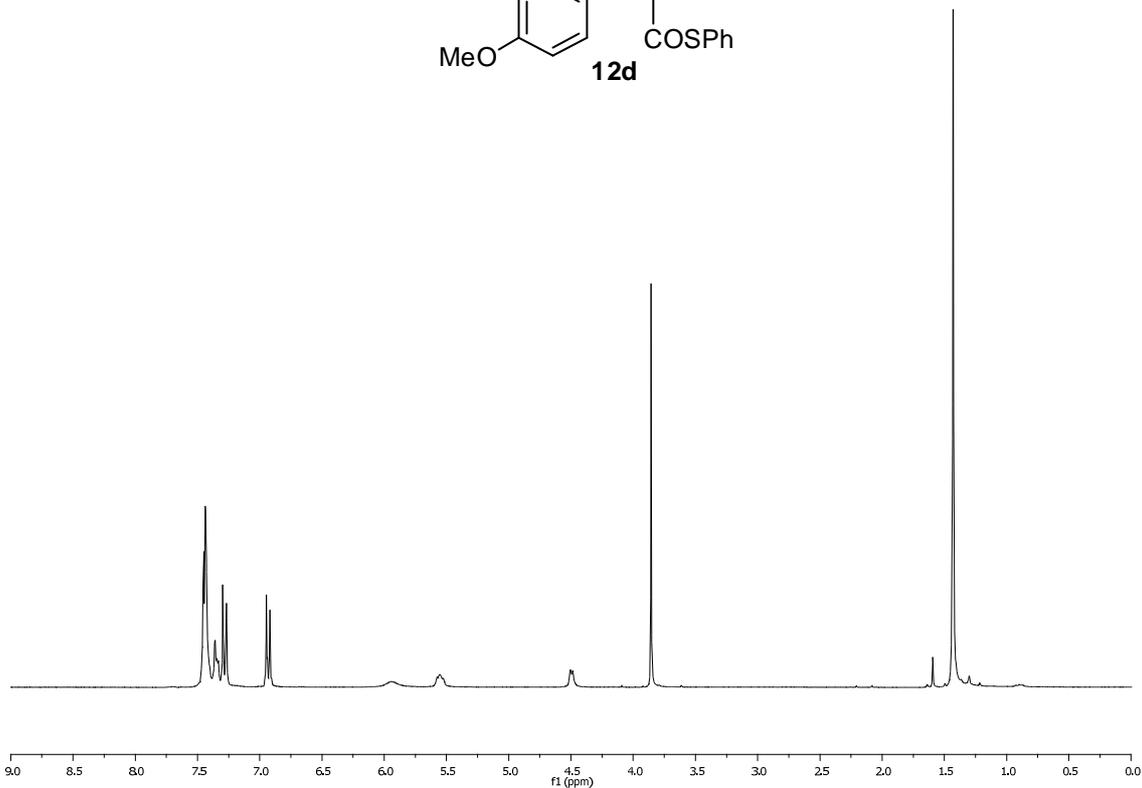
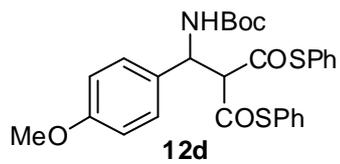


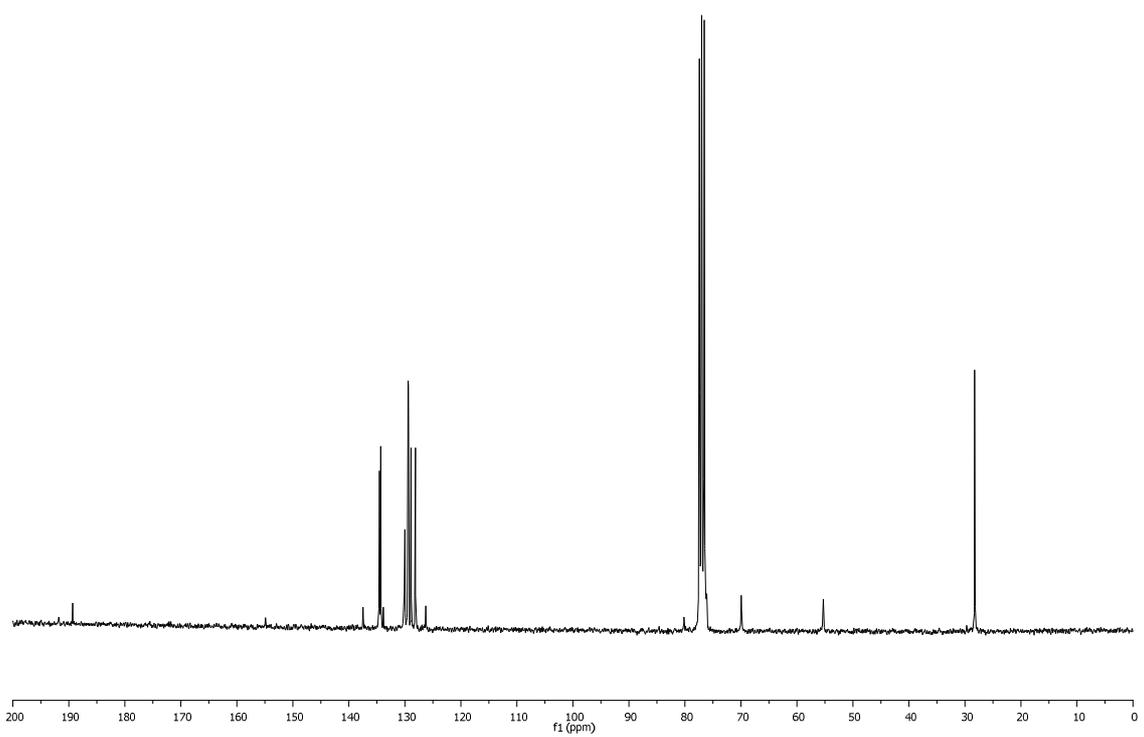
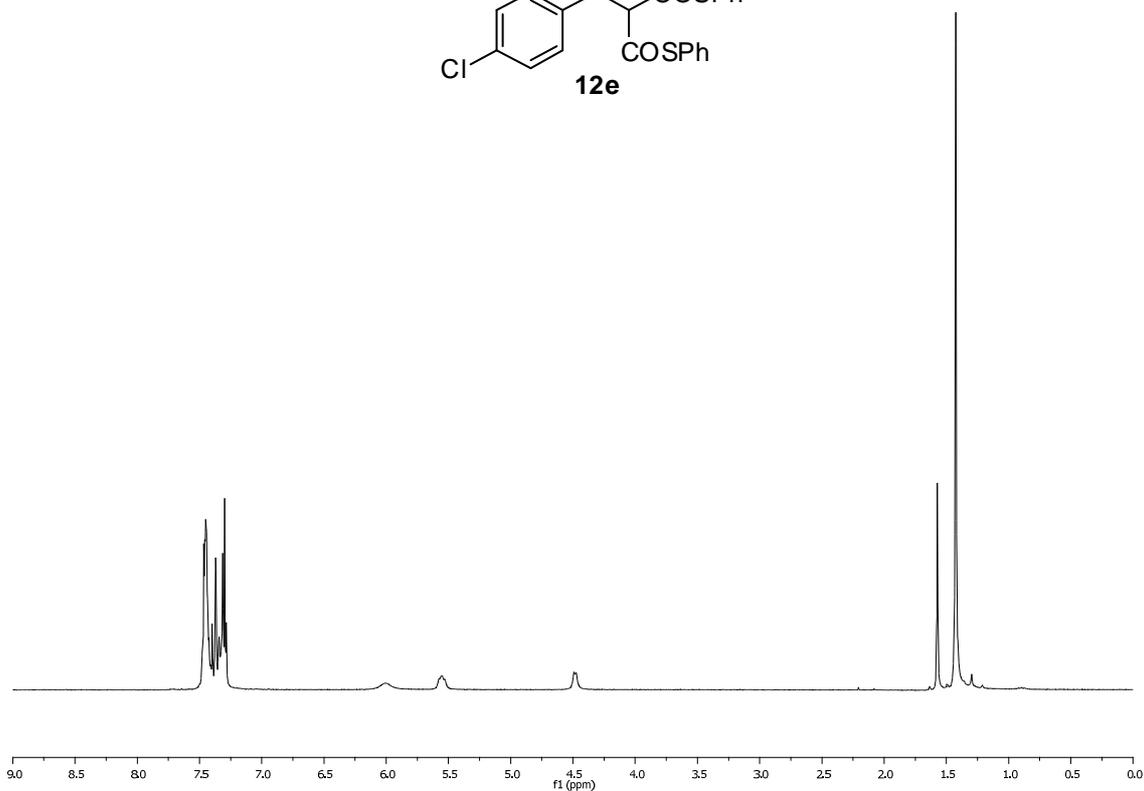
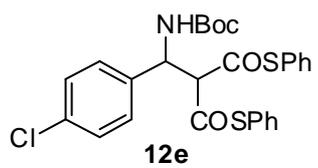


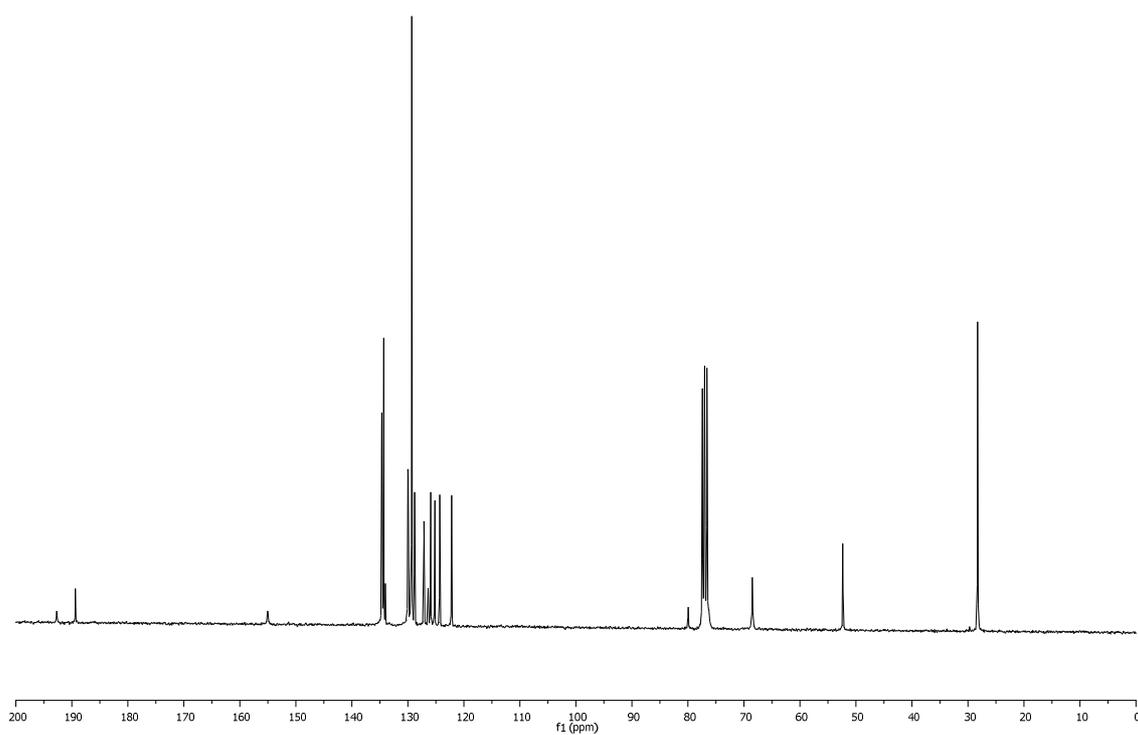
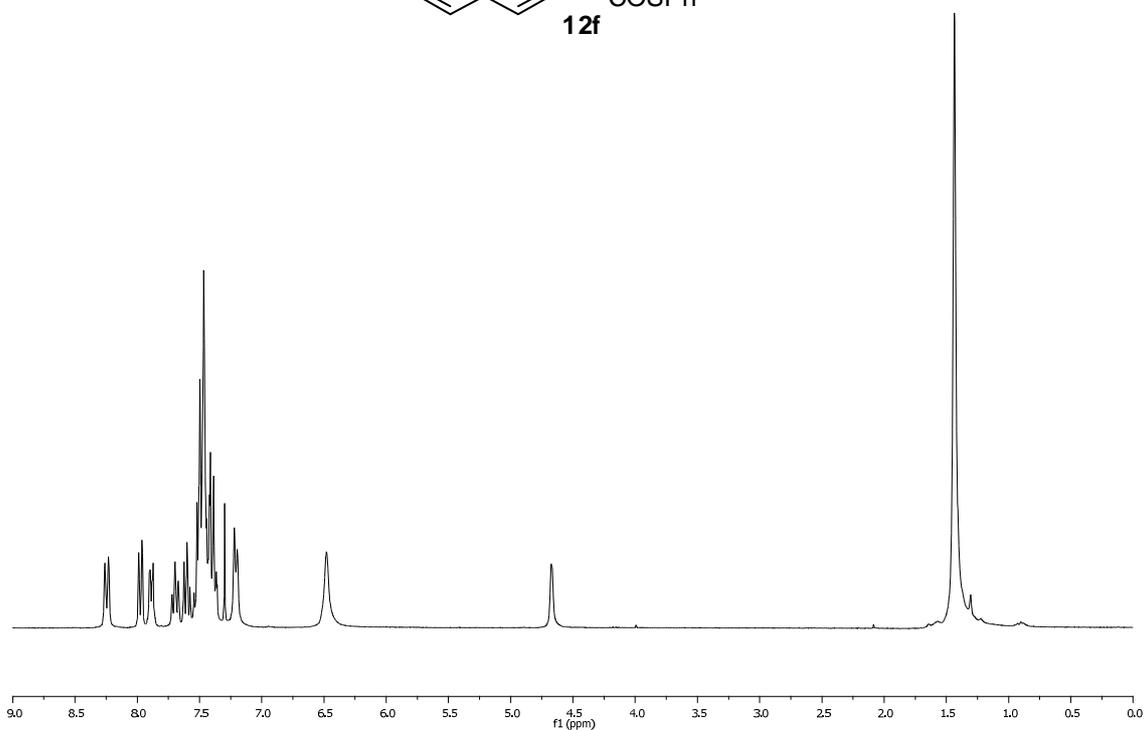
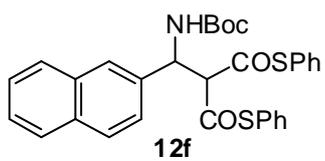


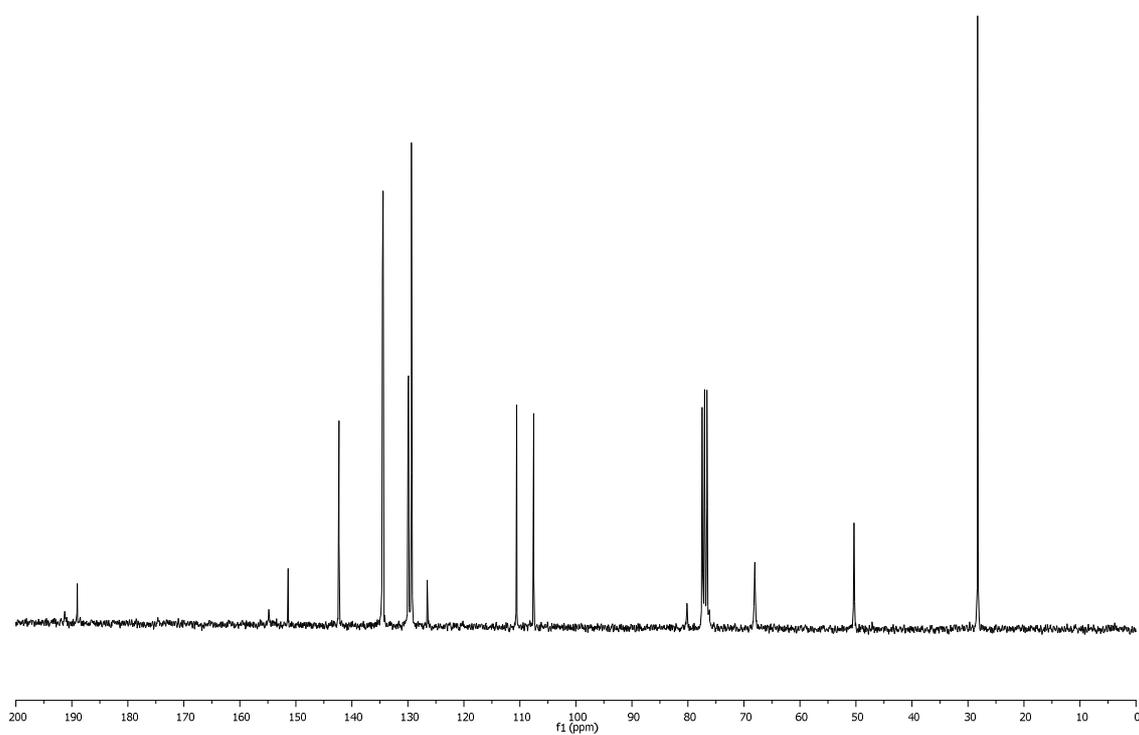
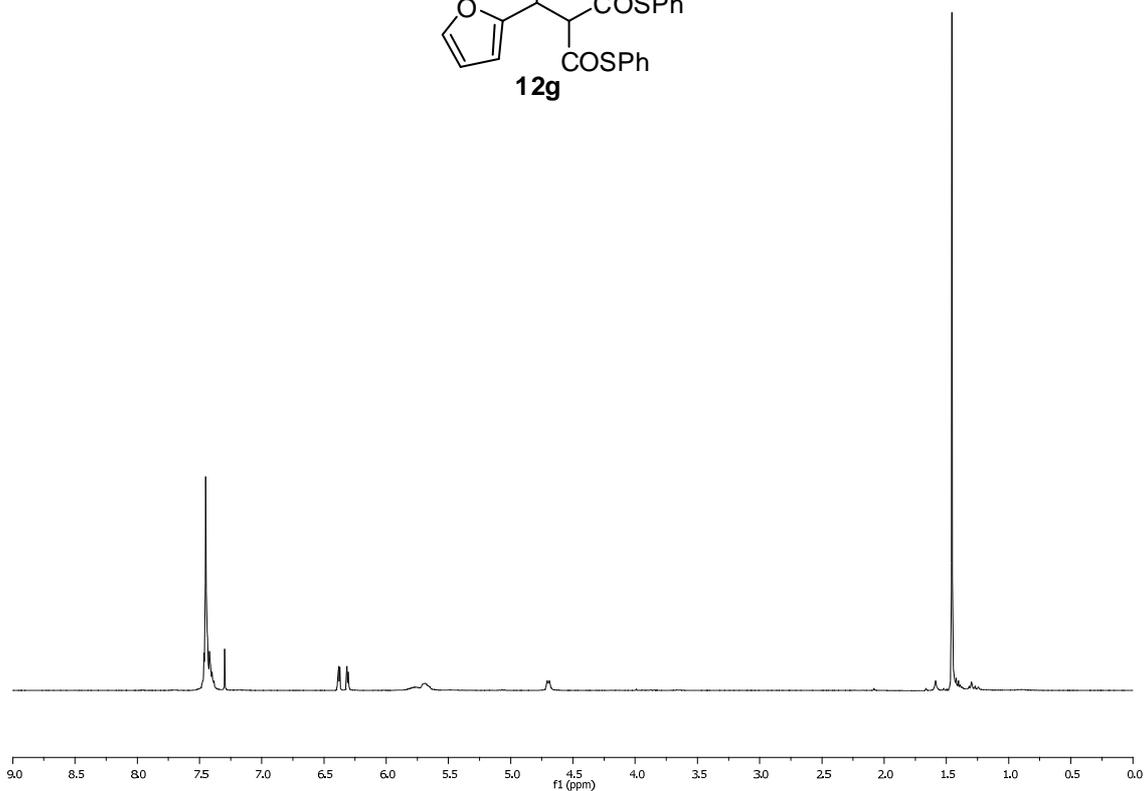
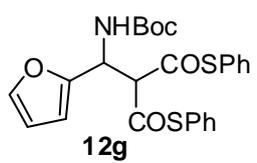


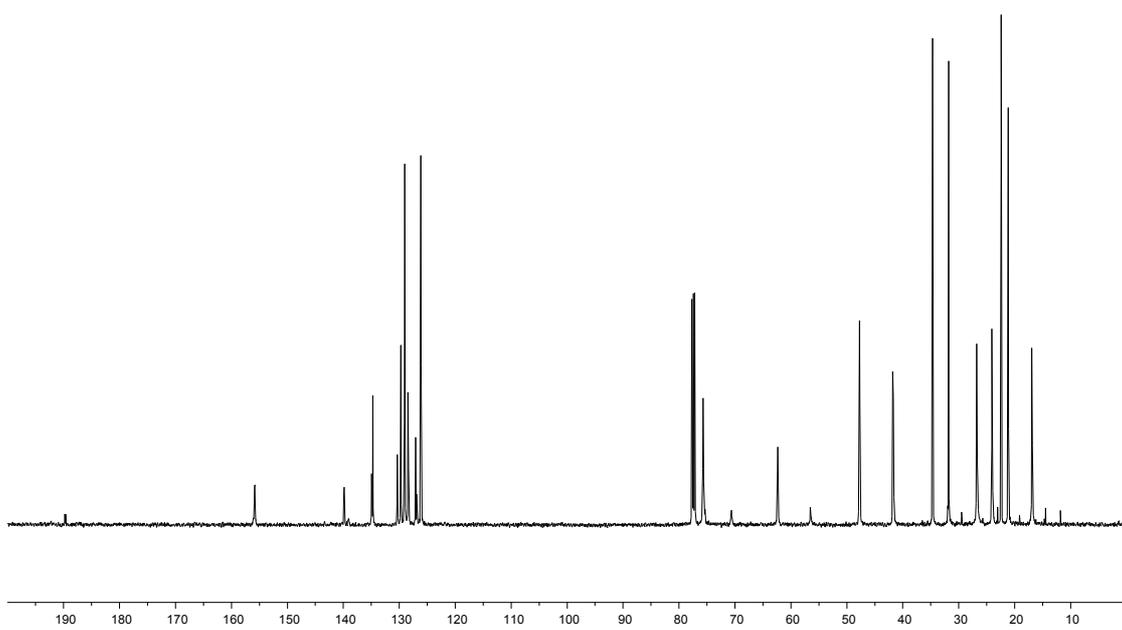
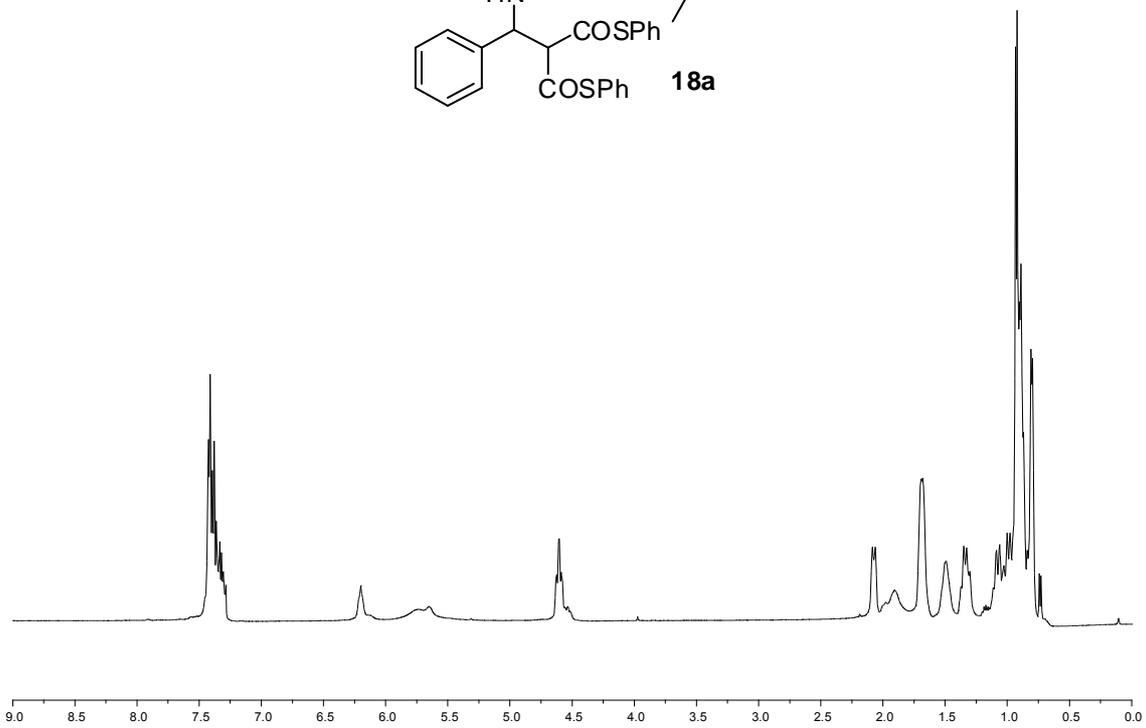
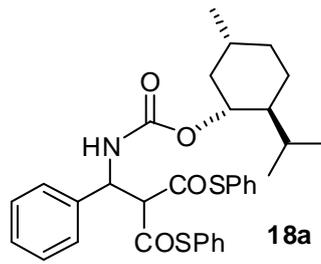


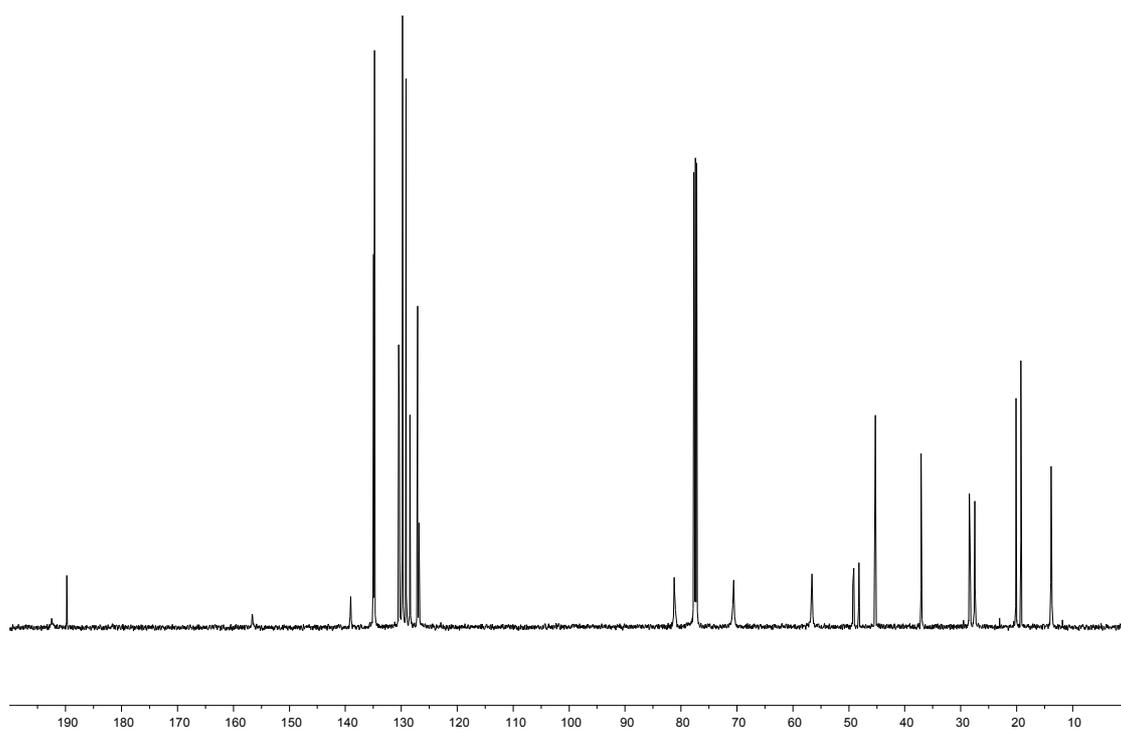
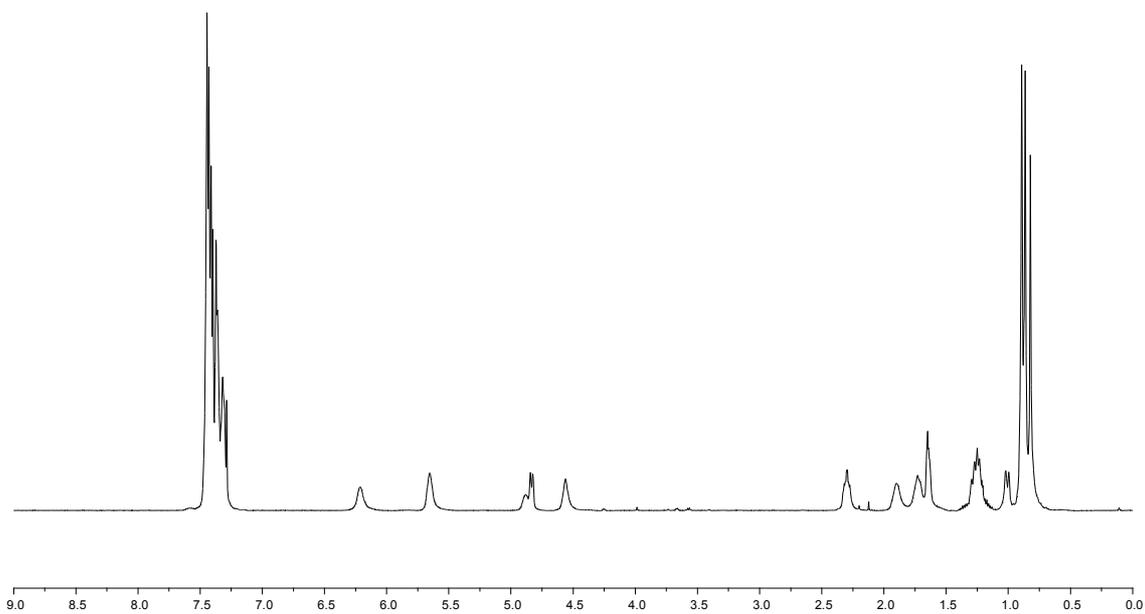
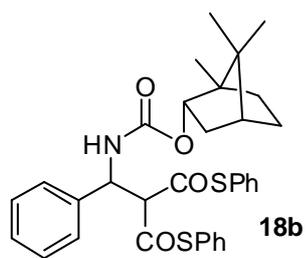


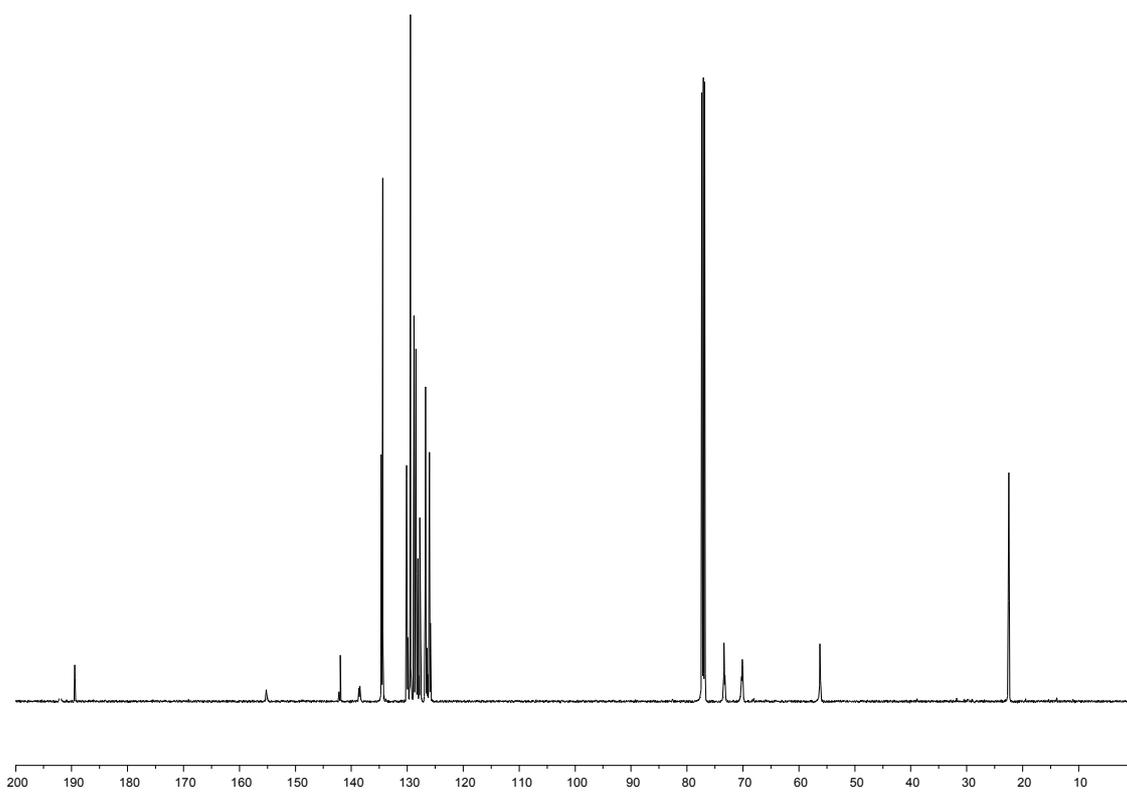
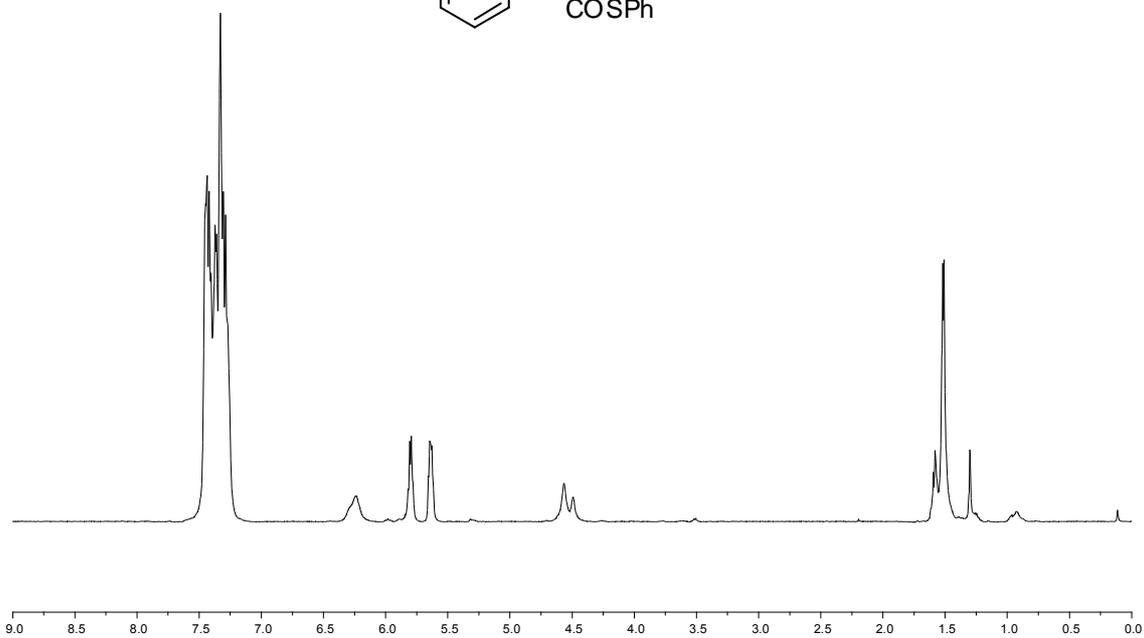
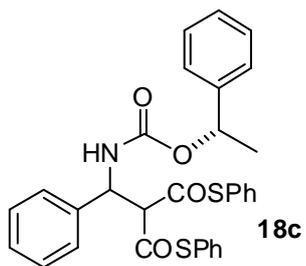


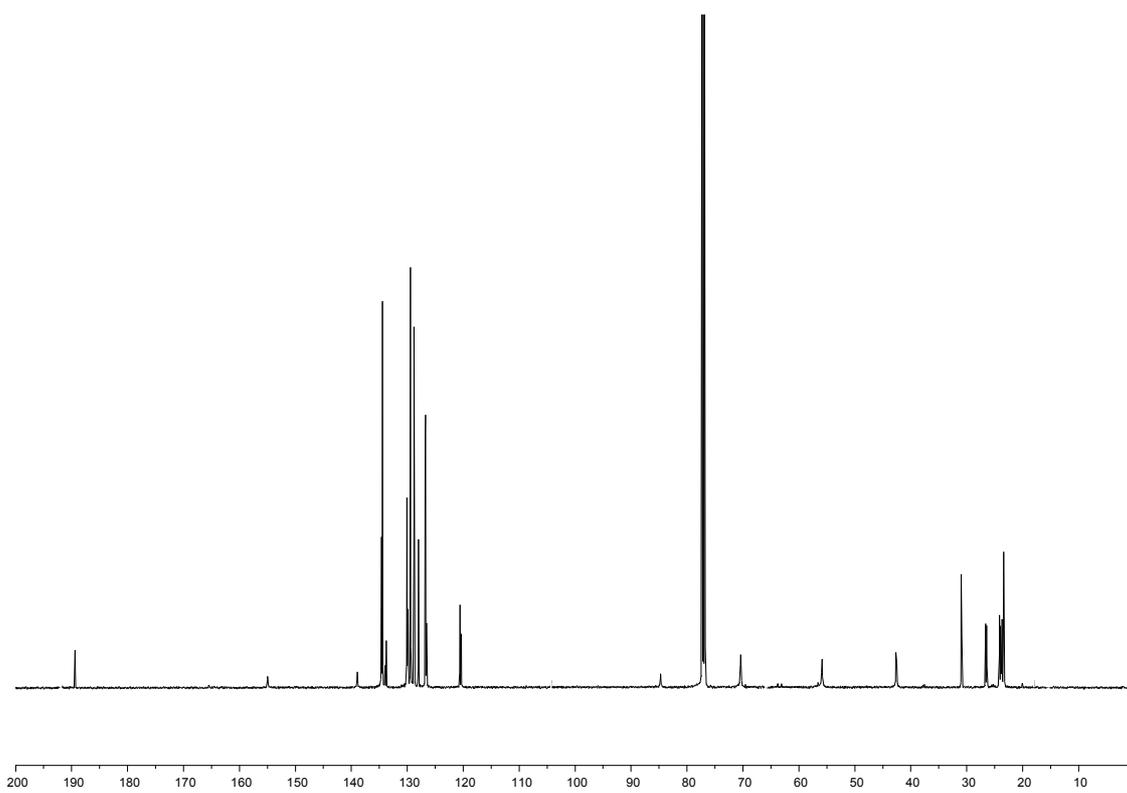
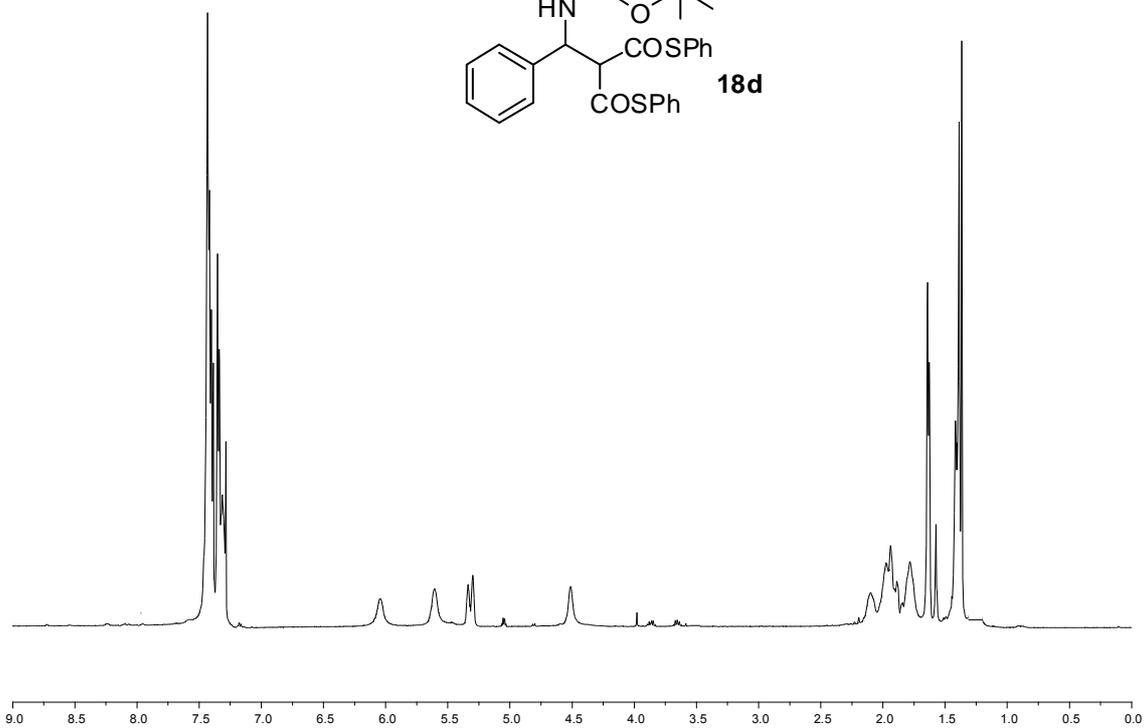
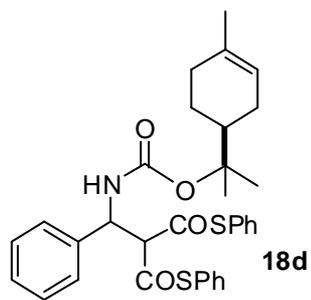


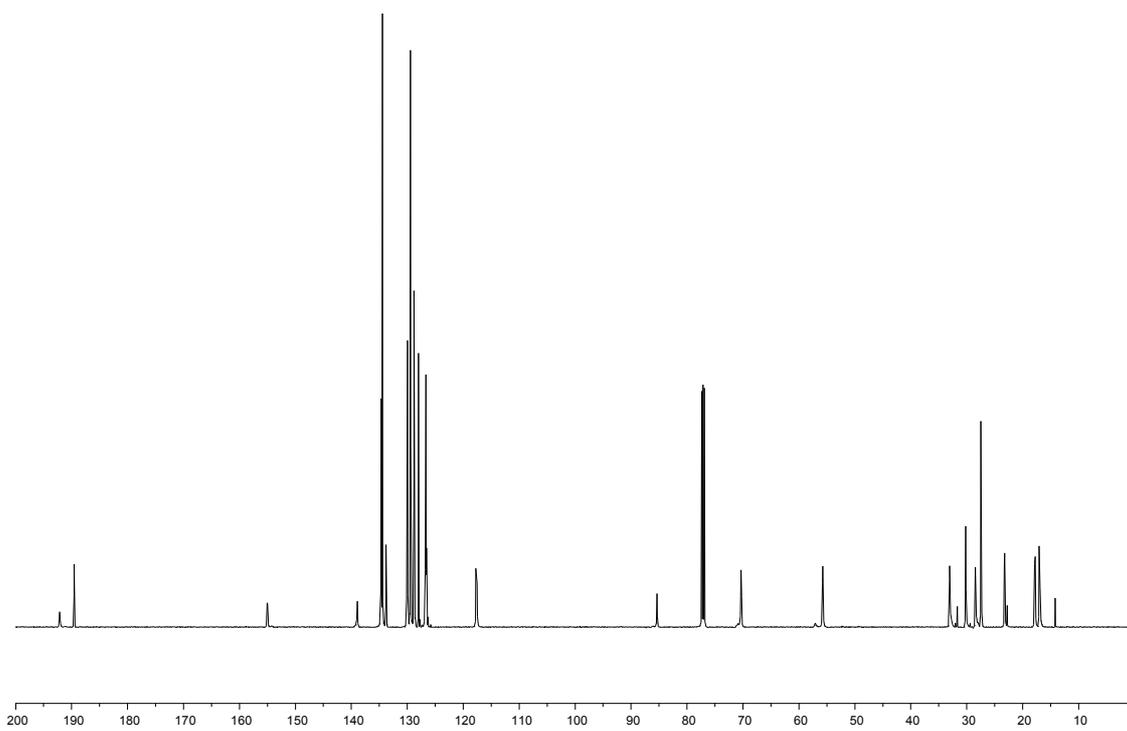
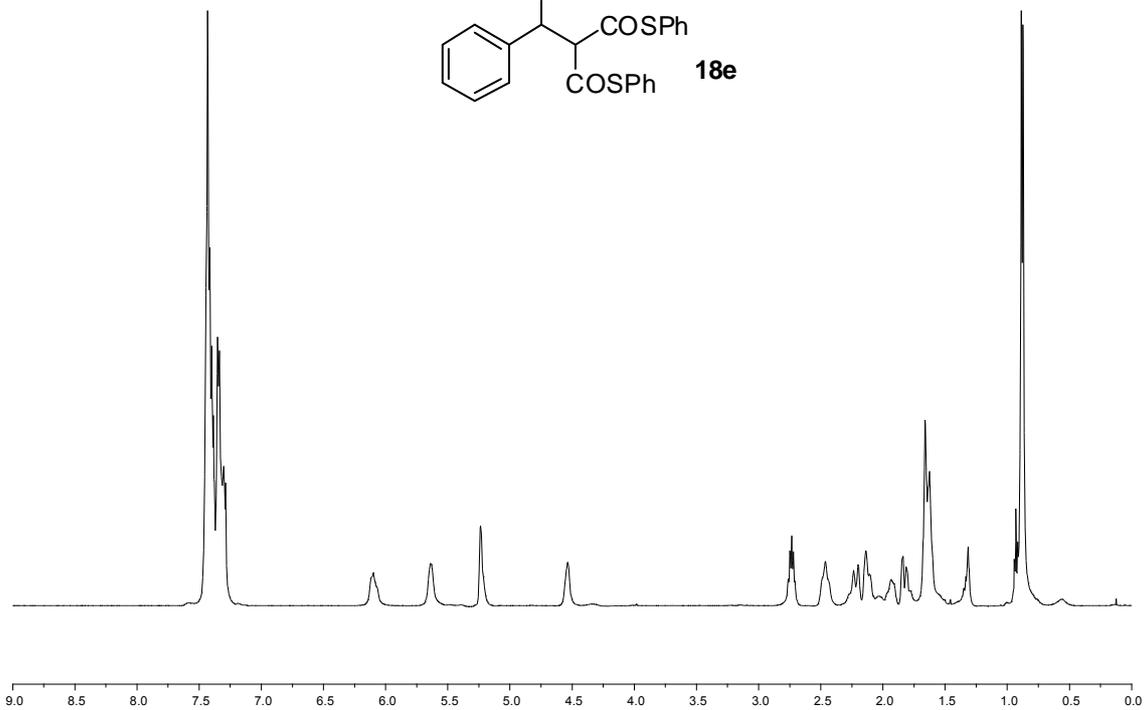
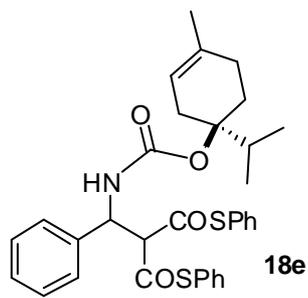










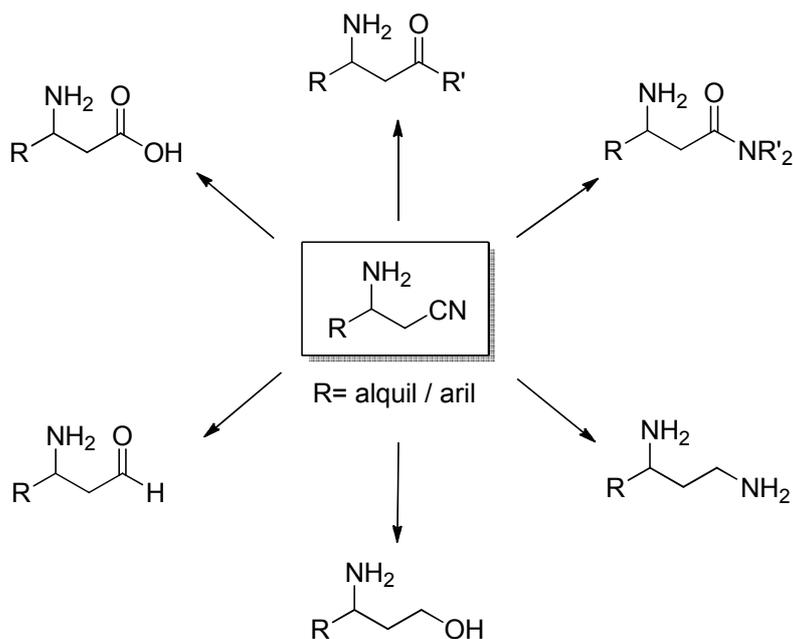


Capítulo 3

Adición catalítica y asimétrica formal de acetonitrilo a iminas

3.1. Introducción y objetivos

Los β -aminonitrilos enantioméricamente puros y sus derivados son importantes intermedios en síntesis orgánica y en química farmacéutica. Son fragmentos moleculares de gran interés por su fácil transformación en β -aminoácidos, β -amino ésteres, γ -amino alcoholes y 1,3-diaminas y por su gran utilidad sintética en la preparación de ligandos ópticamente activos, péptidos y algunos productos naturales (Esquema 1)¹.

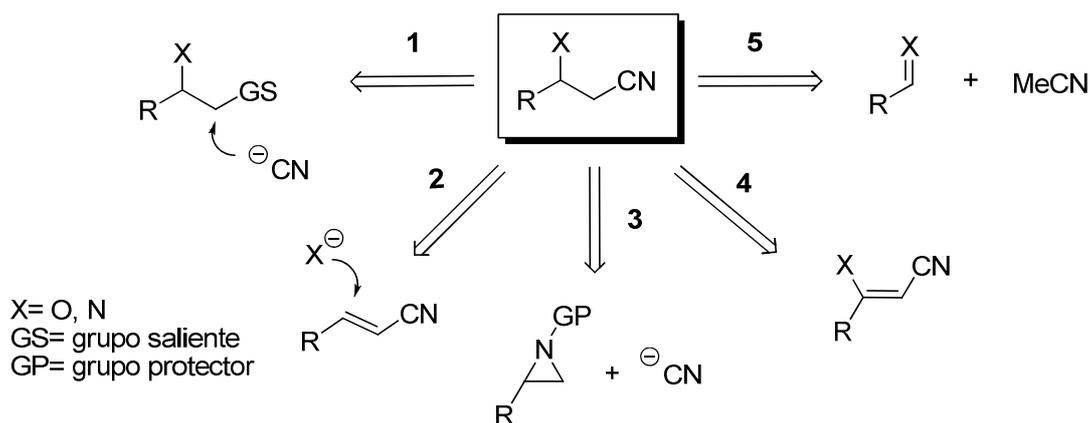


Esquema 1: Posibles transformaciones del grupo nitrilo.

A pesar del interés que presentan dichas unidades estructurales, al inicio de esta Tesis Doctoral eran muy escasos los procedimientos descritos que permitían la incorporación directa de un grupo nitrilo en posición β a un grupo carbonilo o azometino, tanto en su versión racémica como asimétrica.

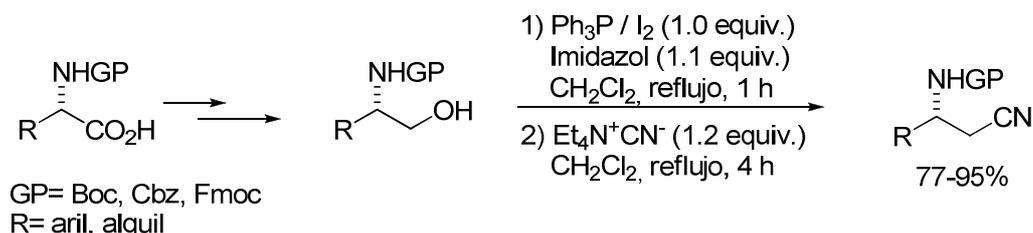
Algunas de las estrategias empleadas se muestran en el Esquema 2: 1) sustitución nucleófila sobre alcoholes y aminas β -sustituidas, 2) adición de nucleófilos oxigenados y nitrogenados a nitrilos α,β -insaturados, 3) apertura de aziridinas por reacción con cianuro (exclusivo para la formación de β -aminonitrilos), 4) hidrogenación asimétrica de nitrilos α,β -insaturados y 5) adición de acetonitrilo a iminas o grupos carbonilo.

¹ a) A. R. Katritzky, K. R. Idzik, A. A. A. Abdel-Fattah, J. Soloducho, P. J. Steel, *Synthesis*, **2006**, 20, 3377–3388 y referencias allí mencionadas; b) D.-Y. Ma, D.-X. Wang, J. Pan, Z.-T. Huang, M.-X. Wang, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4087–4091.



Esquema 2: Algunas estrategias para la obtención directa de β-amino y β-hidroxi nitrilos.

La primera aproximación descrita (**1**, Esquema 2), representó durante muchos años la única estrategia que permitía la síntesis de β-aminonitrilos enantioméricamente puros al emplear α-aminoácidos naturales como productos de partida². De todos los ejemplos, el más general lo constituye el descrito por el grupo de Longobardo, ya que conduce a los correspondientes β-aminonitrilos con buenos rendimientos a partir de una gran variedad de α-aminoácidos (Esquema 3)^{2a}.

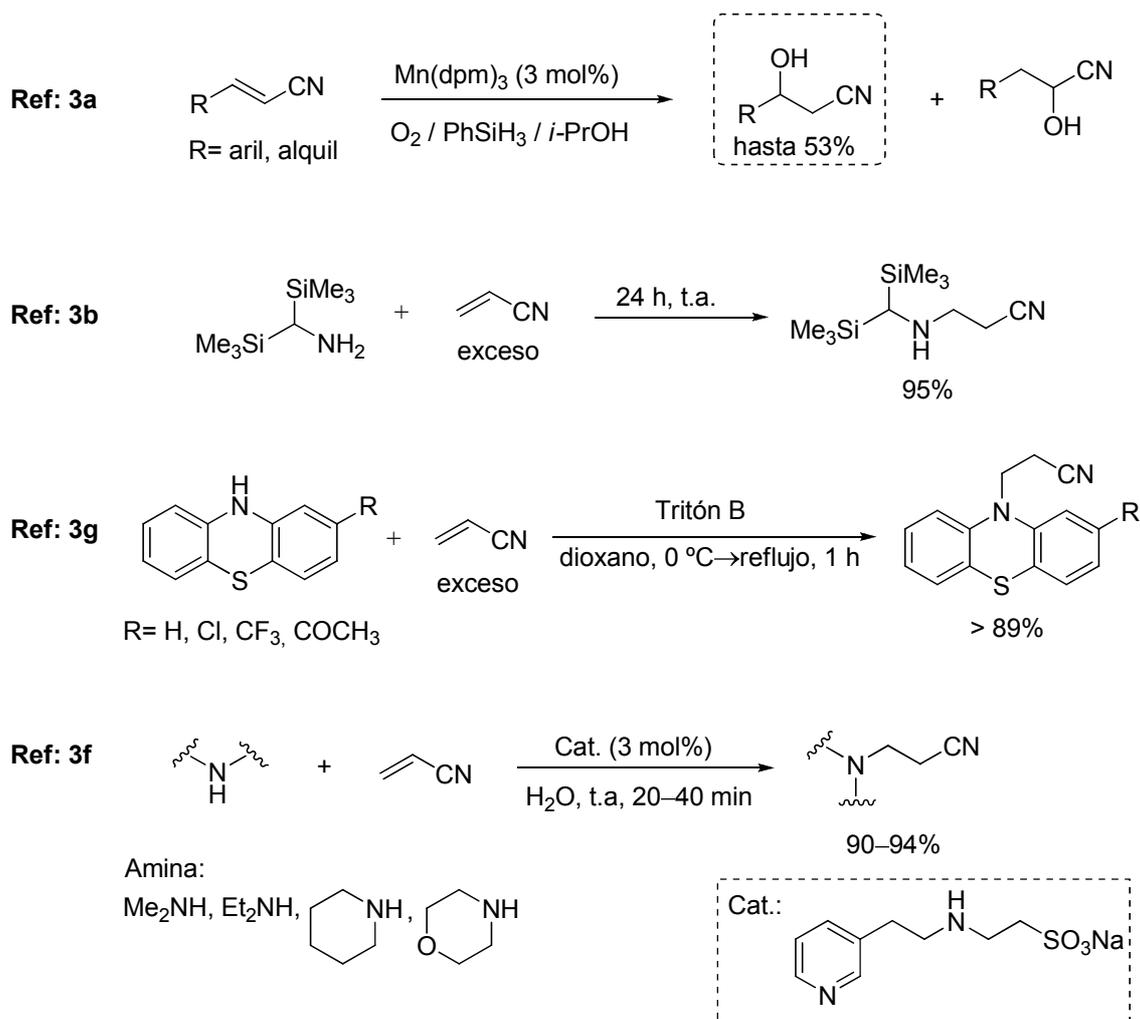


Esquema 3: Síntesis de β-aminonitrilos a partir de α-aminoácidos.

La segunda estrategia, la reacción tipo oxa- o aza-Michael sobre nitrilos α,β-insaturados (**2**, Esquema 2) ha sido escasamente explorada. En el Esquema 4 se muestran algunas reacciones representativas, todas ellas restringidas al empleo de reactivos muy específicos y para las que no se han descrito versiones asimétricas³.

² Ejemplos de síntesis de β-aminonitrilos a partir de α-aminoácidos: a) R. Caputo, E. Cassano, L. Longobardo, G. Palumbo, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 12337–12350; b) C. A. M. Cariou, J. S. Snaith, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 51–53; c) M. K. Ghorai, K. Das, A. Kumar, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2471–2475; d) F. Mosa, C. Thirsk, M. Vaultier, G. Maw, A. Whiting, R. B. Lettan II, P. Wipf, *Org. Synth.* **2008**, *85*, 219–230.

³ Ejemplos de adiciones conjugadas de heteroátomos a nitrilos α,β-insaturados: a) P. Magnus, D. Scott, M. R. Fielding, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4127–4129; b) J. P. Picard, F. Fortis, S. Grelier, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *686*, 306–312; c) M. K. Chaudhuri, S. Hussain, M. L. Kantam, B. Neelima, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8329–8331; d) H. Löwe, V. Hessel, P. Löb, S. Hubbard, *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 1144–1152; e) S. Hussain, S. K. Bharadwaj, M. K. Chaudhuri, H. Kalita, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 374–378; f) C. Mukherjee, A. K. Misra, *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 54–59; g) S. S. Pawar, D. V. Dekhane, M. S. Shingare, *J. Heterocyclic Chem.* M. S. N. Thore, **2008**, *45*, 1869–1873; h) T. N. Bansode, P. M. Dongre, V. G. Dogre, *Pharma. Chem. J.* **2009**,



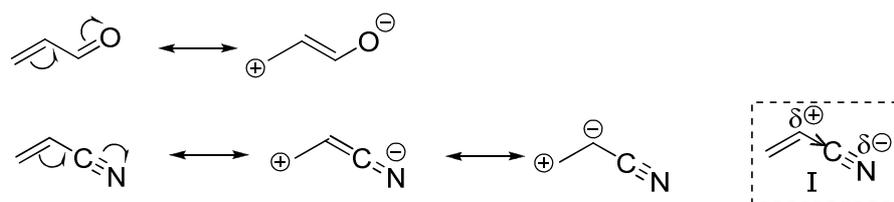
Esquema 4: Ejemplos representativos de reacciones aza-Michael.

La dispar reactividad de nitrilos α,β -insaturados y sus análogos carbonílicos en este tipo de reacciones podría deberse a la diferente polarización de los electrones π , algo no evidente al comparar sus estructuras resonantes⁴. Estudios sobre la polarización de alqueni nitrilos mediante resonancia magnética nuclear indican que el grupo ciano favorece la deslocalización de dichos electrones más por efecto inductivo que por efecto resonante, siendo la contribución de la estructura I a la polarización del alqueni nitrilo muy relevante^{5,6} (Esquema 5). Esta observación estaría en consonancia con la presencia habitual de reacciones secundarias no deseadas que compiten con la adición de tipo 1,4.

43, 311–314; i) D. Bandyopadhyay, S. Mukherjee, L. C. Turrubiarres, B. K. Banik, *Ultrason. Sonochem.* **2012**, *19*, 969–973; j) V. R. Choudhary, D. K. Dumbre, S. K. Patil, *RSC Advances*, **2012**, *2*, 7061–7065.

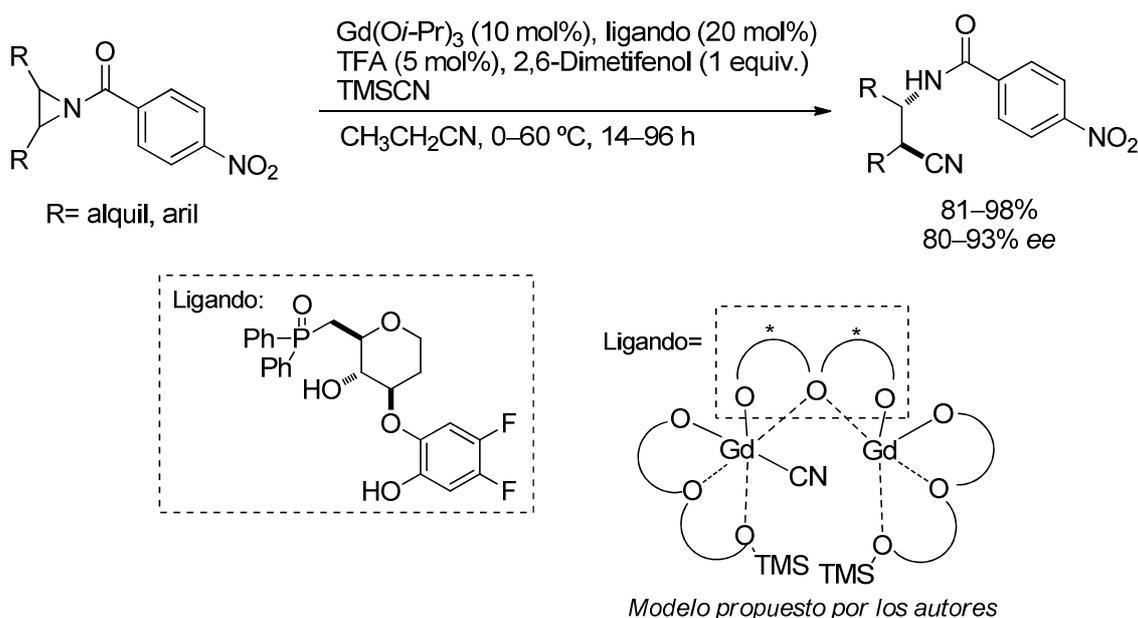
⁴ F. F. Fleming, Q. Wang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2035–2077.

⁵ a) G. S. Reddy, L. Mandell, J. H. Goldstein, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1300–1306; b) X. Creary, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1625–1678.



Esquema 5: Estructuras resonantes para carbonilos y nitrilos α,β -insaturados.

La apertura de aziridinas por reacción con cianuro es una de las estrategias más habituales (**3**, Esquema 2)⁷ y ha sido empleada recientemente para producir β -aminonitrilos enantioenriquecidos. En el año 2005, el grupo de Shibasaki describió la desimetrización enantioselectiva de *N*-acilaziridinas *meso* con cianuro de trimetilsililo empleando como catalizador un complejo de gadolinio quiral, capaz de activar tanto al electrófilo como al nucleófilo, para proporcionar los correspondientes β -aminonitrilos con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 6)^{7d}. Los autores comprobaron el efecto beneficioso del ácido trifluoroacético sobre la enantioselectividad del proceso, debido probablemente a un incremento en la acidez del metal.

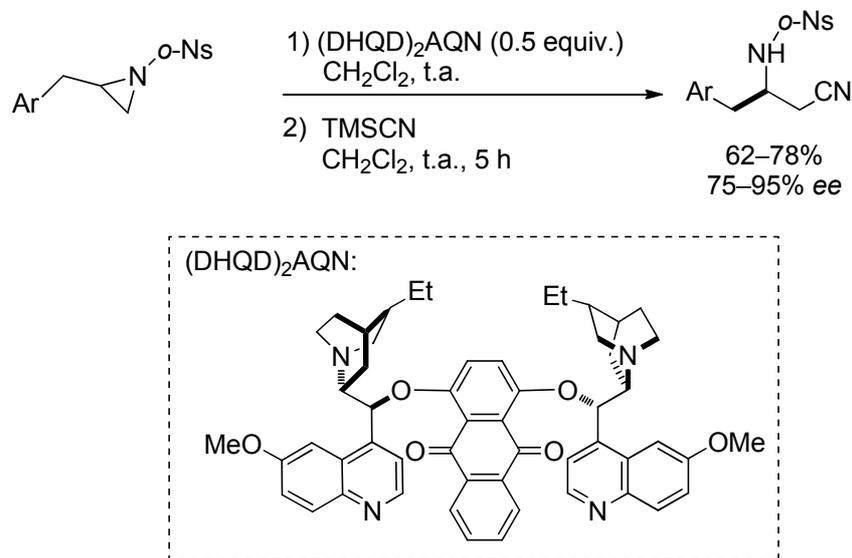


Esquema 6: Primer ejemplo catalítico y enantioselectivo de apertura de aziridinas con TMSCN.

⁶ Para trabajos que tratan sobre el poder inductivo del grupo ciano, ver: a) S. K. Dayal, S. Ehrenson, R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9113–9122; b) W. T. Van Wijnen, H. Steinberg, T. J. De Boer, *Tetrahedron*, **1972**, *28*, 5423–5432; c) S. Bradamante, G. A. Pagini, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1986**, 1035–1046.

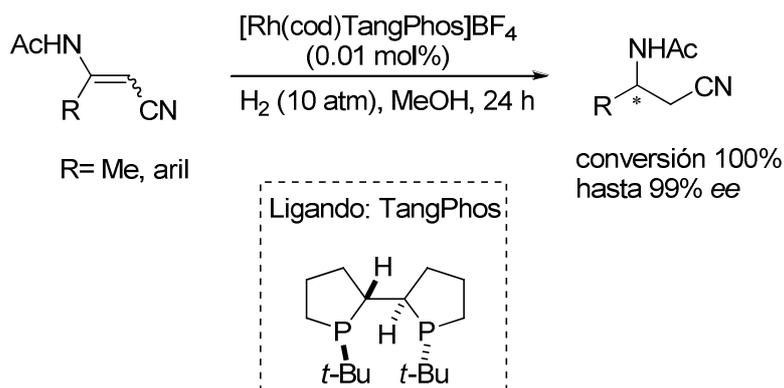
⁷ Para algunos ejemplos representativos de la versión racémica, ver: a) S. Matsubara, T. Kodama, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6379–6380; b) J. Wu, X. L. Hou, L. X. Dai, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1344–1348; c) A. Bisai, G. Pandey, M. K. Pandey, V. K. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5839–5841; Para versiones catalíticas y enantioselectivas, ver: d) T. Mita, I. Fujimori, R. Wada, J. Wen, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11252–11253; e) S. Minakata, Y. Murakami, M. Satake, I. Hidaka, Y. Okada, M. Komatsu, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 641–643; f) B. Wu, J. C. Galluci, J. R. Parquette, T. V. Rajanbabu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1126–1129.

El primer ejemplo organocatalítico y enantioselectivo de la apertura de aziridinas por reacción con cianuro ha sido descrito recientemente por el grupo de Kanai y Shibasaki empleando cantidades subestequiométricas de dímeros de alcaloides naturales (Esquema 7)^{7d}.



Esquema 7: Apertura organocatalítica y enantioselectiva de aziridinas con TMS-CN.

Por otro lado, el único ejemplo catalítico y enantioselectivo efectivo de hidrogenación de nitrilos α,β -insaturados (estrategia **4**, Esquema 2)⁸ lo constituye el descrito por el grupo de Zhang^{8c}, utilizando un complejo quiral de rodio (Esquema 8).



Esquema 8: Hidrogenación enantioselectiva de β -amino acrilonitrilos.

⁸ a) D. Saylik, E. M. Campi, A. C. Donohue, W. R. Jackson, A. J. Robinson, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 657–667; b) M. J. Burk, P. D. de Koning, T. M. Grote, M. S. Hoekstra, G. Hoge, R. A. Jennings, W. S. Kissel, T. V. Le, I. C. Lennon, T. A. Mulhern, J. A. Ramsden, R. A. Wade, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5731–5734; c) M. Ma, G. Hou, T. Sun, X. Zhang, W. Li, J. Wang, X. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5301–5304.

La última estrategia mostrada en el Esquema 2 para preparar β -aminonitrilos, es una de las aproximaciones más atractivas y consiste en la adición directa de alquil nitrilos a grupos azometino. En los últimos años, se han logrado considerables avances en la adición catalítica y enantioselectiva de nucleófilos carbonados a grupos azometino. Este desarrollo, como ya se ha comentado en el capítulo anterior, ha permitido la síntesis de compuestos funcionalizados β -amino sustituidos de gran interés en la síntesis de productos bioactivos. Sin embargo, esta aproximación ha sido escasamente explorada en el caso de emplear alquil nitrilos como pronucleófilos en reacciones de tipo Mannich. La baja acidez de los protones en α al grupo ciano (pK_a 31.3 en DMSO y 28.9 en H_2O para el acetonitrilo)⁹ requiere el empleo de bases fuertes que suelen causar reacciones paralelas no deseadas¹⁰. Además, las iminas suelen presentar una menor reactividad comparada con la de sus análogos carbonílicos.

Al inicio de la presente Tesis la activación cooperativa del acetonitrilo, mediante ácidos de Lewis suaves y bases nitrogenadas, era el único procedimiento que permitía su adición directa a iminas. El primer ejemplo, descrito por el grupo de Shibasaki en 2004, empleaba un complejo de rutenio y cantidades catalíticas de DBU para producir los correspondientes β -aminonitrilos con muy buenos rendimientos químicos (Esquema 9)¹¹. En el mecanismo propuesto por los autores, el grupo nitrilo actúa como una base de Lewis débil que se coordina al metal y facilita su desprotonación. La presencia del $NaPF_6$ parece favorecer la estabilidad del complejo metálico e impide que la DBU se coordine al rutenio. Esta aproximación ha resultado igualmente efectiva empleando complejos de cobre¹² y paladio¹³.

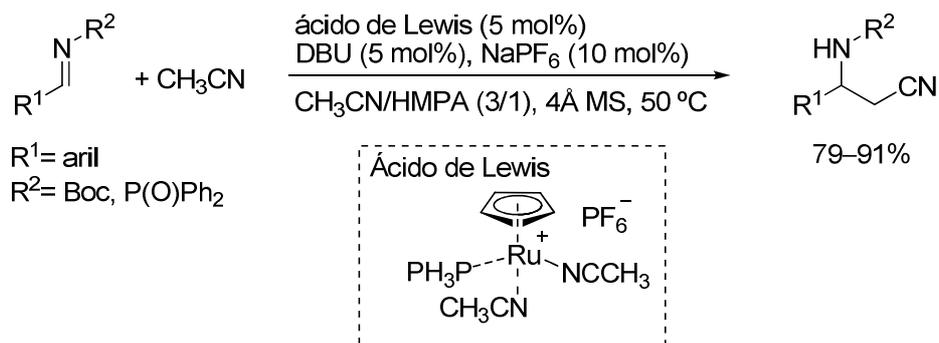
⁹ En DMSO, ver: a) F. G. Bordwell, *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456–463; En H_2O , ver: b) J. P. Richard, G. Williamns, J. Gao, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 715–726.

¹⁰ Los α -aril nitrilos y los β -cianocarbonilos constituyen una excepción. Para ejemplos representativos de reacción de Mannich descarboxilativas, ver: a) L. Yin, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 9610–9611. Para reacciones de Mannich con α -cianoacetatos, ver: b) T. B. Paulsen, C. Alemparte, S. Saaby, M. Bella, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2896–2899; c) S. Santoro, T. B. Paulsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2007**, 5155–5157. Para reacciones de Mannich con α -cianoacetos, ver: d) A. Nojiri, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5630–5631; e) A. Nojiri, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3799–3784. Para una reacción de Mannich con dinitrilomalónico, ver: f) H. Nemoto, H. Moriguchi, R. Ma, T. Kawamura, M. Kamiya, M. Shibuya, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 383–389.

¹¹ a) N. Kumagai, S. Matsunaga, S. Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13632–13633; b) N. Kumagai, S. Matsunaga, S. Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8598–8608.

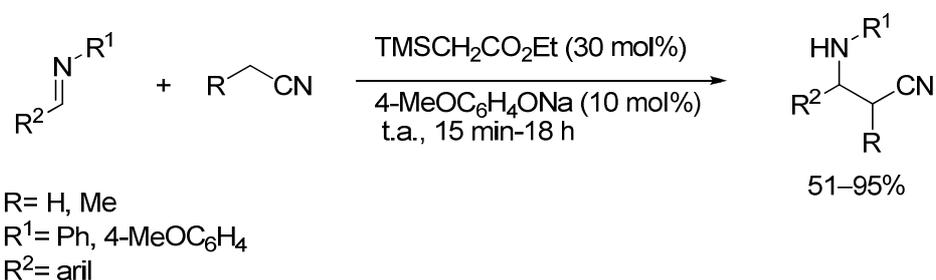
¹² R. Yazaki, T. Nitabar, N. Kumagai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14477–14479.

¹³ J. Aydin, C. S. Conrad, K. Szabü, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5175–5178.



Esquema 9: Adición directa de acetonitrilo a iminas catalizada por CpRu(PPh₃)(CH₃CN)₂PF₆ y DBU.

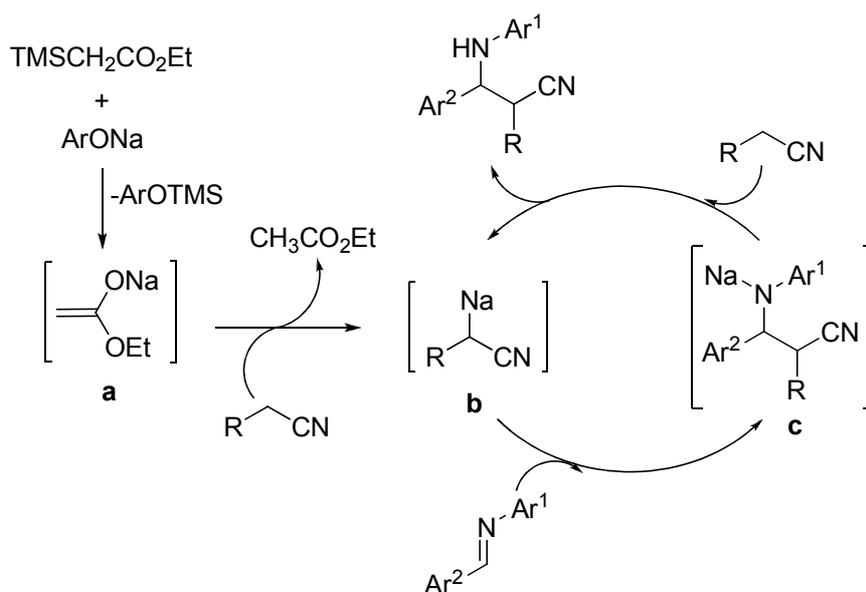
Posteriormente, y coincidiendo con el inicio de nuestro proyecto, el grupo de Oudeyer y Levacher describió la primera adición directa de alquil nitrilos a iminas no activadas en ausencia de metal¹⁴. Estos autores encontraron que una combinación subestequiométrica de trimetilsilil acetato de etilo y 4-(metoxi)fenóxido sódico promueve la reacción del acetonitrilo y propionitrilo, empleados como disolvente, con iminas, para proporcionar los correspondientes β-aminonitrilos con buenos rendimientos (Esquema 10). La diastereoselectividad obtenida al emplear propionitrilo fue, sin embargo, nula.



Esquema 10: Adición directa de alquil nitrilos a iminas.

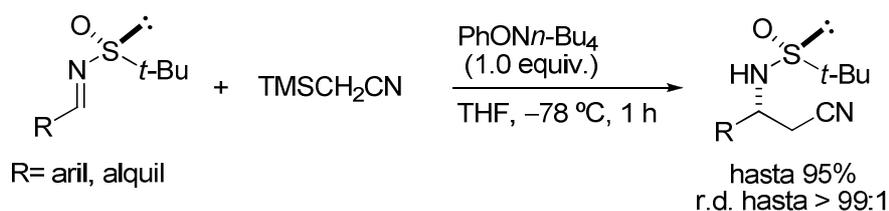
La propuesta mecanística implica la desprotonación del alquil nitrilo por el enolato sódico **a** generado *in situ* y su regeneración catalítica al protonar la amida de sodio **c** obtenida en la reacción de adición (Esquema 11).

¹⁴ T. Poisson, V. Gembus, S. Oudeyer, F. Marsais, V. Levacher, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3516–3519.



Esquema 11: Mecanismo propuesto por los autores para la cianometilación autocatalítica promovida por trimetilsilil acetato de etilo y 4-(metoxi)fenóxido sódico.

Se han descrito también algunos métodos en los que el problema de la activación del alquil nitrilo se ha resuelto mediante la introducción de grupos activantes en posición α que favorecen el proceso de formación del carbanión correspondiente y que pueden eliminarse posteriormente con facilidad¹⁵. Dentro de estos equivalentes sintéticos destaca el trimetilsililacetronitrilo empleado en presencia de reactivos que activan el enlace C-Si y promueven la adición del carbanión¹⁶. En concreto, el grupo de Mukaiyama describió la adición de trimetilsililacetronitrilo a sulfiniminas quirales en presencia de fenóxido de tetrabutyl amonio con muy buenas relaciones diastereoméricas (Esquema 12)¹⁷.



Esquema 12: Cianometilación de sulfiniminas quirales.

¹⁵ Para ejemplos de equivalentes sintéticos de acetonitrilo, ver: a) C. Palomo, J. M. Aizpurua, M. C. López, B. Lecea, *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, **1989**, 1, 1692–1694; b) P. V. Khodakovskiy, D. M. Volochnyuk, A. A. Tolmachev, *Synthesis*, **2009**, 7, 1099–1104.

¹⁶ Para ejemplos racémicos del empleo de TMSCH₂CN en adición a iminas, ver: a) Y. Kawano, H. Fujisawa, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **2005**, 34, 1134–1135; b) S. Matsukawa, E. Kitazaki, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2982–2984.

¹⁷ T. Mukaiyama, M. Michida, *Chem. Lett.* **2007**, 36, 1244–1245.

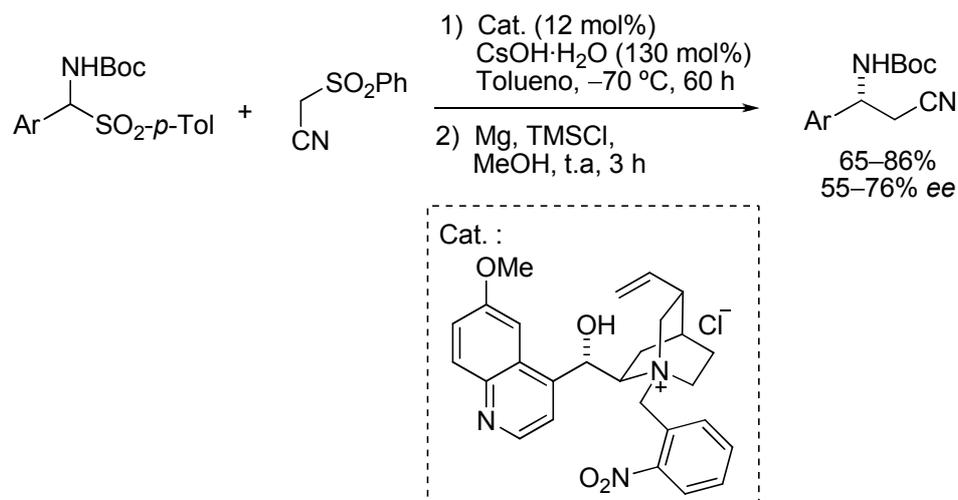
En este sentido, nuestro grupo de investigación describió la primera síntesis catalítica y enantioselectiva de β -aminonitrilos empleando sulfonil acetoneitrilos como equivalentes sintéticos del acetoneitrilo en la reacción de Mannich. En este caso la efectividad de la reacción reside en el aumento de la acidez del pronucleófilo provocado por la presencia del grupo sulfonilo y la fácil eliminación de éste en una etapa posterior a la reacción de adición^{18,19}. La transformación se efectúa utilizando como catalizador bien sales de amonio cuaternarias quirales en condiciones de transferencia de fase, o bases de Brønsted quirales. Los mejores resultados para ambas aproximaciones se obtienen al hacer reaccionar *N*-Boc α -amino sulfonas o *N*-Boc iminas aromáticas con fenilsulfonilacetoneitrilo (Esquema 13)²⁰.

¹⁸ Para una revisión de reacciones con sulfonas, ver: M. Nielsen, C. B. Jacobsen, N. Holub, M. W. Paixao, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2668–2679.

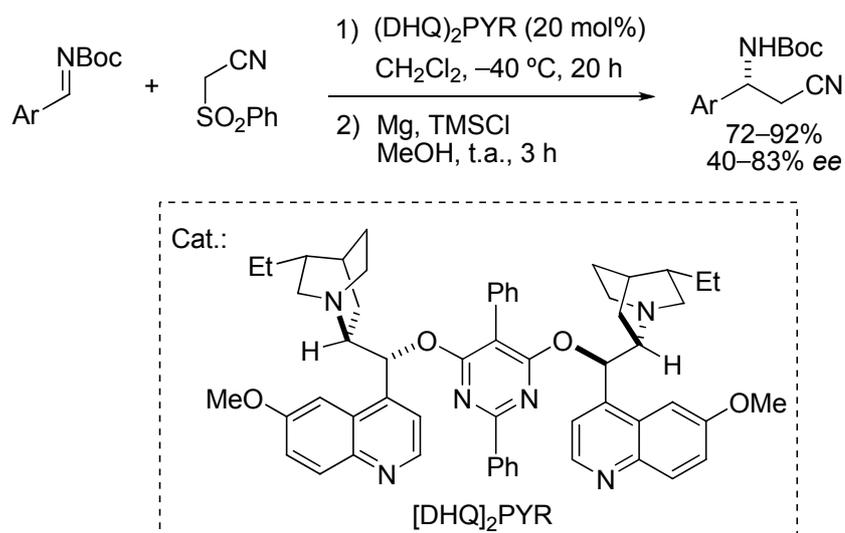
¹⁹ Para algunos ejemplos representativos del empleo del grupo sulfonilo en otros equivalentes sintéticos, ver: a) Y. Li, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5882–5886; b) S. Mizuta, N. Shibata, Y. Goto, T. Furukawa, S. Nakamura, T. Toru, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6394–6395; c) C. Cassani, L. Bernardi, F. Fini, A. Ricci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5694–5697.

²⁰ P. B. González, R. López, C. Palomo, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3920–3922.

a) **Transferencia de fase:**



b) **Bases de Brønsted quirales:**

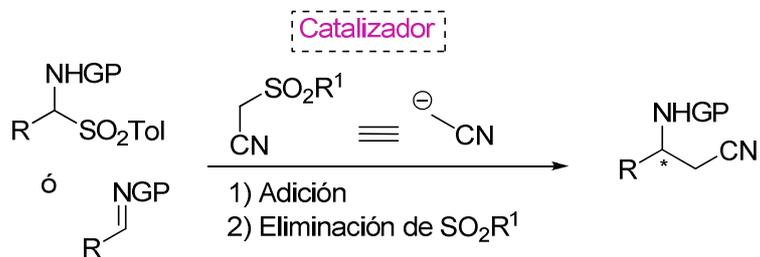


Esquema 13: Reacción de Mannich organocatalítica de sulfonilacetnitrilos.

A pesar de que los excesos enantioméricos obtenidos son moderados, las dos metodologías organocatalíticas descritas constituyen una aportación relevante al tratarse del primer ejemplo que permite obtener β-aminonitrilos enantioenriquecidos mediante una reacción de tipo Mannich.

Siendo conscientes de la importancia de dicha transformación y sus limitaciones, nos propusimos como objetivo de esta parte de la Tesis establecer condiciones de reacción que permitieran una mejora apreciable de la inducción asimétrica obtenida en el proceso descrito. Para ello, en primer lugar, se realizaría un estudio exhaustivo de la reacción de

adición analizando el comportamiento de un mayor número y variedad de catalizadores orgánicos de eficacia demostrada, y posteriormente se abordaría el diseño de nuevas estructuras orgánicas que pudieran ser empleadas también como catalizadores en transformaciones análogas (Esquema 14).

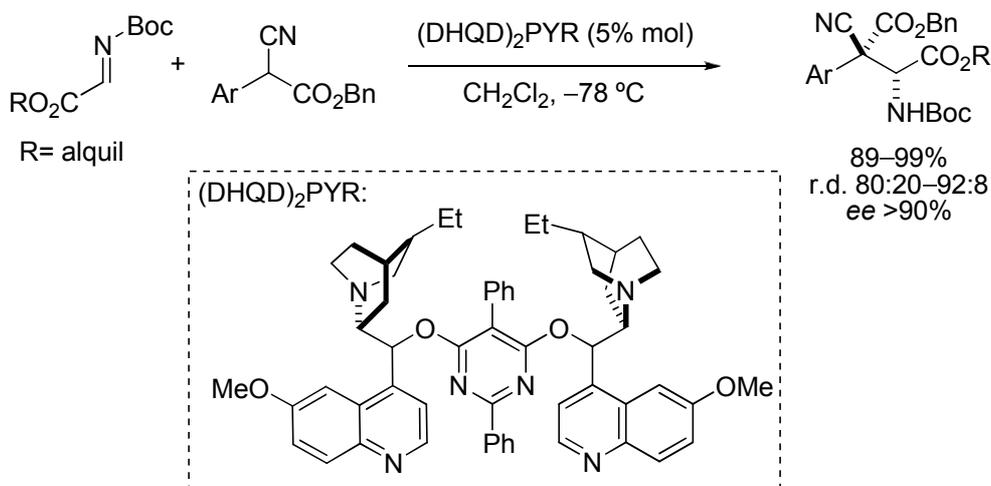


Esquema 14: Esquema general de los objetivos.

3.2. Resultados y discusión

3.2.1. Reacción tipo Mannich promovida por bases de Brønsted

Las bases de Brønsted han demostrado una gran efectividad a la hora de promover reacciones de tipo Mannich. En concreto, como se ha comentado en la introducción del capítulo 2.2, el primer ejemplo de reacción de Mannich catalizada por una base de Brønsted, corresponde al empleo del derivado de la hidroquinidina (DHQD)₂PYR en la adición altamente enantio y estereoselectiva de α -aril cianoacetatos de bencilo sobre α -imino ésteres, descrita por Jørgensen en 2005 (Esquema 15)²¹.



Esquema 15: Primer ejemplo de reacción de Mannich catalizada por bases de Brønsted.

Dicha transformación inspiró el tipo de organocatalizadores a emplear en la reacción entre *N*-Boc iminas aromáticas y sulfonil acetónitrilos descrita por nuestro grupo (Esquema 13b). Los estudios preliminares encaminados a la búsqueda del organocatalizador más adecuado (Figura 1) se realizaron sobre la reacción de la *N*-Boc fenil imina (**6b**) empleando 1.5 equivalentes de fenilsulfonilacetónitrilo (**19a**) y 0.2 equivalentes del catalizador correspondiente en diclorometano a -40 °C (Tabla 1).

²¹ T. B. Poulsen, C. Alemparte, S. Saaby, M. Bella, K. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2896–2899.

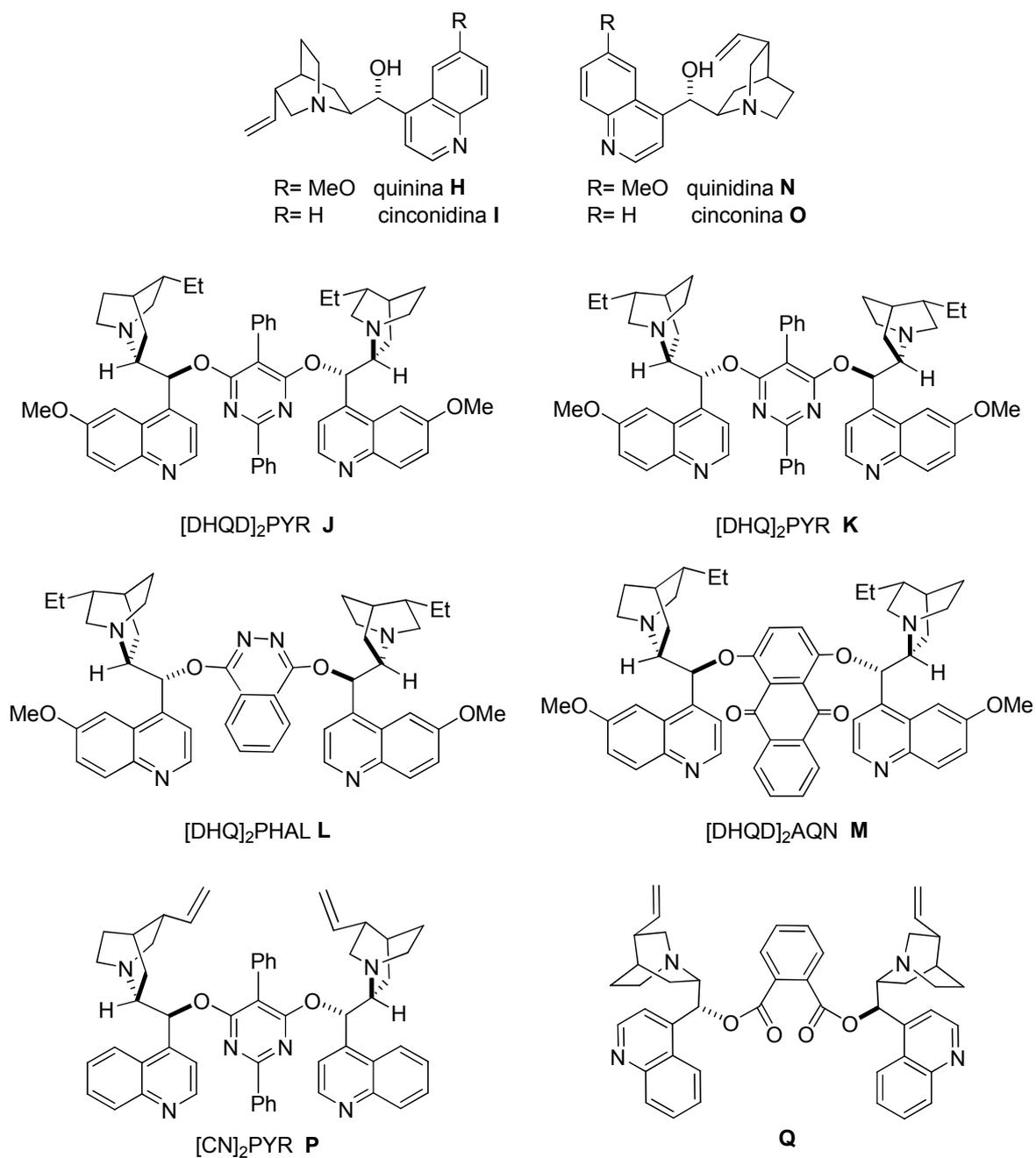
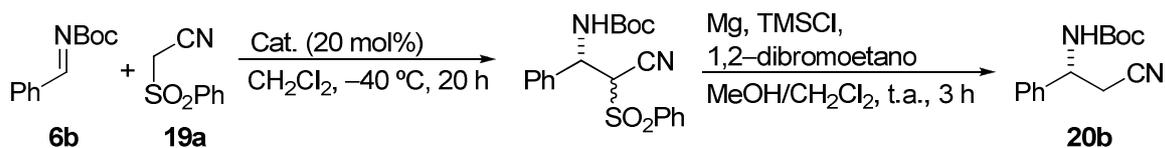


Figura 1: Bases de Brønsted quirales empleadas en la reacción de Mannich.

Tabla 1: Estudio del catalizador^a:


Entrada	Cat.	Conv.(%) ^b	ee (%) ^c
1	quinina (H)	85	-11
2	quinidina (N)	>90	4
3	cinconidina (I)	>90	-42
4	cinconina (O)	60	65
5	(DHQD) ₂ PYR (J)	60	-60
6	(DHQ) ₂ PYR (K)	90	73
7	(DHQ) ₂ PHAL (L)	65	5
8	(DHQD) ₂ AQN (M)	60	33
9	(CN) ₂ PYR (P)	50	5
10	Q	75	-30

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol de imina **6b** en 1 mL de CH₂Cl₂ seco empleando 1.5 equiv. de **19a**. ^b Determinada por ¹H NMR. ^c Determinado por HPLC. El signo negativo indica la obtención del enantiómero contrario.

Transcurridas 20 horas, los crudos de reacción se sometieron a condiciones estándar de desulfonación y se midió el exceso enantiomérico del aducto **20b** mediante análisis por HPLC quiral²². Tanto las *Cinchonas* naturales, quinina **H**, quinidina **N**, cinconidina **I** y cinconina **O**, como el fenilsulfonilacetónitrilo (**19a**) resultaron ser parcialmente solubles en diclorometano a -40 °C. Por debajo de esta temperatura la heterogeneidad del sistema se incrementó considerablemente por lo que aunque se obtuvieron buenos excesos enantioméricos (*ee* entre 79–91% a -70 °C), éstos no fueron reproducibles. Se comprobó que, en general, los mejores resultados en cuanto a estereoselectividad se obtenían empleando los derivados diméricos de los alcaloides quinidina **J** y quinina **K** (entradas 5 y 6). De entre las bases comerciales ensayadas, el (DHQ)₂PYR (**K**) (entrada 6) proporcionó la mayor transformación y la mejor enantioselectividad por lo que fue elegido como el catalizador idóneo para efectuar la transformación (Esquema 13b). Cabe destacar que las parejas de pseudoenantiómeros proporcionaron productos enantioméricos con valores de

²² La exploración de los catalizadores mostrada en la Tabla 1 (entradas 1–6) formó parte de la Tesis Doctoral de Pedro B. González (2010): *Síntesis estereoselectiva de ácidos β-mercaptocarboxílicos y β-aminonitrilos*. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea.

enantioselectividad similares (comparar entradas 3, 4 y 5, 6). Posteriormente, se ensayaron los dímeros de alcaloides comerciales **L**, **M**, y **P** y el dímero de cinconina **Q** que fue sintetizado siguiendo procedimientos descritos²³. Sin embargo, la eficiencia química y estereoquímica de la reacción al emplear dichos catalizadores no mejoró los resultados obtenidos anteriormente (entradas 7-10). En todos los casos la transformación fue inferior a la obtenida empleando (DHQD)₂PYR (**K**) y el exceso enantiomérico fue únicamente apreciable al utilizar (DHQD)₂AQN (**M**) y **Q**, 33 y -30% respectivamente (entradas 8 y 10).

Ante estos resultados, nos pareció interesante evaluar otro tipo de bases nitrogenadas quirales como catalizadores. En concreto, se decidió estudiar la reacción entre la *N*-Boc fenil imina (**6b**) y el fenilsulfonilacetoneitrilo (**19a**) empleando guanidinas quirales tales como las representadas en la Figura 2. Ciertas guanidinas quirales han demostrado su eficacia en una gran variedad de transformaciones enantioselectivas²⁴. Sin embargo, a pesar de la mayor basicidad del grupo guanidinio, el número de ejemplos descritos dista mucho del que se corresponde con el empleo de aminas quirales terciarias como organocatalizadores. En particular, al inicio de nuestro estudio no se había descrito ningún procedimiento para la adición catalítica de nucleófilos carbonados a azometinos empleando guanidinas quirales²⁵.

²³ H. Chen, Y. Jin, R. Jiang, X.-L. Sun, X.-Y. Li, S.-Y. Zhang, *Catalysis Communications*, **2008**, *9*, 1858–1862.

²⁴ Para revisiones sobre el empleo de guanidinas como catalizadores, ver: a) T. Ishikawa, *Superbases for Organic Synthesis*, Chapter 4: "Guanidines in Organic Synthesis", **2009**, Wiley-VCH, Chichester (UK); b) D. Leow, C.-H. Tan, *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 488–507; Para estudios mecanísticos en reacciones catalizadas por guanidinas, ver: c) X. Fu, C.-H. Tan, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8210–8222.

²⁵ Ejemplos recientes de reacciones de tipo Mannich con guanidinas quirales: a) X. Fu, W. T. Loh, Y. Zhang, T. Chen, T. Ma, H. Liu, J. Wang, C. H. Tan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *121*, 7523–7526; Ejemplos con guanidinas bifuncionales: b) Y. Sohtome, S. Tanaka, K. Takada, T. Yamaguchi, K. Nagasawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9254–9257; c) X. Chen, S. Dong, Z. Qiao, Y. Zhu, M. Xie, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2583–2586.

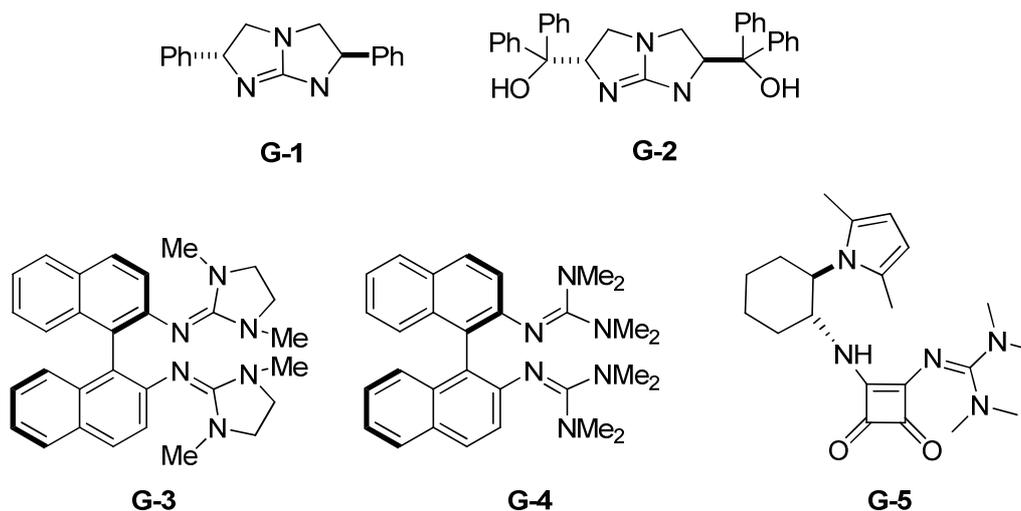
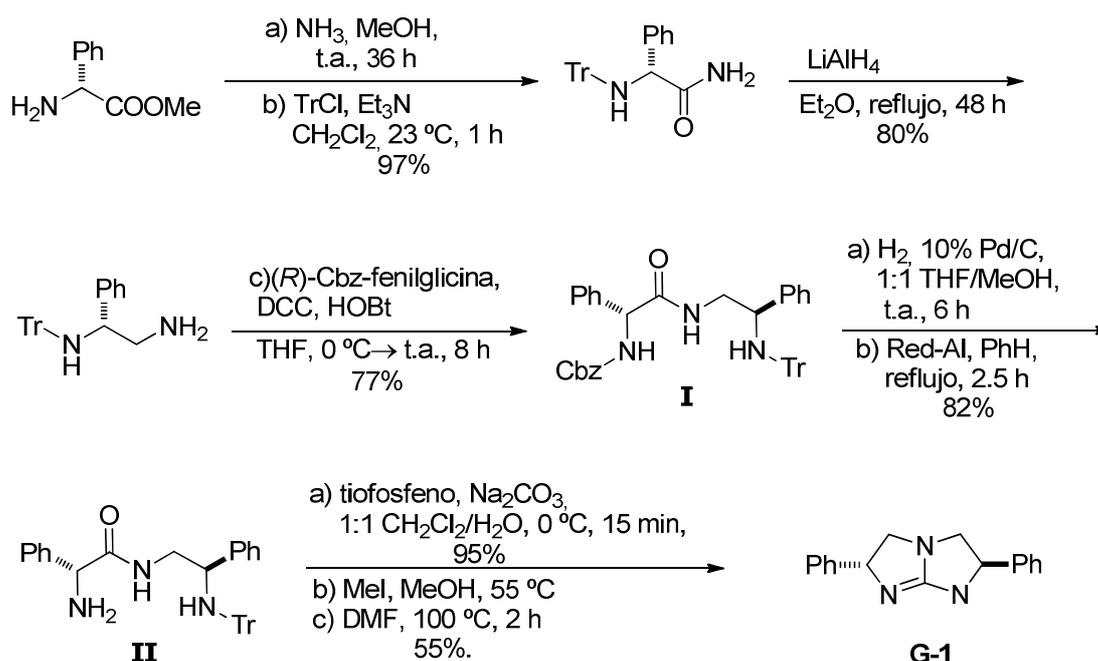


Figura 2: Guanidinas quirales empleadas en la reacción de Mannich.

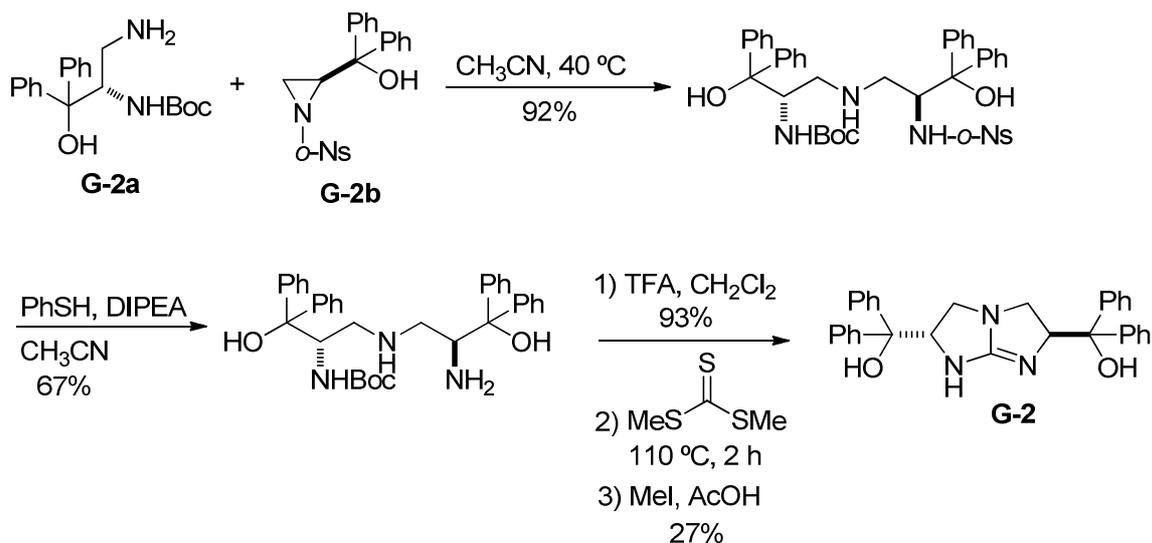
La guanidina bicíclica **G-1**, descrita por Corey²⁶, se preparó a partir del éster metílico de la fenilglicina y a través de la secuencia de reacciones representada en el Esquema 16.



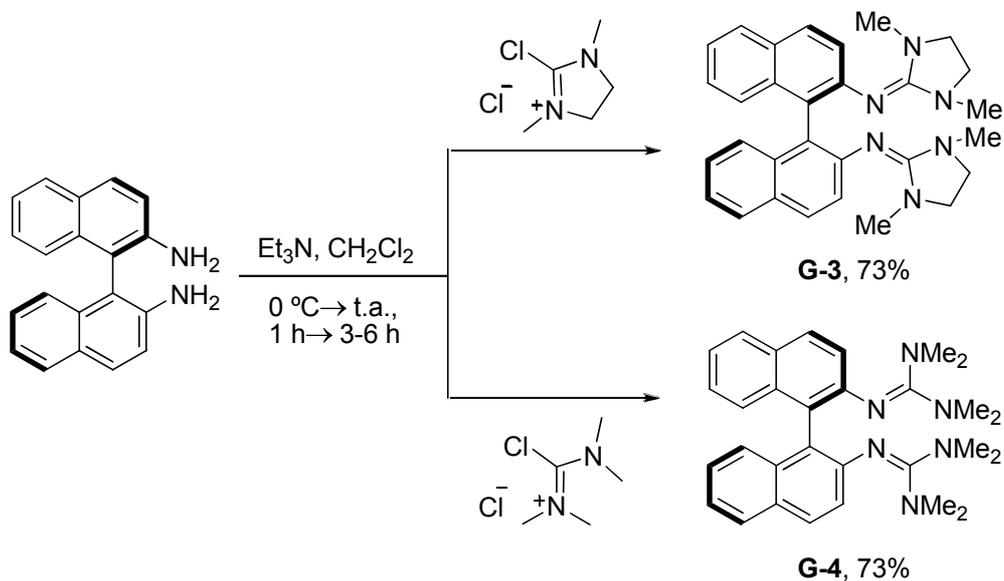
Esquema 16: Síntesis de **G-1**.

Asimismo, la guanidina **G-2**, no descrita previamente, se preparó por reacción de los fragmentos **G-2a** y **G-2b**, cuya preparación se detalla en la parte experimental (Esquema 17).

²⁶ a) E. J. Corey, M. Ohtani, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5227–5230; b) Reacción catalítica y enantioselectiva de Strecker: E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157–160.

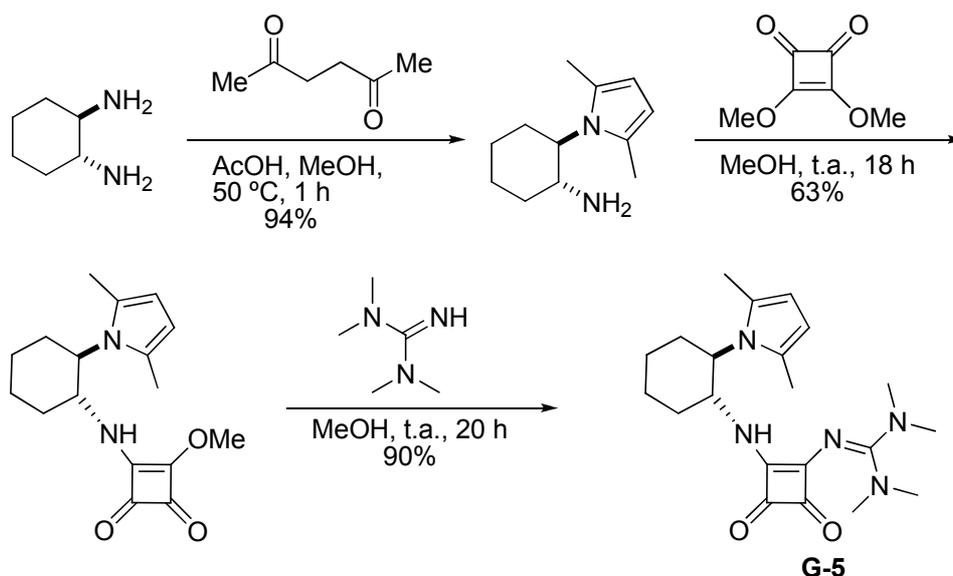
Esquema 17: Síntesis de la guanidina **G-2**.

Las bisguanidinas quirales **G-3** y **G-4** se prepararon a través de procedimientos conocidos²⁷ a partir de la (*R*)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diamina y los cloruros de imidoilo correspondientes. Estos últimos se prepararon por reacción del cloruro de oxalilo y la *N,N'*-dimetilimidazolidinona, en el caso del catalizador **G-3**, y la *N,N,N',N'*-tetrametilurea en el caso de **G-4** (Esquema 18).

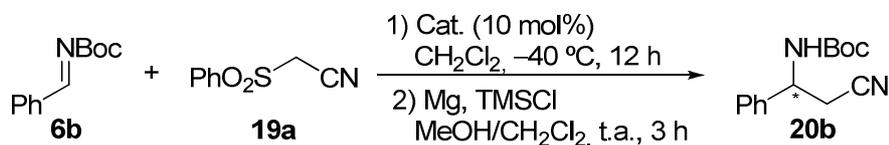
Esquema 18: Síntesis de las guanidinas **G-3** y **G-4**.

La guanidina quiral **G-5** se preparó en tres etapas partiendo del (1*R*,2*R*)-(-)-1,2-diaminociclohexano (Esquema 19).

²⁷ A. Maronna, E. Bindewald, E. Kaifer, H. Wadepl, H.-J. Himmel, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, 1302–1314.


Esquema 19: Síntesis de la guanidina **G-5**.

La Tabla 2 muestra los resultados obtenidos al efectuar la transformación entre *N*-Boc fenil imina (**6b**) y el fenilsulfonilacetonitrilo (**19a**) empleando las guanidinas sintetizadas (**G-1–G-5**).

Tabla 2: Estudio de la reacción empleando guanidinas quirales^a:


Entrada	Catalizador	Conv. (%) ^b	ee (%) ^c
1	G-1	50 ^d	0
2	G-2	83 ^d	30
3	G-3	>95	0
4	G-4	>95	0
5	G-5	30	n.d.

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol de imina **6b** en 1 mL de CH₂Cl₂ seco empleando 1.5 equiv. de **19a**. ^b Determinada por ¹H RMN. ^c Determinado por HPLC. ^d Se emplearon 3 equiv. de **19a**.

Los resultados mostraron la mayor efectividad de las bisguanidinas **G-3** y **G-4** para promover la reacción de adición a baja temperatura. La transformación fue completa para ambos catalizadores transcurridas 20 horas a –40 °C, si bien ninguno de ellos proporcionó inducción asimétrica (entradas 3 y 4). Las guanidinas **G-1** y **G-2** mostraron un poder catalítico inferior ya que las transformaciones observadas resultaron menores a pesar de

adicionar tres equivalentes de **19a** (entradas 1 y 2), y con el catalizador **G-5** se obtuvo muy baja transformación. Por otro lado, únicamente la guanidina **G-2** que presenta en su estructura dos grupos hidroxilo adicionales proporcionó cierto grado de enantioselectión (entrada 2).

A la vista de los resultados y con el objetivo de aumentar la eficacia estereoquímica del proceso, decidimos explorar el uso de otras bases de Brønsted quirales bifuncionales como catalizadores²⁸. Salvo excepciones, la mayoría de las reacciones de tipo Mannich organocatalíticas eficaces descritas hasta la fecha emplean este tipo de catalizadores. En general, son plataformas derivadas de *Cinchonas* y 1,2-diaminas quirales que incorporan en su estructura la base de Brønsted y un grupo capaz de interactuar con los sustratos mediante enlaces de hidrógeno.

La acción simultánea de dos enlaces de hidrógeno sobre el componente electrófilo se ha erigido como la aproximación más ventajosa al proporcionar una mayor activación. Al mismo tiempo una disposición relativamente rígida de los grupos responsables de la donación parece resultar beneficiosa al favorecer una menor pérdida de entropía en el sistema. Es por ello, que ciertas estructuras quirales derivadas de ureas/tioureas²⁹ y más recientemente escuaramidas³⁰, que cumplen ambos requisitos, han demostrado su efectividad en una gran variedad de transformaciones enantioselectivas.

En este contexto, los alcaloides de *Cinchona* son una fuente directa de bases de Brønsted enantiopuras que mediante simples modificaciones químicas permiten la incorporación de grupos dadores de enlaces de hidrógeno. De este modo, utilizando las *Cinchonas* como plataformas quirales, se sintetizaron los catalizadores **R**, **S** y **T** de la Figura 3 para ser explorados en la reacción de Mannich. Por otra parte, la amino-tiourea **V**³¹, comercialmente asequible, también fue ensayada.

²⁸ Para revisiones sobre catálisis bifuncional, ver: a) S. J. Connon, *Chem. Commun.*, **2008**, 22, 2499–2510; b) S. Piovesana, D. M. S. Schietroma, M. Bella, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6216–6232; c) L. Q. Lu, X.-L. An, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Synlett.* **2012**, 23, 490–508.

²⁹ Para revisiones sobre organocatálisis empleando derivados de tioureas, ver: a) Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4299–4306; b) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5418–5427; c) H. Miyabe, Y. Takemoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, 81, 785–795; d) S. J. Connon, *Synlett.* **2009**, 3, 354–376; e) Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187–1198.

³⁰ Para revisiones sobre escuaramidas, ver: J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6890–899; b) R. I. Storer, C. Aciro, L. H. Jones, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 2330–2346.

³¹ T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672–12673. Comercializada por Strem Chemicals, CAS: 620960–26–1.

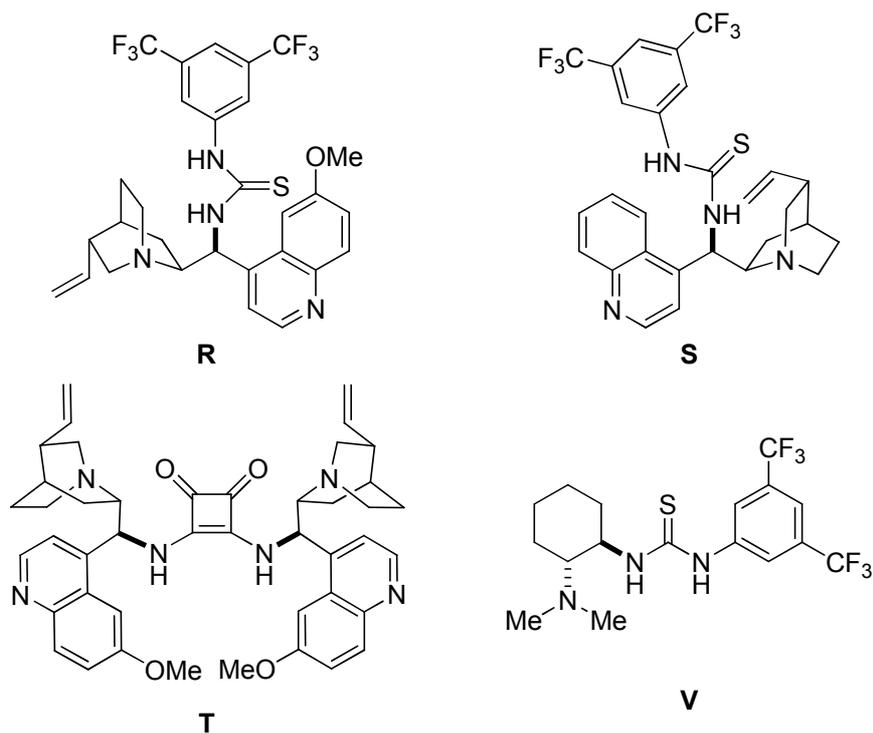
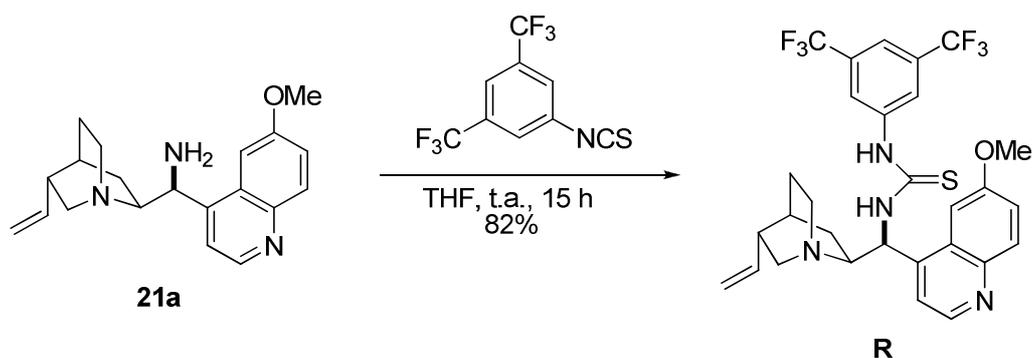


Figura 3: Bases de Brønsted bifuncionales empleadas en la reacción de Mannich.

La tiourea bifuncional **R**³² se obtuvo por reacción de la (9*S,S*)-9-epi-9-amino-9-deoxiquinina³³ (**21a**) con 3,5-bis(trifluorometil)fenil isocianato (Esquema 20) a mediante procedimientos conocidos. La tiourea **S**³⁴ se preparó de igual modo partiendo de (*S,S*)-9-epi-9-amino-9-deoxicinconina (**21b**).



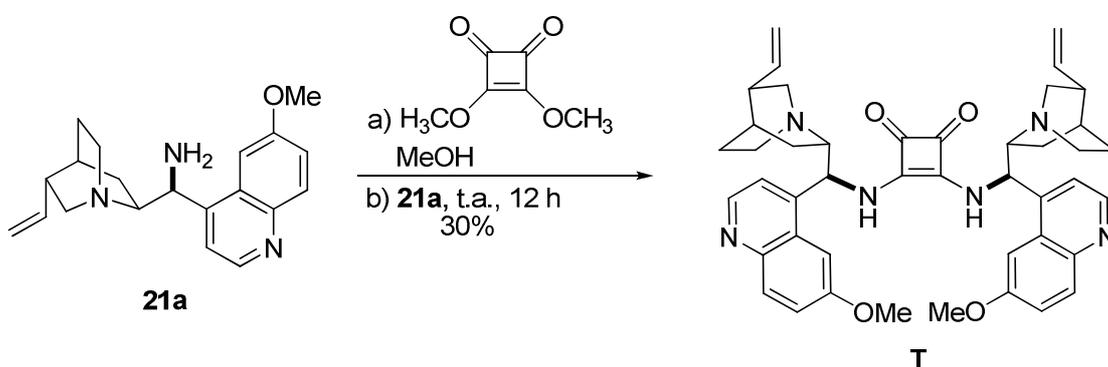
Esquema 20: Síntesis del catalizador **R**.

³² Empleada por primera vez en la reacción de Michael entre nitrometano y calconas: B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967–1969.

³³ La síntesis de las aminas primarias derivadas de alcaloides de cincona se efectuó siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía y se recoge en la parte experimental.

³⁴ Empleada por primera vez en la reacción de Michael entre ésteres de malonato y nitro olefinas: a) J. Ye, D. J. Dixon, P. S. Hynes, *Chem. Commun.* **2005**, 4481–4483; para la síntesis del catalizador: b) ref. 32.

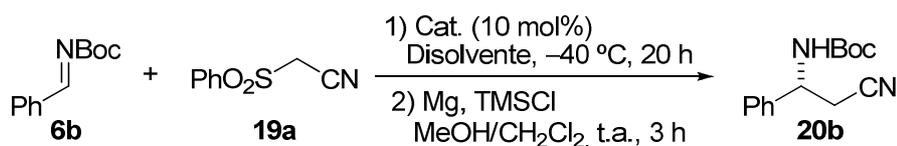
El dímero **T** se preparó en dos etapas a partir de la (*S,S*)-9-epi-9-amino-9-deoxiquinina (**21a**) como se indica en el Esquema 21.



Esquema 21: Preparación del catalizador **T**.

Los resultados de la Tabla 3 muestran el comportamiento de estos catalizadores que incorporan grupos dadores de enlace de hidrógeno en su estructura, que fue variable, siendo los más eficaces **R** y **V** al producir el aducto deseado de forma prácticamente cuantitativa tras 20 horas de reacción. En el caso del catalizador **S** fue necesario elevar la temperatura de reacción hasta temperatura ambiente para obtener, no obstante, muy baja transformación (entrada 2, Tabla 3). En todos los casos las estereoselectividades obtenidas fueron muy pobres y apenas se vieron afectadas por la naturaleza del disolvente empleado (entradas 2, 3 y 5, 6).

Tabla 3: Estudio de la reacción empleando catalizadores bifuncionales^a:



Entrada	Catalizador	Disolvente	Conv. (%) ^b	ee (%) ^c
1	R	CH ₂ Cl ₂	>90	15
2	S	CH ₂ Cl ₂	50 ^d	-37
3	S	Tolueno	20	n.d.
4	T	CH ₂ Cl ₂	50	-45
5	V	CH ₂ Cl ₂	75	40
6	V	Tolueno	95	20

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol de imina **6b** en 2 mL de CH₂Cl₂ seco empleando 3 equiv. de **19a**. ^b Determinada por ¹H RMN. ^c Determinada por HPLC. ^d Transformación obtenida tras 48 h a temperatura ambiente.

En vista de que los resultados obtenidos al emplear diferentes bases de Brønsted quirales, de eficacia demostrada en otras transformaciones, no mejoraban los resultados previamente obtenidos en nuestro laboratorio, nos planteamos el diseño de una nueva familia de organocatalizadores.

3.2.2. Bases de Brønsted basadas en ureidopéptidos

En general, la eficacia de las transformaciones catalíticas basadas en la activación y orientación de los sustratos mediante interacciones no covalentes suele depender en gran medida de la estructura de dichos sustratos. Ésta es principalmente la razón por la que es muy difícil predecir el comportamiento de una base de Brønsted quiral en comparación con otros catalizadores que emplean, por ejemplo, mecanismos de acción basados en el establecimiento de enlaces covalentes con el sustrato.

Como se ha comentado anteriormente, la mayoría de bases de Brønsted quirales, que se emplean como organocatalizadores, son estructuras derivadas de plataformas quirales como las *Cinchonas* y 1,2-diaminas quirales. Dichas plataformas suelen presentar un número discreto de grupos susceptibles de ser modificados químicamente, lo que limita a veces una mejora de las interacciones establecidas con el sustrato y en consecuencia la efectividad del proceso catalítico.

Por otro lado, durante mucho tiempo y basada probablemente en la observación de las reacciones catalizadas por enzimas, la comunidad científica asumió que cualquier tipo de catálisis debía requerir del diseño de estructuras complejas que fueran capaces de desarrollar interacciones relativamente fuertes para estabilizar de forma efectiva los correspondientes estados de transición de las reacciones orgánicas. Hoy en día, se ha constatado que las interacciones que las enzimas establecen con sus sustratos naturales son, en general, interacciones débiles y que la mayor parte de su éxito como catalizadores reside en su flexibilidad, que les permite acomodar cada una de las etapas de la reacción que catalizan (interacción, activación, reacción y *turn over*), más que en su poder para sobreestabilizar estados de transición³⁵. A pesar de que hasta la fecha los catalizadores más exitosos suelen ser estructuras relativamente rígidas, el diseño de estructuras quirales más flexibles, que facilite el establecimiento de interacciones óptimas entre los reactivos³⁶,

³⁵ L. Simón, J. M. Goodman, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1831–1840.

³⁶ I. Pápai, A. Hamza, P. M. Pihko, R. K. Wierenga, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2859–2866.

representaría una nueva aproximación en el área de la catálisis empleando moléculas orgánicas de bajo peso molecular.

En este sentido, se ha comprobado la eficacia de ciertos péptidos sintéticos para promover procesos enantioselectivos de formación de enlaces carbono-carbono, oxidaciones, reducciones y transferencia de grupos, entre otros³⁷. La razón de su éxito, especialmente para aquellos formados por un número bajo de aminoácidos, podría atribuirse a la facilidad para adoptar estructuras secundarias capaces de transferir quiralidad. A este hecho hay que añadir que su carácter modular y la automatización de su síntesis permiten una rápida optimización de los resultados.

Basándonos en estas apreciaciones, nos planteamos el diseño y síntesis de una plataforma quiral de pequeño tamaño que permitiera ensamblar los grupos funcionales requeridos para actuar como catalizador bifuncional y que presentara un mayor grado de modularidad y flexibilidad en comparación con el de las plataformas descritas hasta el momento. Las ureas/tioureas²⁹ son consideradas como estructuras privilegiadas al haber demostrado su efectividad en una gran variedad de transformaciones enantioselectivas. La mayoría de las plataformas de este tipo, como las utilizadas anteriormente (catalizadores **R**, **S** y **V**), contienen en su estructura el fragmento 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, que fue introducido en el año 2002 por Schreiner y Wittkopp³⁸. Dichos autores demostraron la eficacia de tioureas electrónicamente deficientes como catalizadores de la reacción entre la acroleína y el ciclopentadieno. Recientemente, el mismo grupo ha propuesto que el éxito de dichas bases de Brønsted puede atribuirse a la participación de los dos enlaces NH de la unidad de tiourea y del enlace *orto*-CH del grupo arilo durante la activación del sustrato³⁹ (Figura 4). Apoyándonos en esta afirmación e inspirados por el mundo de los pseudopéptidos, análogos no hidrolizables de los péptidos, consideramos que estructuras como los ureidopéptidos podrían cumplir los requisitos mencionados (Figura 4). En dichas estructuras una unidad de urea [NH-CO-NH] sustituye al enlace peptídico natural [CO-NH]. Por otro lado, es interesante destacar que ya ha sido reconocida la alta capacidad que

³⁷ a) E. A. C. Davie, S. M. Mennen, Y. Xu, S. J. Miller, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5758–5812; b) H. Wennemers, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12036–12041.

³⁸ a) P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217–220; b) Z. Zhang, P. R. Schreiner *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187–1198; c) M. Kotice, P. R. Schreiner, *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*, **2009**, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania).

³⁹ K. M. Lippert, K. Hof, D. Gerbig, D. Ley, H. Hausmann, S. Guenther, P. R. Schreiner, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5919–5927.

presentan los ureopéptidos y estructuras relacionadas, como las bis-ureas geminales, para establecer enlaces de hidrógeno intermoleculares⁴⁰.

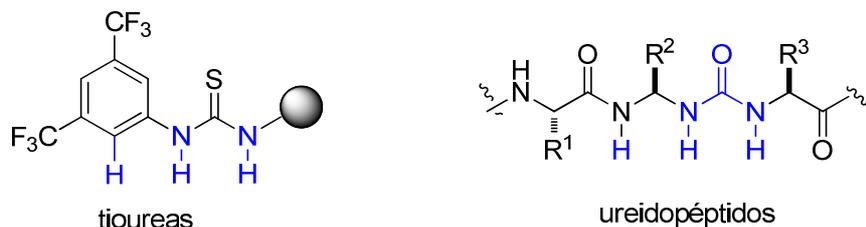


Figura 4: Estructuras de las tioureas y ureidopéptidos.

Los ureidopéptidos podrían constituir una nueva familia de plataformas quirales que ofrecerían la posibilidad de establecer múltiples enlaces de hidrógeno y/o interacciones adicionales al variar los grupos R. De este modo, podrían actuar como ácidos de Brønsted quirales, o catalizadores bifuncionales por la presencia adicional de bases de Brønsted en su estructura (Figura 5).

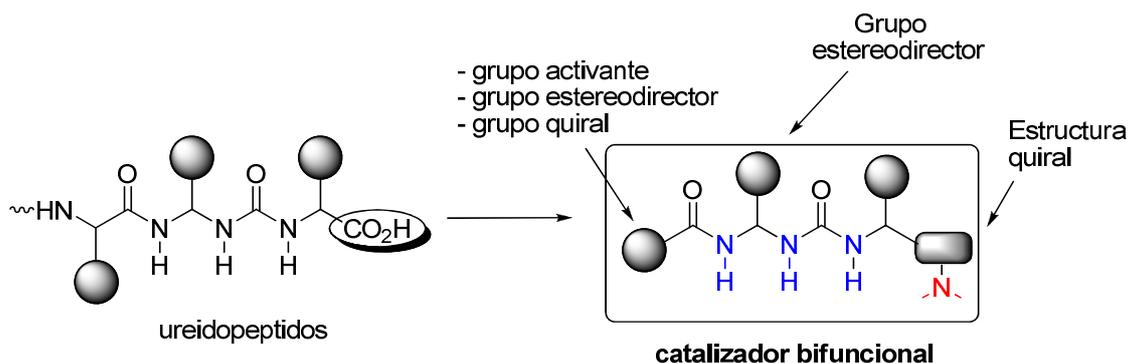


Figura 5: Catalizadores propuestos.

Las características diferenciadoras de este nuevo tipo de potenciales catalizadores respecto de los descritos hasta el momento, serían principalmente:

- La presencia de tres grupos responsables de la donación de hidrógeno y su mayor proximidad a un grupo estereodirector.

⁴⁰ a) F. S. Schoonbeek, J. H. vanEsch, R. Hulst, R. M. Kellog, B. L. Feringa, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2633–2643; b) V. Semetey, D. Rognan, C. Hemmerlin, R. Graff, J.-P. Briand, M. Marraud, G. Guichard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1893–1895; c) F. S. Schoonbeek, J. H. vanEsch, R. Hulst, R. M. Kellog, B. L. Feringa, *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2633–2643.

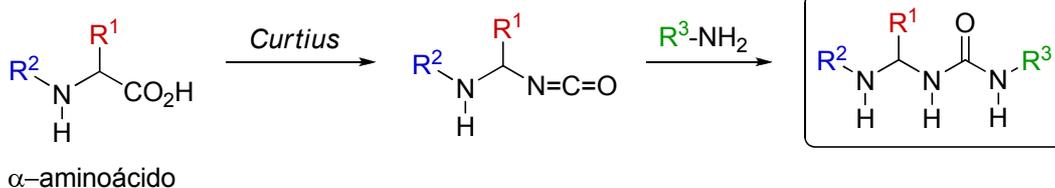
- Un mayor grado de flexibilidad, comparado especialmente con el de ureas/tioureas y escuaramidas conocidas, que podría facilitar el establecimiento de interacciones óptimas y dar lugar a reacciones más eficientes.
- Un alto grado de modularidad.

3.2.2.1. Síntesis de los catalizadores

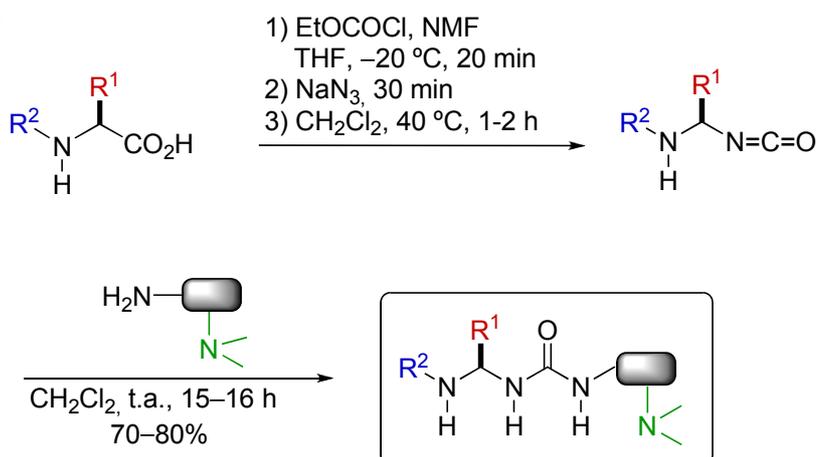
Una de las características más destacables de los catalizadores propuestos es su estructura modular, ya que la posibilidad de modificar hasta tres grupos R representa una clara ventaja a la hora de optimizar procesos catalíticos. De entre las posibles estrategias sintéticas que podrían emplearse en su síntesis, nos inclinamos por plantear una metodología que permitiera dicha modificación y resultara lo más general posible. Nos pareció que la más adecuada podría consistir en la reacción entre aminas e isocianatos quirales, obtenidos por transposición de Curtius de los correspondientes α -aminoácidos. El empleo de α -aminoácidos enantiopuros o péptidos como sustratos de partida, ofrecería la posibilidad de variar la cadena lateral y el grupo protector del resto NH (R^1 y R^2 , respectivamente), mientras que el resto R^3 sería modulable al elegir la amina implicada en el ataque al isocianato (Esquema 22, a). En una primera aproximación, se eligieron aminas primarias derivadas de alcaloides de *Cinchona* ya que este tipo de estructuras se había empleado como bases de Brønsted en el estudio precedente.

El procedimiento seguido para sintetizar los catalizadores fue el siguiente (Esquema 22, b): el α -aminoácido convenientemente protegido se trató con cloroformiato de isobutilo y *N*-metil morfolina a -20 °C durante 20 minutos. Se adicionó azida sódica al medio de reacción y transcurridos 30 minutos la azida correspondiente se aisló y redisolvió en diclorometano. La transposición al isocianato se promovió por calefacción a 40 °C y una vez finalizada (1 h aprox.) se añadió la amina correspondiente.

a)



b)



Esquema 22: Síntesis de catalizadores de tipo ureidopeptídico.

Siguiendo esta metodología, se sintetizaron una serie de catalizadores cuyo comportamiento fue evaluado en la reacción entre *N*-Boc iminas aromáticas y sulfonil acetonitrilos, objetivo principal de este capítulo de la Tesis. Los resultados de este estudio se presentan en los siguientes apartados.

3.2.2.2. Evaluación del catalizador

3.2.2.2.1. Estudio de la naturaleza del alcaloide

En primer lugar, se sintetizaron los catalizadores **W1-3**, que mantienen en común el residuo L-valina protegido con el grupo 9-fluorenil metoxicarbonilo (Fmoc), por reacción entre su isocianato y aminas primarias derivadas de los alcaloides quinina (**21a**), quinidina (**21c**) y cinconidina (**21d**), respectivamente. Las aminas primarias se prepararon a partir de los alcaloides mesilados en el hidroxilo de la posición 9, por reacción con azida sódica y posterior reducción³³. Asimismo, se sintetizaron los catalizadores **W4** y **W5** a partir de L-*terc*-leucina y utilizando las aminas primarias derivadas de la quinina (**22a**) y quinidina

(**22b**) provenientes de una doble inversión en la posición 9 del alcaloide con el objeto de mantener la configuración absoluta original de dicho centro en el catalizador (Figura 6).

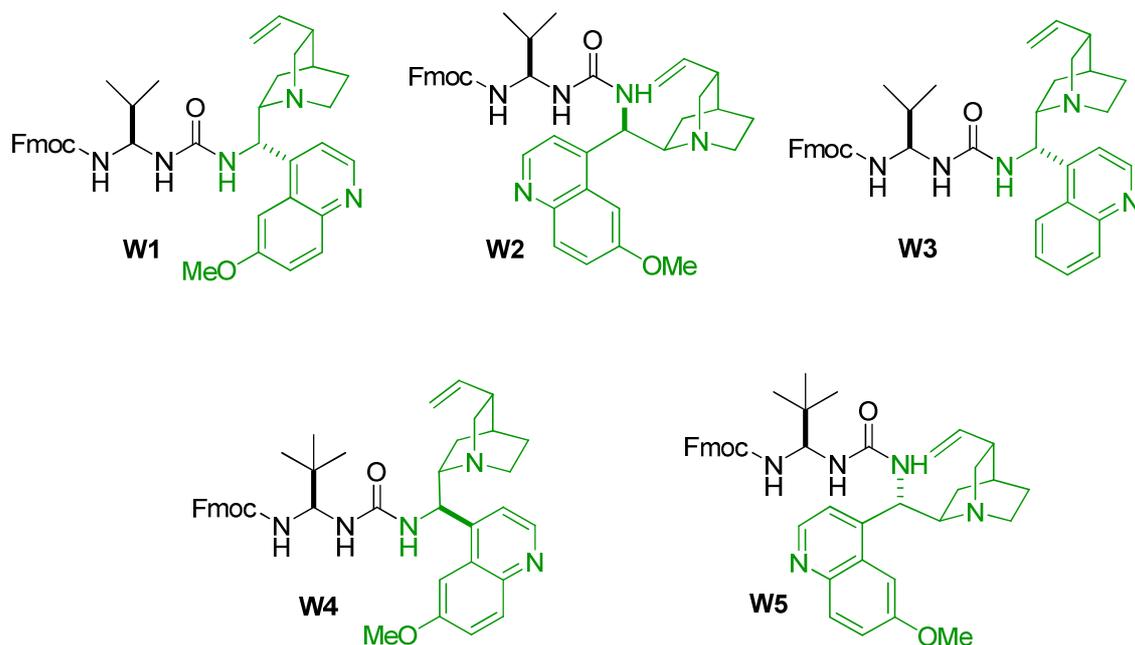
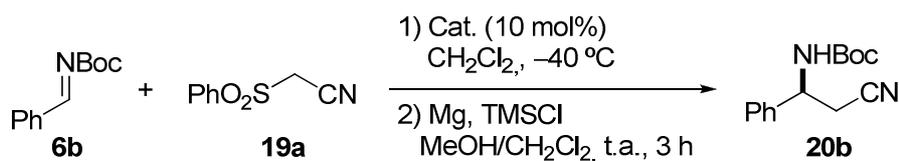


Figura 6: Catalizadores **W1-W5**.

Para evaluar el comportamiento de estos nuevos catalizadores en la adición catalítica y enantioselectiva del fenilsulfonilacetnitrilo (**19a**) sobre la *N*-Boc fenil imina (**6b**), se emplearon idénticas condiciones de reacción a las descritas en los anteriores apartados.

Tabla 4: Estudio del alcaloide del catalizador^a:



Ent.	Amina ^b	Cat.	t (h)	Conv. (%) ^c	ee (%) ^d
1	9-epi-9-amino-9-deoxiquinina (21a)	W1	12	>95	65
2	9-epi-9-amino-9-deoxiquinidina (21c)	W2	12	>95	0
3	9-epi-9-amino-9-deoxicinconidina (21d)	W3	60	80	63
4	9-amino-9-deoxiquinina (22a)	W4	60	80	57
5	9-amino-9-deoxiquinidina (22b)	W5	12	>95	50

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol de imina **6b** en 2 mL de CH₂Cl₂ seco empleando 1.5 equiv. de fenilsulfonilacetnitrilo (**19a**). ^b Amina primaria empleada en la síntesis del catalizador.

^c Determinado por ¹H RMN. ^d Determinado por HPLC quiral.

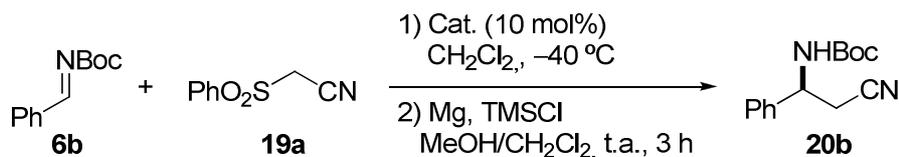
Los resultados de la Tabla 4 muestran la capacidad de los ureidopéptidos sintetizados para promover la reacción de adición. La transformación fue completa al emplear los catalizadores **W1**, **W2** y **W5** tras 12 horas a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, mientras que los catalizadores **W3** y **W4** requirieron tiempos de reacción más largos para proporcionar transformaciones aceptables. Es importante destacar que la inducción asimétrica ejercida por las nuevas estructuras fue superior, con excepción de **W2** (entrada 2), a la obtenida con cualquiera de las bases de Brønsted ensayadas con anterioridad (tablas 1–3) y en todos los casos se obtuvo como mayoritario el enantiómero contrario. El mayor exceso enantiomérico se observó al emplear el catalizador **W1** sintetizado a partir de la L-valina y la 9-epi-9-amino-9-deoxiquinina (entrada 1).

Animados por este resultado, se decidió modificar la naturaleza del resto de posiciones modulables en el catalizador manteniendo el esqueleto de la 9-epi-9-amino-9-deoxiquinina (**21a**) en su estructura.

3.2.2.2.2. Estudio del grupo geminal del aminal

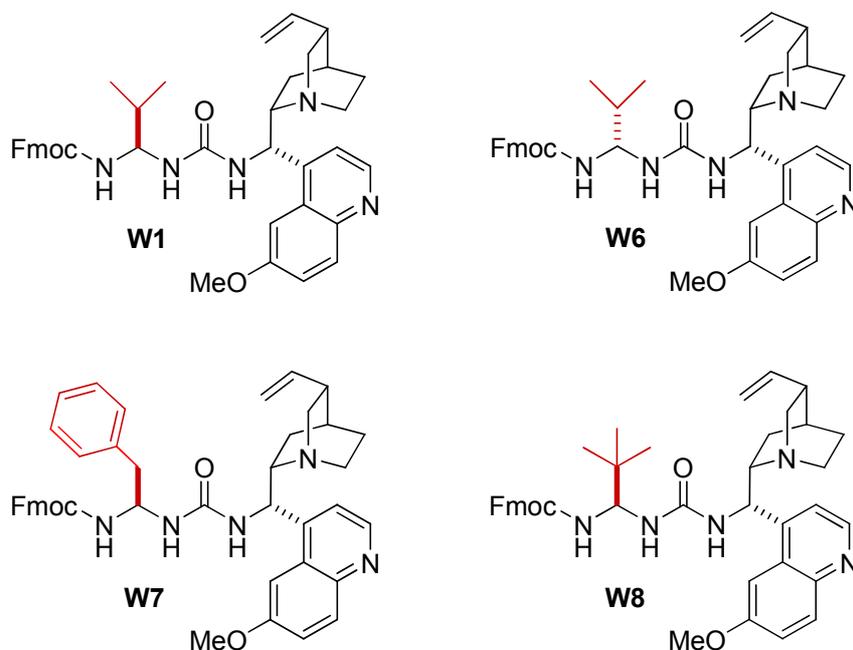
Con el objeto de evaluar la influencia del grupo geminal del *N,N*-diacil aminal en la efectividad del proceso, se sintetizaron los catalizadores **W1** y **W6-W8** a partir de los α -aminoácidos naturales L-valina, L-fenilalanina, y los sintéticos D-valina y L-*terc*-leucina, manteniendo el grupo Fmoc como protector del grupo amino y la fracción de la 9-epi-9-amino-9-deoxiquinina (**21a**) como base de Brønsted.

Los resultados mostrados en la Tabla 5, indican que la reacción de adición transcurrió de manera eficiente en términos de reactividad química, siendo más lenta en el caso del catalizador **W7** (entrada 3). En cuanto a la selectividad del proceso, se observó que el incremento en el volumen del grupo en el aminal tenía un efecto altamente beneficioso. La sustitución de los grupos *iso*-propilo y bencilo (catalizadores **W1**, **W6**, **W7**) por el grupo *terc*-butilo (catalizador **W8**) de mayor tamaño, incrementó el exceso enantiomérico del β -aminonitrilo obtenido hasta un 86% (entrada 4).

Tabla 5: Estudio del grupo R¹ del amina en el catalizador^a:

Entrada	aa ^b	Cat.	t (h)	Conv. (%) ^c	ee (%) ^d
1	L-Val	W1	12	>95	65
2	D-Val	W6	12	80	54
3	L-Phe	W7	62	80	33
4	L- <i>terc</i> -Leu	W8	12	>95	86

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol de imina **6b** en 2 mL de CH₂Cl₂ seco empleando 1.5 equiv. de fenilsulfonilacetnitrilo (**19a**). ^b Indica la estructura del α-aminoácido empleado en la síntesis del correspondiente isocianato. ^c Determinado por ¹H RMN. ^d Determinado por HPLC quiral.



3.2.2.2.3. Estudio del grupo protector en el nitrógeno del α-aminoácido de partida

Por último, manteniendo en la estructura del catalizador el residuo de 9-epi-9-amino-9-deoxiquinina (**21a**), se protegió el nitrógeno de la *terc*-leucina con diferentes grupos para poder evaluar así su influencia en la estereoselectividad de la reacción. Para comparar los resultados con los obtenidos al emplear el catalizador **W1**, se sintetizaron las estructuras **W9** y **W10** que portan los carbamatos Cbz y Boc, respectivamente, y **W11** y **W12** a partir

de los correspondientes alcoholes⁴¹. Asimismo, se sintetizó **W13** con el grupo pivaloilo y **W14** que presenta un residuo de urea adicional (Figura 7).

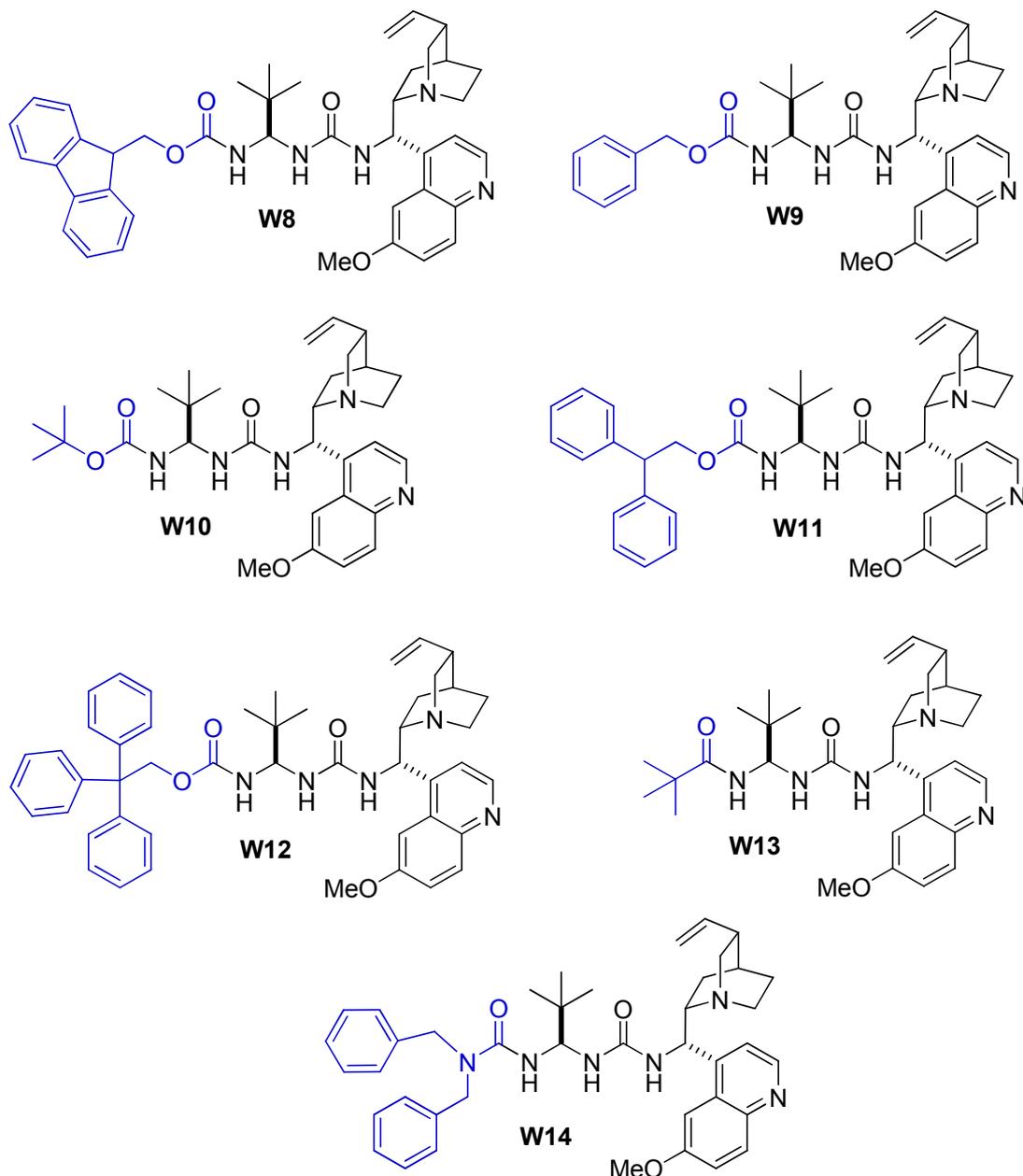


Figura 7: Catalizadores **W8-W14** con diferentes grupos protectores del N del aminoácido.

Los resultados obtenidos con los catalizadores sintetizados se encuentran recogidos en la Tabla 6. La sustitución del Fmoc por los grupos Cbz y Boc produjo una disminución del exceso enantiomérico, siendo además más lenta la transformación con el catalizador **W10** (entradas 2 y 3). Sin embargo, los catalizadores sintetizados a partir de carbamatos

⁴¹ Ver parte experimental.

con mayor carácter aromático (**W11** y **W12**) proporcionaron transformaciones y enantioselectividades similares a las obtenidas con **W8** (entradas 4 y 5). Estos resultados podrían indicar la existencia de interacciones favorables de tipo π -stacking entre el catalizador y el sustrato. Por otro lado, al sustituir el grupo uretano por amida o urea, catalizadores **W13** y **W14** respectivamente, la enantioselectividad del proceso disminuyó sensiblemente (entradas 6 y 7).

Tabla 6: Estudio del grupo protector en el N del aminoácido^a:

Ent.	Grupo protector	Cat.	Convers. (%) ^b	ee (%) ^c
1	Fmoc	W8	>95	86
2	Cbz	W9	>95	75
3	Boc	W10	60	70
4	2,2-difeniletoksi carbonil	W11	>95	87
5	2,2,2-trifeniletoksi carbonil	W12	>95	81
6	pivaloil	W13	>95	65
7	<i>N,N</i> -dibencilcarbonil	W14	>95	55

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol de imina **6b** en 2 mL de CH₂Cl₂ seco empleando 1.5 equiv. de fenilsulfonilacetnitrilo (**19a**). ^b Determinado por ¹H RMN. ^c Determinado por HPLC quiral.

La conveniencia del empleo de reactivos comerciales, que permiten acortar y abaratar la síntesis de los catalizadores, hizo que se eligiera la estructura **W8**, frente a **W11** y **W12**, para proseguir con la optimización de la transformación.

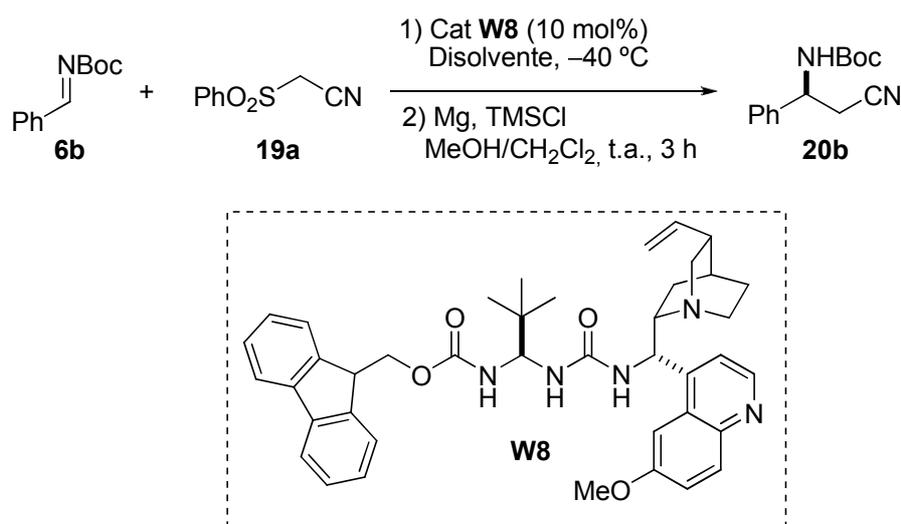
3.2.2.3. Optimización de las condiciones de reacción

3.2.2.3.1. Efecto del disolvente

En primer lugar se efectuó la evaluación de diferentes disolventes empleando el catalizador **W8** a -40 °C (Tabla 7). Entre los disolventes ensayados, únicamente el cloroformo aportó una transformación y selectividad similar a la obtenida con diclorometano (entrada 2). En el caso de disolventes polares y apróticos como el THF, la conversión fue muy alta aunque no se observó inducción asimétrica (entrada 3). El empleo de éter

dietílico, sin embargo, no produjo transformación apreciable al cabo de 48 horas debido probablemente a la baja solubilidad del catalizador y el fenilsulfonilacetnitrilo (**19a**) en las condiciones de reacción empleadas (entrada 4). Por último, un disolvente apolar y aromático como el tolueno, en el que el catalizador **W8** es parcialmente soluble, condujo a una transformación aceptable al cabo de 36 horas y un exceso enantiomérico moderado (entrada 5).

Tabla 7: Efecto del disolvente utilizando el catalizador **W8**^a:



Entrada	Disolvente	t (h)	Convers. (%) ^b	ee (%) ^c
1	CH ₂ Cl ₂	20	>95	86
2	CHCl ₃	20	>95	81
3	THF	20	>95	0
4	Et ₂ O	48	0	--
5	Tolueno	36	80	60

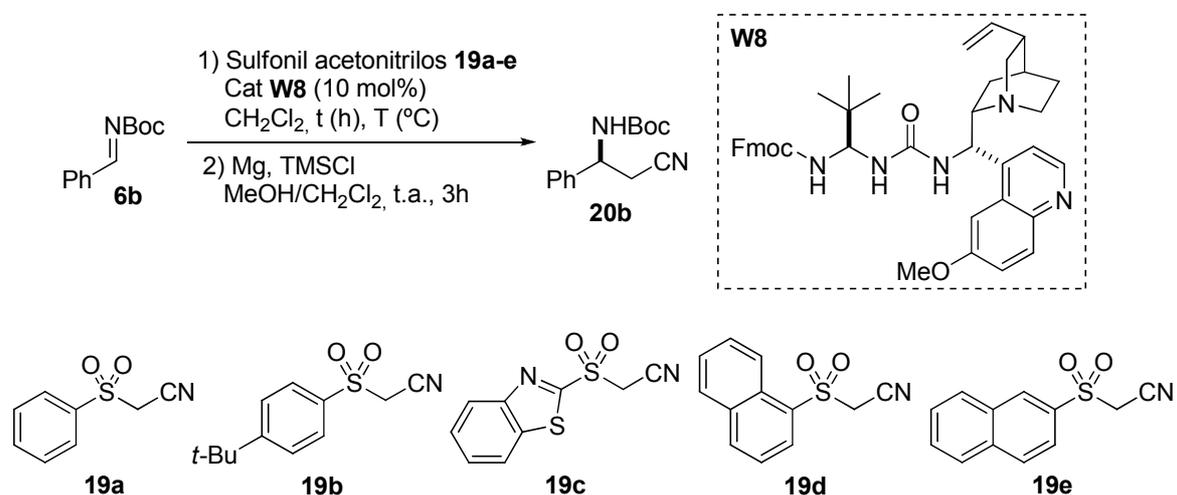
^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol de imina **6b** en 2 mL de CH₂Cl₂ seco empleando 1.5 equiv. de fenilsulfonilacetnitrilo (**19a**). ^b Determinado por ¹H RMN. ^c Determinado por HPLC quiral.

3.2.2.3.2. Estudio de la influencia del sustituyente de la sulfona

Una vez seleccionado el diclorometano como el disolvente óptimo para efectuar la reacción de adición, se procedió a evaluar el efecto que el sustituyente de la sulfona podría tener sobre la estereoselectividad del proceso. Empleando la misma metodología que para

la síntesis del fenilsulfonilacetoniros (**19a**)⁴², se prepararon una serie de sulfonil derivados aromáticos (**19b-e**) que fueron ensayados en presencia del catalizador **W8** en diclorometano a baja temperatura (Tabla 8).

Tabla 8: Estudio de la influencia del sustituyente de la sulfona^a:



Entrada	sulfonilacetoniros	T(° C)	t (h)	Convers. (%) ^b	ee (%) ^c
1	19a	-40	20	>95	83
2	19b	-40	20	>95	61
3	19c	-40	20	90	46
4	19d	-40	20	>95	70
5	19e	-40	18	>95	94
6	19e	-20	20	>95	90
7	19e	-60	20	55	89

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol de imina **6b** en 2 mL de CH₂Cl₂ seco empleando 1.5 equiv. de la sulfonil acetoniros correspondiente. ^b Determinado por ¹H RMN. ^c Determinado por HPLC quiral.

La introducción tanto de un grupo voluminoso en el anillo aromático (sulfonilacetoniros **19b**), como de heteroátomos que pudieran establecer interacciones adicionales (sulfonilacetoniros **19c**) provocó una disminución del exceso enantiomérico del β-aminonitrilo (entradas 2 y 3, respectivamente). Sin embargo, el empleo de una sulfona más voluminosa con el sustituyente naftilo adecuadamente posicionado (sulfonilacetoniros **19e**) resultó altamente eficaz. En las condiciones de reacción habituales se obtuvo el β-aminonitrilo con un 94% de exceso enantiomérico (entrada 5). La influencia de la temperatura de la reacción sobre el exceso enantiomérico se examinó empleando el

⁴² Ver parte experimental.

sulfonilacetoniitrilo **19e**, y como era de esperar, al aumentar la temperatura se observó una disminución de la enantioselectividad (entrada 6). Sin embargo, al disminuir la temperatura de reacción no se observó el incremento esperado (entrada 7), lo que se atribuyó a la baja solubilidad tanto del catalizador como del sulfonilacetoniitrilo e imina empleados en la reacción.

3.2.2.4. Generalidad del método

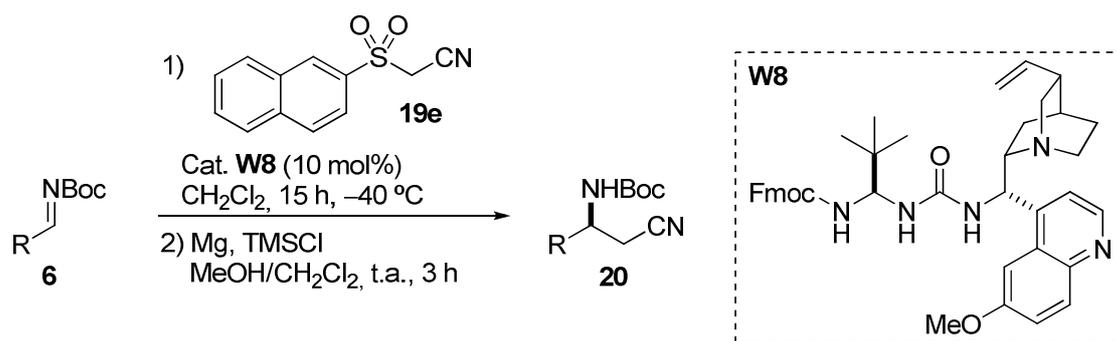
Tras las exploraciones realizadas, se establecieron como condiciones óptimas de reacción el empleo del (2-naftilsulfonil)acetoniitrilo (**19e**) y el catalizador **W8** (10 mol%) en diclorometano a baja temperatura. En la Tabla 9, se encuentran recogidos los resultados correspondientes empleando diferentes *N*-Boc iminas aromáticas.

Los datos muestran que la transformación es general al proporcionar los correspondientes β -aminonitrilos con buen rendimiento y un alto grado de selectividad. En particular, los excesos enantioméricos más elevados se obtuvieron al emplear *N*-Boc iminas derivadas de aldehídos en los que el grupo aromático presentaba grupos neutros o electrón dadores (entradas 1–5). En dichos casos la elevada inducción asimétrica promovida por el catalizador **W8**, proporcionó los β -aminonitrilos con enantioselectividades comprendidas entre el 92–97%.

La presencia de grupos con carácter electrón atrayente disminuyó sensiblemente la eficiencia de la reacción y la estereoselectividad del proceso (entradas 6-9). Sin embargo, fue posible en algunos casos elevar el exceso enantiomérico efectuando la transformación a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ (entradas 6 y 8). *N*-Boc iminas con grupos aromáticos más voluminosos, como el 1-naftilo **6m**, y heteroaromáticos reaccionaron igualmente de forma satisfactoria proporcionando rendimientos entre buenos y moderados y buenos excesos enantioméricos (entradas 10-12).

La asignación de la configuración absoluta de los aductos derivados se realizó por comparación directa de las propiedades quirópticas y espectroscópicas con datos previamente descritos en la bibliografía para algunos de ellos⁴³ y se asumió un comportamiento uniforme para los restantes aductos.

⁴³ Ver parte experimental.

Tabla 9: Generalidad del método^a:

Ent.	R	Imina	β -aminonitrilo	Rend. (%) ^b	ee (%) ^c
1	Ph	6b	20b	77	94
2	2-Me-Ph	6c	20c	88	92
3	4-Me-Ph	6h	20h	81	94
4	4-MeO-Ph	6d	20d	86	94
5	3,4-(MeO) ₂ -Ph	6i	20i	75	98
6	4-Cl-Ph	6e	20e	69 (65)	86 (91) ^d
7	3-Cl-Ph	6j	20j	61 (56)	83 (81) ^d
8	4-F-Ph	6k	20k	64 (61)	89 (94) ^d
9	4-CF ₃ -Ph	6l	20l	68	85
10	1-naftil	6m	20m	75	90
11	1-furil	6g	20g	73	90
12	1-tienil	6n	20n	60	90

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol de imina en 2 mL de CH_2Cl_2 seco empleando 1.5 equiv. de **19e**. ^b Rendimiento del producto aislado tras purificación. ^c Determinado por HPLC quiral.

^d Reacciones efectuadas a $-60\text{ }^\circ\text{C}$.

Una limitación intrínseca de la metodología reside en la imposibilidad de efectuar reacciones sobre *N*-Boc iminas derivadas de aldehídos enolizables. No obstante, se comprobó que el método resultaba igualmente efectivo si se aplicaba a *N*-Boc iminas derivadas de aldehídos alifáticos no enolizables, demostrando la generalidad de la reacción de adición de sulfonilacetnitrilos sobre grupos azometino. Empleando las condiciones de reacción descritas en la Tabla 9 y efectuando la transformación a $-40\text{ }^\circ\text{C}$, fue posible obtener los β -aminonitrilos alifáticos **20p-r** con buenos rendimientos y enantioselectividades (Figura 8).

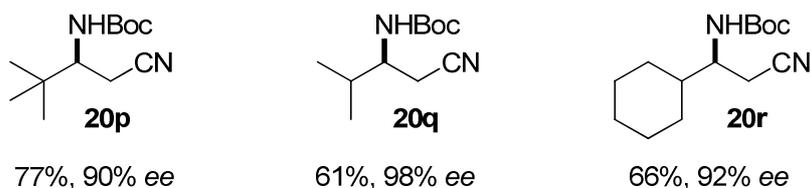
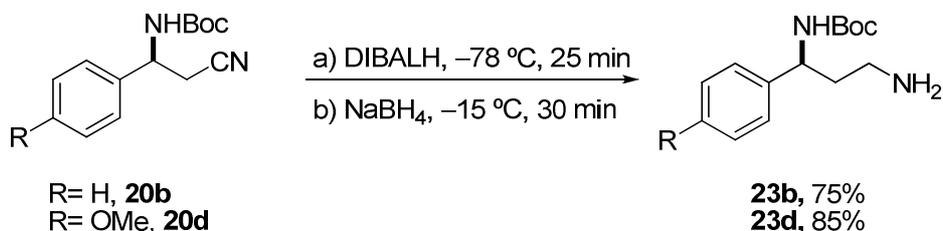


Figura 8: Alquenil β -aminonitrilos.

Los resultados obtenidos fueron muy satisfactorios ya que, por primera vez, se pudieron obtener β -aminonitrilos altamente enantioenriquecidos empleando como etapa clave una reacción de tipo Mannich organocatalítica. El catalizador bifuncional **W8** permitió solventar las limitaciones, en cuanto a selectividad se refiere, que otras bases de Brønsted quirales presentaron a la hora de promover la adición de sulfonyl acetonitrilos a iminas.

Como se ha comentado anteriormente, los β -aminonitrilos enantioméricamente puros son fragmentos moleculares de gran interés debido a la fácil transformación del grupo nitrilo en una gran variedad de grupos funcionalizados. Una vez comprobada la generalidad de nuestra reacción de tipo Mannich para una gran variedad de *N*-Boc-iminas (provenientes tanto de aldehídos aromáticos como de aldehídos alifáticos no enolizables), se llevaron a cabo diferentes transformaciones sobre los β -aminonitrilos ópticamente enriquecidos para dotar de mayor valor sintético al proceso.

Las transformaciones se efectuaron empleando condiciones de reacción habituales. Por ejemplo, la reducción de **20b** y **20d** empleando secuencialmente DIBALH y NaBH₄ proporcionó las correspondientes 1,3-diaminas quirales **23b** y **23d** con muy buen rendimiento (Esquema 23). A pesar del gran interés que presentan las 1,3-diaminas⁴⁴ como ligandos de complejos metálicos y por ser fragmentos en la síntesis de productos naturales y compuestos farmacéuticos⁴⁵, son pocos los procedimientos catalíticos descritos para su obtención de forma enantioméricamente enriquecida.

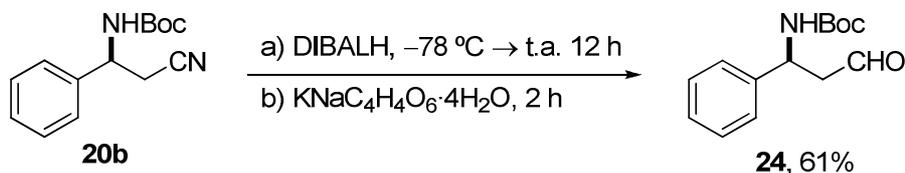


Esquema 23: Síntesis de 1,3-diaminas enantioenriquecidas.

⁴⁴ Para la aplicación de 1,3-diaminas en síntesis asimétrica, ver: J.-C. Kizirian, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 140–205.

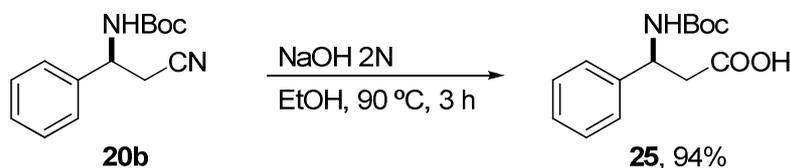
⁴⁵ a) T. Kammermeier, W. Wiegrebe, *Arch. Pharm.* **1995**, *328*, 409–415; b) K. Vickery, A. M. Boning, R. R. Fenton, S. O'Mara, P. J. Russell, K. Webster, T. W. Hambley, *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 3663–3668.

De igual forma, fue posible acceder a la síntesis de β -amino aldehídos por reducción con DIBALH (Esquema 24).



Esquema 24: Síntesis de β -amino aldehídos enantioenriquecidos.

Y se comprobó igualmente la eficacia de un tratamiento básico para obtener el correspondiente β -aminoácido altamente enriquecido con excelente rendimiento (Esquema 25)⁴⁶.



Esquema 25: Síntesis de β -aminoácidos

No obstante, durante la optimización de la metodología se habían observado algunos fenómenos relacionados con la selectividad que a simple vista resultaron contradictorios. La disminución de la temperatura de la reacción no proporcionó un incremento de los excesos enantioméricos de forma uniforme. Por ejemplo, la reacción con la *N*-Boc imina derivada del benzaldehído (**6b**) efectuada a $-20 \text{ }^\circ\text{C}$, $-40 \text{ }^\circ\text{C}$ y $-60 \text{ }^\circ\text{C}$ proporcionó el β -aminonitrilo **20b** con excesos del 90%, 94% y 89% respectivamente (Tabla 8, entradas 5-7, pág. 163)⁴⁷. Sin embargo, el efecto esperado sobre la selectividad al disminuir la temperatura, sí se observó con las iminas **6e** y **6k**. El exceso enantiomérico obtenido para los correspondientes β -aminonitrilos fue 91% y 94% respectivamente al efectuar la reacción a $-60 \text{ }^\circ\text{C}$ (Tabla 9, entradas 6 y 8). A dicha temperatura y a las concentraciones empleadas se había observado que el catalizador **W8** no era completamente soluble. Asimismo, se había detectado la aparición de precipitados al emplear algunas *N*-Boc iminas. Dada la tendencia

⁴⁶ Los β -aminoácidos además de estar presentes en una gran variedad de productos naturales, son intermediarios valiosos para la obtención de β -péptidos y heterociclos con actividad biológica: a) E. Juaristi, *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, **1997**, Wiley-VCH, New York (USA); b) T. Hintermann, D. Seebach, *Chimia*, **1997**, *51*, 24–247; c) M. Liu, M. Sibi, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 7991–8035; c) S. Abele, D. Seebach, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1–15; d) F. Fülöp, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2181–2204; e) R. P. Cheng, S. H. Gellman, W. F. DeGrado, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3219–3232; f) J.-A. Ma, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 4426–4435; g) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4290–4299; h) D. R. W. Hodgson, J. M. Sanderson, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 422–430.

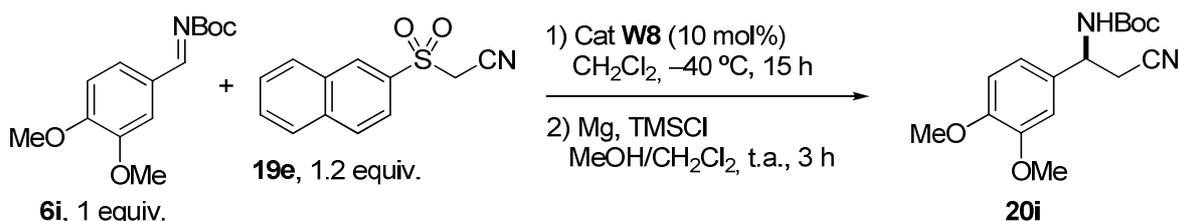
⁴⁷ Los resultados se reprodujeron al efectuar los ensayos por triplicado.

que presentan la ureas a formar agregados mediante la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares decidimos examinar en primer lugar el efecto de la concentración sobre el exceso enantiomérico ya que la presencia de la especie monomérica junto con especies poliméricas del catalizador podría ocasionar los efectos comentados. De esta forma también se podría tener una cierta idea acerca de la molecularidad de la reacción sin necesidad de realizar un estudio cinético de la misma.

3.2.2.4.1. Estudio del efecto de la concentración de la reacción. Intentos de mejora de la selectividad.

Para efectuar el estudio del efecto de la concentración sobre el exceso enantiomérico se eligió la imina **6i** ya que resultó ser soluble en diclorometano en un rango amplio de concentraciones y temperaturas. Se mantuvo la relación imina, (2-naftilsulfonil)acetonitrilo (**19e**) y catalizador empleada en las reacciones descritas y se varió el volumen de disolvente empleado. En la Tabla 10 se muestran los excesos enantioméricos obtenidos al aumentar y disminuir la concentración de los reactivos. La transformación fue completa en todos los casos, y los resultados muestran que una variación de la concentración comprendida entre 0.5 M y 0.016 M (referida a la imina) no afectó al exceso enantiomérico con el que se obtuvo el β-aminonitrilo.

Tabla 10: Efecto de la concentración:



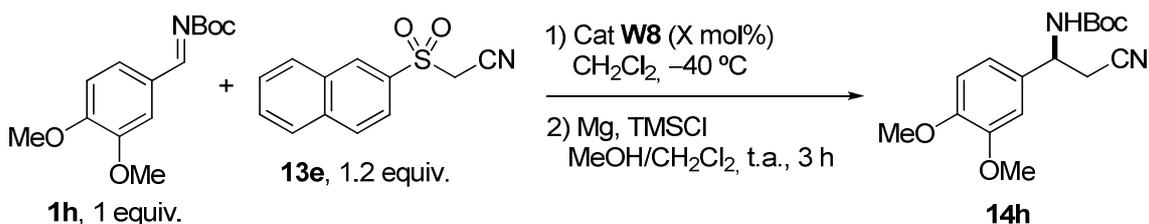
Entrada	Concentración ^a (M)	ee (%) ^b
1	0.5	96
2	0.25	96
3	0.05	98
4	0.025 ^c	98
5	0.016	97

^a Referida a la imina **6i**. ^b Determinado por HPLC quiral.

^c Concentración habitual de la imina en la reacción.

Asimismo, se varió la cantidad de catalizador manteniendo constante la relación de imina **1h**, (2-naftilsulfonil)acetoni-trilo (**19e**) y disolvente. Como se observa en la Tabla 11, el porcentaje de carga de catalizador afectó principalmente a la velocidad de la transformación, pero de nuevo el exceso enantiomérico se vio mínimamente afectado.

Tabla 11: Efecto de la carga de catalizador^a:



Entrada	Cat. W8 (mol%)	t (h)	ee (%) ^b
1	2	30	94
2	5	20	95
3	10 ^c	16	98
4	20	12	97
5	40	12	97

^a Reacciones llevadas a cabo a escala de 0.5 mmol de imina **1h** en 2 mL de CH₂Cl₂. ^b Determinado por HPLC quiral. ^c Carga habitual del catalizador en la reacción.

Teniendo en cuenta estos resultados, y de forma muy preliminar, se podría afirmar que la reacción de adición del (2-naftilsulfonil)acetoni-trilo a *N*-Boc iminas seguirá una cinética de primer orden respecto al catalizador; una única molécula de catalizador involucrada en el estado de transición. Por este motivo se pensó que la obtención de excesos enantioméricos inferiores al disminuir la temperatura con ciertas iminas, estaría directamente relacionada con su baja solubilidad en las condiciones de reacción empleadas, lo que podría provocar la formación de agregados entre los reactivos y producir distorsiones en el proceso.

Por otro lado, tanto el análisis de difracción de Rayos X del catalizador **W8** como el cálculo de su conformación más estable⁴⁸ mostraron que los tres N-H (Figura 9) se encuentran orientados en la misma dirección y no forman enlaces de hidrógeno intramoleculares.

⁴⁸ Realizado mediante cálculos DFT a nivel B3LYP/6-31G(d,p) por el Dr. Enrique Gómez Bengoa.

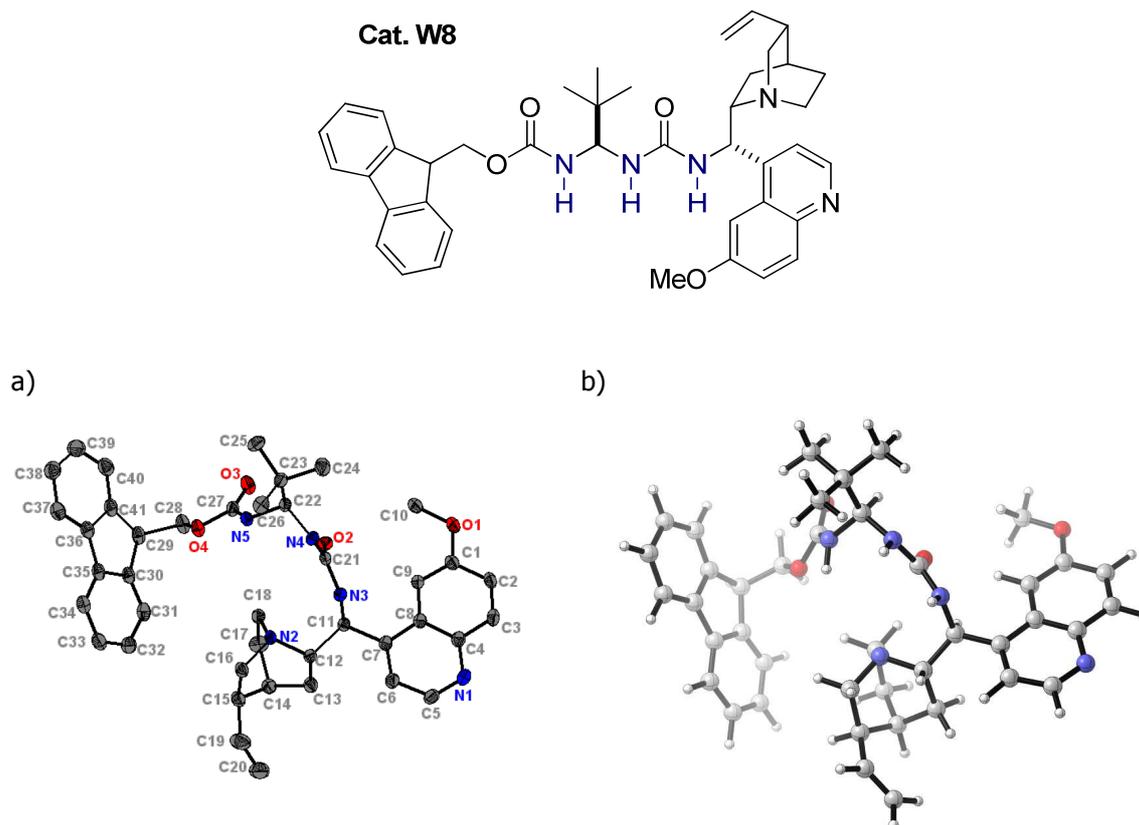


Figura 9: a) Vista del diagrama ORTEP con los elipsoides térmicos al 50% de probabilidad. Se han eliminado los átomos de hidrógeno, con excepción de los N-H, para simplificar la vista. b) Conformación más estable del cat. **W8** optimizada por cálculos DFT.

En lo que se refiere al origen de la selectividad del proceso, no se disponía de información suficiente para realizar una propuesta mecanística. El diseño de esta familia de catalizadores se había basado principalmente en la incorporación de tres grupos responsables de la donación de hidrógeno y su gran proximidad a un grupo estereodirector. El alto grado de modularidad de la estructura permitió establecer de una forma rápida y sencilla el beneficio que un grupo voluminoso en posición geminal del *N,N*-diacil aminal y grupos aromáticos en el nitrógeno de la unidad de α -amino ácido, provocaba en el exceso enantiomérico de los productos obtenidos. Sin embargo, no se había evaluado de forma experimental la influencia de los tres grupos N-H en la reactividad y selectividad del proceso. Con este objetivo, se sintetizaron los catalizadores **W15** y **W16** en los que se sustituyó el grupo N-H(a) y el grupo N-H(c) por N-Me y O, respectivamente (Figura 10)⁴⁹. Al emplear estas estructuras como catalizadores de la reacción entre la *N*-Boc imina derivada del benzaldehído (**6b**) y el (2-naftilsulfonil)acetonitrilo (**19e**) en diclorometano a -40 °C, se observó, en primer lugar, una disminución importante en la reactividad cuando se utilizó el

⁴⁹ Para la síntesis de **W15** y **W16**, ver parte experimental.

catalizador **W16**, mientras que la adición se completó en tiempos de reacción similares con **W8** y **W15**. Sin embargo, el exceso enantiomérico del β -aminonitrilo se incrementó con el catalizador **W15**, lo que parece indicar que el N-H(a) del catalizador **W8** no participa, en este caso, como dador de hidrógeno durante la reacción.

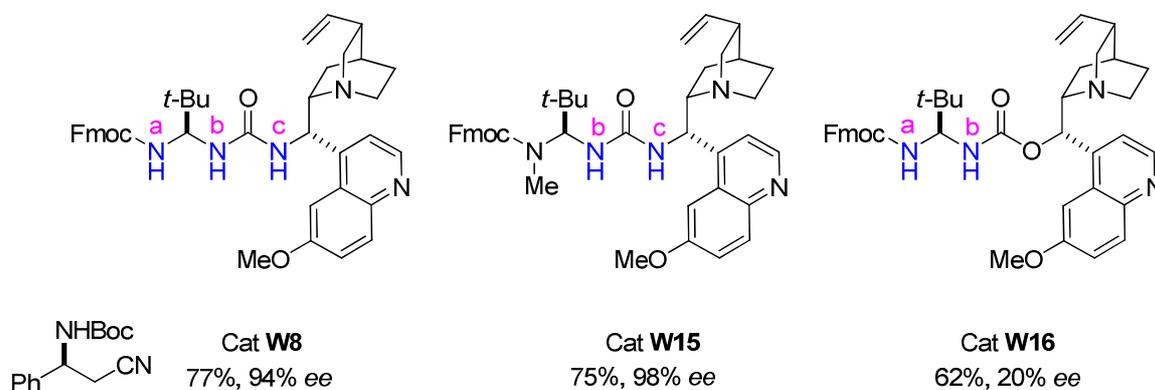


Figura 10: Comparación de los resultados al emplear los catalizadores **W8**, **W15** y **W16**.

Se observó, además, que el catalizador **W15** presentaba una mayor solubilidad a temperaturas bajas en diclorometano, y ello nos animó a evaluar su comportamiento en aquellas reacciones con *N*-Boc iminas que habían proporcionado excesos enantioméricos inferiores. En la Figura 11 se recogen los resultados obtenidos en la síntesis de los β -aminonitrilos **20j**, **20l** y **20o** al efectuar la reacción en diclorometano a -40 °C empleando un 10 mol% de catalizador **W15**, junto con los obtenidos con el catalizador **W8**. En los tres casos examinados se produjo un notable incremento de la enantioselectividad cuando la transformación fue promovida por el catalizador **W15**.

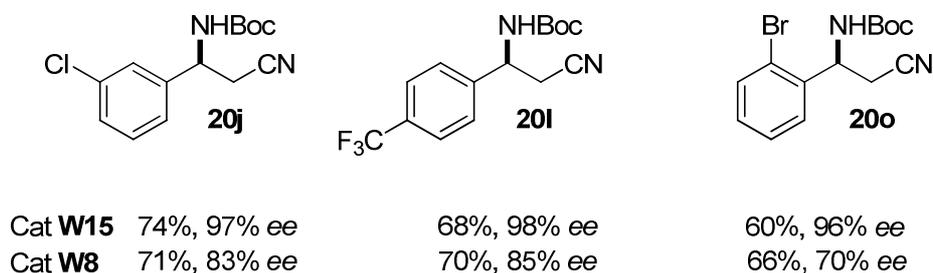
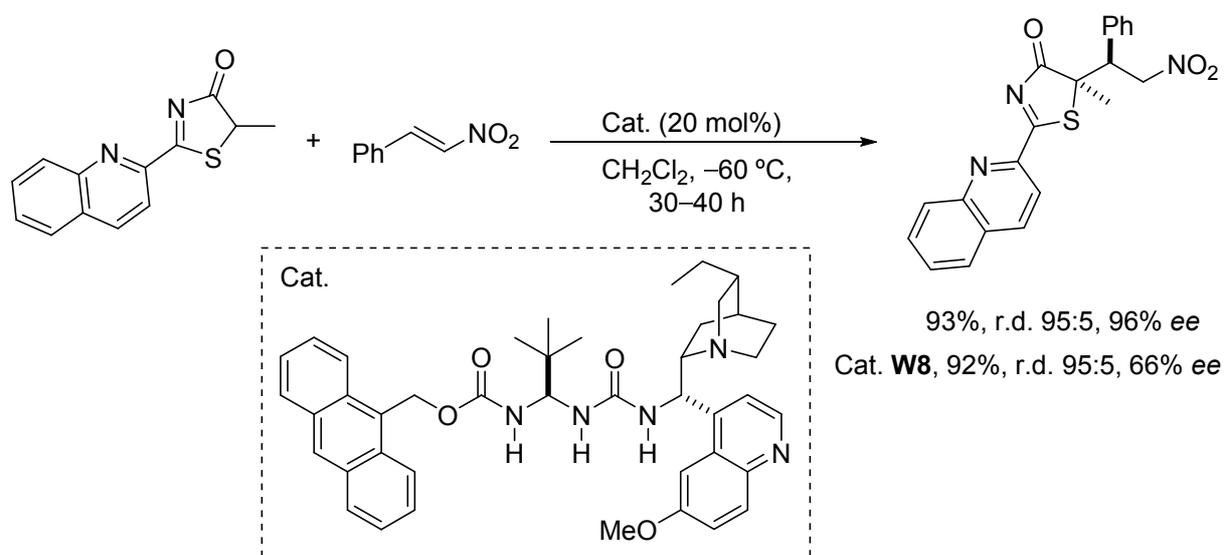


Figura 11: Comparación de los resultados al emplear los catalizadores **W15** y **W8**.

El excelente resultado obtenido al emplear como catalizador la estructura **W15**, no invalida la hipótesis inicial en la que se postulaba la formación de múltiples enlaces de hidrógeno entre el catalizador y los sustratos para las estructuras de tipo **W8**. Por el contrario, la fácil modificación de la estructura ureidopeptídica de esta nueva familia de

organocatalizadores podría considerarse como una ventaja a la hora de solventar transformaciones no resueltas. Los resultados que se muestran en este capítulo representan el primer ejemplo de la capacidad de los catalizadores de tipo ureidopeptídico para promover transformaciones catalíticas y asimétricas eficaces. A la vista de los resultados obtenidos y habiendo sido completamente optimizada la síntesis de los catalizadores en el desarrollo de esta Tesis, se han empezado a explorar en nuestro laboratorio transformaciones análogas. Los resultados obtenidos hasta el momento han permitido poner a punto la adición de 5-metil-tiazol-4-onas a nitro olefinas para la obtención de tioles terciarios de forma catalítica y enantioselectiva (Esquema 26)⁵⁰.



Esquema 26: Adición conjugada enantioselectiva de tiazoles a nitro olefinas.

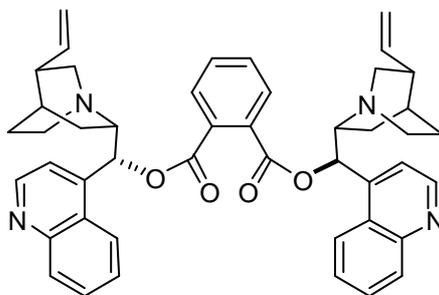
El hecho de que las reacciones catalizadas por bases de Brønsted sean tan altamente dependientes de la estructura de los sustratos empleados, hace que estos nuevos organocatalizadores puedan considerarse una nueva herramienta a añadir al *pool* de bases de Brønsted bifuncionales conocidas hasta el momento.

⁵⁰ S. Diosdado, J. Etxabe, J. Izquierdo, A. Landa, A. Mielgo, I. Olaizola, R. López, C. Palomo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 11846–11851.

3.3. Parte experimental

3.3.1. Síntesis del catalizador Q y de los catalizadores de tipo urea, guanidina y escuaramida.

3.3.1.1. Síntesis de Q



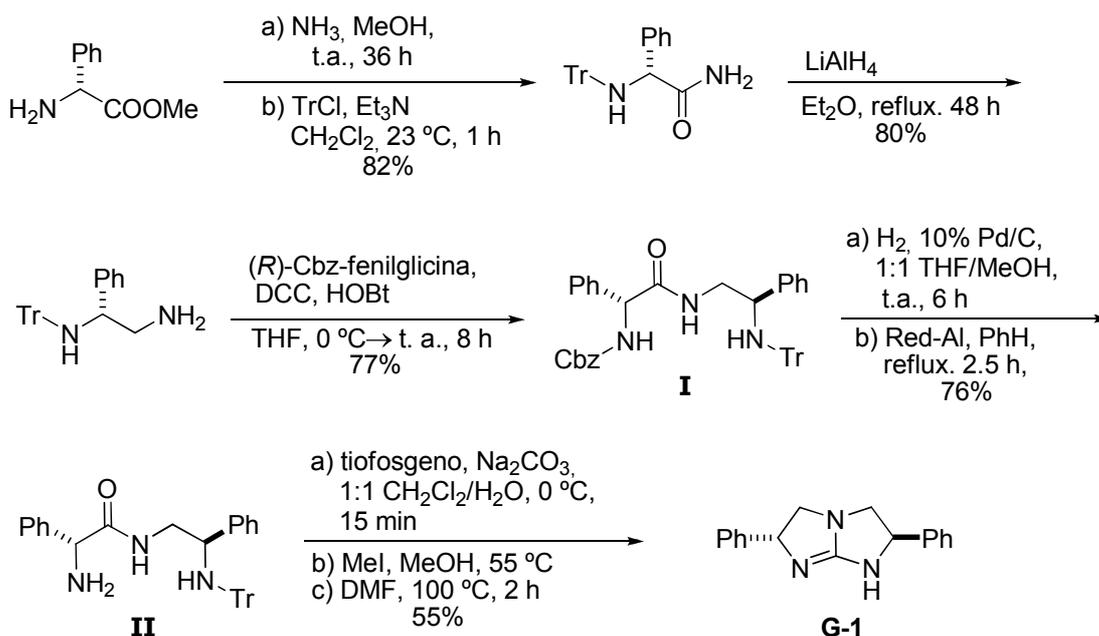
Una disolución de cinconidina (10 mmol, 1 equiv., 2.9 g) y anhídrido ftálico (10 mmol, 1 equiv., 1.5 g) en CH_2Cl_2 (50 mL) se calentó a 40 °C durante 3 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el ácido correspondiente (3.48 g, 81%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa. **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (dd, $J = 4.5, 12.7$, 1H), 8.18–8.15 (m, 2H), 7.74 (d, $J = 4.5$, 1H), 7.61–7.58 (m, 2H), 7.51–7.40 (m, 4H), 6.86–6.70 (m, 1H), 5.71–5.44 (m, 1H), 5.11–4.90 (m, 3H), 4.35 (m, 1H), 3.45 (t, $J = 9.1$, 2H), 3.28–3.00 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.05 (m, 3H), 1.84–1.43 (m, 2H), 1.30 (m, 1H).

El ácido obtenido (2 mmol, 1 equiv., 0.88 g) se adicionó a una disolución de cloruro de oxalilo (2.4 mmol, 1.2 equiv., 0.2 mL) y DMF (3 mmol, 1.5 equiv. 0.25 mL) en CH_2Cl_2 seco (15 mL) a –10 °C bajo atmósfera inerte, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Transcurrida 1 h, se adicionaron trietilamina (6 mmol, 3 equiv. 0.83 mL) y cinconidina (2 mmol, 1 equiv., 0.59 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. El precipitado blanco obtenido se filtró, se lavó con H_2O y una disolución de NaOH (1M). Tras purificación por cromatografía flash en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2) se obtuvo el catalizador **Q** como un sólido blanco. Rendimiento 0.63 g (45%); p. f. 98–101 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +88.2$ ($c=1$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.92 (d, $J = 4.5$, 2H), 8.29 (d, $J = 8.4$, 2H), 8.17 (d, $J = 7.6$, 2H), 7.79–7.68 (m, 4H), 7.61 (dd, $J = 6.9, 12.7$, 4H), 7.42 (d, $J = 4.5$, 2H), 6.59 (d, $J = 8.1$, 2H), 5.85–5.72 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.98 (d, $J = 5.0$, 2H), 3.38 (dd, $J = 8.1, 16.8$, 2H), 3.17–3.03 (m, 2H), 2.97 (dd, $J = 10.1, 13.9$, 2H), 2.53 (s, 4H), 2.22 (s, 2H), 1.86–1.74 (m, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.58 (d, $J = 7.1$, 2H), 1.46 (d, $J = 20.3$, 4H); **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 149.9, 148.6, 145.5, 141.7, 131.7, 131.5, 130.5, 129.2,

128.6, 126.8, 126.1, 123.5, 118.9, 114.4, 75.5, 60.1, 56.5, 42.1, 39.6, 27.7, 27.3, 24.9;
UPLC (DAD-QTOF [M+H]⁺) Masa exacta calcd. para C₄₆H₄₇N₄O₄ 719.3597; encontrada 719.3592.

3.3.1.2. Síntesis de las guanidinas G-1-G-5

3.3.1.2.1. Síntesis de la guanidina G-1⁵¹



Sobre una disolución del (*R*)-fenilglicinato de metilo (46.2 mmol, 1 equiv., 7.63 g) en metanol (50 mL) a 0 °C, se burbujeó amoníaco durante 30 min. El matraz se selló y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 36 h tras lo cual el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ (100 mL), se añadieron trietilamina (58 mmol, 1.45 equiv., 8.12 mL) y cloruro de trifenilmetilo (56 mmol, 1.4 equiv., 15.6 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se añadió NaHCO₃ 20% aq. (150 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con una disolución saturada de NaCl (100 mL), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El sólido amarillo obtenido se lavó con éter etílico para proporcionar la (*R*)-*N*-trifenilmetilglicinamida. Rendimiento: 5.65 g (82%); sólido blanco; ¹H NMR (400 MHz,

⁵¹ Adaptado de: E. J. Corey, M. J. Grogan, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157–160.

CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 8.4$, 6H), 7.28 (m, 4H), 7.23 (m, 10H), 5.98 (bs, 1H), 5.01 (bs, 1H), 4.22 (d, $J = 4.7$, 1H), 3.52 (d, $J = 4.7$, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 175.6, 145.5, 141.2, 129.1, 128.8, 128.0, 127.8, 127.1, 126.9, 72.5, 62.4.

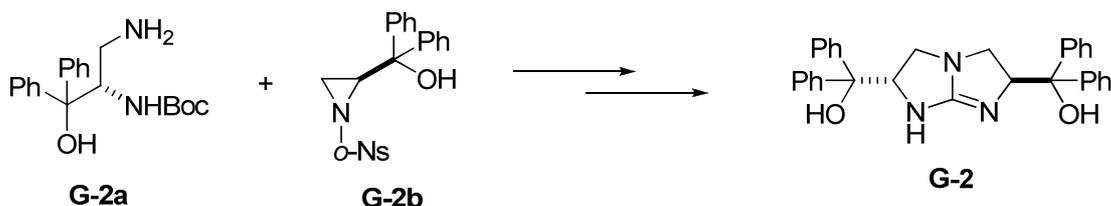
A una disolución de (*R*)-*N*-trifenilmetilfenilglicinamida obtenida en la etapa anterior (46.2 mmol, 1 equiv., 5.65 g) en Et_2O (165 mL) se añadió LiAlH_4 (180 mmol, 4 equiv., 6.8 g) y se calentó a reflujo durante 48 h. Transcurrido este tiempo, la suspensión obtenida se diluyó con Et_2O (500 mL) se añadió lentamente H_2O (7 mL), una disolución acuosa de NaOH 15% (7 mL), y otra fracción de H_2O (20 mL) rápidamente. Tras 2 h de agitación, la suspensión se filtró y se concentró para proporcionar la amina correspondiente que se utilizó en la etapa siguiente sin previa purificación. Rendimiento: 5.0 g (80%); espuma blanca; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 7.5$, 6H), 7.23 (m, 14H), 3.61 (bs, 1H), 2.78 (bs, 1H), 2.39 (dd, $J = 12.4$, 3.7, 1H), 1.92 (dd, $J = 12.4$, 6.6, 1H), 0.60 (bs, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 146.9, 144.9, 129.0, 128.1, 127.7, 127.3, 126.9, 126.3, 72.0, 59.0, 48.1.

Sobre una disolución de la amina obtenida en la etapa anterior (31.1 mmol, 1 equiv., 4.2 g) y la (*R*)-*N*-Cbz-fenilglicina (31.1 mmol, 1 equiv., 8.87 g) en THF y a 0 °C, se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (31.1 mmol, 1 equiv., 4.2 g) y *N,N'*-diclohexilcarbodimida (31.1 mmol, 1 equiv., 6.4 g). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y durante 11 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se añadió sobre la suspensión Et_2O (50 mL), la mezcla se filtró y se concentró para dar un crudo que se purificó por cromatografía flash empleando gel de sílice básica (hexano/ EtOAc 80:20) para proporcionar **I**. Rendimiento: 9.76 g (77%); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (m, 6H), 7.33 (m, 8H), 7.19 (m, 12H), 7.07 (m, 4H), 6.76 (m, 2H), 6.16 (bs, 1H), 5.50 (m, 1H), 5.01 (m, 3H), 3.64 (bs, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.47 (bs, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 169.1, 146.0, 142.9, 136.2, 129.0, 128.8, 128.45, 128.4, 128.3, 128.0, 127.8, 127.2, 126.6, 126.5, 71.7, 66.9, 58.8, 56.9, 45.9.

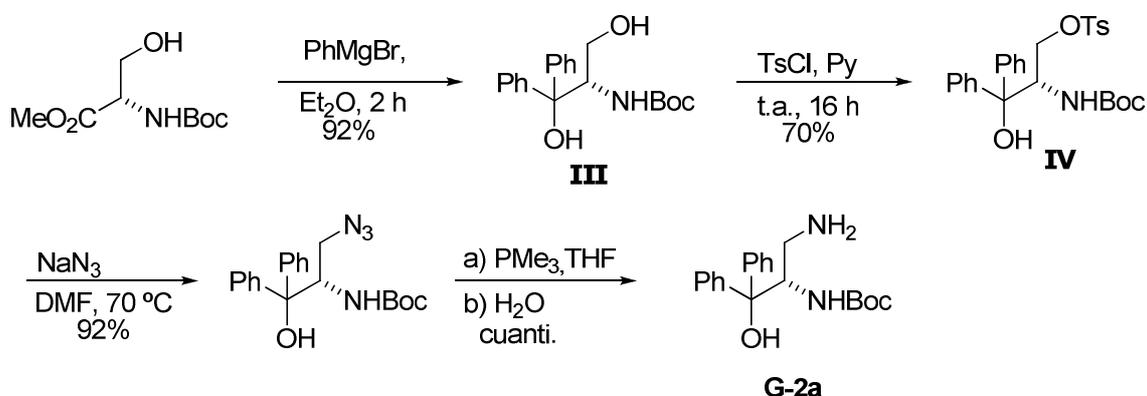
I (23.2 mmol, 1 equiv., 9.3 g) se disolvió en THF/MeOH (1:1, 250 mL) y se le adicionó un 10 mol% en peso de Pd sobre carbono activo. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 4 h. Transcurrido este tiempo, se filtró sobre un lecho de celita y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo obtenido se disolvió en benceno y se añadió Red-Al (65% en tolueno, 26.6 mL). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2.5 h, se le añadió Et_2O (100 mL) seguido de H_2O hasta precipitar un sólido blanco, que se filtró sobre un lecho de celita. El disolvente se

evaporó a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía flash empleando gel de sílice básica (NH₄OH/MeOH/CH₂Cl₂ 0.5:2.5:97) para proporcionar **II**. Rendimiento 5.1 g (82%); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, *J* = 7.8, 6H), 7.28 (m, 5H), 7.17 (m, 14H), 3.72 (m, 2H), 2.89 (bs, 1H), 2.44 (dd, *J* = 11.7, 4.8, 1H), 2.28 (dd, *J* = 11.7, 4.2, 1H), 2.18 (dd, *J* = 11.7, 8.1, 1H), 1.69 (dd, *J* = 11.7, 6.3, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 146.8, 145.2, 144.5, 128.9, 128.3, 128.0, 127.7, 127.1, 126.4, 126.2, 7.37, 72.0, 61.7, 57.5, 56.6.

Sobre una disolución de **II** (15.6 mmol, 1 equiv., 4.2 g) y Na₂CO₃ (31.2 mmol, 2 equiv., 3.3 g) en CH₂Cl₂/H₂O (1:1, 300 mL), se añadió tiosfogeno (16.0 mmol, 1.02 equiv., 1.8 g) a 0° C. Transcurridos 15 min, la mezcla de reacción se trató con una disolución aq. saturada de NH₄OH (1 mL), se extrajo con EtOAc (2 x 300 mL) y se lavó con una disolución saturada de NaCl (100 mL). El combinado de fases orgánicas se secó sobre Na₂SO₄, y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. La espuma obtenida se disolvió en MeOH (150 mL) y se agitó en presencia de iodometano (31.2 mmol, 2 equiv., 4.4 g) a 55 °C durante 45 min. Transcurrido este tiempo, el disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se calentó en DMF (100 mL) a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró hasta proporcionar un aceite amarillo al que se añadió una disolución de NaOH 15% (75 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó con una disolución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Tras purificación por cromatografía flash empleando gel de sílice (1% NH₄OH/7% MeOH/CH₂Cl₂) se obtuvo el catalizador **G-1**. Rendimiento: 2.2 g (55 %); sólido blanco; p. f. 156–159 °C; [α]_D²⁵ = +16.7 (c=0.8, CHCl₃) (bibl. p. f. 159–160 °C; [α]_D²⁵ = +23.8 (c=0.58, CHCl₃)⁵¹; IR (film) 1452, 1492, 1674, 2829, 2926, 3027, 3058, 3106, 3156, 3205 cm⁻¹; **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, *J* = 7.0, 4 H), 7.32 (t, *J* = 7.1, 4 H), 7.25 (t, *J* = 2.5, 2 H), 6.37 (bs, 1 H), 5.17 (t, *J* = 6.5, 2 H), 3.50 (t, *J* = 7.8, 2 H), 3.03 (dd, *J* = 6.3, 7.8, 2 H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 143.0, 128.5, 127.4, 126.4, 68.0, 57.2; **HRMS** (EI) calc. para [C₁₇H₁₇N₃]⁺: 263.1422, encontrada: 263.1420.

3.3.1.2.2. Síntesis de la guanidina **G-2**

- Síntesis del fragmento **G-2a**



A una disolución del éster metílico de la *N*-Boc serina⁵² (8.3 mmol, 1 equiv. 1.84 g) en Et₂O (10 mL) se añadió lentamente una disolución de PhMgBr (3 M en Et₂O, 49.8 mmol, 16 equiv., 16.6 mL) a -78 °C bajo atmósfera N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, tras lo cual la mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó una disolución aq. saturada de NH₄Cl (50 mL). Tras unos minutos de agitación, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), el combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución saturada de NaCl (30 mL) y se secó sobre MgSO₄. El disolvente se evaporó bajo presión reducida y el crudo obtenido se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano/EtOAc 80:20) para proporcionar el diol **III**⁵³. Rendimiento: 2.6 g (92%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7.60–7.42 (m, 4H), 7.24 (dddd, *J* = 22.3, 8.8, 6.0, 1.2, 6H), 5.48 (d, *J* = 7.7, 1H), 4.83–4.56 (m, 2H), 3.83 (d, *J* = 11.0, 1H), 3.72 (d, *J* = 10.0, 1H), 2.58 (d, *J* = 13.1, 1H), 1.35 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.2, 145.3, 144.6, 128.5, 128.2, 126.9, 126.8, 125.4, 125.1, 81.6, 79.8, 63.9, 55.5, 28.2.

⁵² B. M. Trost, M. T. Rudd, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4599–4602.

⁵³ J. E. Dettwiler, W. D. Lubell, *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 318–324.

Sobre una disolución del diol **III** (4.5 mmol, 1 equiv., 1.5 g) en piridina (9.1 mL) se adicionó cloruro de 4-toluensulfonilo (4.95 mmol, 1.1 equiv., 0.94 g) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se diluyó con EtOAc (20 mL), se vertió una disolución de ácido cítrico 0.2 M (10 mL) y se lavó con una disolución saturada de NaCl (20 mL). El combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano/EtOAc 80:20) para proporcionar **IV**⁵⁴. Rendimiento: 1.6 g (70%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 8.3, 2H), 7.46–7.36 (m, 4H), 7.31–7.15 (m, 8H), 5.10 (s, 1H), 4.80–4.68 (m, 1H), 4.25–4.11 (m, 2H), 4.04 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.31 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.9, 132.4, 129.8, 128.6, 128.2, 127.9, 127.2, 127.0, 125.4, 125.0, 80.1, 69.8, 56.0, 28.1, 21.6.

A una disolución de **IV** (2.15 mmol, 1 equiv., 1.1 g) en DMF (2.15 mL) se adicionó NaN₃ (3.22 mmol, 1.5 equiv., 0.2 g) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 6 h. Transcurrido este tiempo, se enfrió a 0 °C, se vertió H₂O (10 mL), y se extrajo con EtOAc (2 x 15 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó varias veces y de forma vigorosa con una disolución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar la azida correspondiente que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación previa⁵⁵. Rendimiento: 0.72 g (92%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58–7.41 (m, 5H), 7.39–7.14 (m, 5H), 5.23 (s, 1H), 4.81–4.70 (m, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.56 (d, *J* = 12.6, 1H), 3.42 (dd, *J* = 12.6, 4.9, 1H), 1.38 (s, 9H).

Sobre una disolución de la azida obtenida en el paso anterior (2 mmol, 1 equiv. 0.72 g) en THF (6 mL), se añadió gota a gota una disolución de PMe₃ 1.0 M (0.8 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2-3 h a temperatura ambiente, y posteriormente se añadió H₂O (0.8 mL) y se dejó toda la noche. Transcurrido este tiempo, se eliminó el disolvente bajo presión reducida, el crudo se disolvió en CH₂Cl₂ (15 mL) y se lavó con una disolución saturada de NaCl (20 mL). El combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ el disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar **G-2a**⁵⁶. Rendimiento: 0.74 g (cuantitativo); aceite amarillo; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (ddd, *J* = 11.8, 5.9, 4.4,

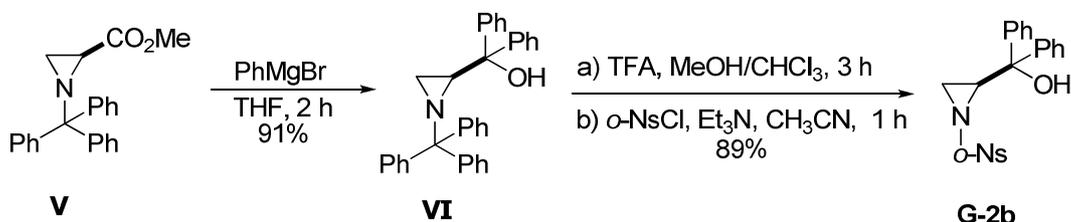
⁵⁴ Adaptado de: T. Terauchi, K. Kobayashi, K. Okuma, M. Oba, K. Nishiyama, M. Kainosho, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2785–2787.

⁵⁵ Adaptado de: D. K. Mohapatra, P. K. Maity, R. V. Ghorpade, M. K. Gurjar, *Heterocycles*, **2009**, *77*, 865–872.

⁵⁶ Adaptado de: X. Ariza, F. Urpi, C. Viladomat, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9101–9102.

5H), 7.39–7.08 (m, 5H), 5.35 (d, $J = 5.6$, 1H), 4.63 (d, $J = 7.0$, 1H), 3.19 (dd, $J = 13.1$, 3.0, 1H), 2.78 (dd, $J = 13.1$, 2.0, 1H), 1.55 (bs, 2H), 1.36 (s, 9H).

▪ Síntesis del fragmento **G-2b**



Sobre una disolución del éster metílico comercial **V** (5 mmol, 1 equiv., 1.71 g) en THF (15 mL), se añadió lentamente una disolución de PhMgBr (1.0 M en THF, 25 mmol, 5 equiv., 25 mL) a 0 °C bajo atmósfera N₂ y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se adicionó una disolución saturada de NH₄Cl (30 mL) y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El crudo se extrajo con éter etílico (3 x 50 mL), el combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El producto obtenido se purificó mediante cristalización en MeOH/Et₃N para dar **VI**⁵⁷. Rendimiento: 2.3 g (91%); sólido blanco; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53–7.08 (m, 25H), 4.42 (s, 1H), 2.37 (dd, $J = 6.3$, 3.2, 1H), 2.08 (d, $J = 3.3$, 1H), 1.34 (d, $J = 6.3$, 1H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 147.0, 145.5, 143.7, 129.3, 127.9, 127.8, 127.4, 126.8, 126.7, 126.7, 126.2, 125.9, 76.4, 74.1, 41.6, 23.9.

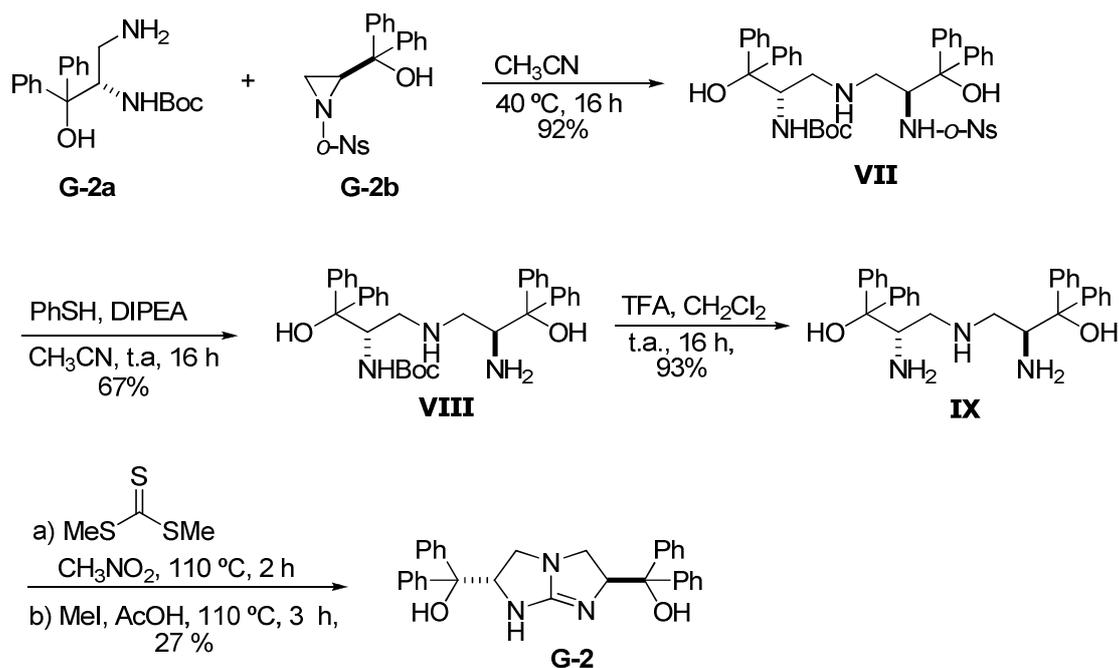
Sobre una disolución de **VI** (4.3 mmol, 1 equiv., 2.04 g) en una mezcla de MeOH/CHCl₃ (1:1, 10 mL) se añadió lentamente ácido trifluoroacético (32 mmol, 7.4 equiv., 2.5 mL) a 0 °C y bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, tras lo cual el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Al residuo disuelto en CH₃CN (10 mL) se añadieron Et₃N (13 mmol, 3 equiv., 1.82 mL) y cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (5.16 mmol, 1.2 equiv., 1.14 g) a 0 °C. Transcurrida una hora, se adicionó H₂O (10 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL), el combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Tras purificación por cromatografía flash en gel de sílice (hexano/EtOAc 70:30) se obtuvo **G-2b**⁵⁸. Rendimiento: 1.6 g (89%); aceite

⁵⁷ A. L. Braga, M. W. Paixao, B. Westermann, P. H. Schneider, L. A. Wessjohann, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2879–2882.

⁵⁸ T. Misaki, G. Takimoto, T. Sugimura, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6286–6287.

amarillo; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.01–7.95 (m, 1H), 7.72–7.55 (m, 3H), 7.46–7.39 (m, 2H), 7.39–7.24 (m, 5H), 7.22–7.13 (m, 3H), 3.91 (dd, $J = 7.0, 4.7$, 1H), 2.95 (d, $J = 7.0$, 1H), 2.78 (d, $J = 4.2$, 1H), 2.63 (s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 148.5, 148.0, 144.6, 142.8, 134.5, 131.7, 130.7, 128.4, 128.2, 127.8, 127.5, 126.2, 126.1, 124.1, 74.8, 47.8, 31.5.

- *Acoplamiento de los fragmentos **G-2a** y **G-2b** y síntesis de **G-2**:*



Sobre una disolución de **G-2a** (2.5 mmol, 1 equiv., 1.03 g) en CH_3CN (3.0 mL), se añadió **G-2b** (2.5 mmol, 1 equiv., 0.86 g) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de N_2 , y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a $40\text{ }^\circ\text{C}$. Transcurrido este tiempo, se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el crudo obtenido se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano/ EtOAc 70:30) para proporcionar **VII**⁵⁸. Rendimiento: 0.94 g (92%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97 (dd, $J = 7.5, 1.7$, 2H), 7.78–7.59 (m, 3H), 7.51 (d, $J = 7.3$, 1H), 7.45–7.14 (m, 16H), 6.83–6.73 (m, 2H), 4.99 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.34–4.20 (m, 1H), 3.58–3.45 (m, 1H), 3.11 (d, $J = 13.0$, 1H), 2.74–2.62 (m, 1H), 2.46–2.35 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

Sobre una disolución de **VII** (1.74 mmol, 1 equiv. 1.31 g) en CH_3CN (5.5 mL), se añadió tiofenol (5.3 mmol, 3 equiv., 0.53 mL) y DIPEA (5.2 mmol, 3 equiv., 0.91 mL) bajo atmósfera de N_2 y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Transcurridas 12 h, el disolvente se evaporó bajo presión reducida y el crudo se purificó por columna cromatográfica de sílice gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 99:10.75:0.25) para dar **VIII**⁵⁸.

Rendimiento: 0.67 g (67%); aceite amarillo; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59–7.06 (m, 20H), 5.22 (d, $J = 7.2$, 1H), 4.66 (d, $J = 7.0$, 1H), 3.60 (dd, $J = 8.1$, 2.6, 1H), 2.90 (dd, $J = 12.7$, 3.1, 1H), 2.52 (dd, $J = 12.7$, 2.4, 1H), 2.42 (dd, $J = 12.7$, 8.2, 1H), 2.28 (dd, $J = 12.7$, 2.5, 1H), 1.34 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 155.9, 146.7, 146.2, 144.8, 144.0, 128.5, 128.3, 128.2, 126.9, 126.8, 126.7, 125.6, 125.2, 125.0, 55.5, 54.3, 51.0, 49.6, 29.7, 28.3.

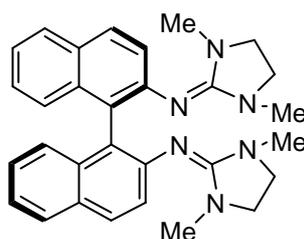
Sobre una disolución de **VIII** (0.96 mmol, 1 equiv., 0.54 g) en CH_2Cl_2 (5 mL), se añadió ácido trifluoroacético (5.76 mmol, 1 equiv., 0.42 mL) a temperatura ambiente. Transcurridas 12 h, se adicionó H_2O (10 mL), y la mezcla se neutralizó con una disolución aq. de NaOH 20% y se extrajo con CH_2Cl_2 . El combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar **IX** que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación previa. Rendimiento: 0.42 g (93%); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53–7.06 (m, 10H), 5.05 (bs, 4H), 4.11 (dd, $J = 7.1$, 3.7, 1H), 2.78 (dd, $J = 13.1$, 7.4, 1H), 2.60 (dd, $J = 13.1$, 3.7, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 142.9, 142.4, 129.2, 128.7, 128.0, 127.5, 125.3, 124.9, 56.9, 47.1, 29.7.

Sobre una disolución de **IX** (2.36 mmol, 1 equiv., 1.1 g) en nitrometano (9 mL) se añadió tritiocarbonatode dimetilo (2.95 mmol, 1.25 equiv., 0.32 mL) disuelto en nitrometano (1.0 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron sucesivamente ácido acético (9.44 mmol, 4 equiv., 0.54 mL), yoduro de metilo (4.72 mmol, 2 equiv., 0.43 mL) y la reacción se calentó a 110 °C durante 3 horas y posteriormente a temperatura ambiente durante 15 h. Transcurrido este tiempo, se añadió CH_2Cl_2 (20 mL) y la mezcla se filtró sobre un lecho de gel de sílice. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el crudo obtenido se purificó por cromatografía flash en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99:1→80:20). El producto obtenido se basificó con K_2CO_3 en CH_2Cl_2 para proporcionar la guanidina bicíclica **G-2**⁵⁹. Rendimiento: 0.28 g (27%); sólido blanco; p.f. 138–141 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.53–7.12 (m, 10H), 5.16 (dd, $J = 8.2$, 6.8, 1H), 2.99 (dd, $J = 8.3$, 6.8, 1H), 2.89 (t, $J = 8.4$, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 146.1, 143.9, 128.2, 126.8, 126.7, 126.4, 125.4, 78.2, 70.7, 49.2; **HRMS** (EI) calcd. para $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476.2338, encontrada 476.2351.

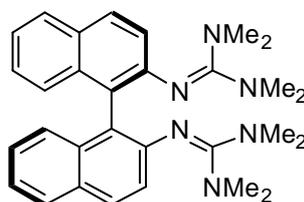
⁵⁹ W. Ye, D. Leow, S. L. M. Goh, C.-T. Tan, C.-H. Chian, C.-H. Tan, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1007–1010.

3.3.1.2.3. Síntesis de las guanidinas **G-3** y **G-4**⁶⁰

Sobre una disolución de la correspondiente urea (5 mmol, 5 equiv.) en CH₃CN (20 mL) se añadió cloruro de oxalilo (25 mmol, 25 equiv., 3.2 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 12 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente y el exceso de cloruro de oxalilo se eliminaron bajo presión reducida y el sólido resultante se lavó con Et₂O (20 mL), se disolvió en CH₂Cl₂ (20 mL) y se añadió sobre una disolución de (*R*)-(+)-2,2'-diamino-1,1'-binaftaleno (1 mmol, 1 equiv., 0.28 g) y trietilamina (6 mmol, 6 equiv., 0.8 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitando durante 3-6 h a temperatura ambiente, se extrajo con HCl 10% (15 mL) y se lavó con CH₂Cl₂ (15 mL). Al combinado de fases acuosas se le añadió una disolución de NaOH 25% (hasta pH básico) y se extrajo con tolueno. El combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo obtenido se lavó con hexano para proporcionar la guanidina correspondiente.

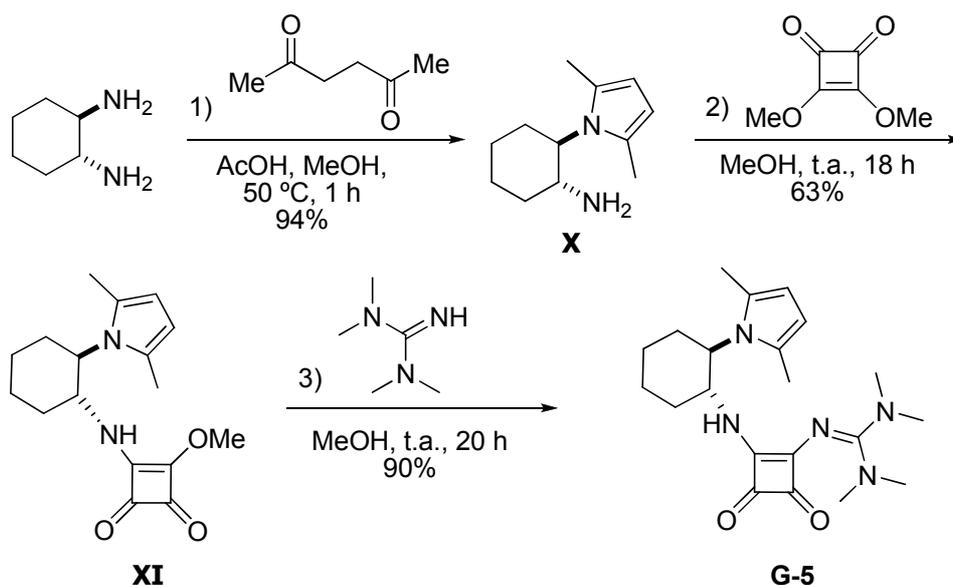


La guanidina **G-3** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando la 1,3-dimetiletlenourea. Rendimiento: 0.34 g (73%); sólido amarillo; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76–7.67 (m, 4H), 7.34–7.24 (m, 4H), 7.20–7.07 (m, 4H), 2.68 (t, *J* = 6.5, 4H), 2.53 (t, *J* = 5.1, 4H), 2.39 (s, 12H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.7, 146.7, 134.9, 128.9, 127.5, 127.0, 126.6, 125.3, 124.6, 122.0, 47.9, 35.4; **análisis elemental** calcd. para C₃₀H₃₂N₆(476.62): C, 75.60; H, 6.77; N, 17.63; encontrado C, 75.60; H, 6.50; N, 17.61.



La guanidina **G-4** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando la *N,N,N',N'*-tetrametilurea. Rendimiento: 0.35 g (73%); sólido amarillo; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80–7.68 (m, 4H), 7.27 (d, *J* = 7.6, 4H), 7.23–7.10 (m, 4H), 2.22 (bs, 24H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.8, 148.3, 135.0, 129.2, 128.2, 127.5, 127.3, 126.2, 124.9, 122.6, 122.2, 38.8; **análisis elemental** calcd. para C₃₀H₃₆N₆(480.65): C, 74.97; H, 7.55; N, 17.48; encontrado C, 74.93; H 7.57; N, 17.43.

⁶⁰ A. Maronna, E. Bindewald, E. Kaifer, H. Wadepl, H.-J. Himmel, *Eur. J. Inorg. Chem*, **2011**, 1302–1314.

3.3.1.2.4. Síntesis de la guanidina **G-5**

Sobre una mezcla de ácido acético (5 mmol, 1 equiv., 0.29 mL) y 2,5-hexadiona (5 mmol, 1 equiv., 0.59 mL) en MeOH (10 mL), se añadió (1*R*,2*R*)-diaminociclohexano (5 mmol, 1 equiv., 0.57 g). La disolución resultante se agitó a 50 °C durante una hora, después se enfrió a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida, para proporcionar un aceite. Al residuo disuelto en CH_2Cl_2 (100 mL) se le adicionó una disolución aq. de NaOH 4M (100 mL), y la fase acuosa se extrajo varias veces con CH_2Cl_2 . El combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. La purificación del crudo de reacción se llevó a cabo por cromatografía flash en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 98:2) para proporcionar **X**⁶¹. Rendimiento: 0.90 g (94%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.80 (s, 2H), 3.64 (td, $J = 5.4, 10.5$, 1H), 3.30 (td, $J = 4.0, 10.5$, 1H), 2.33 (d, $J = 37.5$, 6H), 1.92 (d, $J = 7.9$, 3H), 1.49–1.15 (m, 5H).

Sobre una disolución de 3,4-dimetoxi-3-ciclobutano-1,2-diona (5 mmol, 1 equiv. 0.71 g), en MeOH (20 mL) se añadió la amina **X** (5 mmol, 1 equiv., 0.9 g). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, tras lo cual la mezcla de reacción se filtró y se lavó con HCl 1M (1 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía

⁶¹ Procedimiento adaptado de: M S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 10558–10559.

flash en gel de sílice básica (hexano/EtOAc 80:20) para proporcionar **XI**⁶². Rendimiento: 0.95 g (63%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.79–6.49 (m, 1H), 5.74 (d, *J* = 8.9, 2H), 4.35 (s, 3H), 3.89–3.80 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 1.93 (s, 3H), 1.46 (m, 3H).

A la escuaramida **XI** (2 mmol, 1 equiv., 0.6 g) disuelta en MeOH (10 mL), se le añadió tetrametil guanidina (3 mmol, 1.5 equiv., 0.38 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h. Transcurrido este tiempo, se eliminó el disolvente a presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en CH₂Cl₂ y se lavó con H₂O (4 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se trituró con Et₂O para proporcionar la guanidina **G-5** pura⁶². Rendimiento: 0.69 g (90%); sólido amarillo; ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ 5.52 (s, 2H), 4.58–4.46 (m, 1H), 4.00 (td, *J* = 4.2, 11.7, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.80 (s, 12H), 2.51 (s, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.02 (m, 1H), 1.81 (m, 3H), 1.38 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 188.2, 175.4, 174.1, 164.4, 129.0, 107.8, 105.3, 59.9, 55.9, 39.6, 34.8, 31.6, 25.5, 24.7, 15.3, 13.3; p. f. 175–177 °C; [α]_D²⁵ = +81.1 (c=1, CH₂Cl₂); UPLC (DAD-QTOF [M+H]⁺) Masa exacta calcd. para C₂₁H₃₂N₅O₂ 386.2556; encontrada 386.2557.

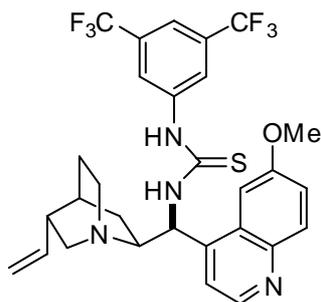
3.3.1.3. Síntesis del las tioureas **R**, **S** y la escuaramida **T**

- Síntesis de las tioureas **R** y **S**

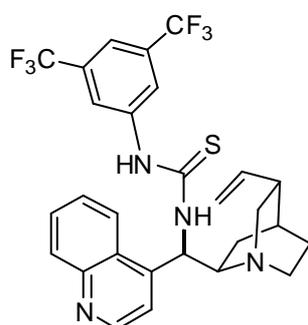
Sobre una disolución de la 9-epi-9-amino-9-desoxicincona correspondiente (6.8 mmol, 1 equiv.) en THF seco (20 mL) se añadió lentamente una disolución de 3,5-bis(trifluorometil)fenil isotiocianato (6.8 mmol, 1 equiv., 1.84 g) en THF (10 mL). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 15 h. Transcurrido este tiempo, el disolvente se eliminó bajo presión reducida y el crudo obtenido se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc/MeOH/aq. NH₄OH 300:5:1)⁶³.

⁶² Procedimiento adaptado de: J. P. Malerich, K. Hagihara, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416–14417.

⁶³ B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967–1969.



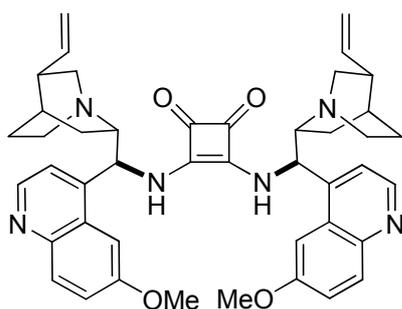
La tiourea **R** fue preparada siguiendo el procedimiento descrito empleando 9-epi-9-amino-9-desoxiquinina⁶⁴. Rendimiento: 3.5 g (88%); sólido blanco; $[\alpha]_D^{25} = -134.2$ ($c=0.5$, CHCl_3) (bibl. $[\alpha]_D^{25} = -127.9$ ($c=0.5$, CHCl_3))⁶³; **¹H NMR** (500 MHz, CD_3OD) δ 8.68 (d, $J = 4.7$, 1H), 8.11 (br s, 2H), 8.07 (br, d, $J = 2.6$, 1H), 7.95 (d, $J = 9.3$, 1H), 7.59 (br, 1H), 7.55 (d, $J = 4.7$, 1H), 7.44 (dd, $J = 9.3, 2.6$, 1H), 6.32 (d, $J = 11.0$, 1H), 5.84 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 6.2$, 1H), 5.02 (dt, $J = 10.5, 1.5$, 1H), 4.98 (dt, $J = 17.2, 1.5$, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.56 (dddd, $J = 15.6, 10.5, 7.8, 2.3$, 1H), 3.39 (br pseudo q, $J = 10.7$, 1H), 3.29 (dd, $J = 13.6, 9.9$, 1H), 2.82 (ddd, $J = 15.6, 13.8, 4.9$, 1H), 2.79 (ddd, $J = 13.6, 4.7, 2.3$, 1H), 2.36 (br m, 1H), 1.70 (br m, 2H), 1.63 (br m, 1H), 1.45 (ddd, $J = 13.3, 10.4, 2.7$, 1H), 0.89 (dd, $J = 13.3, 10.4$, 1H); **¹³C NMR** (125 MHz, CD_3OD) δ 181.6, 158.7, 147.3, 146.6, 144.2, 142.0, 141.5, 131.8, 130.3, 129.2, 123.6, 122.7, 122.6, 120.2, 116.9, 114.0, 103.3, 60.7, 55.8, 55.5, 55.4, 41.8, 39.7, 27.8, 27.7, 25.9; **HRMS** (EI) calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_4\text{OS}$ $[\text{M}]^+$ 594.1888; encontrada 594.1878.



La tiourea **S** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando 9-epi-9-amino-9-desoxycinchona⁶⁴. Rendimiento: 2.6 g (69%); sólido blanco; $[\alpha]_D^{25} = +216.5$ ($c=0.5$, CHCl_3) (bibl. $[\alpha]_D^{25} = +225.3$ ($c=0.5$, CHCl_3))⁶³; **¹H NMR** (500 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (d, $J = 4.7$, 1H), 8.11 (br s, 2H), 8.03 (br d, $J = 2.6$, 1H), 7.94 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.59 (br s, 1H), 7.56 (d, $J = 4.7$, 1H), 7.43 (dd, $J = 9.3, 2.6$, 1H), 6.35 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 5.96 (ddd, $J = 17.2, 10.5, 6.2$, 1H), 5.22 (dt, $J = 10.5, 1.5$, 1H), 5.15 (dt, $J = 17.2$, 1H), 3.04 (dd, $J = 13.6, 9.9$, 1H), 3.34 (ddd, $J = 13.6, 4.7, 2.3$, 1H), 3.33 (q, $J = 10.7$, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.37 (br m, 1H), 1.63 (br m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.23 (ddd, $J = 13.3, 10.4, 2.7$, 1H), 1.03 (dd, $J = 13.3, 10.4$, 1H); **¹³C NMR** (125 MHz, CD_3OD) δ 181.7, 158.6, 147.3, 146.9, 144.2, 142.1, 140.8, 131.8, 130.2, 129.2, 123.7, 122.9, 122.7, 116.9, 114.3, 103.8, 60.7, 54.6, 49.2, 47.6, 39.2, 27.7, 26.4, 25.5.

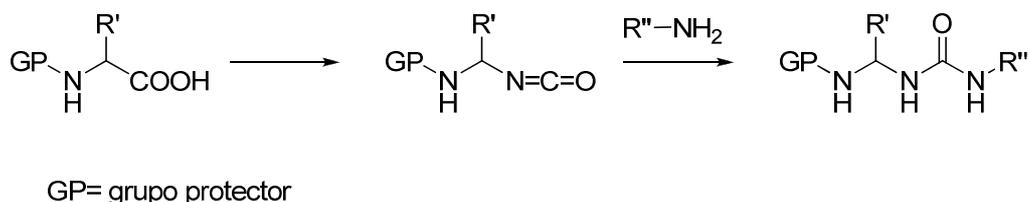
⁶⁴ Para la síntesis de 9-epi-9-amino-9-desoxiquinina ver el apartado 3.3.2.2, pág. 188.

▪ Síntesis de la escuaramida **T**



Sobre una mezcla de 3,4-dimetoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona (2.1 mmol, 1.0 equiv., 0.29 g) en MeOH (5 mL) se añadió 9-epi-9-amino-9-desoxiquinina⁶⁴ (2.1 mmol, 1 equiv., 0.68 g) a temperatura ambiente⁶⁵. Transcurridos 5 min, se añadió una segunda fracción de 9-epi-9-amino-9-desoxiquinina (2.1 mmol, 1 equiv., 0.68 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y la escuaramida **T** se obtuvo pura tras cristalización en CH₂Cl₂/Et₂O⁶⁶. Rendimiento: 0.33 g (30%); sólido amarillo, p.f. 266–269 °C; $[\alpha]_D^{25} = -125.2$ (c=1.1, CH₂Cl₂) (bibl. p.f. 274 °C; $[\alpha]_D^{25} = -120.1$ (c=0.5, CHCl₃))⁶⁷; **¹H NMR** (300 MHz, *d*₆-DMSO, 80 °C) δ 8.78 (d, *J* = 4.2, 1H), 7.98 (d, *J* = 9.6, 1H), 7.80 (d, *J* = 2H, 1H), 7.74–7.72 (br, 0.85H), 7.51 (d, *J* = 4.2, 1H), 7.44 (dd, *J* = 2, 9.6, 1H), 6.00–5.81 (m, 2H), 5.01–4.93 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.33–3.03 (m, 4H), 2.64–2.57 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.55–1.38 (m, 4H), 0.62–0.55 (m, 1H); **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃, 40 °C) δ 183.11, 166.99, 158.61, 147.43, 144.73, 143.66, 141.04, 131.87, 127.49, 122.43, 118.87, 114.54, 101.12, 61.33, 55.93, 52.77, 50.49, 40.78, 39.37, 27.84, 27.35, 25.80; **HRMS** (FAB) calcd. para [C₄₄H₄₈N₆O₄+H]⁺ 725.3815; encontrada 725.3815.

3.3.2. Síntesis de los catalizadores de tipo ureidopeptídico W1-W16



⁶⁵ Se siguió el procedimiento descrito en: Y. Zhu, J. P. Malerich, V. H. Rawal, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 153–156.

⁶⁶ Se siguió el procedimiento descrito en: J. P. Malerich, K. Hagihara, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 14416–14417.

⁶⁷ Los datos espectroscopicos coinciden con los de la bibliografía: J. W. Lee, T. H. Ryu, J. S. Oh, H. Y. Bae, H. B. Janga, C. E. Song, *Chem. Commun.*, **2009**, 7224–7226.

3.3.2.1. Protección de los α -aminoácidos correspondientes

3.3.2.1.1. Protección de los α -aminoácidos correspondientes como carbamatos y ureas⁶⁸

A una disolución del correspondiente α -aminoácido (10 mmol, 1 equiv.) en una disolución acuosa saturada al 10% de Na₂CO₃ (25 mL) y dioxano (10 mL) se añadió lentamente el correspondiente cloroformiato o cloroformamida⁶⁹ (10 mmol, 1 equiv.) a 0 °C disuelto en dioxano (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y posteriormente a temperatura ambiente durante 3 h. Se diluyó con H₂O (100 mL) y se extrajo con Et₂O (2 x 50 mL). La fase acuosa se enfrió a 0 °C, se acidificó con HCl concentrado, y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). El combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida, para proporcionar el correspondiente α -aminoácido *N*-protegido (76–95%).

- Síntesis de cloroformiatos y la cloroformamida no comerciales⁷⁰



Sobre una disolución del alcohol correspondiente⁷¹ (3 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (15 mL) se añadieron sucesivamente piridina (3.45 mmol, 1.15 equiv., 0.28 mL) y trifosgeno (1.2 mmol, 0.4 equiv., 0.35 g) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente, y transcurridas 4 h se evaporó el disolvente en frío a la mitad de volumen y se añadió hexano (50 mL). El precipitado blanco obtenido se filtró, y el filtrado se evaporó bajo presión reducida para proporcionar el cloroformiato correspondiente de forma cuantitativa que se utilizó sin previa purificación en la protección del α -aminoácido (apartado anterior).

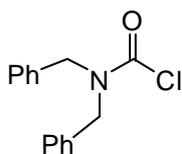
⁶⁸ Procedimiento adaptado de: J. D. Bain, D. A. Wacker, E. E. Kuo, A. R. Chamberlin, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 2389–2400.

⁶⁹ A continuación se describe la síntesis de los cloroformiatos y la cloroformamida no comerciales empleados.

⁷⁰ L. Fang, J. Yang, F. Yang, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 3124–3127.

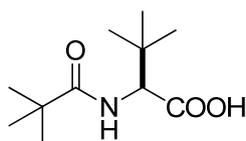
⁷¹ El 2,2-difeniletanol es comercial, y el 2,2,2-trifeniletanol se preparó según el procedimiento descrito en: S. A. Shaw, P. Aleman, J. Christy, J. W. Kampf, P. Va, E. Vedejs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 925–934.

- Síntesis de cloruro de dibencilcarbamoilo⁷²



Sobre una disolución de trifosgeno (2.0 mmol, 0.35 equiv., 0.6 g) en CH₂Cl₂ (18 mL) se añadió Et₃N (9.0 mmol, 1.5 equiv., 1.25 mL) seguido de dibencilamina (6.0 mmol, 1 equiv., 1.15 mL) a -78 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzase la temperatura ambiente, se añadió H₂O a 0 °C y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó con HCl 1 M (20 mL), H₂O (20 mL), una disolución aq. sat. de NaHCO₃ (20 mL) y una disolución aq. sat. de NaCl (20 mL). El combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. Rendimiento: 1.5 g (97%).

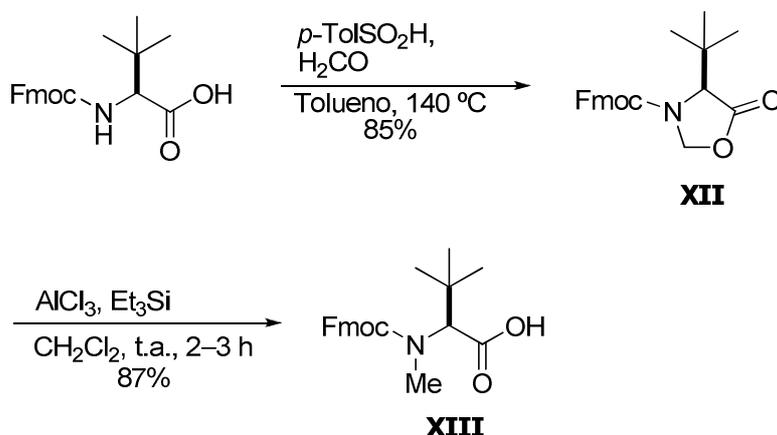
3.3.2.1.2. Síntesis del ácido (S)-3,3-dimetil-2-pivalamidobutanoico⁷³



A una disolución de L-*terc*-leucina (10 mmol, 1 equiv., 1.3 g) en NaOH 2M (12 mL) a temperatura ambiente, se añadió el cloruro de pivaloilo (12 mmol, 1.2 equiv., 1.48 mL) disuelto en Et₂O (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 12 h, hasta que apareció un precipitado blanco. Se adicionó HCl concentrado hasta pH=2 y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 10 mL). El combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida para proporcionar el α-aminoácido *N*-protegido. Rendimiento: 1.4 g (65%), sólido blanco.

⁷² Y. Yasui, S. Tsuchida, H. Miyabe, Y. Takemoto, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5898–5900.

⁷³ Procedimiento adaptado de: Gui-long Li, Gang Zhao, *Org. Letters*, **2006**, *8*, 633–636.

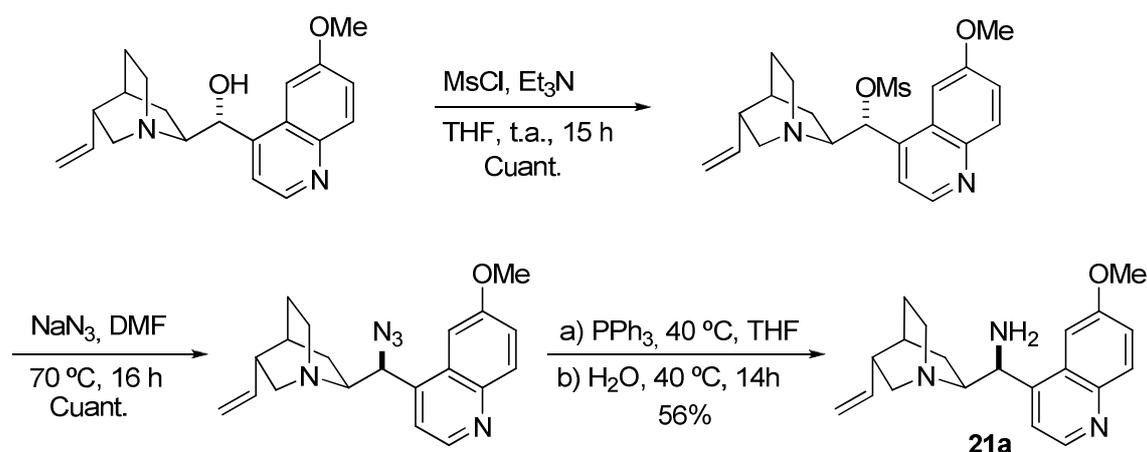
3.3.2.1.3. Síntesis de *N*-Fmoc-*N*-metil-*L*-terc-leucina⁷⁴

En un dean-stark, sobre una disolución de *N*-Fmoc-*tert*-leucina (10 mmol, 1.0 equiv., 3.53 g) en tolueno (200 mL) se añadieron *p*-formaldehído sólido (66.6 mmol, 6.6 equiv., 2 g) y ácido *p*-toluensulfínico (1 mmol, 0.1 equiv., 0.2 g). La mezcla de reacción se agitó a 140 °C. Transcurridas 14 h, la mezcla de reacción se enfrió, se lavó con una disolución sat. de NaHCO₃ (100 mL), la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano/EtOAc 90:10) para proporcionar **XII**. Rendimiento: 3.1 g (85%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, *J* = 7.5, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.5, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.5, 2H), 7.37 (t, *J* = 7.4, 2H), 5.63–5.35 (m, 2H), 5.00 (d, *J* = 5.2, 1H), 4.84–4.61 (m, 2H), 4.27 (t, *J* = 4.9, 1H), 0.92 (s, 9H).

Sobre una mezcla de **XII** obtenida en la etapa anterior (10 mmol, 1 equiv., 3.65 g) y AlCl₃ (20 mmol, 2 equiv., 2.7 g) en CH₂Cl₂ (200 mL) y atmósfera de N₂, se añadió trietilsilano (20 mmol, 2 equiv., 3.1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, y transcurridas 2-3 horas la mezcla se diluyó por adición de CH₂Cl₂ (200 mL) y se lavó con HCl 1 M (20 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (hexano/EtOAc 90:10) para proporcionar **XIII** como un aceite incoloro. Rendimiento: 3.2 g (87%); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 7.5, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.0, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.4, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.3, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.52 (t, *J* = 6.3, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.02 (d, *J* = 12.0, 3H), 1.15 (s, 9H).

⁷⁴ Zhang S., Govender T., Norstroem T., Arvidsson P.I., *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6918–6920.

3.3.2.2. Síntesis de 9-epi-9-Amino-9-desoxicinconas



Sobre una mezcla de la correspondiente *Cinchona* (100 mmol, 1 equiv.) y Et_3N destilada (360 mmol, 3.6 equiv., 50 mL) en THF y a 0 °C, se añadió lentamente cloruro de matanosulfonilo (1.8 equiv., 180 mmol, 13.9 mL). La mezcla de reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 15 h. Transcurrido este tiempo, se vertió H_2O (40 mL) y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El sólido obtenido se disolvió en CH_2Cl_2 (60 mL) y se lavó sucesivamente con H_2O (40 mL) y NaHCO_3 (2 x 40 mL). El combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se eliminó bajo presión reducida dando lugar al correspondiente producto mesilado con rendimiento cuantitativo, que se empleó directamente en la siguiente etapa⁷⁵.

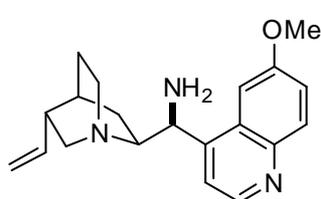
Sobre una mezcla de la correspondiente *Cinchona* mesilada (50 mmol, 1 equiv.) en DMF (150 mL) y a 0 °C, se añadió poco a poco NaN_3 (100 mmol, 2 equiv., 6.5 g) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 16 h. Transcurrido este tiempo, la temperatura se disminuyó hasta temperatura ambiente y se añadieron sucesivamente H_2O (100 mL) y EtOAc (200 mL). La fase orgánica se lavó sucesivamente con NaCl sat. (5 x 60 mL). El combinado de fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar la correspondiente azida con un rendimiento cuantitativo, que se empleó directamente en la siguiente etapa⁷⁶.

⁷⁵ Procedimiento adaptado de: M. Zielińska-Blajet, M. Kucharska, J. Skarzewski, *Synthesis*, **2006**, 7, 1176–1182.

⁷⁶ Procedimiento adaptado de: U. Sundermeier, C. Döbler, G. M. Mehlretter, W. Baumann, M. Beller, *Chirality*, **2003**, 15, 127–134.

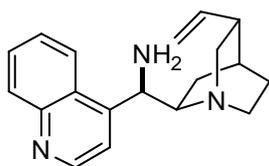
Sobre la correspondiente azida (50 mmol, 1 equiv.) disuelta en THF seco (150 mL), se añadió PPh₃ (50 mmol, 1 equiv., 13.1 g) y la mezcla de reacción se agitó a 40 °C hasta que cesó la emisión de gases (aprox. 5 h), tras lo cual se añadió H₂O (8 mL) y se dejó agitando a la misma temperatura durante 15 h. Transcurrido este tiempo, se adicionó HCl 6 N (250 mL), se separó la fase acuosa, y se lavó varias veces con CH₂Cl₂ (3 x 100 mL). El combinado de fases acuosas se enfrió a 0 °C y se basificó con NaOH 40% hasta pH>10. Posteriormente se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 200 mL), se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para proporcionar la correspondiente 9-epi-9-amino-9-desoxicincona **21**⁷⁶.

9-epi-9-Amino-9-desoxiquinina (**21a**)⁷⁷



La amina **21a** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando la quinina. Rendimiento de la última etapa: 9.0 g (56%); aceite viscoso marrón; $[\alpha]_D^{25} = +80$ (c=1.1, CHCl₃); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, *J* = 4.6, 1H), 7.36–8.05 (m, 4H), 5.79 (m, 1H), 4.97 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 10.4, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.02–3.34 (m, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.08 (s, 2H), 1.26–1.63 (m, 4H), 0.80 (m, 1H).

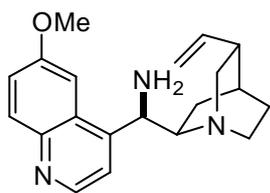
9-epi-9-Amino-9-desoxicinconina (**21b**)



El amina **21b** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando la cinconina. Rendimiento de la última etapa: 9.9 g (68%); aceite viscoso marrón; $[\alpha]_D^{25} = +51$ (c=0.5, CHCl₃); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d, *J* = 4.3, 1H), 8.32–7.64 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 4.6, 1H), 7.35 (m, 1H), 5.92–5.79 (m, 1H), 5.09 (m, 2H), 4.67 (d, *J* = 9.9, 1H), 3.11–2.86 (m, 5H), 2.26 (m, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.66–1.59 (m, 3H), 1.24–1.12 (m, 1H), 0.97–0.68 (m, 1H).

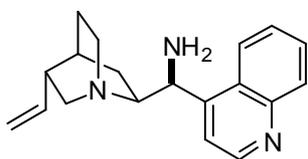
⁷⁷ Los datos espectroscopicos coinciden con los de la bibliografía: W. He, P. Liu, B. L. Zhang, X. L. Sun, S. Y. Zhang, *Appl. Organometal. Chem.* **2006**; *20*, 328–334.

9-epi-9-Amino-9-desoxiquinidina (**21c**)⁷⁷



La amina **21c** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando la quinidina. Rendimiento de la última etapa: 7.5 g (51%); aceite viscoso marrón; $[\alpha]_D^{22} = +69$ (c=2.5, CHCl₃); **¹H NMR** (400MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, *J* = 4.3, 1H), 8.14–7.64 (m, 2H), 7.55(d, *J* = 4.6 , 1H), 7.35 (m, 1H), 5.87–5.79 (m, 1H), 5.09 (m, 2H), 4.67 (d, *J* = 9.9, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.01– 2.79 (m, 5H), 2.28 (m, 1H), 2.16 (s, 2H), 1.56–1.46 (m, 3H), 1.32–1.14 (m, 1H), 0.78–0.96 (m, 1H).

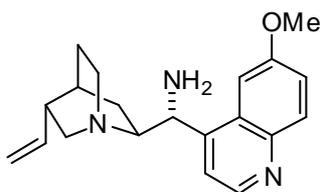
9-epi-9-Amino-9-desoxicinconidina (**21d**)⁷⁷



El amina **21d** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando la cinconidina. Rendimiento de la última etapa: 8.8 g (60%); aceite viscoso marrón; $[\alpha]_D^{25} = -51$ (c=0.5, CHCl₃); **¹H NMR** (400MHz, CDCl₃) δ 8.88 (d, *J* = 4.4, 1H), 7.55–8.35 (m, 5H), 5.84 (m, 1H), 5.05 (m, 2H), 4.74 (s, br, 1H), 2.92–3.03 (m, 5H), 2.24 (m, 1H), 2.15 (s, 2H), 1.49–1.57 (m, 3H), 0.85–1.09 (m, 2H).

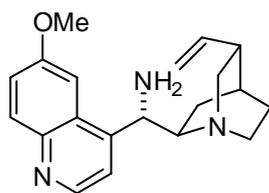
3.3.2.3. Síntesis de 9-Amino-9-desoxicinconas

9-Amino-9-desoxiquinina (**22a**)



El compuesto **22a** fue preparado siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado anterior empleando la 9-epiquinina⁷⁸. Rendimiento: 0.7 g (42%); aceite viscoso marrón; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, *J* = 4.6, 1H), 8.06 (d, *J* = 9.2, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.6, 1H), 7.40 (dd, *J* = 3.6, 8.3, 2H), 5.99 (ddd, *J* = 7.5, 10.4, 17.6, 1H), 5.12 (dt, *J* = 1.6, 8.8, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.64 (d, *J* = 8.8, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.25 (dd, *J* = 8.8, 17.4, 1H), 3.06 (d, *J* = 10.0, 2H), 2.77–2.54 (m, H), 2.41–2.26 (m, 1H), 2.28–2.13 (m, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.56 (s, 3H).

⁷⁸ Las 9-epicinconas se sintetizaron empleando el procedimiento descrito en: W. M. Braje, J. Holzgrefe, R. Wartchow, H. M. R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2085–2087.

9-Amino-9-desoxiquinidina (22b)

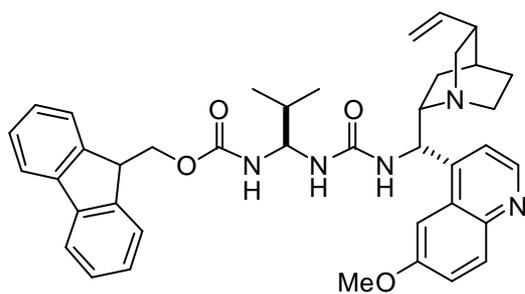
El compuesto **22b** fue preparado siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado anterior empleando la 9-epiquinidina⁷⁸. Rendimiento: 0.8 g (51%); aceite viscoso marrón; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d, *J* = 4.6, 1H), 8.05 (d, *J* = 9.2, 1H), 7.47–7.40 (m, 2H), 4.69 (d, *J* = 9.0, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.15 (dd, *J* = 8.5, 17.5, 1H), 2.83 (m, 2H), 2.63–2.48 (m, 1H), 1.78 (m, 3H), 1.48 (m, 3H), 0.94 (t, *J* = 7.1, 3H).

3.3.2.4. Obtención de los isocianatos y acoplamiento con la amina quiral⁷⁹

Sobre una disolución del correspondiente α -aminoácido *N*-protegido (5 mmol, 1 equiv.) en THF (20 mL) a -20 °C y atmósfera de Ar., se añadió lentamente cloroformiato de isobutilo (5 mmol, 1 equiv., 0.65 mL) y *N*-metilmorfolina (5 mmol, 1 equiv., 0.6 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a la misma temperatura y, transcurrido este tiempo, se añadió NaN₃ (7.5 mmol, 1.5 equiv. 0.48 g en 5 mL de H₂O). Después de 30 min de agitación a -20 °C, el disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se diluyó en CH₂Cl₂ (30 mL), y se lavó con H₂O (10 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite amarillo, que se volvió a disolver en CH₂Cl₂ seco (10 mL) y se calentó a 40 °C bajo atmósfera de N₂. La reacción se monitorizó mediante IR (banda de isocianato $\lambda \approx 2245$), y una vez detectada la completa desaparición de la azida (banda de la azida $\lambda \approx 2139$) (1-2 h) se añadió la amina correspondiente (3.5 mmol, 0.7 equiv.) y la mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, el disolvente se evaporó bajo presión reducida y el crudo obtenido se purificó por cromatografía flash en gel de sílice básica (hexano/EtOAc 50:50).

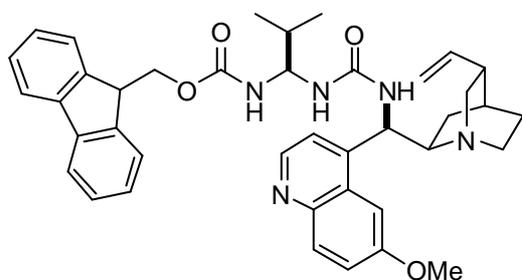
⁷⁹ Procedimiento adaptado de: a) V. V. S. Babu, K. Ananda, G. R. Vasanthakumar, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 4328–4331; b) B. S. Patil, G. R. Vasanthakumar, V. V. S. Babu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7274–7280, c) V. V. Suresbabu, B. S. Patil, R. Venkataramanarao, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7703–7705.

Catalizador W1:

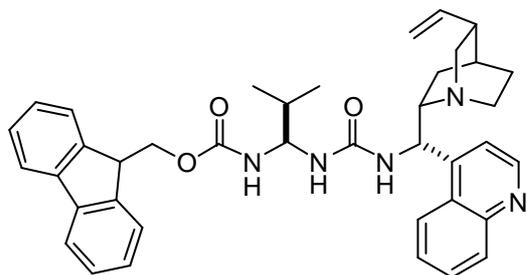


El catalizador **W1** fue preparado siguiendo el procedimiento general a partir de *N*-Fmoc-L-valina y 9-epi-9-amino-9-desoxiquinina (**21a**). Rendimiento: 2.51 g (76%); sólido blanco; $[\alpha]_D^{25} = -35.8$ ($c=1.1$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (d, $J = 3.8$, 1H), 8.02 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.86–7.69 (m, 3H), 7.79–7.73 (m, 2H), 7.49–7.20 (m, 7H), 6.47–6.28 (bs, 1H), 5.79–5.68 (m, 2H), 5.65–5.46 (bs, 1H), 5.40–5.19 (m, 1H), 5.03–4.95 (m, 2H), 4.80–4.57 (m, 1H), 4.48–4.26 (m, 2H), 4.19–4.15 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.28–3.20 (m, 2H), 3.17–3.02 (m, 1H), 2.75–2.70 (m, 2H), 2.60–2.54 (m, 1H), 2.38–2.22 (m, 1H), 1.66–1.58 (m, 3H), 1.53–1.35 (m, 1H), 0.87 (s, 7H); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 157.4, 156.1, 147.5, 145.7, 144.7, 143.9, 143.7, 141.2, 131.6, 128.4, 127.7, 127.0, 125.0, 121.5, 119.9, 114.6, 102.0, 66.7, 65.1, 60.1, 55.8, 55.6, 47.1, 40.9, 39.4, 31.9, 27.7, 27.4, 26.1, 18.7, 18.5; **UPLC** (DAD-QTOF $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masa exacta calcd. para $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_4$ 660.3550; encontrada 660.3557.

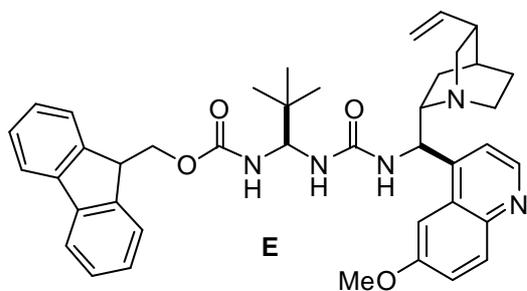
Catalizador W2:



El catalizador **W2** fue preparado siguiendo el procedimiento general a partir de *N*-Fmoc-L-valina y 9-epi-9-amino-9-desoxiquinidina (**21c**). Rendimiento: 2.41 g (73%); sólido blanco; $[\alpha]_D^{25} = +104.8$ ($c=0.86$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (d, $J = 4.5$, 1H), 8.03 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.80 (d, $J = 7.4$, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.46–7.38 (m, 4H), 7.35–7.30 (m, 3H), 6.47–6.26 (bs, 1H), 6.00–5.81 (m, 1H), 5.68–5.49 (m, 2H), 5.10 (d, $J = 11.8$, 3H), 4.67–4.54 (m, 1H), 4.53–4.42 (m, 1H), 4.38–4.27 (m, 1H), 4.22 (t, $J = 6.6$, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.94–2.83 (m, 6H), 2.31–2.18 (m, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.64–1.42 (m, 2H), 1.36–1.22 (m, 1H), 0.98–0.89 (m, 2H), 1.87–0.77 (m, 5H); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 157.7, 155.9, 147.6, 144.8, 143.9, 143.8, 141.3, 141.3, 140.4, 131.7, 127.7, 127.1, 125.1, 125.0, 121.9, 120.0, 114.7, 101.5, 66.8, 65.4, 55.5, 49.2, 47.2, 47.0, 39.2, 32.0, 27.4, 26.6, 25.3, 18.7, 18.6; **UPLC** (DAD-QTOF $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masa exacta calcd. para $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_4$ 660.3550; encontrada 660.3559.

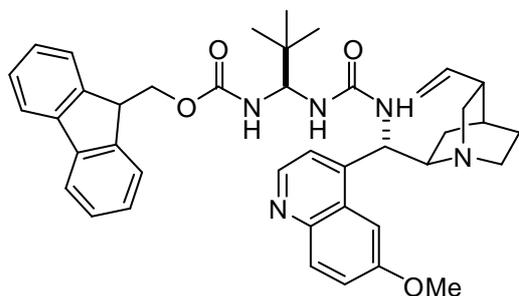
Catalizador W3:

El catalizador **W3** fue preparado siguiendo el procedimiento general a partir de *N*-Fmoc-L-valina y 9-epi-9-amino-9-desoxiconidina (**21d**). Rendimiento: 2.33 g (74%); sólido blanco; $[\alpha]_D^{25} = -6.1$ ($c=0.99$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (d, $J = 4.2$, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.14 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.80 (d, $J = 7.6$, 2H), 7.75–7.68 (m, 1H), 7.64–7.55 (m, 3H), 7.48–7.40 (m, 3H), 7.34 (dd, $J = 1.1$, 7.4, 2H), 6.36–6.19 (bs, 1H), 5.79–5.61 (m, 1H), 5.59–5.39 (m, 1H), 5.32–5.13 (m, 2H), 4.97 (t, $J = 13.2$, 2H), 4.70–4.52 (m, 1H), 4.49–4.25 (m, 2H), 4.27–4.18 (m, 1H), 3.35–3.19 (m, 1H), 3.19–2.93 (m, 2H), 2.82–2.63 (m, 2H), 2.38–2.24 (m, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.65–1.59 (, 4H), 0.89 (s, 7H); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 159.0, 157.7, 156.5, 150.5, 149.0, 148.0, 144.2, 141.7, 130.8, 129.5, 128.1, 127.5, 127.0, 125.4, 123.8, 121.4, 120.4, 119.8, 115.0, 108.1, 67.2, 65.6, 60.9, 56.2, 47.6, 41.2, 39.9, 32.3, 28.2, 27.8, 26.2, 19.3, 19.0; **UPLC** (DAD-QTOF $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masa exacta calcd. para $\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_3$ 630.3444; encontrada 630.3459.

Catalizador W4:

El catalizador **W4** fue preparado siguiendo el procedimiento general a partir de *N*-Fmoc-L-*tert*-leucina y 9-amino-9-desoxyquinina (**22a**). Rendimiento: 2.66 g (79%); sólido blanco; $[\alpha]_D^{25} = +17.5$ ($c=0.5$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (d, $J = 4.5$, 1H), 7.99 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.81 (d, $J = 7.5$, 2H), 7.74 (d, $J = 2.6$, 1H), 7.65–7.54 (m, 2H), 7.44 (t, $J = 7.4$, 2H), 7.36 (dd, $J = 7.8$, 15.2, 4H), 6.46 (s, 1H), 5.74 (t, $J = 9.8$, 2H), 5.34 (d, $J = 10.0$, 1H), 5.06–4.93 (m, 2H), 4.76–4.58 (m, 3H), 4.36 (dd, $J = 7.4$, 10.4, 1H), 4.26 (t, $J = 7.2$, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.36 (dd, $J = 10.0$, 17.8, 1H), 3.09–2.90 (m, 2H), 2.65 (d, $J = 13.8$, 1H), 2.58–2.44 (m, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.69 (s, 2H), 1.47 (s, 2H), 0.89 (s, 10H); **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 157.9, 157.1, 147.7, 146.3, 144.8, 143.6, 143.3, 141.9, 141.3, 131.4, 128.7, 128.3, 127.9, 127.1, 125.0, 124.8, 121.8, 121.0, 120.1, 119.7, 119.1, 114.2, 101.9, 67.4, 66.5, 58.4, 55.8, 47.1, 41.4, 39.6, 35.2, 27.6, 26.7, 25.5; **UPLC** (DAD-QTOF $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masa exacta calcd. para $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_4$ 674.3706; encontrada 674.3705.

Catalizador W5:

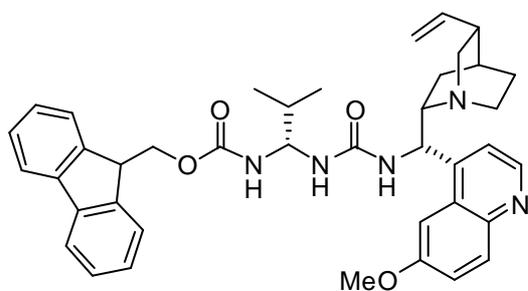


El catalizador **W5** fue preparado siguiendo el procedimiento general a partir de *N*-Fmoc-*L*-*terc*-leucina y 9-amino-9-desoxiquinidina (**22b**).

Rendimiento: 2.59 g (77%); sólido blanco; $[\alpha]_D^{25} = +36.3$ ($c=1.0$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (d, $J = 4.6$, 1H), 7.89 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.77 (d, $J = 7.6$, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.55

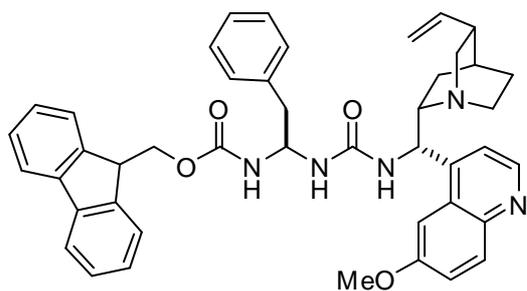
(d, $J = 7.3$, 1H), 7.46–7.32 (m, 6H), 7.29–7.22 (m, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.84 (t, $J = 9.7$, 1H), 5.05 (dd, $J = 9.7$, 13.5, 2H), 4.79 (t, $J = 9.3$, 1H), 4.16 (dd, $J = 7.1$, 10.0, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.38 (dd, $J = 9.0$, 18.2, 1H), 2.90 (dd, $J = 11.7$, 21.7, 1H), 2.84–2.73 (m, 2H), 2.53 (dd, $J = 7.2$, 13.1, 1H), 1.86 (dd, $J = 9.4$, 17.7, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.57–1.45 (m, 2H), 0.97 (s, 9H); **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 157.7, 157.5, 157.1, 147.5, 146.3, 144.7, 143.7, 141.2, 131.3, 128.4, 127.8, 127.7, 127.1, 127.0, 124.8, 121.4, 120.0, 118.5, 102.2, 66.9, 66.7, 58.6, 55.7, 50.0, 49.3, 46.9, 37.6, 35.0, 27.4, 26.1, 25.5, 24.7, 12.1; **UPLC** (DAD-QTOF $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masa exacta calcd. para $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_4$ 674.3706; encontrada 674.3710.

Catalizador W6:

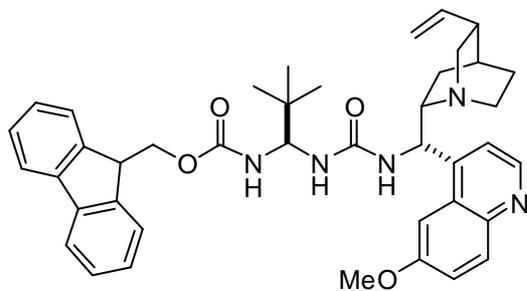


El catalizador **W6** fue preparado siguiendo el procedimiento general a partir de *N*-Fmoc-*D*-valina y 9-epi-9-amino-9-desoxiquinina (**21a**).

Rendimiento: 2.25 g (68%); sólido blanco; $[\alpha]_D^{25} = -18.1$ ($c=1.1$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (d, $J = 4.5$, 1H), 8.04 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.80 (d, $J = 7.5$, 2H), 7.73 (d, $J = 1.8$, 1H), 7.59 (dd, $J = 3.0$, 7.3, 2H), 7.48–7.30 (m, 7H), 6.46–6.27 (bs, 1H), 5.80–5.63 (m, 1H), 5.65–5.48 (bs, 1H), 5.28–5.09 (m, 1H), 5.04–4.91 (m, 2H), 4.59 (d, $J = 7.7$, 1H), 4.53–4.41 (m, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.22 (t, $J = 6.7$, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.13–3.09 (m, 3H), 2.67 (d, $J = 9.9$, 2H), 2.25 (s, 2H), 1.70–1.50 (m, 3H), 1.38–1.29 (m, 1H), 0.87–0.71 (m, 7H); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 158.1, 157.9, 156.4, 148.0, 146.1, 145.2, 144.2, 141.7, 132.2, 128.1, 127.5, 125.4, 121.9, 120.4, 114.9, 102.4, 67.2, 65.7, 60.3, 56.4, 56.0, 47.6, 41.2, 40.0, 32.4, 28.3, 27.8, 26.5, 19.1, 18.7; **UPLC** (DAD-QTOF $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masa exacta calcd. para $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_4$ 660.3550; encontrada 660.3557.

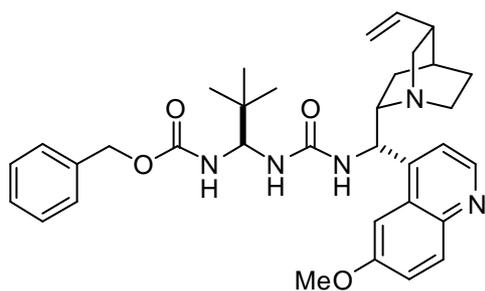
Catalizador W7:

El catalizador **W7** fue preparado siguiendo el procedimiento general a partir de *N*-Fmoc-L-fenilalanina y 9-epi-9-amino-9-desoxiquinina (**21a**). Rendimiento: 2.37 g (67%); sólido blanco; $[\alpha]_D^{25} = -12.1$ ($c=1$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.72 (d, $J = 4.5$, 1H), 8.03 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.79 (d, $J = 7.5$, 2H), 7.69 (d, $J = 2.5$, 1H), 7.57–7.52 (m, 2H), 7.48–7.39 (m, 3H), 7.38–7.33 (m, 4H), 7.26–7.23 (m, 4H), 7.14 (s, 2H), 6.08 (bs, 1H), 5.82–5.66 (m, 2H), 5.16 (bs, 2H), 5.03–4.96 (m, 3H), 4.41–4.33 (m, 2H), 4.22–4.12 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.27–3.04 (m, 5H) 2.77 – 2.68 (m, 2H), 2.34–2.27 (m, 1H), 1.69–1.62 (m, 1H), 1.45–1.36 (m, 1H), 1.00–0.93 (m, 1H); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 156.9, 155.7, 147.5, 144.8, 143.9, 143.8, 141.3, 141.2, 136.8, 131.7, 129.3, 128.5, 127.7, 127.1, 126.7, 125.0, 121.5, 120.0, 114.6, 102.0, 66.6, 60.8, 60.1, 55.7, 55.6, 47.1, 40.8, 40.2, 39.4, 27.8, 27.3, 26.01; **UPLC** (DAD-QTOF $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masa exacta calcd. para $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_4$ 708.3550; encontrada 708.3560.

Catalizador W8:

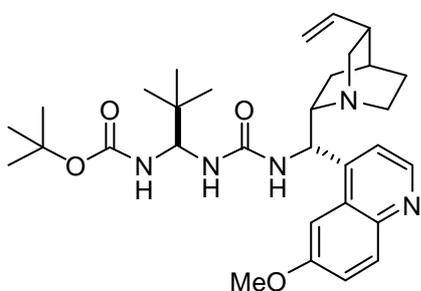
El catalizador **W8** fue preparado siguiendo el procedimiento general a partir de *N*-Fmoc-L-*tert*-leucina y 9-epi-9-amino-9-desoxiquinina (**21a**). Rendimiento: 2.39 g (71%); sólido blanco. $[\alpha]_D^{25} = -16.2$ ($c=1$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (d, $J = 4.4$ 1H), 8.01 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.83–7.72 (m, 3H), 7.62–7.55 (m, 2H), 7.47–7.31 (m, 7H), 6.41–6.26 (bs, 1H), 5.84–5.69 (m, 1H), 5.40–5.25 (m, 1H), 5.09–5.05 (bs, 1H), 5.07–4.95 (m, 3H), 4.47–4.41 (m, 1H), 4.35– 4.30 (m, 1H), 4.26–4.11 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.32–3.24 (m, 2H), 3.17–3.02 (m, 1H), 2.81–2.69 (m, 2H), 2.36–2.25 (m, 1H), 1.66–1.57 (m, 3H), 1.48–1.38 (m, 1H), 0.92 (s, 10H); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 158.2, 157.8, 156.8, 147.9, 146.3, 145.1, 144.3, 144.1, 141.8, 141.7, 132.00, 128.9, 128.1, 127.5, 125.5, 122.0, 120.4, 114.9, 102.5, 67.4, 67.1, 60.8, 56.8, 56.3, 56.0, 47.6, 41.4, 39.9, 35.8, 28.3, 27.9, 26.5, 25.8; **UPLC** (DAD-QTOF $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masa exacta calcd. para $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_4$ 674.3726; encontrada 674.3726.

Catalizador W9:

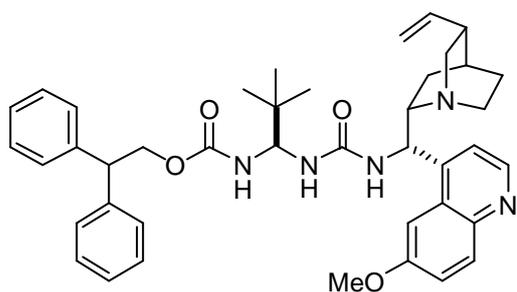


El catalizador **W9** fue preparado siguiendo el procedimiento general a partir de *N*-Cbz-*L*-*terc*-leucina y 9-epi-9-amino-9-desoxiquinina (**21a**). Rendimiento: 2.11 g (72%); sólido blanco; $[\alpha]_D^{25} = -29.8$ ($c=1$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, $J = 4.3$, 1H), 8.01 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.74 (d, $J = 2.6$, 1H), 7.39 (d, $J = 2.7$, 1H), 7.36 (d, $J = 7.0$, 5H), 7.22 (d, $J = 4.4$, 1H), 6.48–6.35 (bs, 1H), 5.84–5.73 (m, 1H), 5.32–5.29 (m, 1H), 5.20 (d, $J = 9.4$, 1H), 5.08–5.05 (m, 2H), 5.04–4.95 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.30–3.23 (m, 2H), 3.12–2.99 (m, 1H), 2.80–2.70 (m, 2H), 2.34–2.27 (s, 1H), 1.68–1.64 (m, 2H), 1.62–1.56 (m, 1H), 1.45–1.38 (m, 1H), 0.82 (s, 10H); **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 158.2, 157.8, 156.8, 148.0, 146.5, 145.1, 141.9, 136.6, 132.6, 132.0, 129.0, 128.7, 128.6, 122.0, 119.6, 114.8, 102.5, 67.4, 67.5, 60.8, 57.0 56.4, 56.1, 41.4, 40.0, 35.8, 28.4, 27.9, 26.5, 25.7; **UPLC** (DAD-QTOF $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masa exacta calcd. para $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_5\text{O}_4$ 586.3399; encontrada 586.3393.

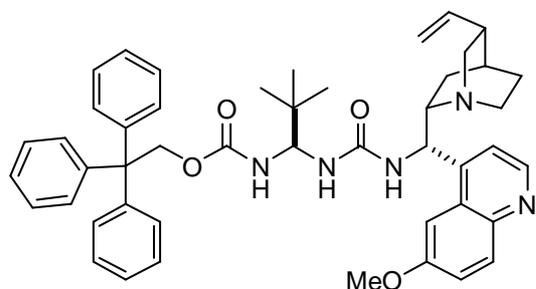
Catalizador W10:



El catalizador **W10** fue preparado siguiendo el procedimiento general a partir de *N*-Boc-*L*-*terc*-leucina y 9-epi-9-amino-9-desoxiquinina (**21a**). Rendimiento: 2.15 g (78%); sólido blanco; $[\alpha]_D^{25} = -26.7$ ($c=1$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.73 (d, $J = 4.6$, 1H), 8.02 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.79 (d, $J = 2.5$, 1H), 7.39 (dd, $J = 3.5$, 8.4, 2H), 6.62–6.43 (bs, 1H), 5.86–5.74 (m, 1H), 5.46–5.33 (m, 1H), 5.07–5.07 (m, 1H), 5.04–4.95 (m, 2H), 4.93–4.90 (m, 2H), 4.87–4.79 (bs, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.38–3.21 (m, 2H), 3.18–3.08 (m, 1H), 2.89–2.69 (m, 2H), 2.37–2.28 (m, 1H), 1.69–1.66 (m, 1H), 1.66–1.57 (m, 2H), 1.42 (s, 10H), 0.91 (s, 10H); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 157.8, 157.5, 156.0, 147.5, 146.2, 144.8, 141.6, 131.5, 128.7, 121.7, 119.1, 114.4, 102.1, 80.1, 66.2, 60.5, 56.0, 55.7, 41.1, 39.7, 35.3, 28.3, 28.0, 27.6, 26.2, 25.4; **UPLC** (DAD-QTOF $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masa exacta calcd. para $\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_4$ 552.3550; encontrada 552.3559.

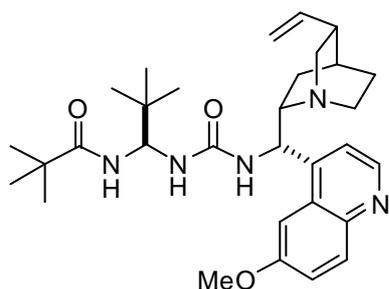
Catalizador W11:

El catalizador **W11** fue preparado siguiendo el procedimiento general a partir de *N*-2,2-difeniletotoxicarbonil-*L*-*terc*-leucina y 9-epi-9-amino-9-desoxiquinina (**21a**). Rendimiento: 2.36 g (70%); sólido blanco; p.f. 150–190 °C; $[\alpha]_D^{25} = +14.1$ (c=1, CH₂Cl₂); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, *J* = 4.2, 1H), 8.01 (d, *J* = 9.2, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 1.9, 9.2, 1H), 7.33–7.14 (m, 11H), 6.47 (s, 1H), 5.85–5.68 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.07–4.93 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.31 (m, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.81–2.58 (m, 2H), 2.30 (s, 1H), 1.62 (m, 3H), 1.57–1.33 (m, 1H), 0.83 (s, 10H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 157.8, 157.4, 156.3, 147.2, 145.9, 144.5, 141.1, 141.0, 131.2, 128.4, 128.0, 126.6, 121.6, 118.9, 114.4, 102.1, 67.1, 66.3, 59.9, 55.6, 55.5, 50.0, 40.8, 39.2, 35.2, 27.5, 27.3, 26.2, 25.0; **UPLC** (DAD-QTOF [M+H]⁺) Masa exacta calcd. para C₄₁H₅₀N₅O₄ 676.3863; encontrada 676.3874.

Catalizador W12:

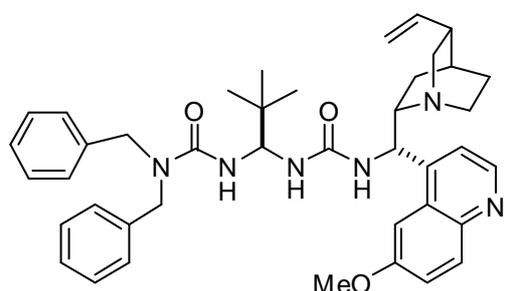
El catalizador **W12** fue preparado siguiendo el procedimiento general a partir de *N*-2,2,2-trifeniletotoxicarbonil-*L*-*terc*-leucina y 9-epi-9-amino-9-desoxiquinina (**21a**). Rendimiento: 2.74 g (73%); sólido blanco; $[\alpha]_D^{25} = -1.1$ (c=1.0, CH₂Cl₂); **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, *J* = 4.5, 1H), 8.04 (d, *J* = 9.1, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.5, 1H), 7.44–7.35 (m, 3H), 7.25 (t, *J* = 6.4, 6H), 7.17–7.07 (m, 5H), 6.32 (bs, 1H), 5.90–5.73 (m, 1H), 5.37 (bs, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.11–5.00 (m, 2H), 4.99–4.86 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.29 (dd, *J* = 10.2, 13.7, 2H), 3.23–3.15 (m, 1H), 2.90–2.67 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 1.87–1.60 (m, 3H), 1.56–1.45 (m, 1H), 0.82 (s, 9H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 157.9, 157.3, 156.1, 147.5, 144.9, 141.3, 131.5, 129.2, 128.0, 126.5, 121.8, 114.6, 102.1, 70.8, 66.4, 60.1, 56.9, 55.7, 41.0, 39.4, 35.2, 27.7, 27.4, 26.2, 26.0, 25.2; **UPLC** (DAD-QTOF [M+H]⁺) Masa exacta calcd. para C₄₇H₅₄N₅O₄ 752.4178; encontrada 752.4166.

Catalizador W13:

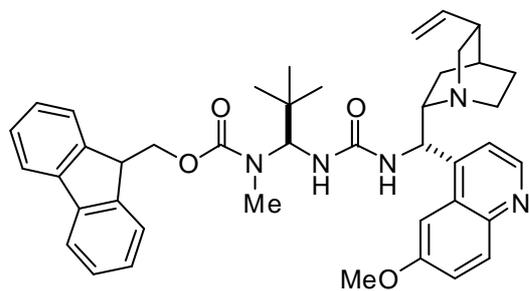


El catalizador **W13** fue preparado siguiendo el procedimiento general a partir de *N*-pivaloil-*L*-*tert*-leucina y 9-epi-9-amino-9-desoxiquinina (**21a**). Rendimiento: 1.85 g (69%); sólido blanco; $[\alpha]_D^{25} = -12.6$ ($c=1$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (d, $J = 5.6$, 1H), 8.00 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.39–7.35 (m, 2H), 6.64 (bs, 1H), 5.97 (bs, 1H), 5.89–5.74 (m, 1H), 5.50–5.44 (m, 1H), 5.17–5.14 (m, 2H), 5.0–4.99 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.37–3.14 (m, 3H), 2.91 – 2.68 (m, 2H), 2.31 (s, 1H), 1.65–1.49 (m, 3H), 1.55–1.42 (m, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.90 (s, 10H); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 179.2, 158.3, 158.0, 147.9, 146.5, 145.1, 142.1, 131.9, 129.1, 122.1, 119.7, 114.7, 102.56, 64.6, 60.5, 56.4, 56.1, 41.5, 40.1, 39.1, 35.7, 28.4, 28.0, 27.9, 27.6, 26.9, 25.9; **UPLC** (DAD-QTOF $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masa exacta calcd. para $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_3$ 536.3601; encontrada 536.3589.

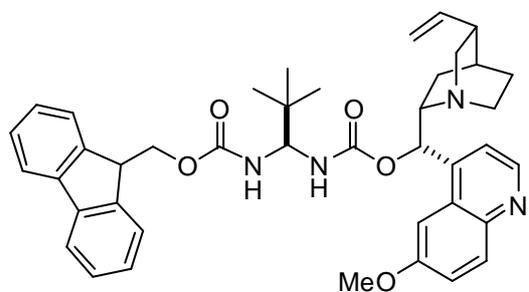
Catalizador W14:



El catalizador **W14** fue preparado siguiendo el procedimiento general a partir de *N,N*-dibencilcarbonil-*L*-*tert*-leucina y 9-epi-9-amino-9-desoxiquinina (**21a**). Rendimiento: 2.32 g (69%); sólido blanco; $[\alpha]_D^{25} = +17.7$ ($c=1.0$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (d, $J = 4.6$, 1H), 8.06 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.91 (d, $J = 2.6$, 1H), 7.35–7.22 (m, 10H), 7.11–7.08 (m, 3H), 5.85 (ddd, $J = 7.3, 10.3, 17.4$, 1H), 5.66–5.55 (m, 1H), 5.21–5.11 (m, 1H), 5.03 (dd, $J = 12.3, 13.7$, 3H), 4.64 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.50–4.28 (m, 6H), 4.03 (s, 3H), 3.32 (dd, $J = 10.0, 13.8$, 2H), 2.15 (m, 3H), 1.67–1.61 (m, 4H), 1.11 (s, 9H); **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 158.5, 158.0, 157.8, 147.5, 144.7, 137.0, 131.4, 128.9, 127.7, 127.6, 127.3, 127.1, 122.0, 119.1, 114.6, 102.2, 65.9, 59.9, 55.7, 50.9, 50.7, 41.3, 39.3, 34.9, 27.5, 26.5, 25.4, 25.3; **UPLC** (DAD-QTOF $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masa exacta calcd. para $\text{C}_{41}\text{H}_{51}\text{N}_6\text{O}_3$ 675.4023; encontrada 675.4033.

Catalizador W15:

El catalizador **W15** fue preparado siguiendo el procedimiento general a partir del α -aminoácido protegido **XIII** y 9-epi-9-amino-9-desoxiquinina (**21a**). Rendimiento: 2.1 g (60%); sólido blanco; $[\alpha]_D^{25} = -13.85$ ($c=1$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 9.1$, 1H), 7.77 (dd, $J = 5.0, 13.5$, 3H), 7.64–7.59 (m, 2H), 7.46–7.30 (m, 7H), 5.98 (bs, 1H), 5.85–5.67 (m, 1H), 5.29–5.18 (m, 2H), 4.99 (dd, $J = 9.0, 13.7$, 3H), 4.49–4.31 (m, 2H), 4.23 (t, $J = 6.4$, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.27 (dd, $J = 10.1, 13.8$, 1H), 3.21–3.14 (m, 1H), 3.09 (dd, $J = 9.3, 17.6$, 1H), 2.82–2.66 (m, 5H), 2.29 (s, 1H), 1.60 (s, 2H), 1.44 (d, $J = 13.0$, 1H), 0.90 (s, 10H); **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 158.2, 157.7, 147.9, 146.3, 145.2, 144.4, 144.3, 141.8, 141.7, 132.1, 128.8, 128.1, 127.4, 125.4, 122.0, 120.4, 114.8, 102.4, 67.7, 60.6, 56.3, 56.0, 47.6, 41.3, 39.9, 36.8, 30.1, 28.3, 27.8, 26.9, 26.5; **UPLC** (DAD-QTOF $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masa exacta calcd. para $\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{N}_5\text{O}_4$ 688.3863, encontrada 688.3880.

Catalizador W16:

Sobre una mezcla de 9-epi-quinina (7.8 mmol, 1.0 equiv., 2.56 g) y CuCl (12 mmol, 1.5 equiv., 1.2 g) en THF seco (20 mL), se añadió el isocianato de *N*-Fmoc-L-*terc*-leucina (10 mmol, 1.3 equiv., 3.64 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Transcurrido este tiempo, la mezcla se diluyó con Et_2O (15 mL), se lavó con H_2O (20 mL) y una disolución saturada de NaCl (20 mL). La combinación de fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 y se concentró bajo presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash en gel de sílice básica (hexano/ EtOAc 50:50) para proporcionar el catalizador **W16**⁸⁰. Rendimiento: 1.35 g (20%); sólido blanco; $[\alpha]_D^{25} = +18.7$ ($c=1$, CH_2Cl_2); los espectros de $^1\text{H RMN}$ y el $^{13}\text{C RMN}$ fueron difíciles de elucidar; **UPLC** (DAD-QTOF $[\text{M}+\text{H}]^+$) Masa exacta calcd. para $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{N}_4\text{O}_5$ 675.3546, encontrada 675.3543.

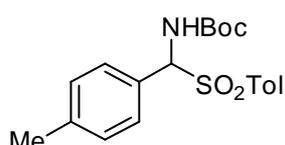
⁸⁰ Procedimiento adaptado de: M.J. Duggan, J.S. Imagire, *Synthesis*, **1989**, 131–132.

3.3.3. Preparación de las α -amino sulfonas *N*-Boc protegidas **1b-1r**

Para la síntesis de las α -amino sulfonas *N*-Boc protegidas **1h-1r** se siguió el procedimiento descrito en el capítulo anterior (apartado 2.3.2.2., pág. 90).

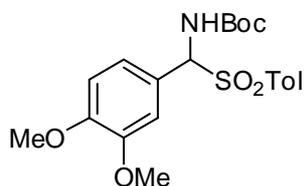
Las α -amino sulfonas *N*-Boc protegidas **1b-1g** utilizadas en este capítulo de la tesis están descritas en el apartado 2.3.2.2. (pág. 90).

[1-*tert*-Butoxicarbonilamino-1-(4-metilfenil)]metil-(4-tolil) sulfona (**1h**)



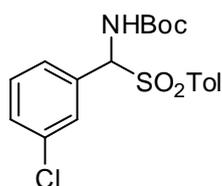
La α -amido sulfona **1h** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando 4-tolualdehído. Rendimiento: 28.7 g (90%); sólido blanco; p.f. 170–173 °C; **¹H RMN** (200 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J = 7.7, 2H), 7.27 (m, 6H), 5.85 (d, J = 10.5, 1H), 5.68 (d, J = 13.2, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.26 (s, 9H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 153.5, 144.9, 135.5, 130.1, 129.8, 129.6, 129.4, 128.7, 126.4, 124.8, 81.2, 73.7, 28.2, 27.9.

[1-*tert*-Butoxicarbonilamino-1-(3,4-dimetoxifenil)]metil-(4-tolil) sulfona (**1i**)

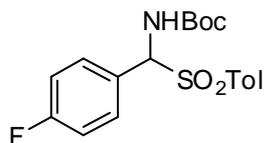


La α -amido sulfona **1i** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando 3,4-dimetoxibenzaldehído. Rendimiento: 27.2 g (76%); sólido blanco; p.f. 154–155 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 8.2, 2H), 7.36 (d, J = 8.0, 2H), 7.06–6.99 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 4.9, 9.1, 2H), 5.90–5.75 (m, 1H), 5.76–5.57 (m, 1H), 3.92 (d, J = 2.7, 6H), 2.46 (s, 3H), 1.31 (s, 9H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 153.5, 150.2, 149.0, 144.9, 129.6, 129.5, 122.3, 121.7, 111.8, 111.0, 81.1, 73.8, 56.2, 56.0, 28.2, 28.0, 21.6.

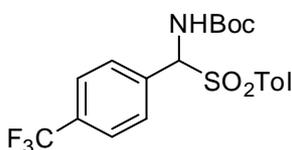
[1-*tert*-Butoxicarbonilamino-1-(3-clorofenil)]metil-(4-tolil) sulfona (**1j**)



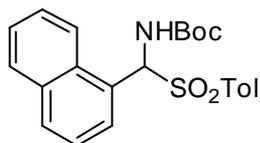
La α -amido sulfona **1j** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando 3-clorobenzaldehído. Rendimiento: 20.9 g (62%); sólido blanco; p. f. 168–171 °C; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81 (d, J = 8.0, 2H), 7.46–7.28 (m, 6H), 5.88 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 153.4, 145.3, 134.7, 134.4, 132.1, 130.4, 129.9, 129.8, 129.5, 128.9, 128.0, 127.2, 81.4, 73.3, 27.9, 21.6.

[1-*tert*-Butoxicarbonilamino-1-(4-fluorofenil)]metil-(4-tolil) sulfona (1k)

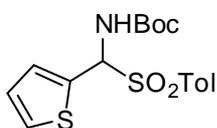
La α -amido sulfona **1k** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando 4-fluorobenzaldehído. Rendimiento: 28.1 g (87%); p.f. 170–172 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, J = 8.0, 2H), 7.46 (dd, J = 5.2, 8.7, 2H), 7.36 (d, J = 8.2, 2H), 7.13 (t, J = 8.6, 2H), 5.90 (m, 1H), 5.81 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.29 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 165.7, 153.9, 145.6, 134.0, 132.7, 132.6, 131.3, 131.1, 130.2, 129.9, 126.5, 116.4, 116.1, 81.7, 73.6, 28.4, 22.0.

[1-*tert*-Butoxicarbonilamino-1-(4-trifluorometilfenil)]metil-(4-tolil) sulfona (1l)

La α -amido sulfona **1l** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando 4-trifluorometilbenzaldehído. Rendimiento: 29.6 g (81%); sólido blanco; p. f. 188–190 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, J = 7.9, 2H), 7.71 (d, J = 8.3, 2H), 7.62 (d, J = 8.2, 2H), 7.39 (d, J = 8.0, 2H), 5.98 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.30 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 153.9, 145.9, 134.5, 130.3, 129.9, 129.8, 126.1, 126.0, 81.9, 73.7, 28.4, 22.1.

[1-*tert*-Butoxicarbonilamino-1-(2-naftil)]metil-(4-tolil) sulfona (1m)

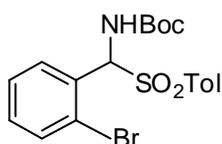
La α -amido sulfona **1m** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando 2-naftaldehído. Rendimiento: 21.6 g (62%); sólido blanco; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, J = 8.4, 1H), 7.94 (d, J = 8.1, 1H); 7.91–7.84 (m, 3H); 7.77 (d, J = 7.3, 1H); 7.61–7.49 (m, 3H), 7.34 (d, J = 8.0, 2H); 6.82 (d, J = 10.5, 1H), 5.87 (d, J = 10.5, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 153.6, 145.0, 134.2, 133.6, 131.7, 130.4, 129.7, 129.4, 128.8, 127.1, 126.5, 126.0, 125.0, 122.9, 122.9, 81.1, 69.0, 27.9, 21.6.

[1-*tert*-Butoxicarbonilamino-1-(2-tiofuril)]metil-(4-tolil) sulfona (1n)

La α -amido sulfona **1n** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando 2-tiofenocarboxaldehído. Rendimiento: 23.4 g (75%); sólido blanco; p.f. 154–155 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, J =

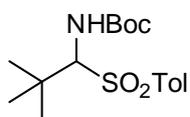
8.3, 2H), 7.44 (dd, $J = 1.2, 5.1$, 1H), 7.37 (d, $J = 8.1$, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.10 (dd, $J = 3.7, 5.1$, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.31 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 153.7, 145.6, 136.7, 135.5, 130.2, 130.0, 129.7, 128.7, 128.0, 127.7, 125.27, 81.8, 77.9, 77.4, 77.0, 70.6, 28.4, 22.0.

[1-*tert*-Butoxicarbonilamino-1-(2-bromofenil)]metil-(4-tolil) sulfona (1o)



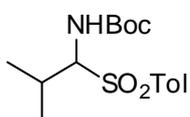
La α -amido sulfona **1o** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando 2-bromobenzaldehído. Rendimiento: 23.6 g (74%); sólido blanco; p. f. 159–161 °C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $J = 8.0$, 2H), 7.62 (dd, $J = 7.8, 16.2$, 2H), 7.45 (t, $J = 7.1$, 1H), 7.41–7.26 (m, 3H), 6.64–6.60 (m, 1H), 5.83 (d, $J = 10.6$, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.33 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 145.3, 135.3, 133.9, 133.3, 131.1, 129.8, 129.4, 129.3, 127.9, 81.3, 72.4, 28.0, 21.7.

(1-*tert*-Butoxicarbonilamino-1-*tert*-butil)metil-(4-tolil) sulfona (1p)

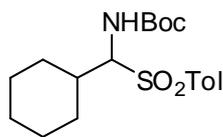


La α -amido sulfona **1p** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando pivalaldehído. Rendimiento: 6.49 g (41%); p.f. 124–125 °C; $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7.61–7.56 (m, 2 H), 7.39–7.35 (m, 2 H), 4.40 (s, 1 H), 2.42 (s, 3 H), 1.46 (s, 9 H), 0.89 (s, 9 H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CD_3OD) δ 158.8, 130.8, 130.0, 127.1, 125.8, 91.2, 80.4, 36.6, 28.9, 25.6, 21.5; **HRMS** (ESI⁺): calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NNaO}_4\text{S}$ [M^+Na]⁺ 364.1553, encontrada: 364.1543.

(1-*tert*-Butoxicarbonilamino-1-isopropil)metil-(4-tolil) sulfona (1q)



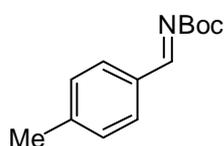
La α -amido sulfona **1q** fue preparada siguiendo el procedimiento general empleando 2-metilpropionaldehído. Rendimiento: 22.2 g (80%); p.f. 116–117 °C; $^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 8.1$, 2H), 7.32 (d, $J = 8.1$, 2H), 5.12 (d, $J = 11.3$, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.81–2.71 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.13 (d, $J = 6.7$, 3H), 1.07 (d, $J = 6.7$, 3H); $^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 154.0, 144.5, 134.8, 129.5, 128.8, 80.5, 74.0, 27.9, 26.7, 21.6, 20.7, 16.9; **análisis elemental** calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$: C, 58.69; H, 7.71; N, 4.28; encontrado: C, 58.83; H, 7.74; N, 4.26.

(1-*tert*-Butoxicarbonilamino-1-hexil)metil-(4-tolil) sulfona (1r)

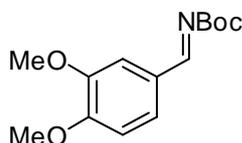
La α -amido sulfona **1r** fue preparada siguiendo el procedimiento general partiendo de ciclohexanaldehído. Rendimiento: 18.6 g (80%); p.f. 150–152 °C; $^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 8.1$, 2H), 7.32 (d, $J = 8.1$, 2H), 5.12 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.92–1.42 (m, 5H), 1.25 (s, 9H), 1.30–0.97 (m, 6H); $^{13}\text{C RMN}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 154.5, 143.8, 134.9, 129.7, 128.6, 80.3, 74.2, 28.2, 27.9, 27.7, 27.5, 26.7, 25.8, 25.7, 20.7; **análisis elemental** calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}$: C, 62.10; H, 7.95 ;N, 3.81; encontrado: C, 62.20; H, 8.07; N, 3.91.

3.3.4. Preparación de las iminas aromáticas *N*-Boc protegidas 6b-6n y 6o

Para la síntesis de las iminas *N*-Boc protegidas **6h-6n** y **6o** se siguió el procedimiento descrito en el capítulo anterior (apartado 2.3.2.3. pág. 91). Las iminas **6b-6g** están descritas en los apartados 2.3.2.3 y 2.3.3.4.

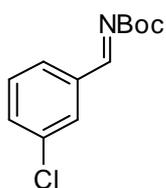
***N*-(4-Metilbenciliden)carbamato de *tert*-butilo (6h)**

La imina **6c** se obtuvo a partir de la α -amido sulfona **1c**. Rendimiento: 1.5 g (98%); sólido blanco; $^1\text{H RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H) 7.41–7.30 (m, 2H), 7.28–7.16 (m, 2H), 2.36 (s, 3H) 1.51 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 162.8, 142.2, 132.9, 132.3, 129.3, 82.0, 28.8, 20.3.

***N*-(3,4-Dimetoxibenciliden)carbamato de *tert*-butilo (6i)**

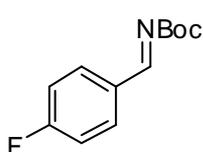
La imina **6i** se obtuvo a partir de la α -amido sulfona **1i**. Rendimiento: 0.13 g (%95); aceite incoloro; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.2$, 1H), 6.92 (d, $J = 8.2$, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 1.59 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 162.8, 154.0, 149.5, 127.6, 127.2, 110.4, 109.5, 82.0, 56.1, 27.9.

***N*-(3-Clorobenciliden)carbamato de *tert*-butilo (6j)**



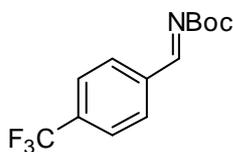
La imina **6j** se obtuvo a partir de la α -amido sulfona **1j**. Rendimiento: 1.2 g (99%); aceite incoloro; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.56 (9H, s) 7.39 (t, $J = 7.5$, 1H), 7.48–7.52 (m, 1 H), 7.73 (dd, $J = 1.2$, $J = 7.5$, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.93 (s, 1H).

***N*-(4-Fluorobenciliden)carbamato de *tert*-butilo (6k)**



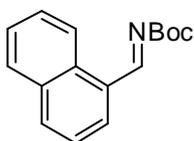
La imina **6k** se obtuvo a partir de la α -amido sulfona **1k**. Rendimiento: 1.0 g (100%); aceite incoloro; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (s, 1H), 7.96–7.90 (m, 2H), 7.18–7.12 (m, 2H), 1.58 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 168.4, 167.3, 164.7, 162.4, 132.6, 132.5, 130.4, 116.3, 116.1, 82.4, 27.9.

***N*-(4-Trifluorometilbenciliden)carbamato de *tert*-butilo (6l)**

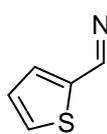


La imina **6l** se obtuvo a partir de la α -amido sulfona **1l**. Rendimiento: 1.1 g (81%); aceite incoloro; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.2$, 2H), 7.75 (d, $J = 8.2$, 2H) 1.62 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 167.7, 162.4, 137.4, 134.8, 130.4, 126.9, 126.1, 83.1, 28.1.

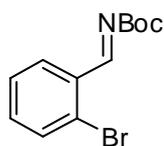
***N*-(1-Naftiliden)carbamato de *tert*-butilo (6m)**



La imina **6m** se obtuvo a partir de la α -amido sulfona **1m**. Rendimiento: 2.8 g (93%); sólido blanco; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.05 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (dd, $J = 1.4$, 8.9, 1H), 7.95 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.89 (t, $J = 8.5$, 2H), 7.62–7.54 (m, 2H), 7.60–7.54 (m, 2H), 1.60 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 162.7, 136.0, 134.2, 132.8, 131.8, 129.2, 128.8, 128.6, 128.0, 126.9, 124.0, 82.3, 27.9.

***N*-(2-Tiofurilbenciliden)carbamato de *tert*-butilo (6g)**

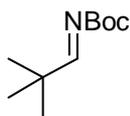
La imina **6g** se obtuvo a partir de la α -amido sulfona **1g**. Rendimiento: 1.0 g (96%); aceite amarillo; $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.08 (s, 1H), 7.68–7.65 (m, 2H), 7.18–7.16 (m, 1H), 1.57 (s, 9H); $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) 163.6, 162.1, 140.2, 137.1, 134.2, 128.3, 82.1, 27.9.

***N*-(2-Bromobenciliden)carbamato de *tert*-butilo (6o)**

La imina **6o** se obtuvo a partir de la α -amido sulfona **1o**. Rendimiento: 1.3 g (93%); aceite incoloro; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.24 (s, 1H), 8.26–8.19 (m, 1H), 7.70–7.63 (m, 1H), 7.42 (dd, $J = 3.6, 5.9, 2\text{H}$), 1.64 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 168.2, 162.5, 134.7, 133.8, 133.0, 130.3, 129.8, 128.0, 82.9, 28.3.

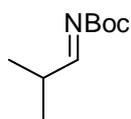
3.3.5. Preparación de las iminas alifáticas *N*-Boc protegidas⁸¹ 6p-6r

Sobre una disolución de carbonato de cesio (20 mmol, 10 equiv., 2.8 g) en CH_2Cl_2 seco (20 mL) se añadió la α -amidossulfona correspondiente (2 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 4-10 h a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se adicionó hexano (20 mL, previamente enfriado en un baño de hielo). La fase orgánica se separó y se lavó sucesivamente con H_2O (2 x 20 mL, previamente enfriada), y una disolución sat. de NaCl (1 x 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida en frío para proporcionar la correspondiente *N*-Boc imina alifática sustituida que se empleó inmediatamente en la siguiente reacción.

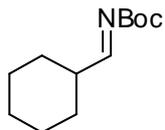
***N*-(2,2-Dimetilpropiliden)carbamato de *tert*-butilo (6p)**

La imina **6p** se obtuvo a partir de la α -amido sulfona **1p**. Rendimiento: 0.8 g (86%); aceite incoloro; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (s, 1H), 1.57 (s, 8H), 1.18 (s, 9H).

⁸¹ J. Song, Y. Wang, L. Deng. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6048–6049.

***N*-(2-Metilpropiliden)carbamato de *tert*-butilo (6q)**

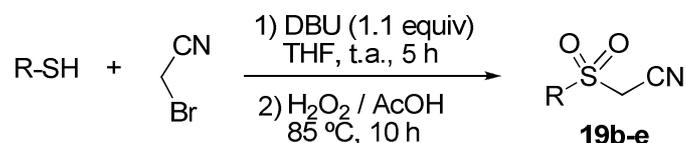
La imina **6q** se obtuvo a partir de la α -amido sulfona **1q**. Rendimiento: 0.8 g (90%); aceite incoloro; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (s, 1H), 2.60 (qd, $J = 6.9, 11.2, 1\text{H}$), 1.56 (s, 9H), 1.18 (d, $J = 6.9, 6\text{H}$).

***N*-Ciclohexilimetilidencarbamato de *tert*-butilo (6r)**

La imina **6r** se obtuvo a partir de la α -amido sulfona **1r**. Rendimiento: 0.9 g (89%); aceite incoloro; $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.14 (s, 1H), 2.34–2.22 (m, 1H), 1.76–1.60 (m, 5H), 1.50 (s, 9H), 1.36–1.10 (m, 5H).

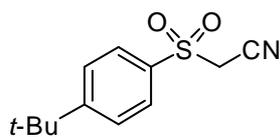
3.3.6. Preparación de los sulfonilacetnitrilos 19a-e

El fenilsulfonilacetnitrilo (**19a**) se adquirió de la casa comercial Aldrich y se empleó directamente. Para la síntesis de **19b-e** se empleó el siguiente procedimiento⁸²:

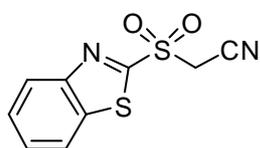


Sobre una disolución del correspondiente tiol (11 mmol, 1.1 equiv.) y DBU (10 mmol, 1 equiv., 1.6 mL) en THF seco (15 mL) a temperatura ambiente, se adicionó por goteo 2-bromoacetnitrilo (10 mmol, 1 equiv., 0.7 mL). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura hasta la desaparición completa del tiol de partida (5 h). A continuación se adicionó H_2O (5 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se disolvió en ácido acético glacial (10 mL) y se adicionó por goteo H_2O_2 al 30% (2.5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 10 h. Tras eliminación de los disolventes por evaporación, el crudo se trató con disolución saturada de NaCl (30 mL), se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL), se secó sobre MgSO_4 y se eliminaron los disolventes a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc/hexano 1:3).

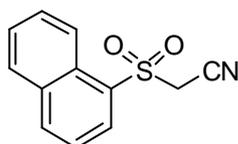
⁸² Procedimiento adaptado de: a) T. Llamas, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 3329–3332; b) J. Epszajn, A. Bieniek, M. W. Plotka, K. Suwald, *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 7469–7476.

(4-*tert*-Butilfenilsulfonil)acetonitrilo (19b)

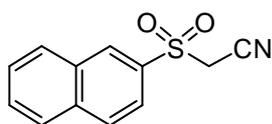
El compuesto **19b** fue preparado a partir del 4-*tert*-butil-tiofenol. Rendimiento: 1.7 g (72%); espuma blanca; p.f. 92–94 °C; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05–7.93 (m, 2H), 7.74–7.64 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 1.41 (s, 9H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 160.1, 134.2, 129.2, 127.2, 111.0, 46.2, 35.9, 31.4; **HRMS** [M+H]⁺ calcd. para C₁₂H₁₆NO₂S 238.0890; encontrada 238.0902.

(2-Benzotiazolsulfonil)acetonitrilo (19c)

El compuesto **19c** fue preparado a partir de 2-mercaptobenzotiazol. Rendimiento: 2.2 g (72%); sólido blanco; p.f. 166–170 °C; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.34–8.28 (m, 1H), 8.13–8.08 (m, 1H), 7.79–7.67 (m, 2H), 4.60 (s, 3H); **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ 162.4, 152.2, 137.1, 129.0, 128.3, 125.9, 122.5, 109.1, 44.0, 29.7; **HRMS** (TOF MS CI, [M+H]⁺) calcd. para C₉H₇N₂O₂S₂ 238.9949; encontrada 238.9946.

(1-Naftilsulfonil)acetonitrilo (19d)

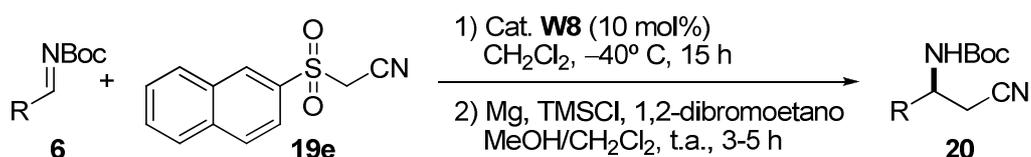
El compuesto **19d** fue preparado a partir de naftaleno-1-tiol. Rendimiento: 2.0 g (87%); espuma amarilla; p.f. 110–111 °C; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, *J* = 8.7, 1H), 8.50 (dd, *J* = 1.2, 7.4, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.3, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.7, 1H), 7.89–7.78 (m, 1H), 7.74 (m, *J* = 5.0, 12.6, 2H), 4.29 (s, 2H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 137.0, 134.3, 132.6, 131.5, 129.7, 129.6, 128.5, 127.5, 124.5, 123.1, 110.1, 45.3; **HRMS** (TOF MS CI, [M+H]⁺) calcd. para C₁₂H₁₀NO₂S 232.0432; encontrada 232.0422.

(2-Naftilsulfonil)acetonitrilo (19e)

El compuesto **19e** fue preparado siguiendo el procedimiento general a partir de naftaleno-2-tiol. Rendimiento: 1.9 g (81%); espuma amarilla; p.f. 96–98 °C; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H),

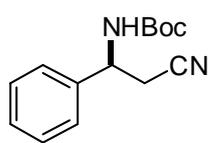
8.12 (t, $J = 8.4$, 2H), 8.05–7.98 (m, 2H), 7.83–7.69 (m, 2H), 4.17 (s, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 136.0, 133.5, 132.0, 131.4, 130.2, 129.8, 128.2, 128.1, 122.5, 110.4, 45.8; HRMS (TOF MS CI, $[\text{M}+\text{H}]^+$) calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{S}$ 232.0432; encontrada 232.0422.

3.3.7. Procedimiento general para la adición de sulfonilacetnitrilos a *N*-Boc iminas



Sobre una disolución de la correspondiente imina **6** (0.5 mmol, 1 equiv.), y el catalizador **W8** (0.05 mmol, 0.10 equiv., 0.034 g) en CH_2Cl_2 seco (2 mL), se añadió el (2-naftilsulfonil)acetnitrilo (**19e**) (0.75 mmol, 1.5 equiv. 0.173 g) a -40°C bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 15 h, se trató con HCl 0.1 N (5 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 3 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó con HCl 0.1 N (2 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. Al residuo disuelto en una mezcla de CH_2Cl_2 :EtOH (1:1, 3 mL) se añadió sucesivamente a una suspensión de Mg en polvo previamente flameada (2.0 mmol, 4 equiv.), 1,2-dibromoetano (0.01 mL) y TMSCl (0.01 mL) a 0°C ⁸³. Transcurridas 3 h a temperatura ambiente, se adicionó una disolución saturada de NH_4Cl (5 mL) y la mezcla se filtró sobre celita. El residuo se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) y el combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución saturada de NaCl (1 x 4 mL), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash en gel sílice (90:10 hexano/ Et_2O) para proporcionar el correspondiente β -aminonitrilo.

(*S*)-3-(*N*-terc-Butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanitrilo (**20b**)

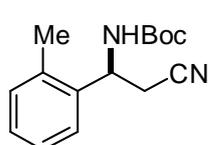


El aducto **20b** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la imina **6b**. Rendimiento: 0.095 g (77%); sólido blanco; p.f.

⁸³ Procedimiento para la eliminación de la sulfona adaptado de: A. Alexakis, S. Mossé, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4361–4364.

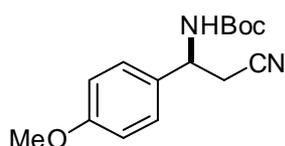
109–113 °C; $[\alpha]_D = -25.6$ ($c=0.6$, EtOH); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (m, 5H), 5.17–4.92 (m, 2H), 3.11–2.85 (m, 2H), 1.50 (s, 9H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 154.8, 138.5, 129.2, 128.7, 126.2, 116.9, 80.6, 51.3, 28.2, 25.2; HPLC quiral (Columna Chiralpak IA; hexano:*i*-PrOH 95:5; 0.5 mL/min, 210 nm) t_R (menor)= 27.8 min, t_R (mayor)= 31.8 min; 94% *ee*; **HRMS** (TOF, MS, CI) calcd. para C₁₀H₁₁N₂O [M+H-C₄H₉O]⁺ 174.0793; encontrada; 174.0793.

(S)-3-(*N*-*tert*-Butoxicarbonilamino)-3-(2-metilfenil)propanitrilo (20c)



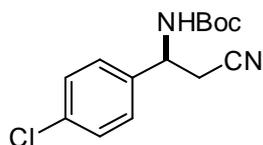
El aducto **20c** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la imina **6c**. Rendimiento: 0.11 g (88%); sólido blanco; p.f. 97–100 °C; $[\alpha]_D = -25.2$ ($c=0.34$, EtOH); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.23 (m, 4H), 5.25 (dd, $J = 12.4, 6.9, 1H$), 5.00 (br s, 1H), 2.76–3.05 (m, 2H), 2.43 (3 H, s), 1.49 (9 H, s); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 154.7, 136.6, 135.7, 131.2, 128.5, 126.8, 124.8, 117.1, 80.5, 47.4, 28.3, 24.2, 19.2; HPLC quiral (Columna Chiralpak IA; hexano:*i*-PrOH 97:3; 0.5 mL/min, 210 nm) t_R (menor)= 33.7 min, t_R (mayor)= 37.6 min; 92% *ee*; **HRMS** (TOF, MS, CI) calcd. para C₁₁H₁₂N₂O [M+H-C₄H₉O]⁺ 188.0950; encontrada 188.0945.

(S)-3-(*N*-*tert*-Butoxicarbonilamino)-3-(4-metoxifenil)propanitrilo (20d)



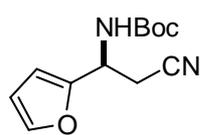
El aducto **20d** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la imina **6d**. Rendimiento: 0.12 g (86%); espuma blanca; $[\alpha]_D = -26.0$ ($c=0.4$, EtOH); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (d, $J = 8.8, 2H$), 6.87 (d, $J = 8.8, 2H$), 5.05–4.87 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.96 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 159.8, 154.8, 130.6, 127.5, 117.1, 114.5, 80.5, 55.3, 50.9, 28.3, 25.2; HPLC quiral (Columna Chiralpak ADH; hexano:*i*-PrOH 90:10; 0.5 mL/min, 210 nm) t_R (menor)= 31.1 min, t_R (mayor)= 34.2 min. 94% *ee*; **HRMS** (TOF, MS, CI) calcd. para C₁₁H₁₁N₂O₂ [M+H-C₄H₉O]⁺ 203.0821; encontrada 203.0858.

(S)-3-(N-terc-Butoxicarbonilamino)-3-(4-clorofenil)propanitrilo (20e)



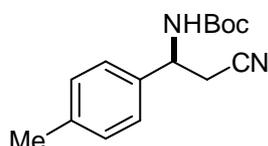
El aducto **20e** fue preparado siguiendo el procedimiento general a $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ empleando la imina **6e**. Rendimiento: 0.079 g (65%); sólido blanco; p.f. 103–106 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} = -13.1$ ($c=0.5$, EtOH); **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (m, 4H), 5.12 (d, $J = 7.2$, 1H), 4.99 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 1.47 (s, 9H); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 154.7, 137.1, 134.6, 129.4, 127.6, 116.7, 80.9, 50.7, 28.3, 25.1; HPLC quiral (Columna Chiralpak IA; hexano:*i*-PrOH 90:10; 0.5 mL/min, 210 nm) t_{R} (menor)= 18.9 min, t_{R} (mayor)= 24.7 min; 91% *ee*; **análisis elemental** calcd. para $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$ (280.75): C 59.89; H 6.10; N 9.98; encontrado C 60.07; H 6.26; N 10.04.

(S)-3-(N-terc-Butoxicarbonilamino)-3-(2-furil)propanitrilo (20g)

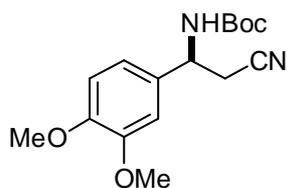


El aducto **20g** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la imina **6g**. Rendimiento= 0.085 g (73%); sólido blanco; p.f. 85–87 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} = -28.9$ ($c=0.5$, EtOH); **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45–7.43 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.41 (d, $J = 1.5$, 1H), 5.15–5.11 (m, 1H), 3.05–2.92 (m, 2H), 1.51 (s, 9H); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 154.6, 150.7, 142.8, 116.6, 110.6, 107.5, 80.8, 45.7, 28.3, 23.5; HPLC quiral (Columna Chiralpak IA; hexano:*i*-PrOH 95:5; 0.5 mL/min, 210 nm) t_{R} (menor)= 25.3 min, t_{R} (mayor)= 28.2 min; 90% *ee*; **HRMS** (TOF MS CI, $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}]^+$) calcd. para $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2$ 163.0508; encontrada 163.0528.

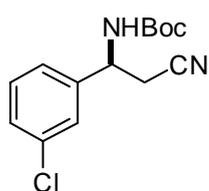
(S)-3-(N-terc-Butoxicarbonilamino)-3-(4-metilfenil)propanitrilo (20h)



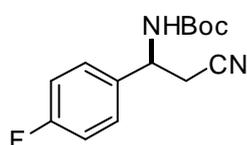
El aducto **20h** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la imina **6h**. Rendimiento: 0.11 g (81%); sólido blanco; p.f. 107–110 $^{\circ}\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}} = -29.2$ ($c=0.5$, EtOH); **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32–7.20 (m, 4H), 5.23–4.85 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.49 (s, 9H); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 154.8, 138.5, 135.6, 129.8, 126.1, 117.1, 80.5, 51.1, 28.3, 25.2, 21.1; HPLC quiral (Columna Chiralpak IB; hexano:*i*-PrOH 90:10; 0.5 mL/min, 210 nm) t_{R} (menor)= 16.6 min, t_{R} (mayor)= 19.9 min; 94% *ee*; **HRMS** (TOF, MS, CI) calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}]^+$ 187.0871, encontrada 187.0887.

(S)-3-(N-terc-Butoxicarbonilamino)-3-(3,4-dimetoxifenil)propanitrilo (20i)

El aducto **20i** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la imina **6i**. Rendimiento 0.12 g (75%); espuma blanca; $[\alpha]_D = -44.5$ ($c=0.32$, EtOH); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.01–6.85 (m, 3H), 5.06–4.97 (bs, 1H), 4.94–4.89 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.07–2.88 (m, 2H), 1.50 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 155.2, 149.9, 149.8, 131.6, 118.8, 117.6, 111.9, 110.1, 81.0, 56.5, 56.4, 51.7, 28.7, 25.7; HPLC quiral (Columna Chiralpak ADH; hexano:*i*-PrOH 90:10; 0.5 mL/min, 210 nm) t_R (menor)= 37.5 min, t_R (mayor)= 49.6 min; 98% *ee*; **HRMS** (TOF, MS, CI) calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$] $^+$) 233.0926; encontrada 233.0925.

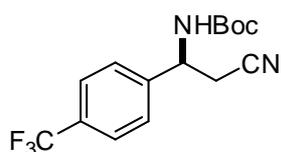
(S)-3-(N-terc-Butoxicarbonilamino)-3-(3-clorofenil)propanitrilo (20j)

El aducto **20j** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando el catalizador **W15** y la imina **6j**. Rendimiento 0.10 g (74%); sólido amarillo; p.f. 93–95 °C; $[\alpha]_D = -20.1$ ($c=0.5$, EtOH); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.36 (m, 2H), 7.30 (d, $J = 2.7$, 2H), 5.12–4.93 (m, 2H), 2.96 (qd, $J = 5.5, 16.6$, 2H), 1.50 (s, 9H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 154.6, 140.6, 135.2, 130.5, 128.9, 126.6, 124.4, 116.6, 80.9, 50.9, 28.3, 25.1; HPLC quiral (Columna Chiralpak IA; hexano:*i*-PrOH 90:10; 0.5 mL/min, 210 nm) t_R (menor)= 16.9 min, t_R (mayor)= 22.6 min; 97% *ee*; **HRMS** (TOF MS CI, [$\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_2$] $^+$) calcd. para $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_2$ 179.0376; encontrada 179.0315.

(S)-3-(N-terc-Butoxicarbonilamino)-3-(4-fluorofenil)propanitrilo (20k)

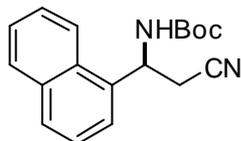
El aducto **20k** fue preparado siguiendo el procedimiento general a –60 °C empleando la imina **6k**. Rendimiento: 0.081 g (61%); sólido blanco; p.f. 92–96 °C; $[\alpha]_D = -23.7$ ($c=0.5$, EtOH); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45–7.32 (m, 2H), 7.19–7.06 (m, 2H), 5.11–4.92 (m, 2H), 3.09–2.82 (m, 2H), 1.49 (s, 9H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 164.8, 161.5, 134.9, 128.5, 128.4, 117.2, 116.7, 116.4, 81.2, 51.2, 28.7, 25.7; HPLC quiral (Columna Chiralpak IA; hexano:*i*-PrOH 95:5; 0.5 mL/min, 210 nm) t_R (menor)= 31.7 min, t_R (mayor)= 40.1 min; 94% *ee*; **HRMS** (TOF, MS, CI) calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$] $^+$) 192.0699; encontrada 192.0705.

(S)-3-(*N*-*tert*-Butoxicarbonilamino)-3-(4-trifluorometilfenil)propanitrilo (20l)



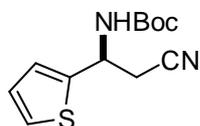
El aducto **20l** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando el catalizador **W15** y la imina **6l**. Rendimiento 0.11 g (68%); sólido amarillo; p.f. 130–135 °C; $[\alpha]_D = -29.7$ (c=0.5, EtOH); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J = 8.2$, 2H), 7.53 (d, $J = 8.2$, 2H), 5.14–5.07 (m, 2H), 3.10–2.88 (m, 2H), 1.50 (s, 9H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 154.6, 142.6, 126.7, 126.2, 126.2, 116.5, 81.0, 50.9, 28.3, 25.1; HPLC quiral (Columna Chiralpak IA; hexano:*i*PrOH 90:10; 0.5 mL/min, 210 nm) t_R (menor)= 16.6 min, t_R (mayor)= 25.8 min; 98% *ee*.

(S)-3-(*N*-*tert*-Butoxicarbonilamino)-3-(1-naftil)propanitrilo (20m)

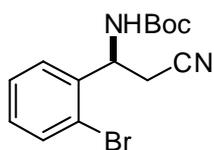


El aducto **20m** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la imina **6m**. Rendimiento= 0.11 g (75%); sólido blanco; p.f. 122–124 °C; $[\alpha]_D = -23.9$ (c=0.7, EtOH); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07–7.86 (m, 3H), 7.59 (m, 4H), 5.87 (dd, $J = 11.9$, 7.0, H), 5.24 (d, $J = 7.4$, 1H), 3.26 (dd, $J = 16.6$, 6.6, 1H), 3.06 (dd, $J = 16.6$, 4.7, 1H), 1.45 (s, 9H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 154.8, 134.1, 130.4, 129.7, 129.4, 129.2, 127.1, 126.2, 125.2, 123.1, 122.3, 117.1, 80.7, 47.0, 28.3, 24.3; HPLC quiral (Columna Chiralpak IA; hexano:*i*PrOH 90:10; 0.5 mL/min, 210 nm) t_R (menor)= 19.2 min, t_R (mayor)=35.7 min; 90% *ee*; **HRMS** (EI) for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ (M^+) calcd. 296.1525, found 296.1537.

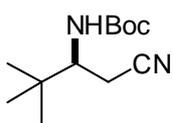
(S)-3-(*N*-*tert*-Butoxicarbonilamino)-3-(2-tiofenil)propanitrilo (20n)



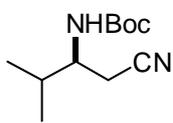
El aducto **20n** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la imina **6n**. Rendimiento= 0.076 g (60%); sólido blanco; p.f. 98–100 °C; $[\alpha]_D = -29.6$ (c=0.6, EtOH); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (dd, $J = 1.2$, 5.1, 1H), 7.14–7.13 (m, 1H), 7.04 (dd, $J = 3.6$, 5.1, 1H), 5.33–5.25 (m, 1H), 5.09 (bs, 1H), 3.13–2.96 (m, 2H) 1.51 (s, 9H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 154.9, 142.0, 127.7, 126.0, 125.6, 117.1, 81.3, 47.9, 28.7, 26.2; HPLC quiral (Columna Chiralpak IB; hexano:*i*PrOH 95:5; 0.5 mL/min, 210 nm) t_R (menor)= 25.8 min, t_R (mayor)= 29.0 min; 90% *ee*; **HRMS** (TOF MS CI, $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$) calcd. para $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 196.0306; encontrada 196.0329.

(S)-3-(N-*tert*-Butoxicarbonilamino)-3-(2-bromofenil)propanitrilo (20o)

El aducto **20o** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando el catalizador **W15** y la imina **6o**. Rendimiento: 0.096 g (60%); sólido amarillo; p.f. 83–86 °C; $[\alpha]_D = +12.1$ ($c=0.5$, EtOH); **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.47–7.38 (m, 3H), 7.25 (t, $J = 7.6$, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.32–5.26 (m, 1H), 3.14–3.07 (m, 1H), 2.94–2.91 (m, 1H), 1.47 (s, 9H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 154.5, 133.5, 130.0, 128.1, 127.3, 126.2, 122.7, 116.6, 80.7, 50.6, 28.2, 24.1; HPLC quiral (Columna Chiralpak IB; hexano:*i*-PrOH 98:2; 1.0 mL/min, 210 nm) t_R (mayor)= 23.4 min, t_R (menor)= 26.6 min; 96% *ee*; **HRMS** (TOF MS CI, $[M-C_5H_{10}NO_2]^+$) calcd. para C₉H₇BrN 207.9762; encontrada 207.0385.

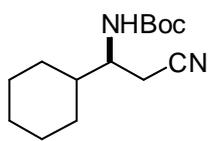
(S)-3-(N-*tert*-Butoxicarbonilamino)-3-*tert*-butilpropanitrilo (20p)

El aducto **20p** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la imina **6p**. Rendimiento= 0.087 g (77%); sólido blanco; p.f. 84–87 °C; $[\alpha]_D = +4.8$ ($c=1.0$, EtOH); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.74 (d, $J = 9.8$, 1H), 3.85–3.74 (m, 1H), 2.70 (dd, $J = 5.1, 16.9$, 1H), 2.46 (dd, $J = 7.1, 16.9$, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.00 (s, 9H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 155.5, 118.0, 80.0, 66.5, 55.3, 28.3, 26.3, 19.7; HPLC quiral (Columna Chiralpak IB; hexano:*i*-PrOH 95:5; 0.5 mL/min, 210 nm) t_R (mayor)= 20.9 min, t_R (menor)= 30.8 min; 90% *ee*; **HRMS** (TOF, MS, CI) for $[M+H-C_4H_9O]^+$ calcd. para C₈H₁₃N₂O 153.1028; encontrada 153.1042.

(S)-3-(N-*tert*-Butoxicarbonilamino)-3-isobutilpropanitrilo (20q)

El aducto **20q** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la imina **6q**. Rendimiento= 0.065 g (61%); sólido blanco; p.f. 75–77 °C; $[\alpha]_D = +10.3$ ($c=1.3$, EtOH); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.74 (d, $J = 8.1$, 1H), 3.62 (ddd, $J = 5.3, 8.8, 13.9$, 1H), 2.69 (dd, $J = 4.9, 16.9$, 1H), 2.58 (dd, $J = 4.9, 16.8$, 1H), 1.90 (dq, $J = 6.8, 13.6$, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.00 (d, $J = 6.7, 6H$); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 155.2, 117.4, 79.9, 52.7, 31.0, 28.3, 21.7, 19.3, 18.4; HPLC quiral (Columna Chiralpak IB; hexano:*i*-PrOH 95:5; 0.5 mL/min, 210 nm) t_R (mayor)= 29.8 min, t_R (menor)= 36.5 min; 98% *ee*; **HRMS** (EI) for $[M-C_4H_9O]^+$ calcd. para C₇H₁₁N₂O 139.0871; encontrada 139.0853.

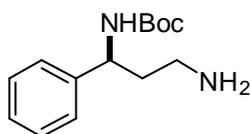
(S)-3-(N-terc-Butoxicarbonilamino)-3-ciclohexilpropanitrilo (20r)



El aducto **20r** fue preparado siguiendo el procedimiento general empleando la imina **6r**. Rendimiento= 0.083 g (66%); sólido blanco; p.f. 95–96 °C; $[\alpha]_D^{25} = +6.0$ ($c=0.9$, EtOH); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.68–3.56 (m, 1H), 2.70 (dd, $J = 4.8, 16.9$ Hz, 1H), 2.58 (dd, $J = 4.6, 16.8$ Hz, 1H), 1.93–1.61 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.35–1.15 (m, 3H), 1.10–0.95 (m, 2H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 155.5, 117.9, 80.3, 52.2, 40.7, 30.1, 29.3, 28.7, 26.4, 26.1, 26.1, 21.9; HPLC quiral (Columna Chiralpak IB; hexano:*i*-PrOH 95:5; 0.5 mL/min, 210 nm) t_R (menor)= 27.0 min, t_R (mayor)= 30.9 min; 92% *ee*; **HRMS** (TOF MS CI, $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_9\text{O}]^+$) calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ 180.1263; encontrada 180.1232.

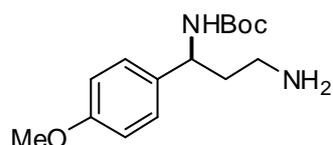
3.3.7.1. Síntesis de las 1,3 diaminas 23, el β -amino aldehído 24 y el β -aminoácido 25

(S)-terc-Butil-3-amino-1-fenilpropilcarbamato (23a)

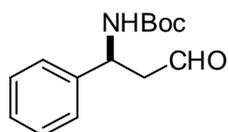


Sobre una disolución del aducto **20b** (0.4 mmol, 1. equiv.) en Et_2O seco (3 mL) y bajo atmósfera de Ar, se añadió DIBALH 1.2 M en tolueno (2 mmol, 5 equiv., 1.7 mL) a -78 °C. Transcurridos 25 min, se añadió NaBH_4 (2.4 mmol, 6 equiv., 90 mg) y se dejó agitando otros 30 min. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se dejó que alcanzase -15 °C, y se añadió una cantidad adicional de NaBH_4 (2.16 mmol, 5.4 equiv., 81 mg). La reacción se agitó durante 15 minutos a -15 °C, tras el cual se volvió a enfriar a -78 °C para añadir poco a poco MeOH (10 mL) seguido de NaHCO_3 (15 mL). Después de filtrar y extraer con CH_2Cl_2 , el combinado de fases orgánicas se lavó con una disolución de NaOH y una disolución sat. de NaCl, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto puro **23a**⁸⁴. Rendimiento: 0.075 g (75%); aceite amarillo; $[\alpha]_D^{25} = -46.2$ ($c=0.4$, CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43–7.18 (m, 5H), 5.43 (s, 1H), 4.94–4.61 (m, 1H), 2.86–2.70 (m, 2H), 1.96–1.85 (m, 2H), 1.45 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 155.5, 142.8, 128.6, 127.1, 126.2, 79.4, 53.0, 40.0, 38.9, 28.4; **HRMS** (EI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ 251.1760; encontrada 251.1758.

⁸⁴ Procedimiento adaptado de: H. W. Thompson, S. Y. Rashid, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 2813–2825.

(S)-*tert*-Butil-3-amino-1-(4-metoxifenil)propilcarbamato (23d)

El aducto **23d** fue preparado siguiendo el procedimiento empleado para la síntesis de **23a** partiendo del aducto **20d**. Rendimiento: 0.096 g (85%); aceite amarillo; $[\alpha]_D = -33.6$ ($c=0.5$, CH_2Cl_2); **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, $J = 8.6$, 2H), 6.90 (d, $J = 8.7$, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.76 (td, $J = 3.3, 6.5$, 1H), 1.89 (dd, $J = 6.6, 13.3$, 1H), 1.50–1.37 (s, 9H); **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 158.6, 155.4, 127.3, 113.9, 79.2, 55.2, 52.3, 40.0, 38.9, 28.3; **HRMS** (EI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ 281.1856; encontrada 281.1865.

(S)-*tert*-Butil-3-oxo-1-fenilpropilcarbamato (24)

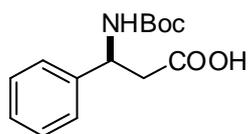
Sobre una disolución del aducto **20b** (0.4 mmol, 1. equiv.) en 3 mL de CH_2Cl_2 seco, bajo atmosfera de Ar y a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió DIBAL-H 1.2 M en tolueno (0.8 mmol, 2 equiv. 0.66 mL) durante un periodo de 5 min. La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 h y se dejó durante toda la noche a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo, se diluyó con tartrato de sodio y potasio (3.6 mL) y se agitó energéticamente durante 2 h. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó con una disolución sat. de NaCl, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía flash en gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 98:2\text{ CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) para proporcionar el producto **24**⁸⁵. Rendimiento: 0.061 g (61%); aceite amarillo; $[\alpha]_D = -37.9$ ($c=0.8$, CH_2Cl_2) (bibl. $[\alpha]_D = -33.4$ ($c=1.1$, CHCl_3 , 64% ee)⁸⁶; bibl. $[\alpha]_D = -59.6$ ($c=1.0$, CHCl_3 , 99% ee)⁸⁷); **$^1\text{H NMR}$** (300 MHz, CDCl_3) δ 9.78 (dd, $J = 1.7, 2.3$, 1H), 7.43–7.28 (m, 5H), 5.22 (br s, 1H), 5.14 (s, 1H), 3.09–2.87 (m, H), 1.46 (s, 9H); **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3) δ 200.5, 155.5, 141.4, 129.3, 128.2, 126.7, 80.5, 50.3, 30.1, 28.7; **HRMS** (TOF MS CI, $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_2]^+$) calcd. para $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}$ 133.0653; encontrada 133.0664.

⁸⁵ Procedimiento adaptado de: D. Crich, H. Xu, F. Kenig, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5016–5019.

⁸⁶ G.-L. Zhao, S. Lin, A. Korotvička, L. Deiana, M. Kullberg, A. Córdova, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2291–2298.

⁸⁷ T. Kano, Y. Yamaguchi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1838–1840.

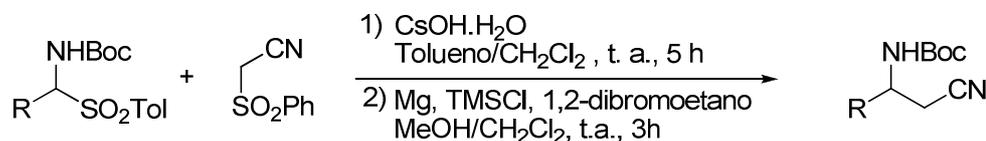
Ácido (*S*)-3-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanoico (**25**)



Sobre una mezcla del aducto **20b** disuelto en EtOH (5 mL) se añadió NaOH 2N (2 mL) y se dejó agitando a 90 °C. Transcurridas 3 h, se evaporó el disolvente y el residuo se acidificó con HCl 3M y se extrajo con EtOAc (3 x 5 mL). La combinación de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía flash en gel de sílice básica (80:20 hexano/EtOAc) para proporcionar el aminoácido **25**⁸⁸. Rendimiento: 0.1 g (94%); sólido blanco; p. f. 127–129 °C; [α]_D = -47.7 (c=1.1, MeOH) (bibl. [α]_D = -50.1 (c=0.7, MeOH, 94% ee)⁸⁹; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.40–7.32 (m, 4H), 7.29–7.27 (m, 1H), 5.04 (br s, 1H), 2.77 (t, *J* = 7.1, 1H), 2.66 (dd, *J* = 1.8, 7.1, 1H), 1.44 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 175.7, 157.5, 132.4, 129.5, 128.2, 127.3, 80.3, 53.3, 43.4, 28.7⁹⁰.

3.3.7.2. Determinación de la pureza enantiomérica de los aductos

Para la preparación de los aductos racémicos se siguió el siguiente procedimiento:



A una mezcla de la correspondiente α-amido sulfona **1** (0.5 mmol, 1 equiv.) y fenilsulfonilacetronitrilo (0.65 mmol, 1.3 equiv.) en una mezcla de tolueno/CH₂Cl₂ (9:1, 2 mL) a temperatura ambiente y bajo atmósfera de N₂, se adicionó CsOH·H₂O (0.65 mmol, 1.3 equiv., 0.109 g). Transcurridas 5 h, la mezcla se trató con HCl 0.1 N (2 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 3 mL). El combinado de las fases orgánicas se lavó con HCl 0.1N (1 x 2 mL), se secó sobre MgSO₄, y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de MeOH/CH₂Cl₂ (2:1 mL) y se añadió a una suspensión de Mg (polvo) (2.0 mmol, 4 equiv.) previamente flameada, seguido de la adición de 1,2-dibromoetano (0.01 mL) y TMSCl (0.01 mL) a 0 °C. Pasadas 3 h a temperatura ambiente, la reacción se paró por adición de una disolución saturada de NH₄Cl (5 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 6 mL). El

⁸⁸ Procedimiento adaptado de: T. Kaseda, T. Kikuchi, C. Kibayashi, *Tetrahedron Letters*, **1989**, *30*, 4539–4542.

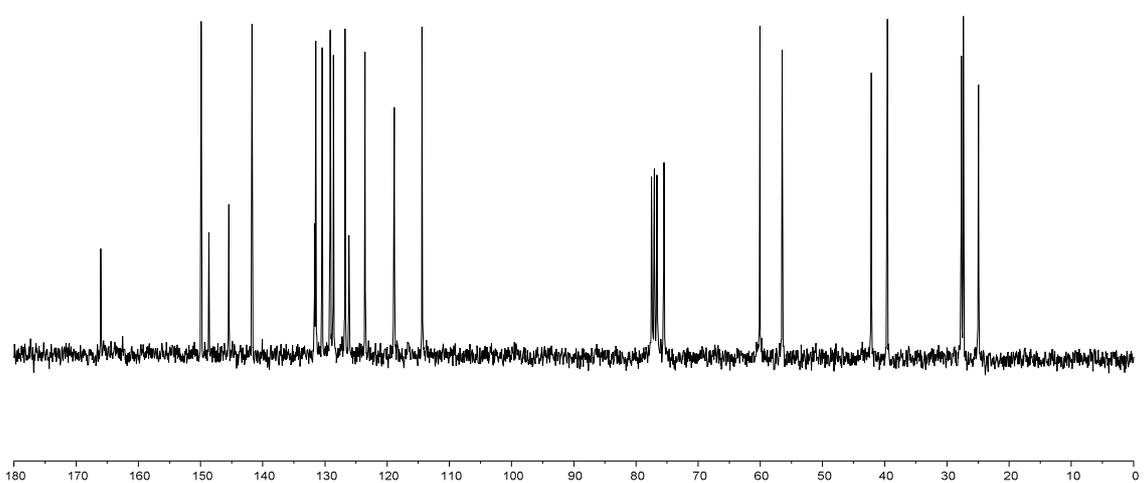
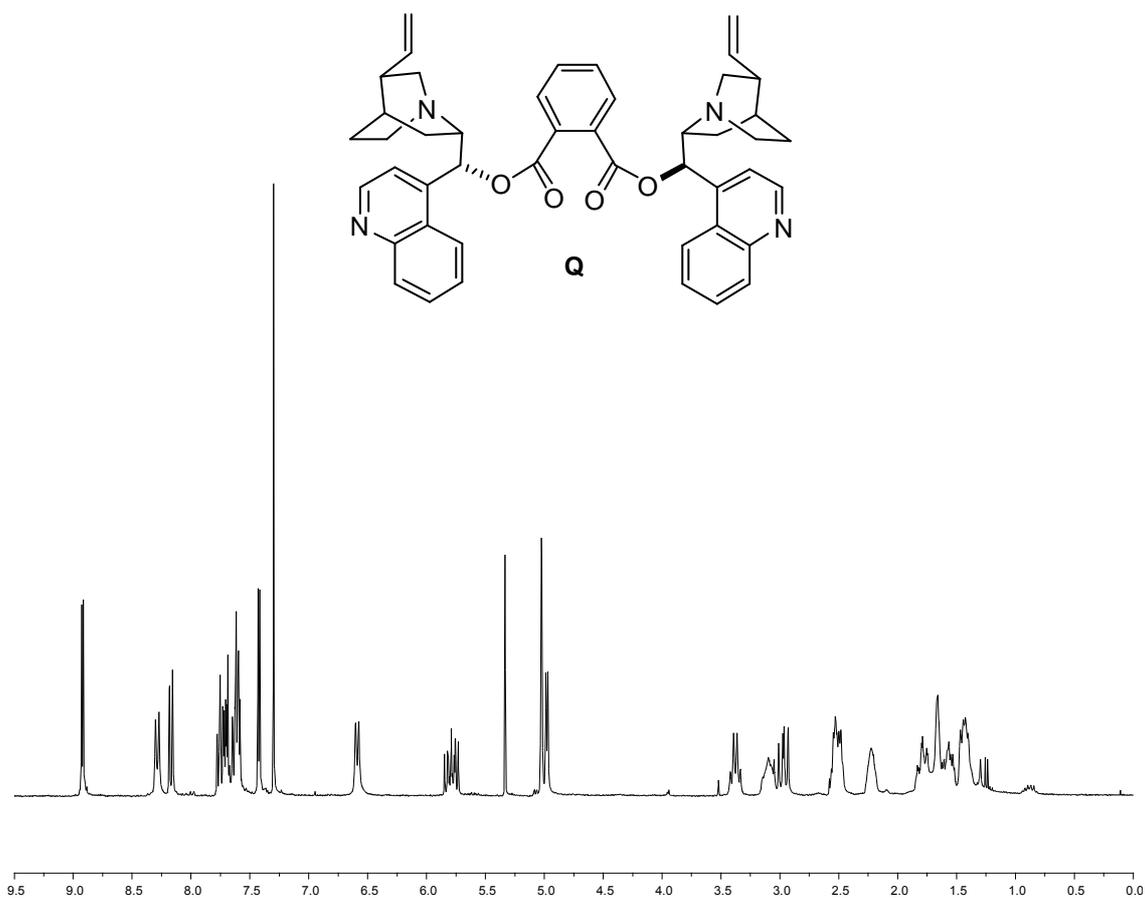
⁸⁹ J. Song, Y. Wang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 6048–6049.

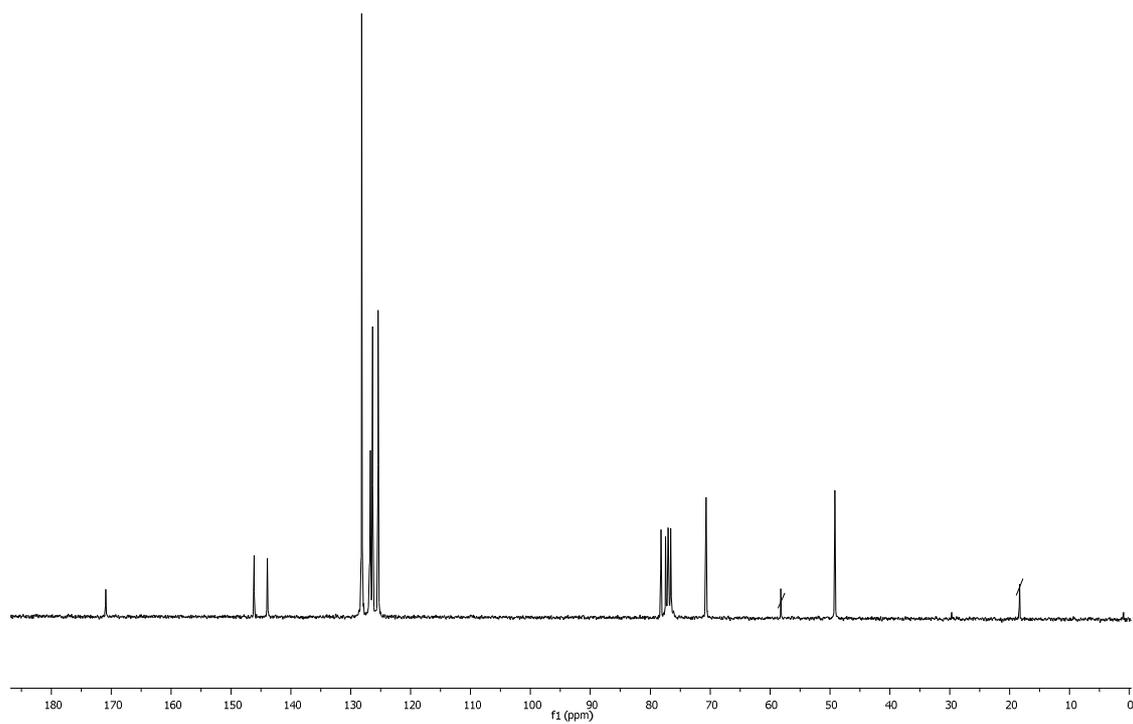
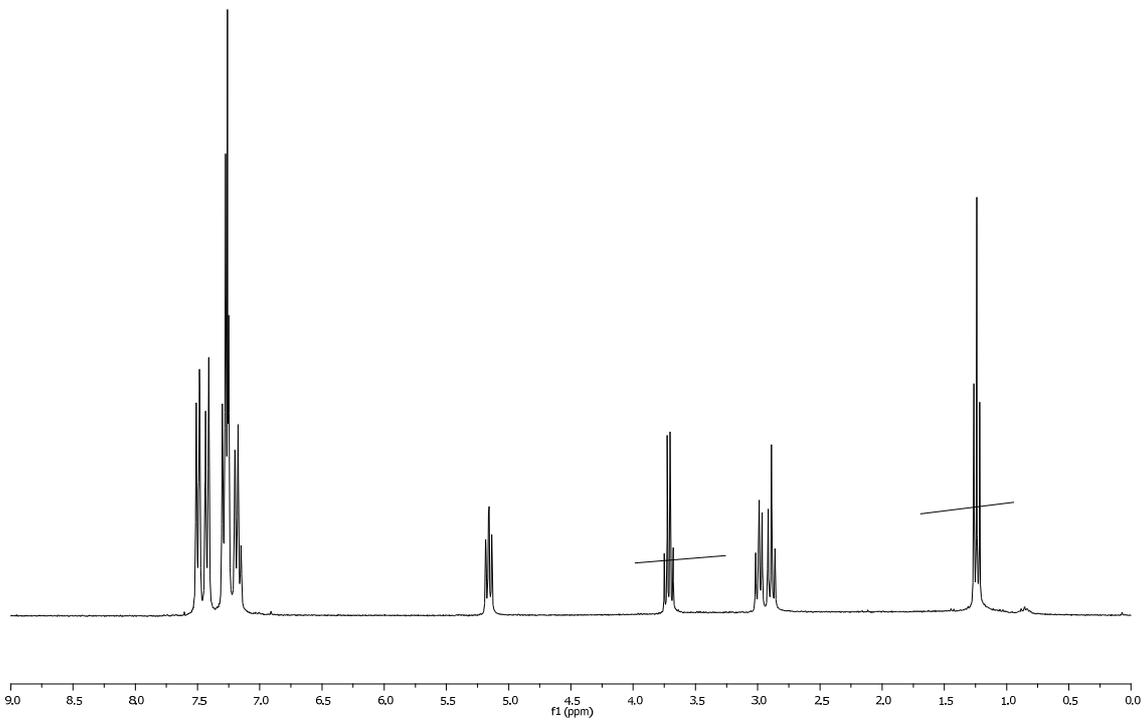
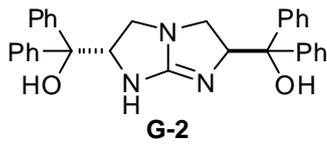
⁹⁰ O. Marianacci, G. Micheletti, L. Bernardi, F. Fini, M. Fochi, D. Pettersen, V. Sgarzani, A. Ricci, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8338–8351.

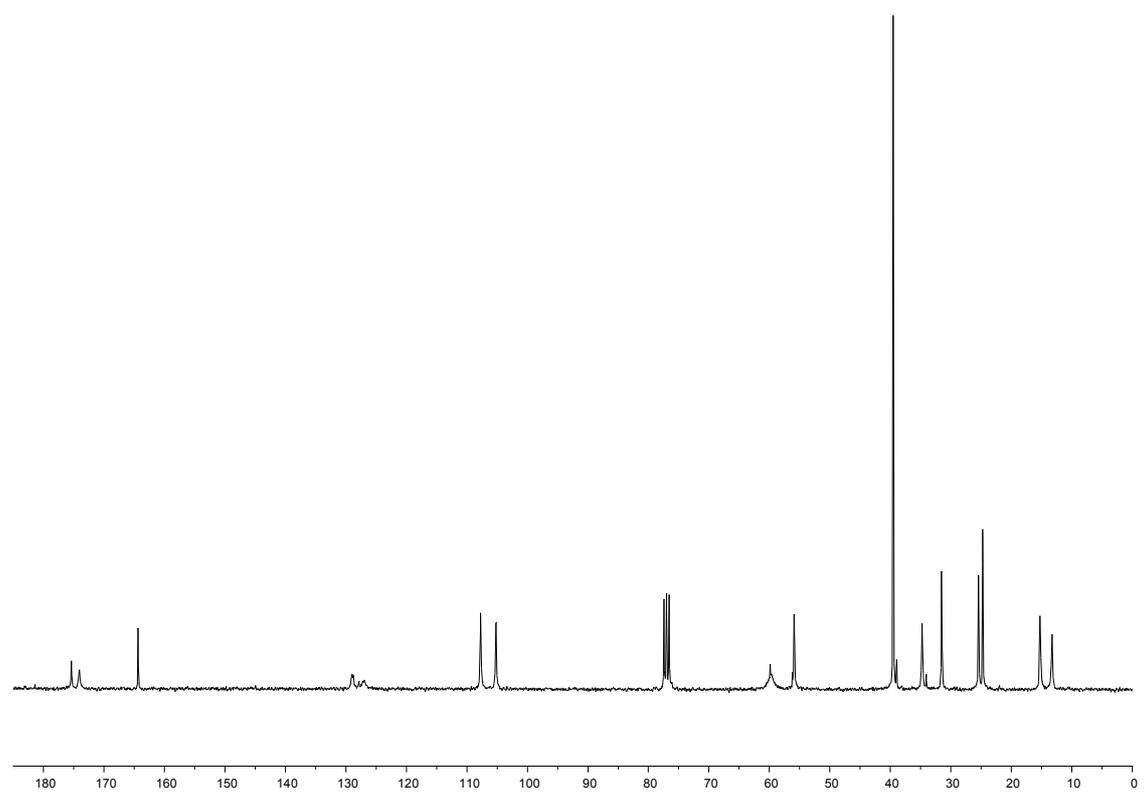
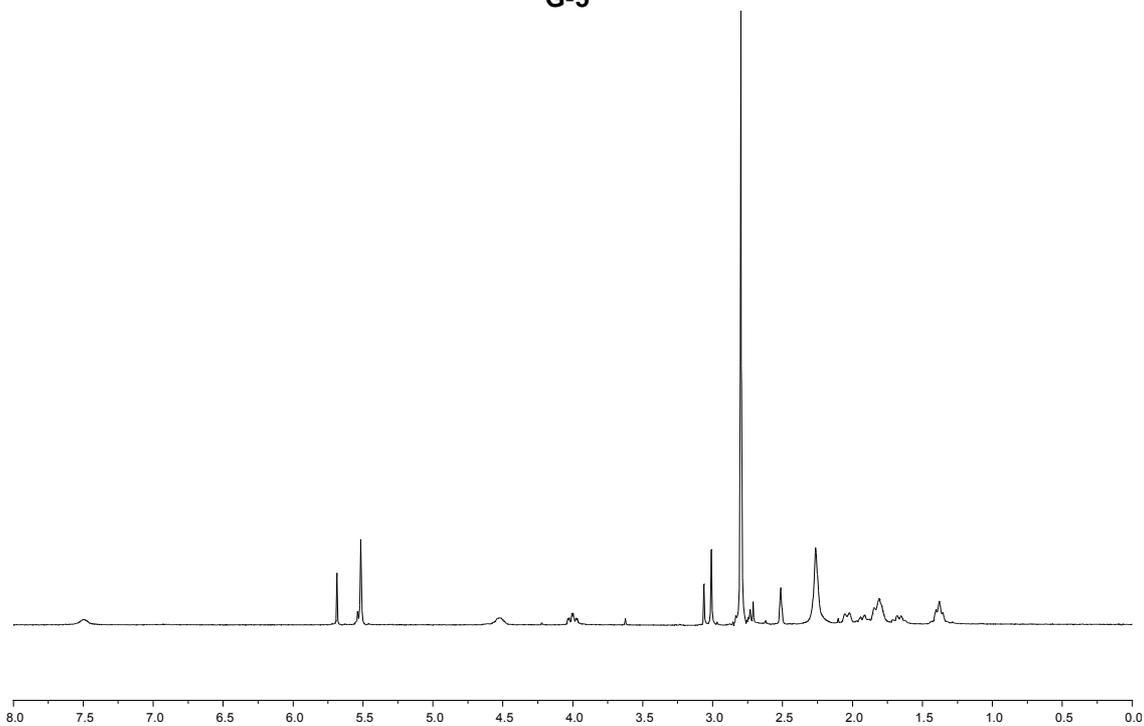
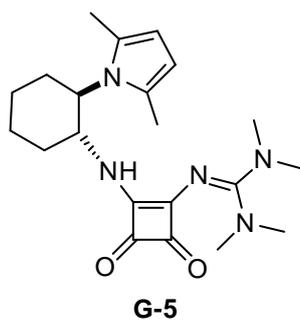
combinado de las fases orgánicas se lavó con una disolución saturada de NaCl (1 x 4 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica de gel de sílice (hexano/Et₂O 90:10). La determinación de los excesos enantioméricos se realizó por análisis de HPLC empleando columnas quirales. Los cromatogramas de los crudos de reacción y los productos puros fueron comparados con los obtenidos para sus correspondientes mezclas racémicas.

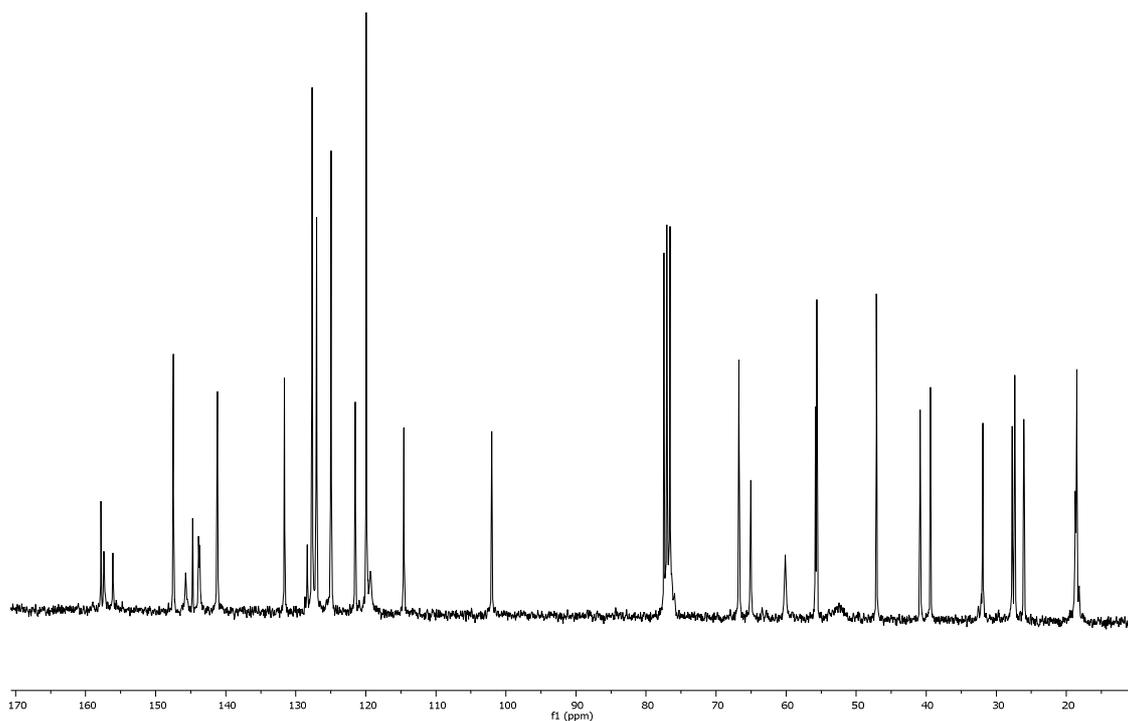
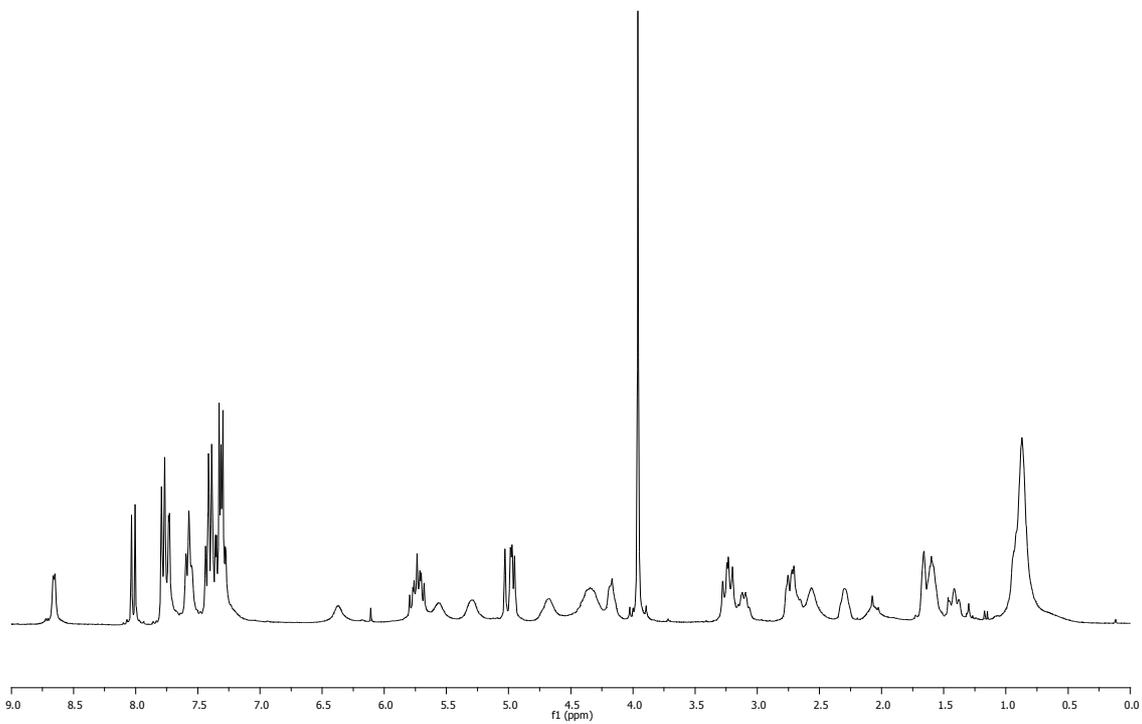
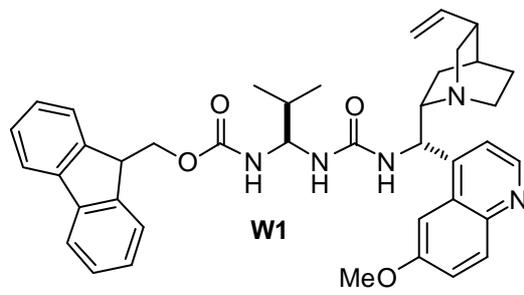
La configuración absoluta del aducto **20b** se dedujo por comparación con el valor de rotación óptica y el HPLC publicados en "P. B. González, R. Lopez, C. Palomo, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 3920-2933". Para el resto de sustratos se asumió un mecanismo de reacción uniforme.

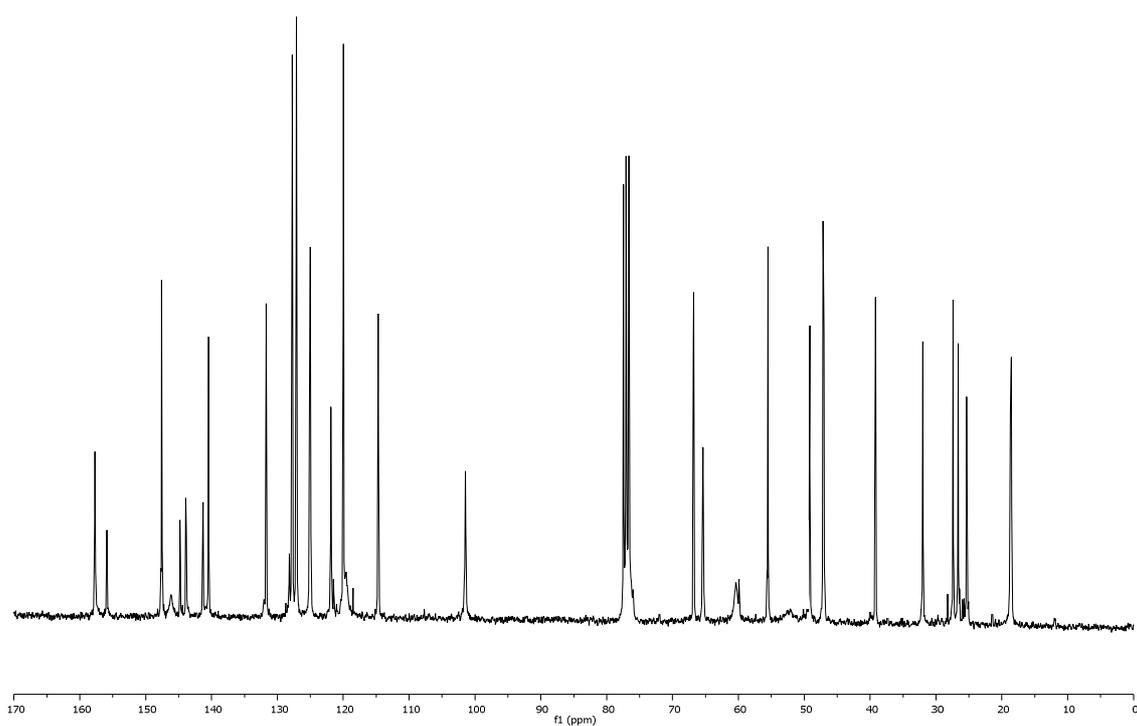
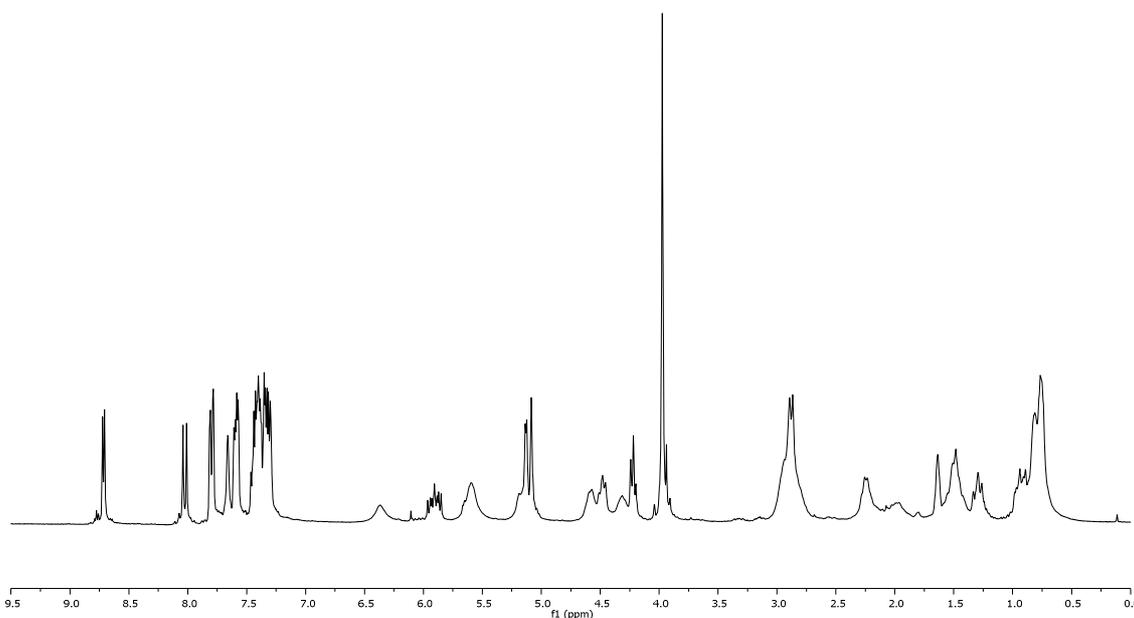
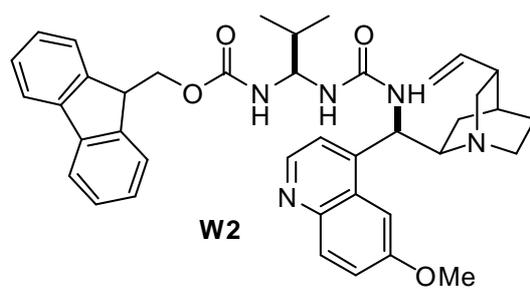
3.3.8. Selección de espectros de RMN

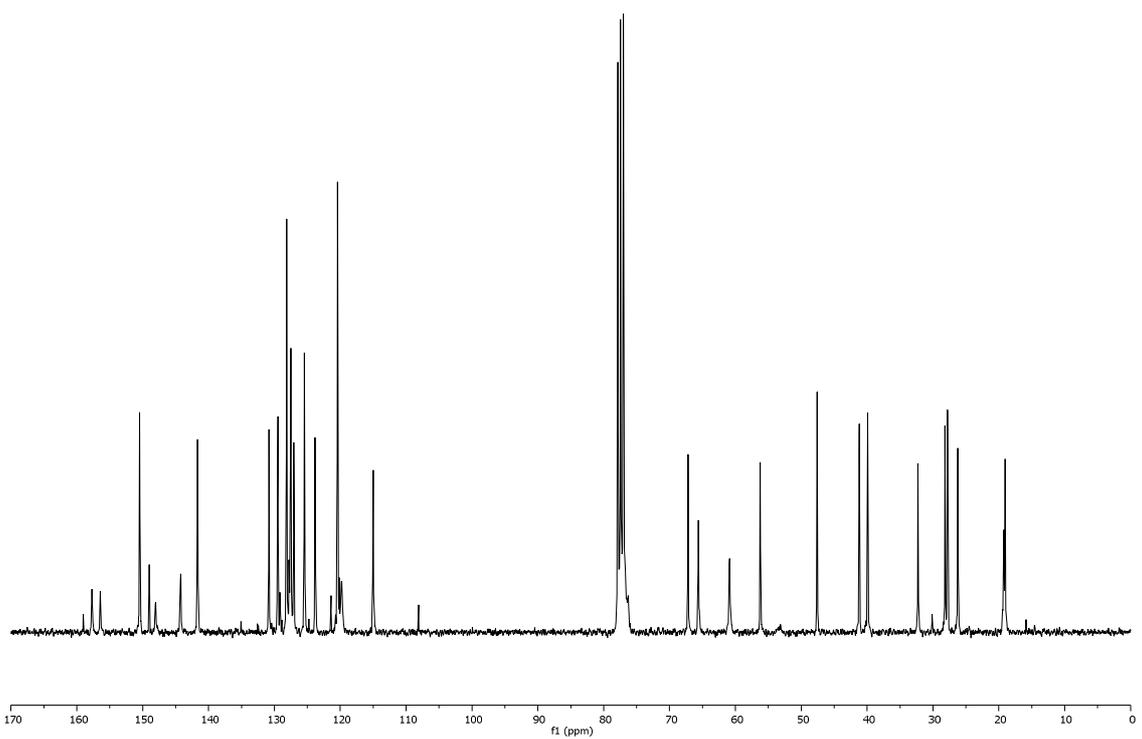
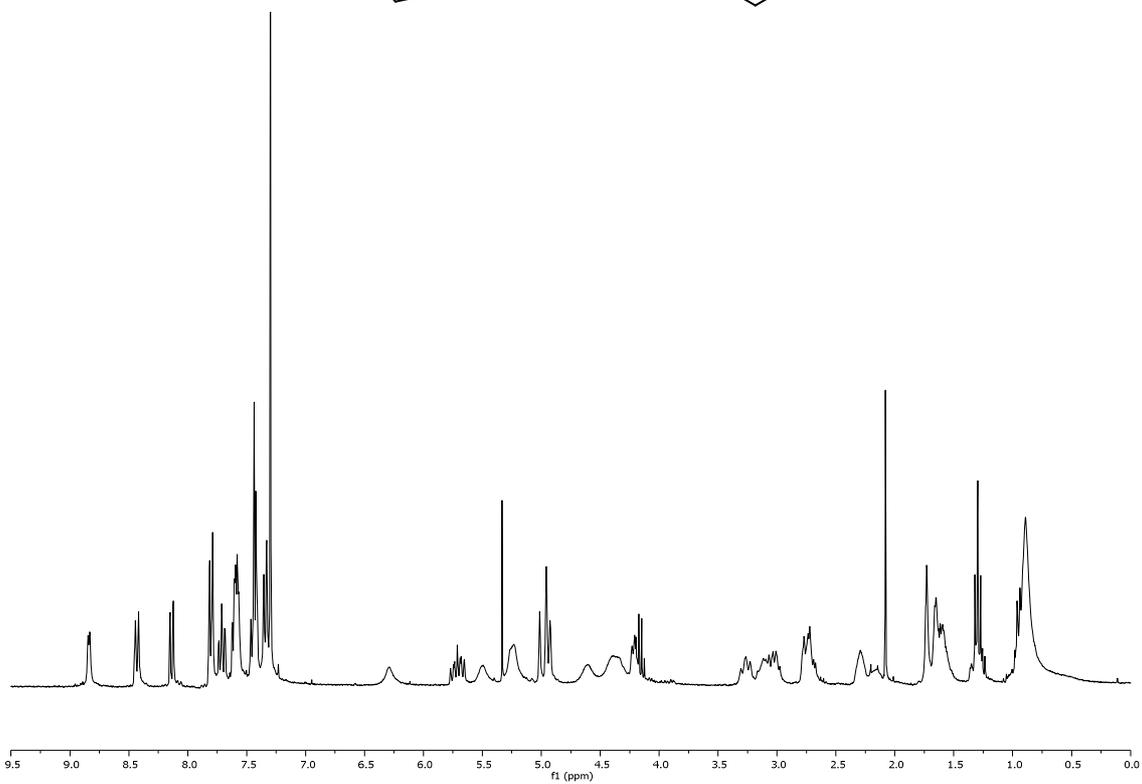
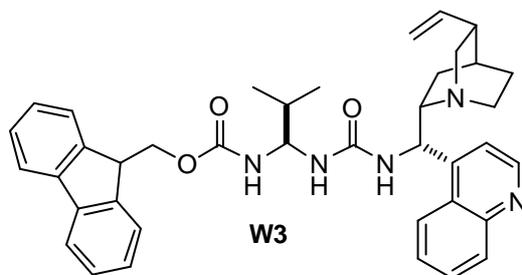


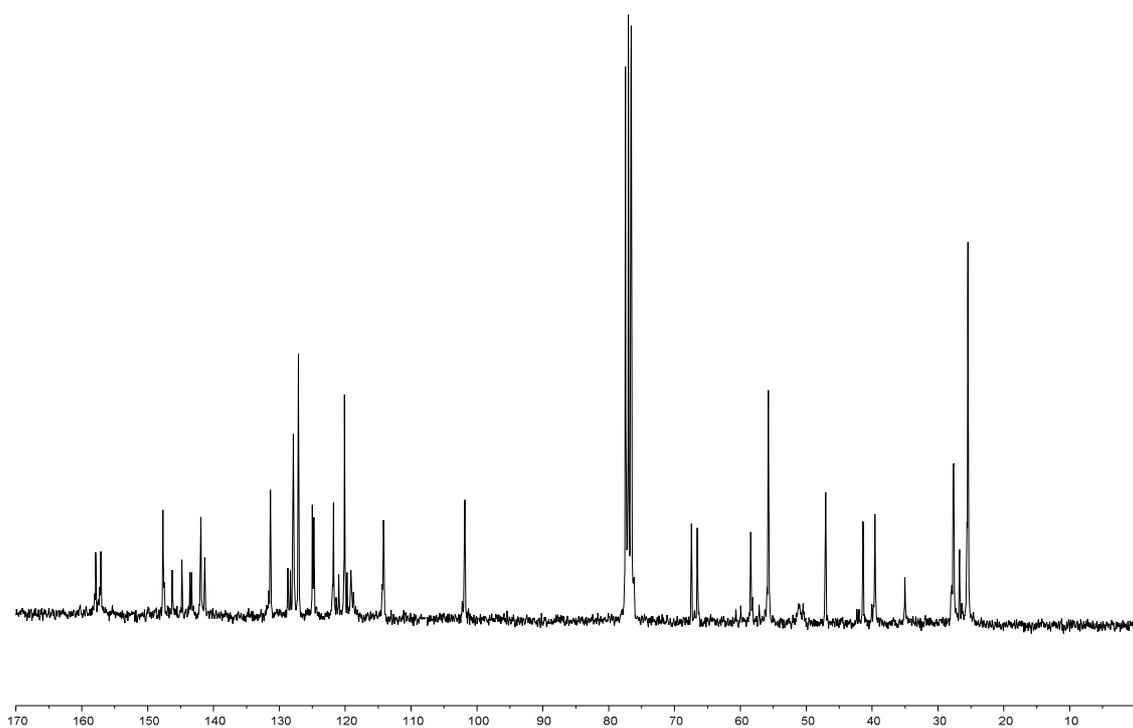
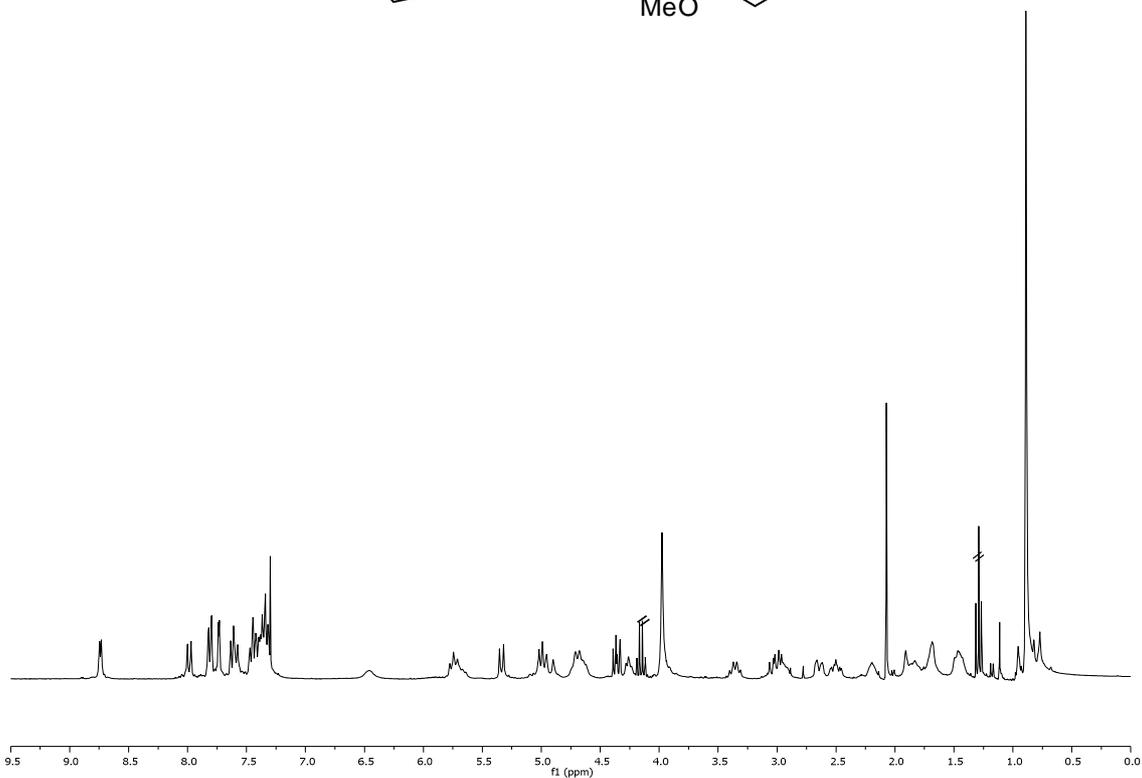
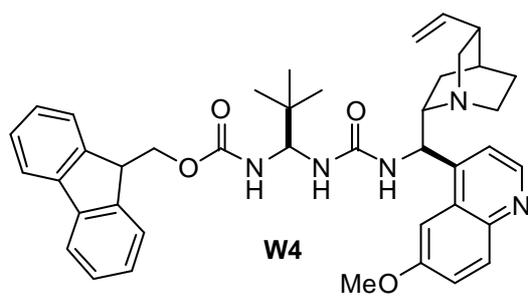


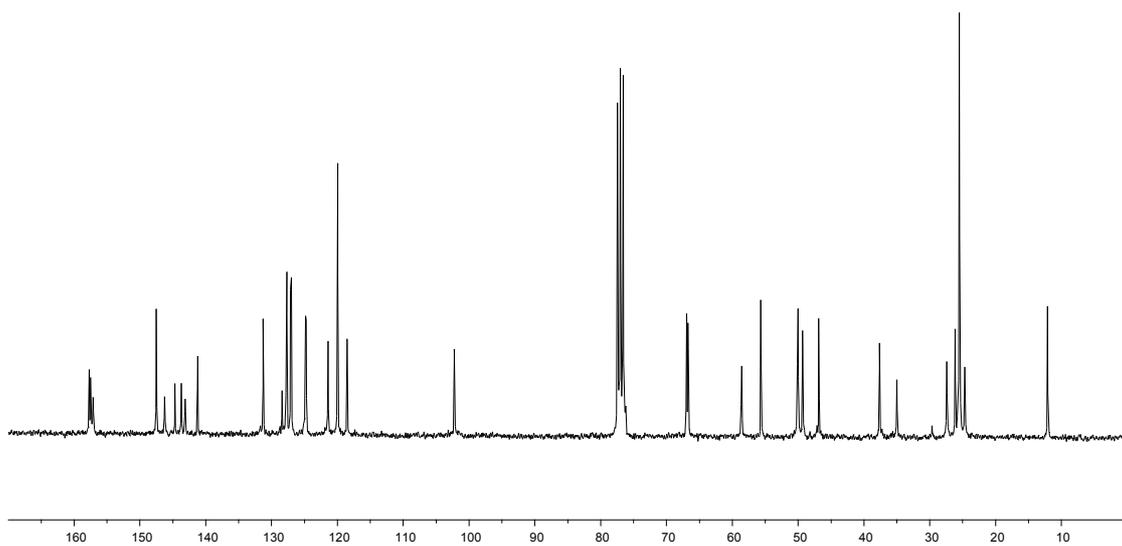
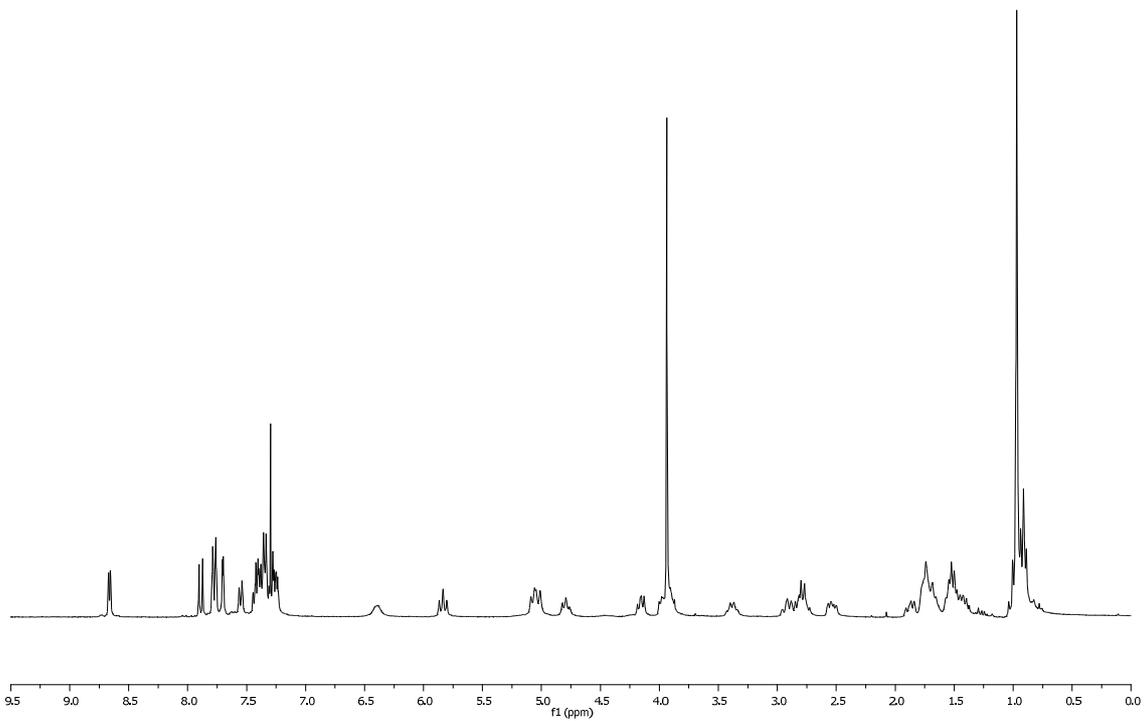
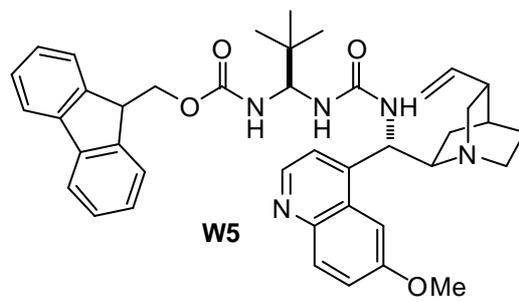


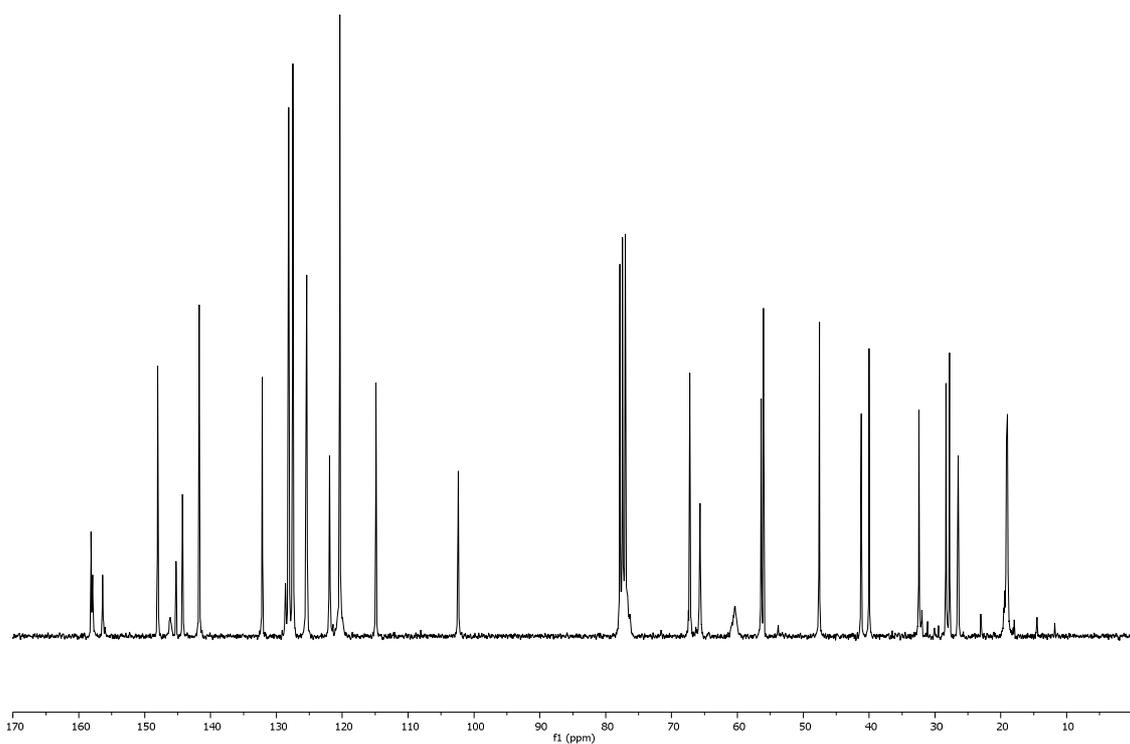
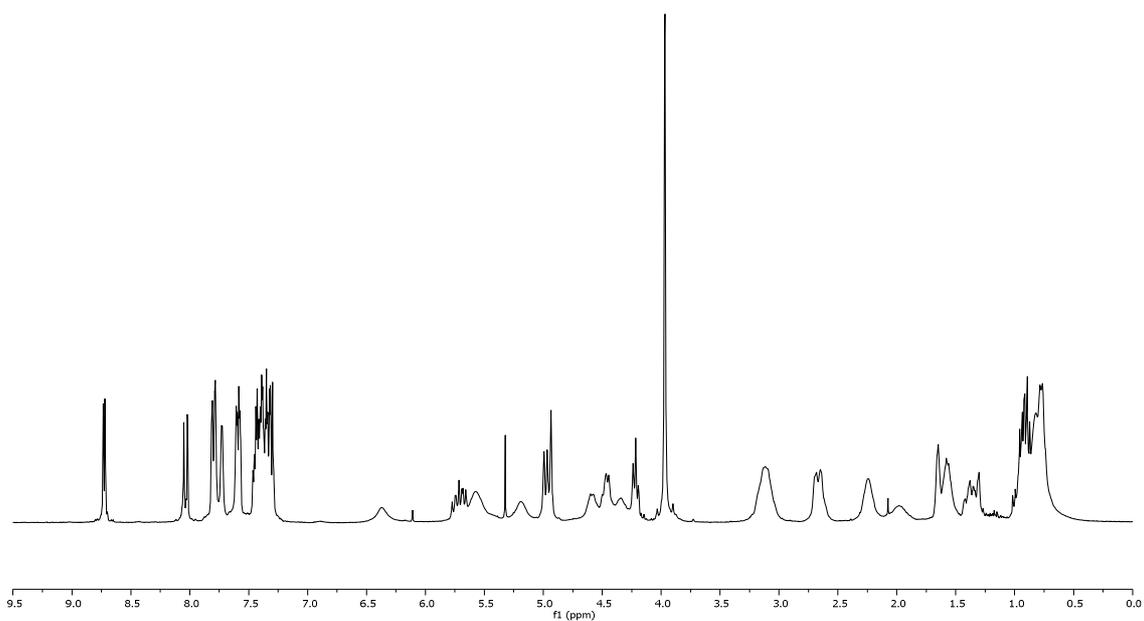
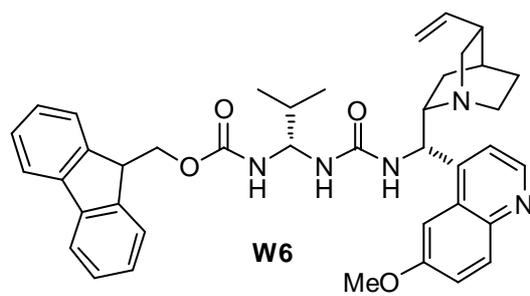


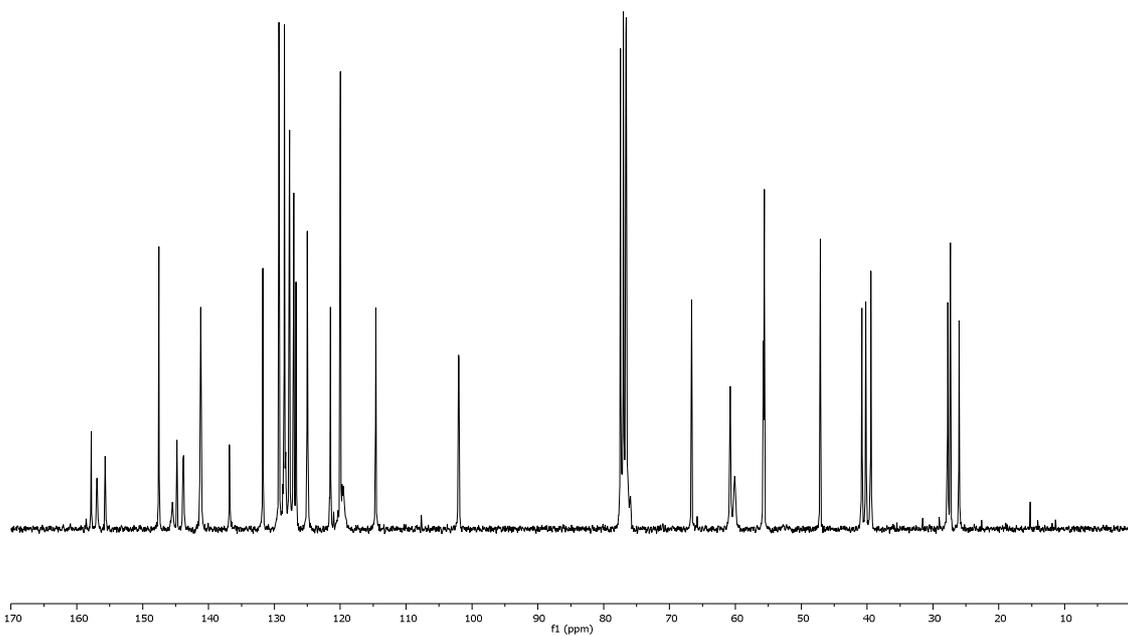
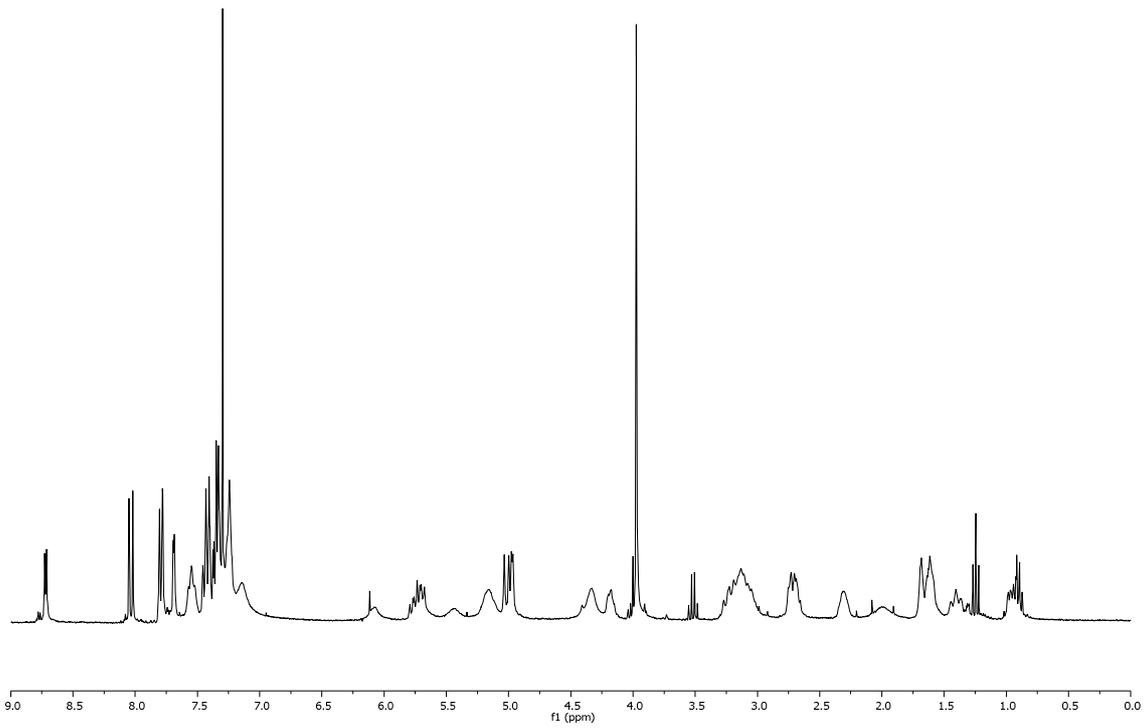
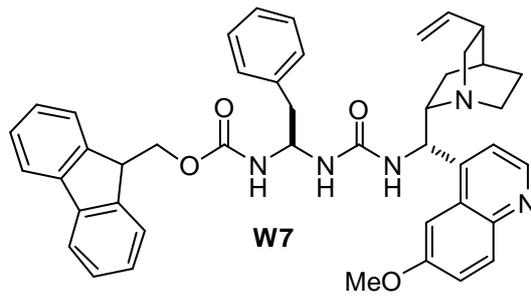


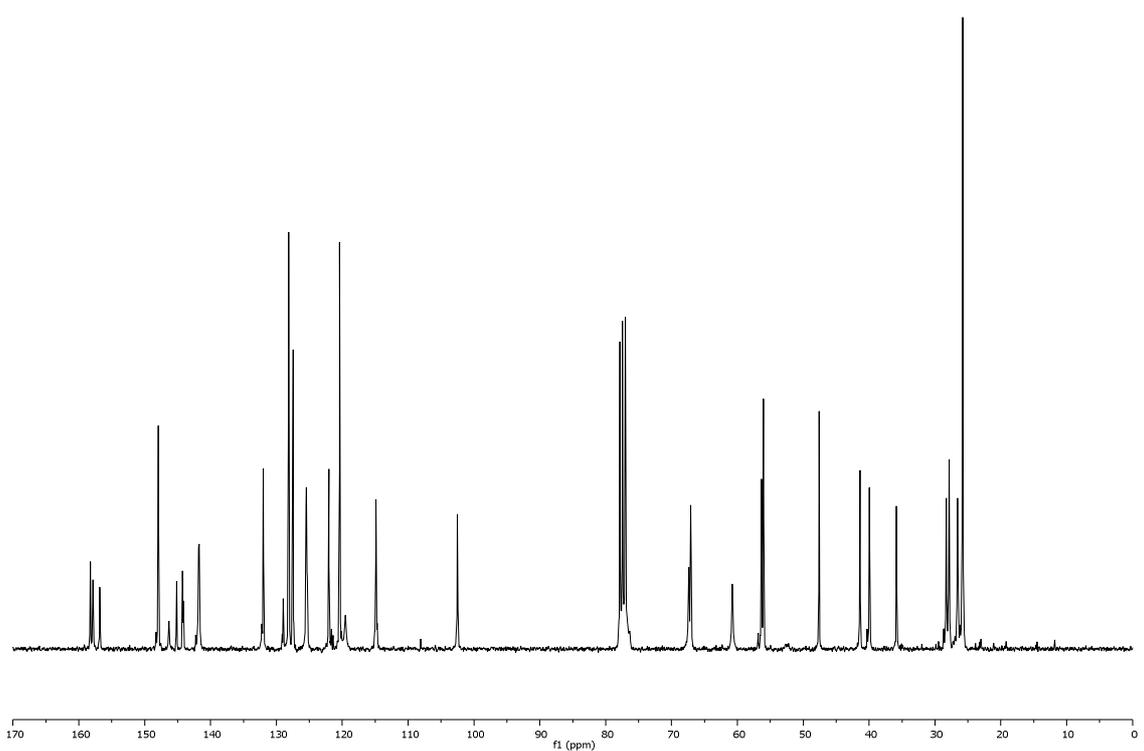
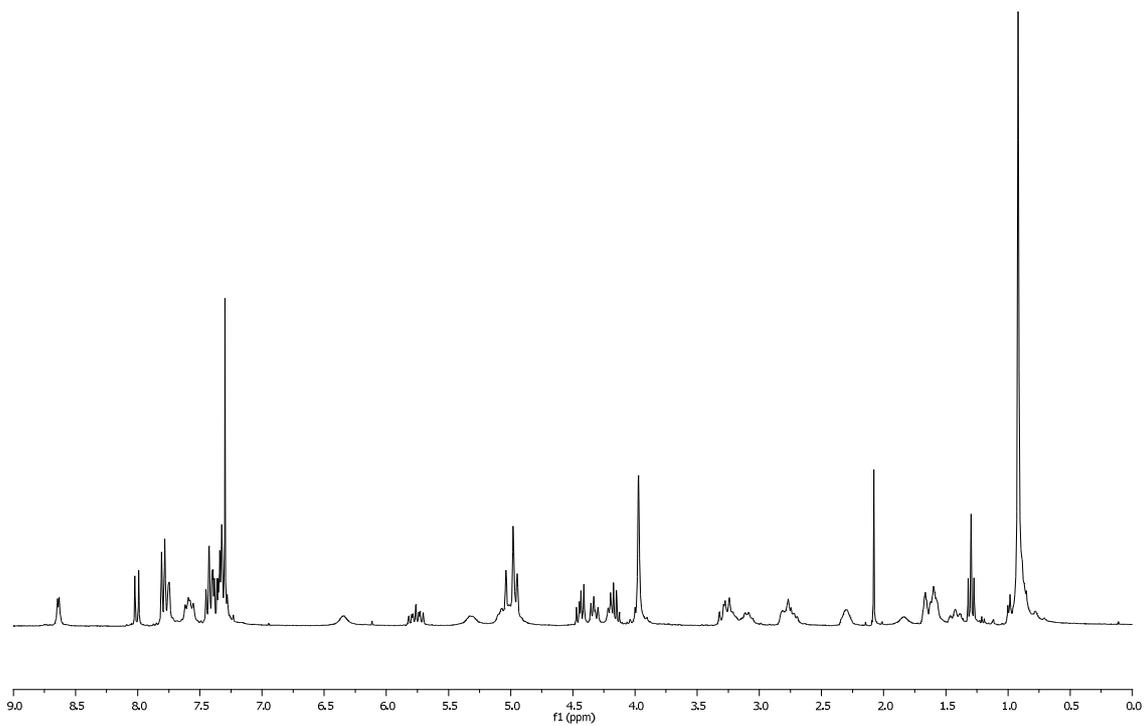
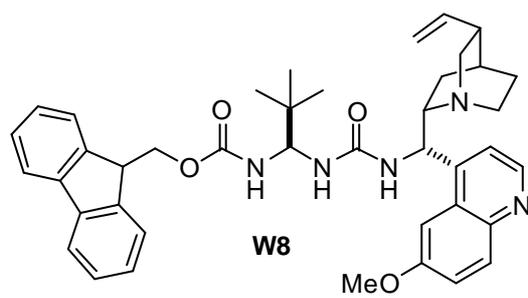




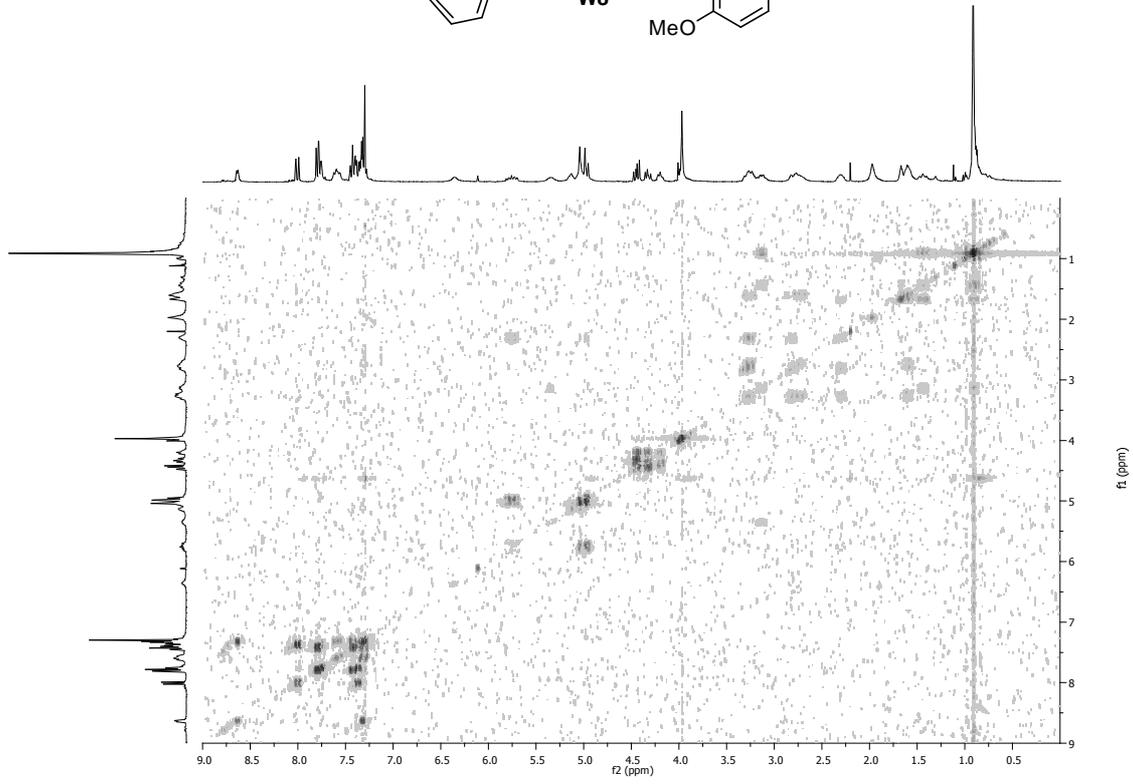
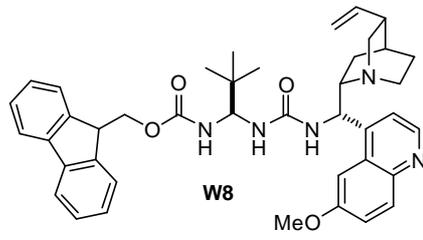




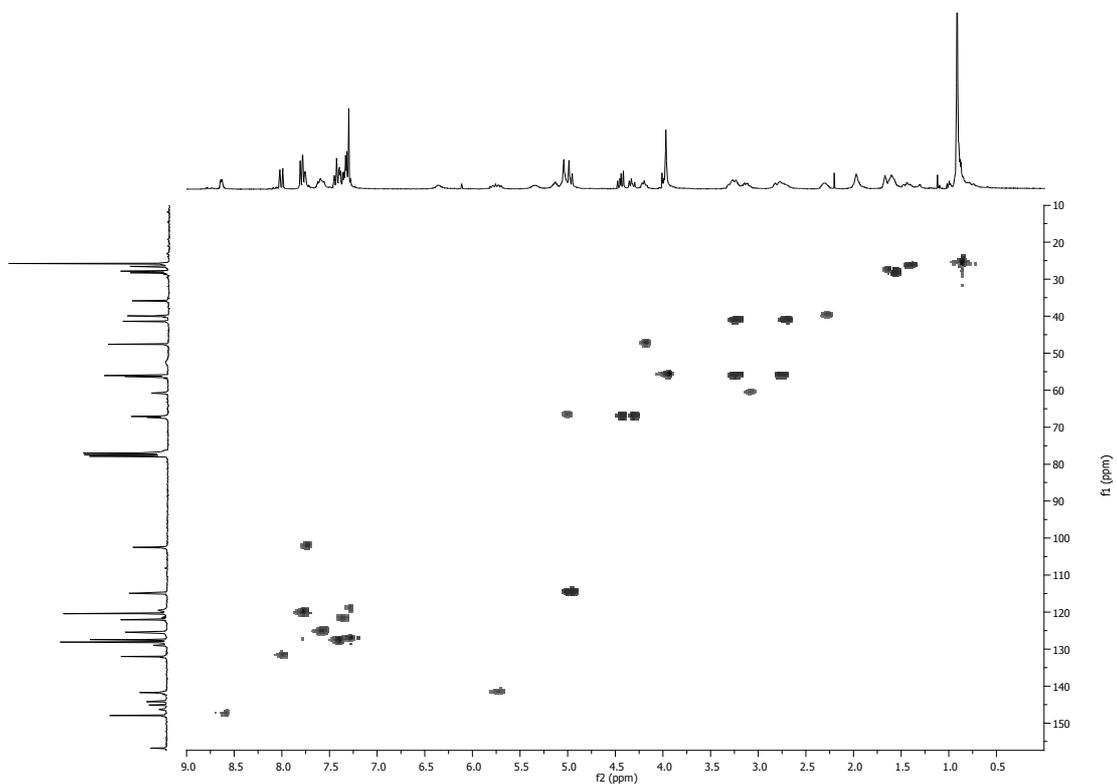


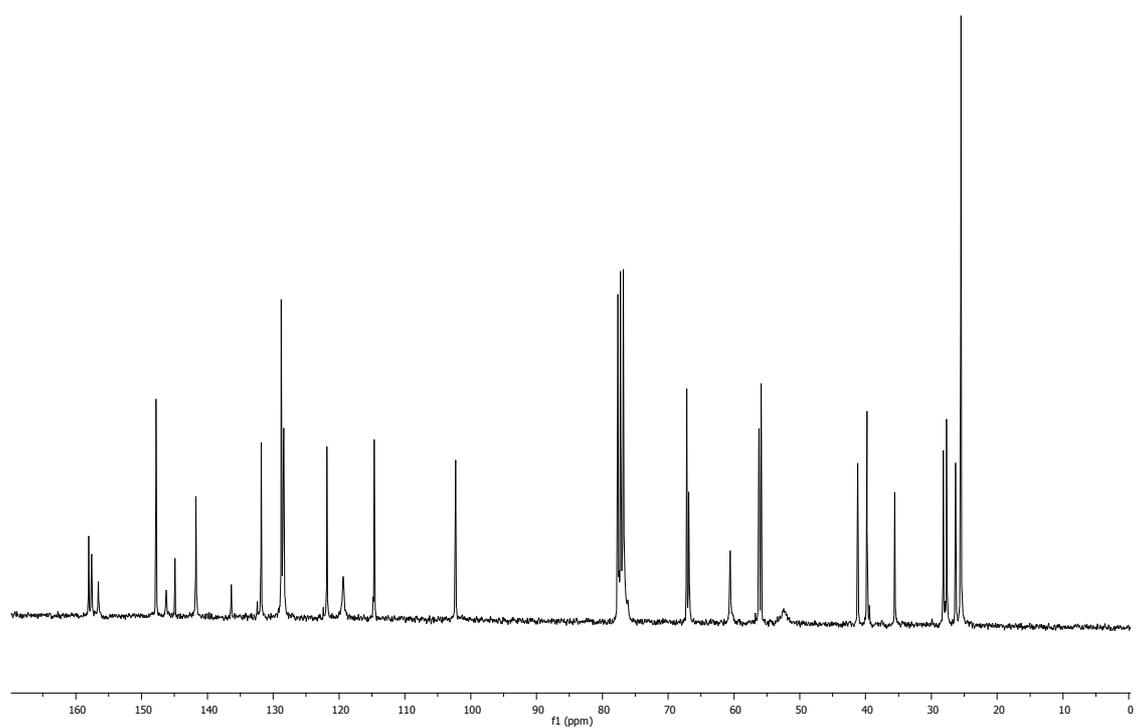
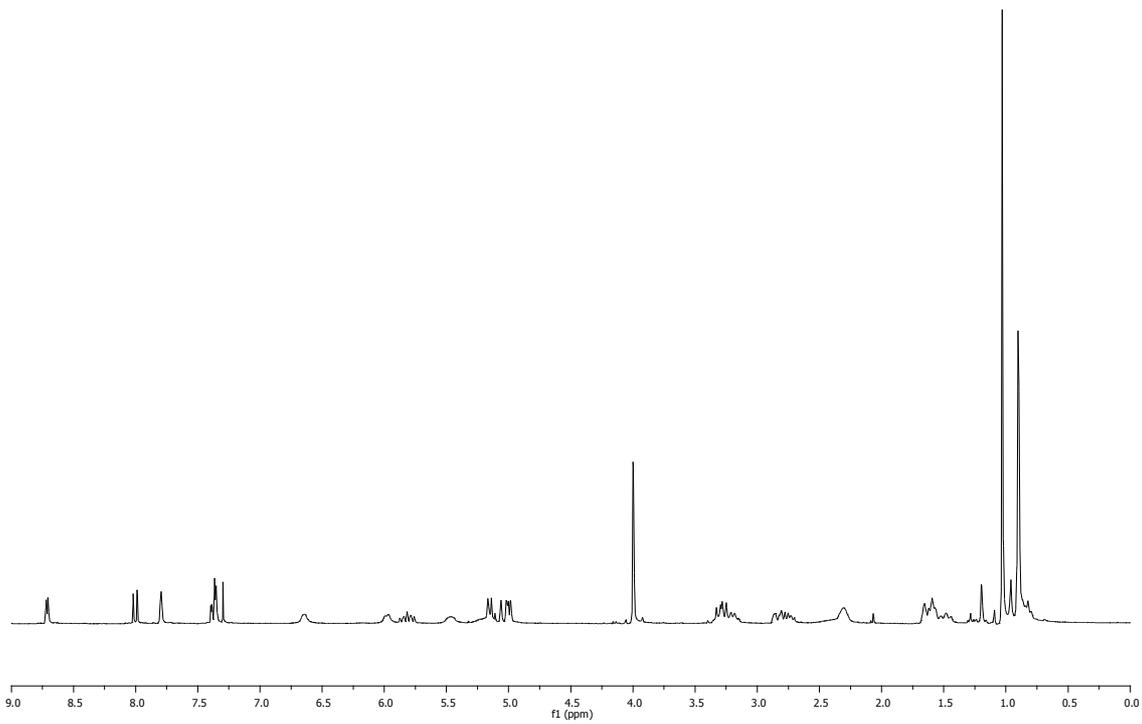
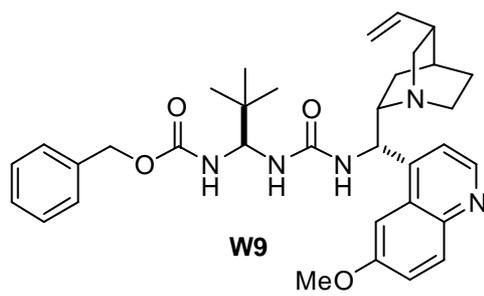


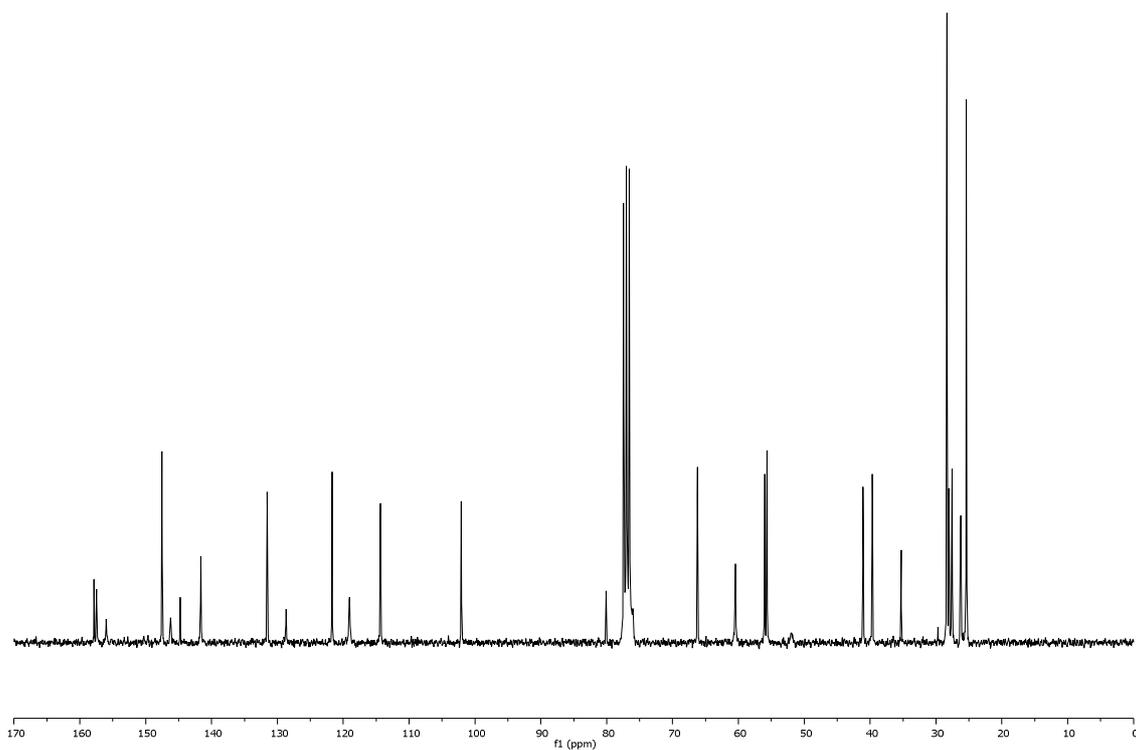
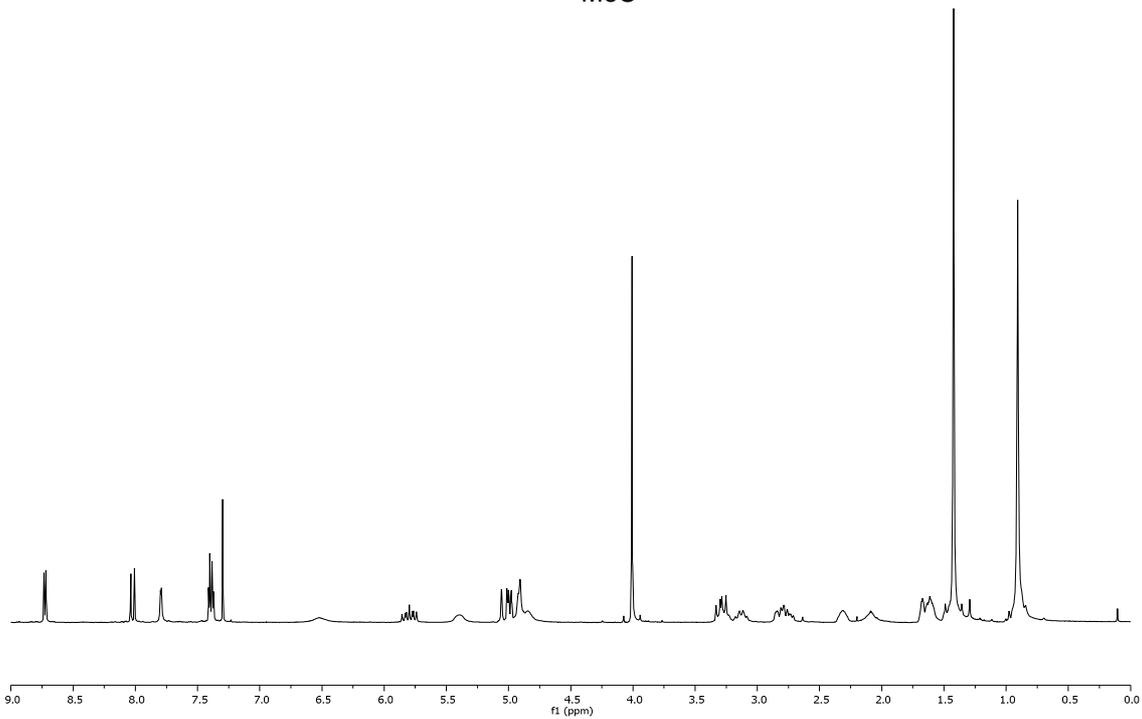
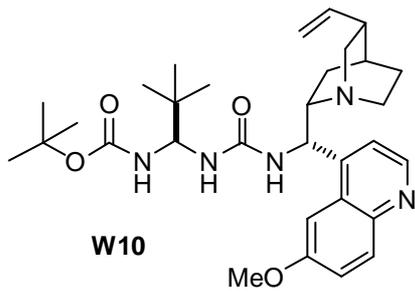
Experimento COSY

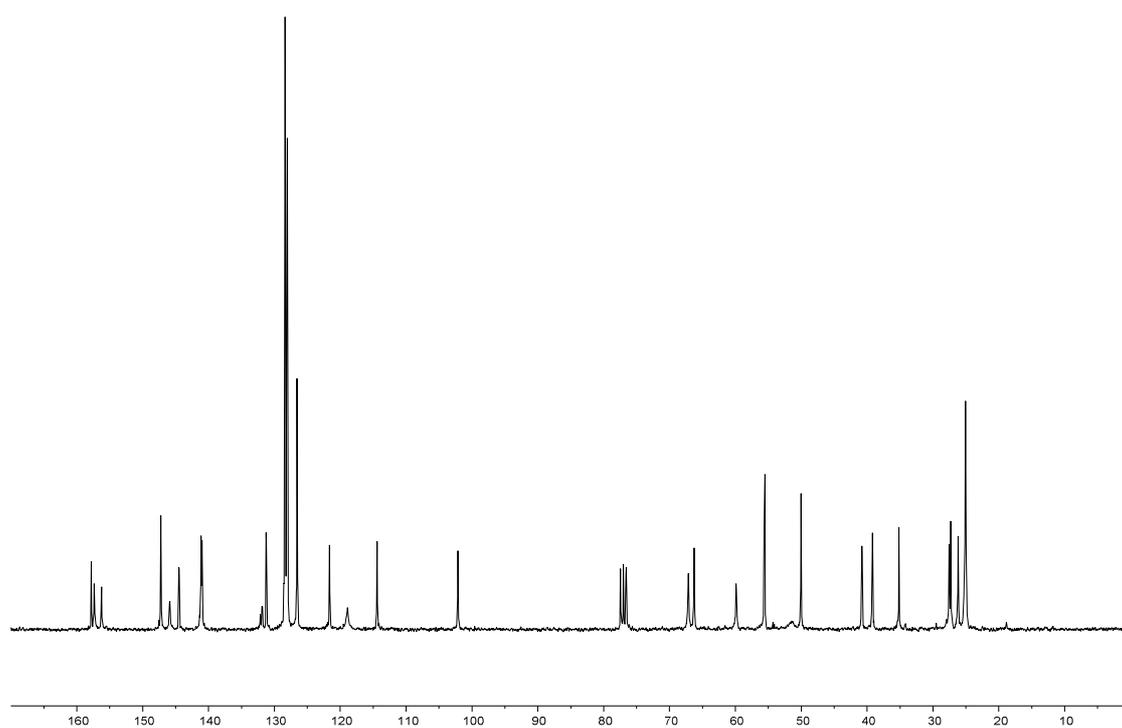
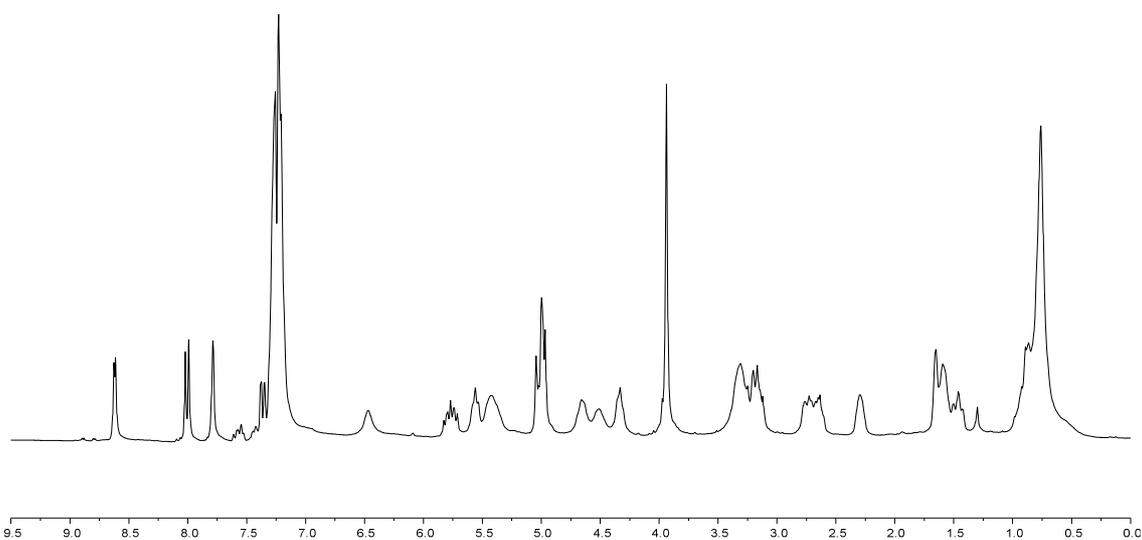
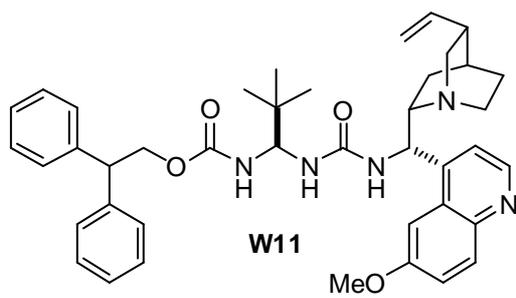


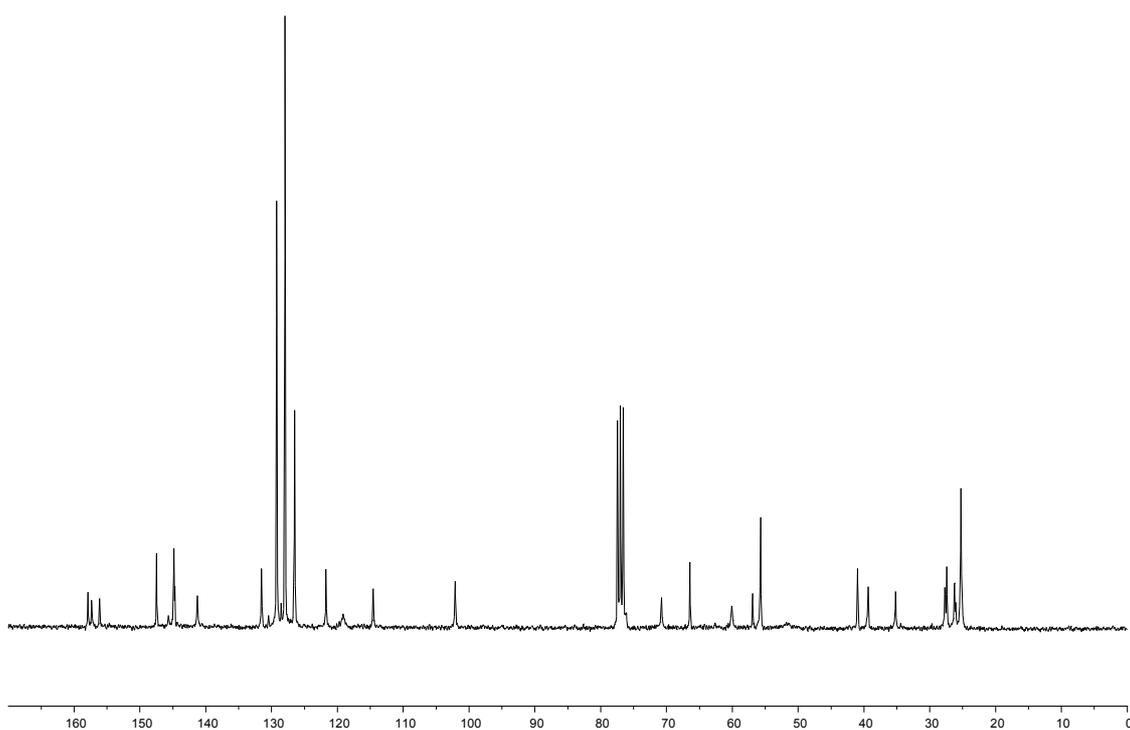
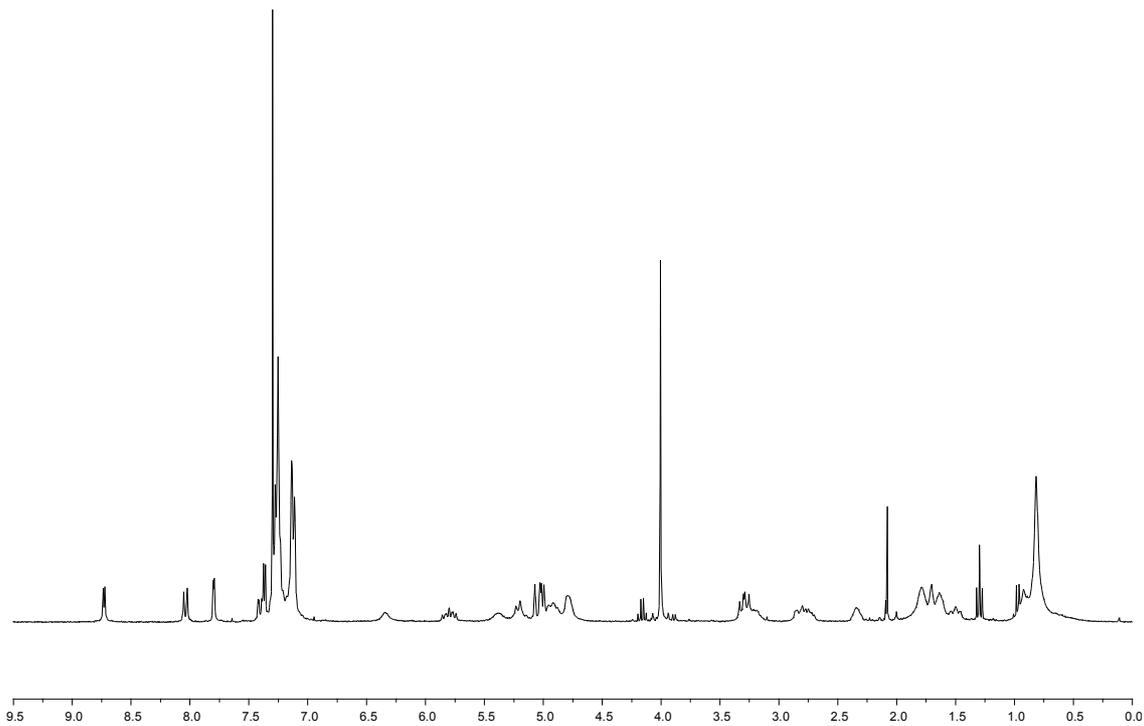
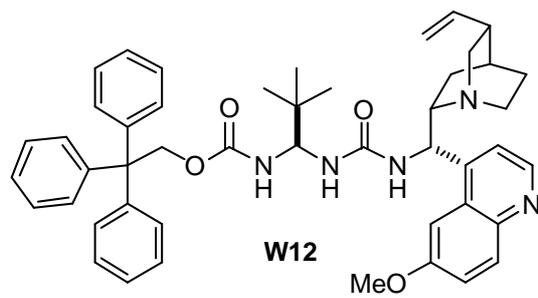
Experimento HSQC

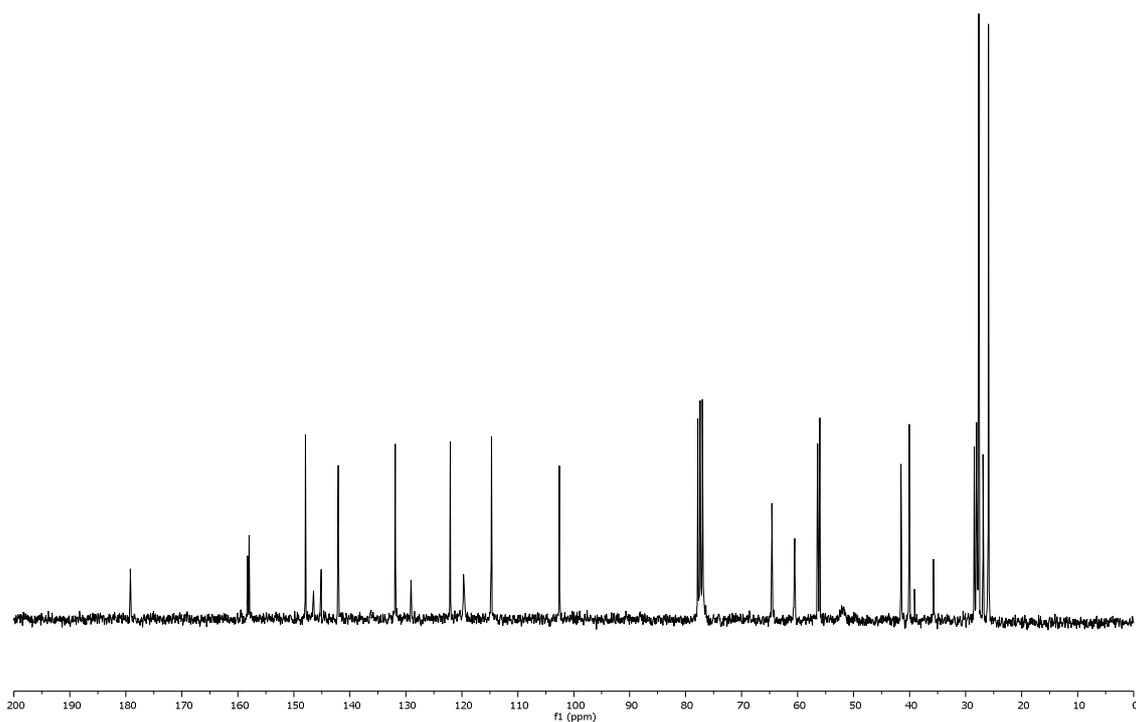
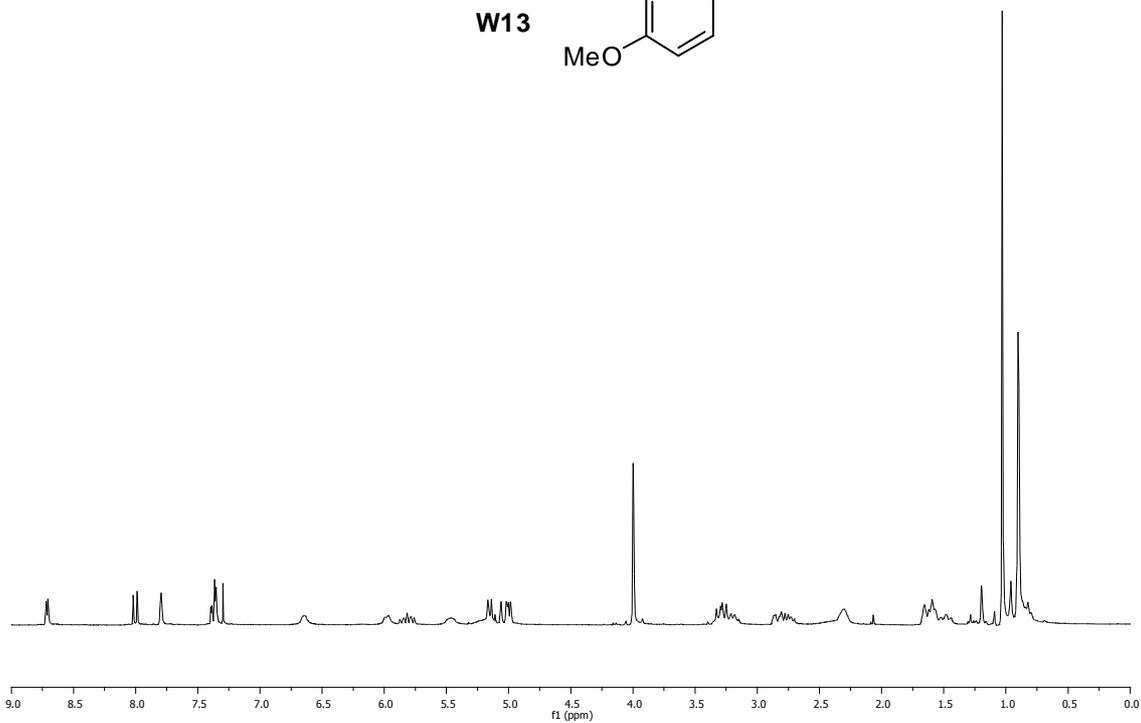
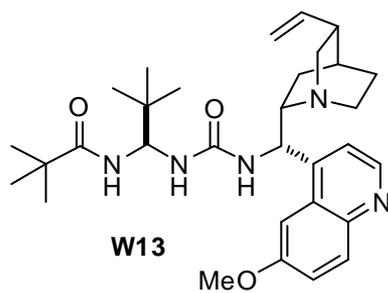


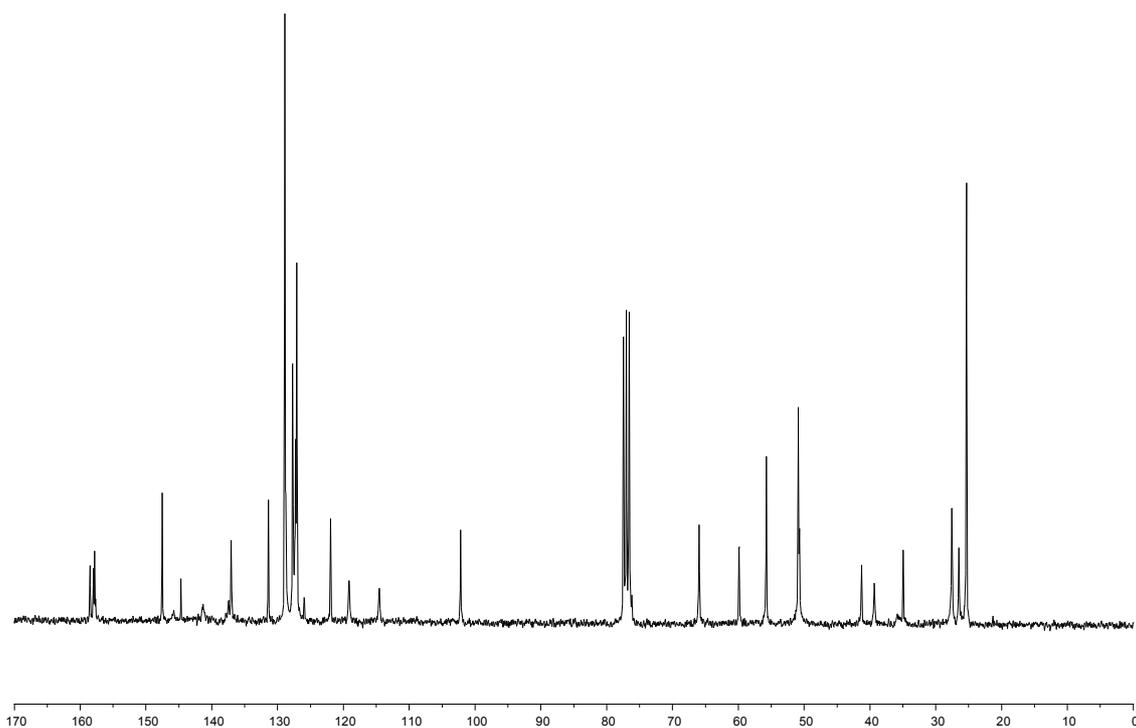
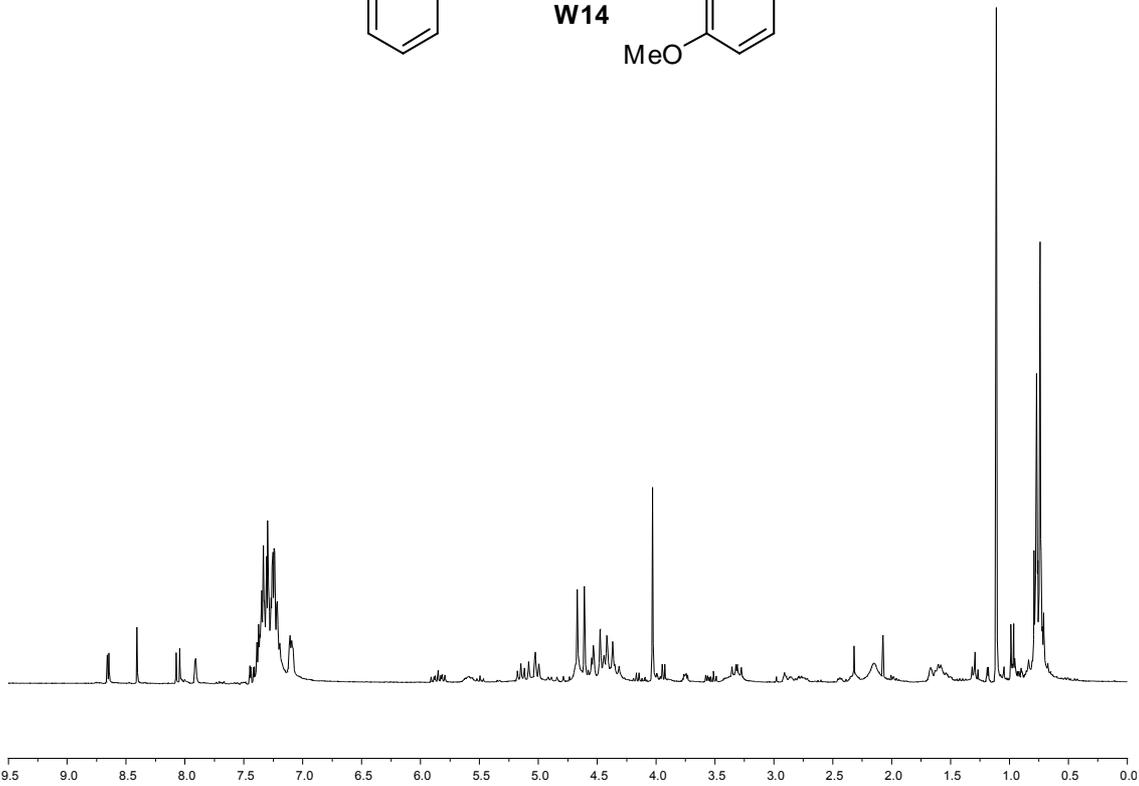
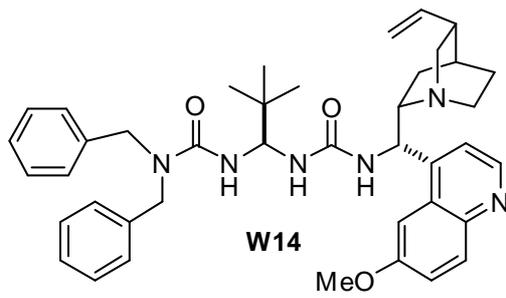


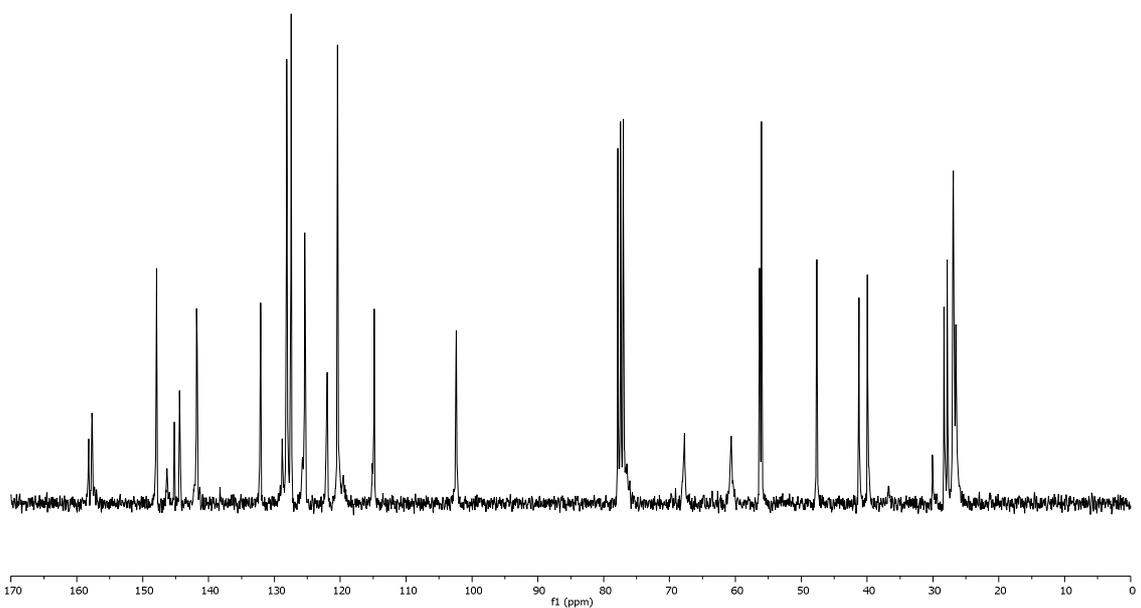
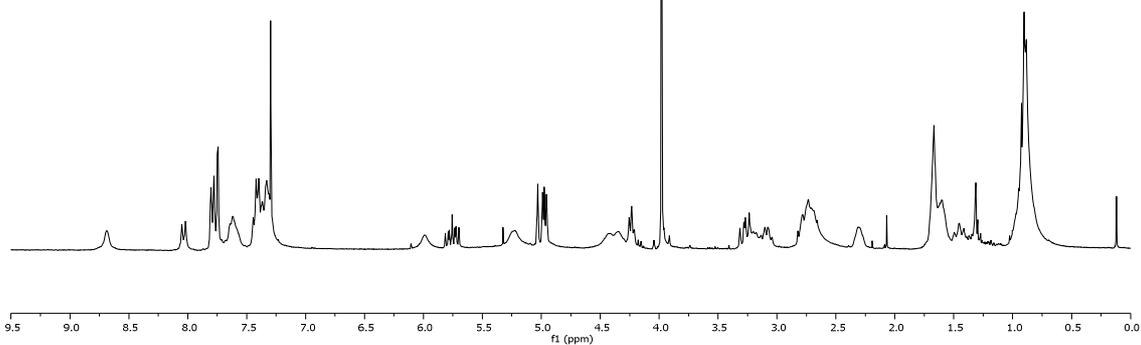
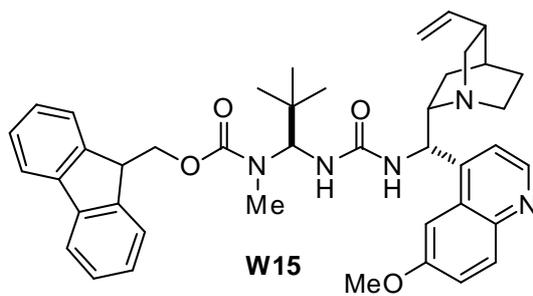


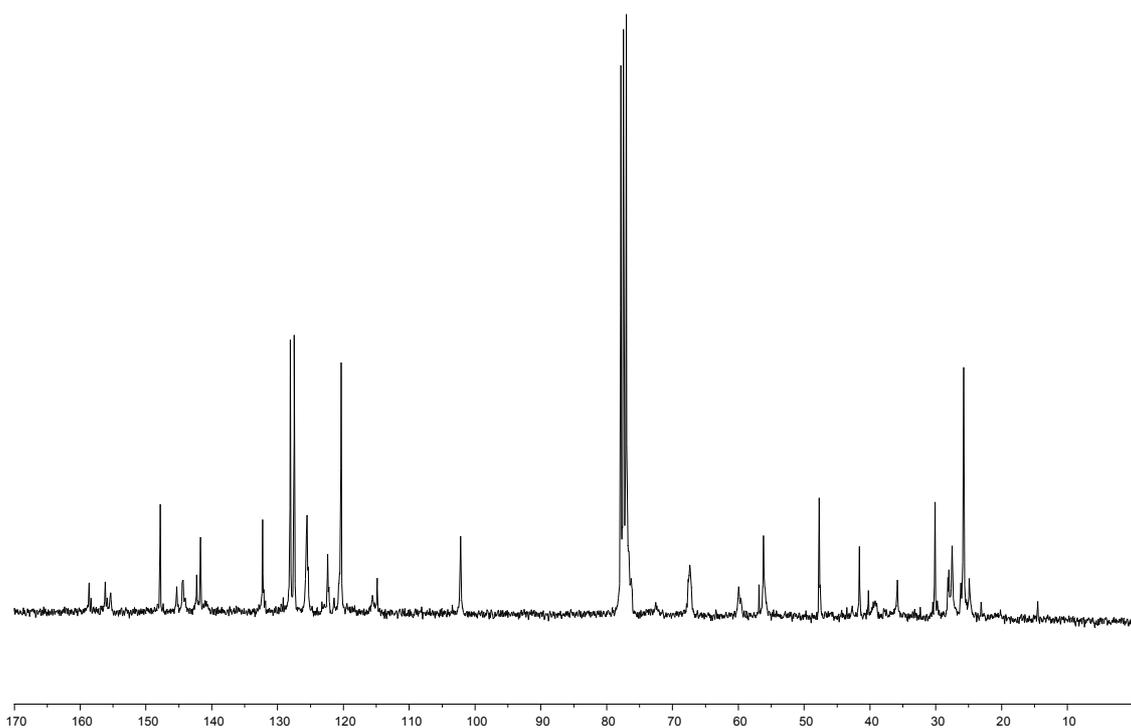
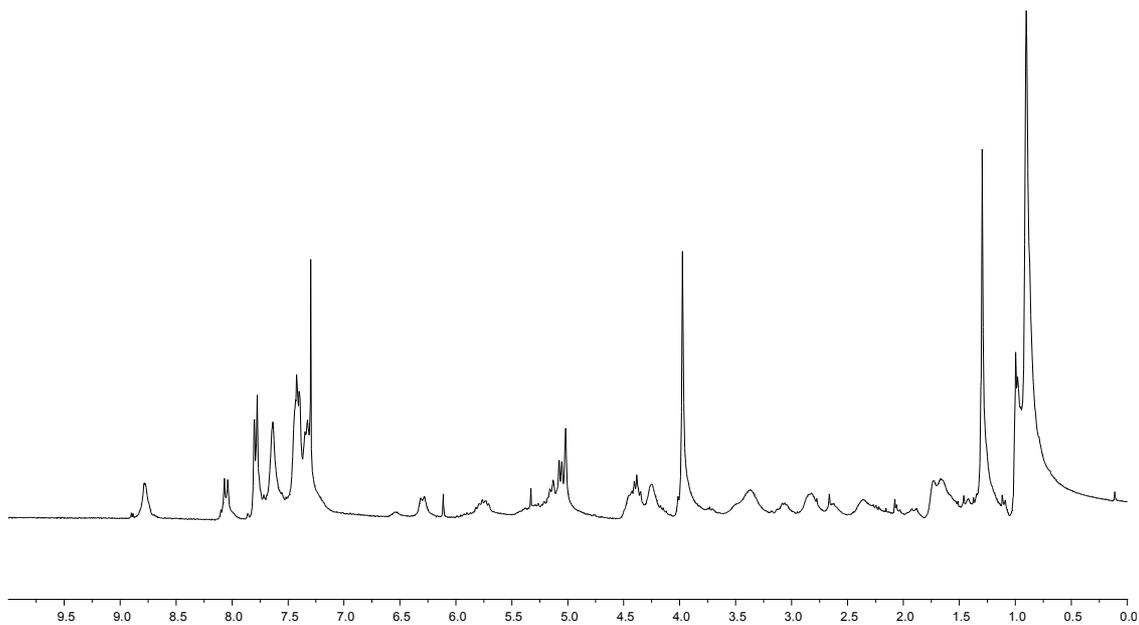
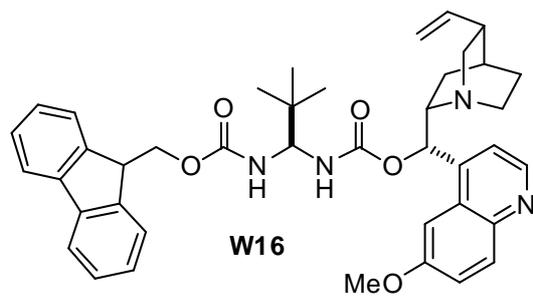


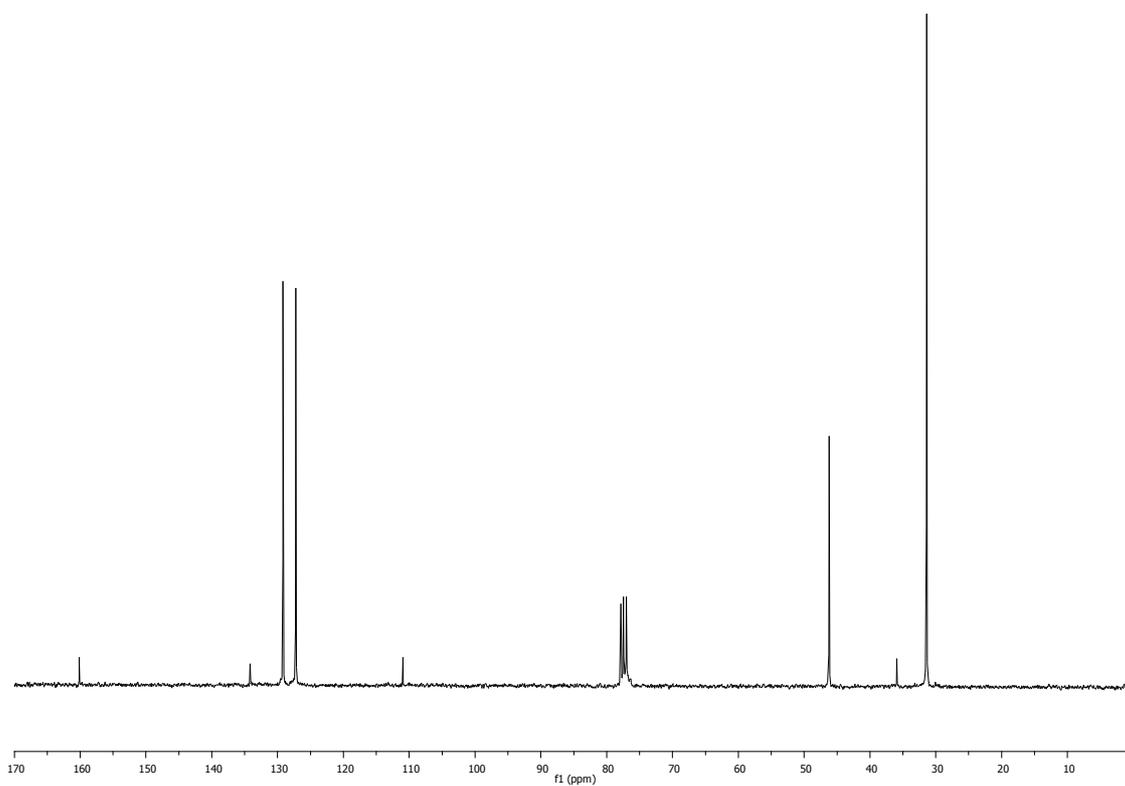
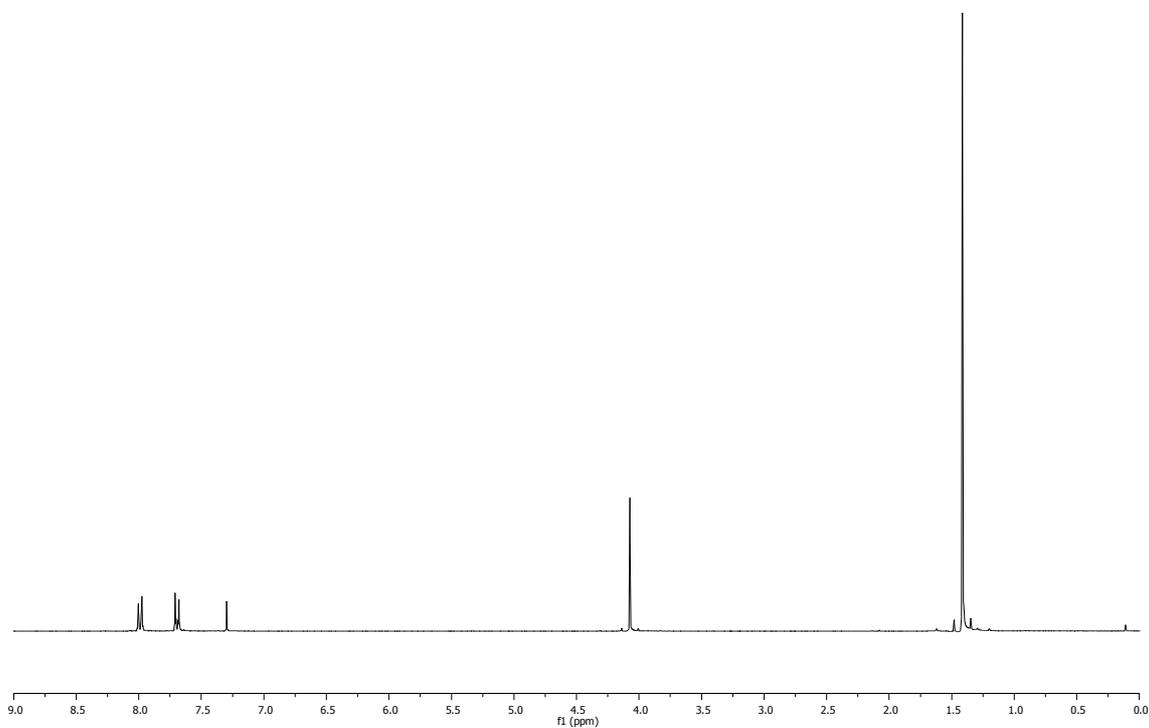
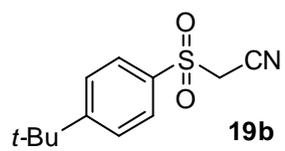


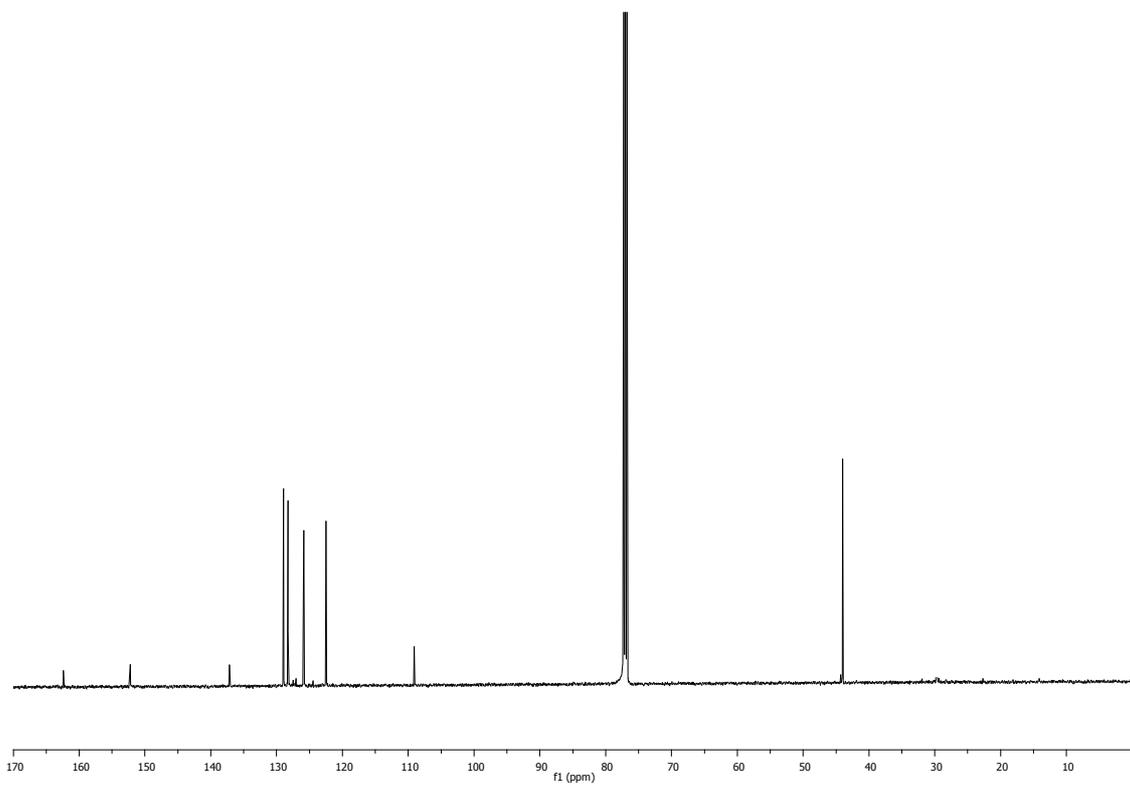
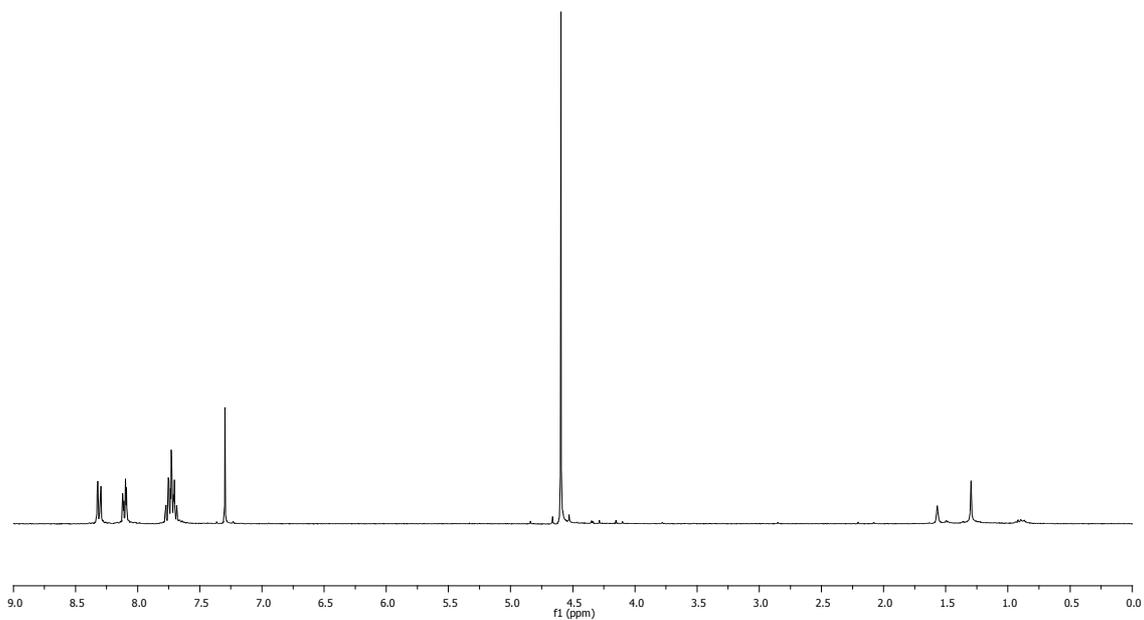
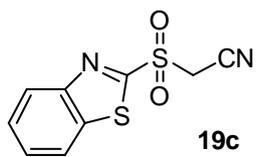


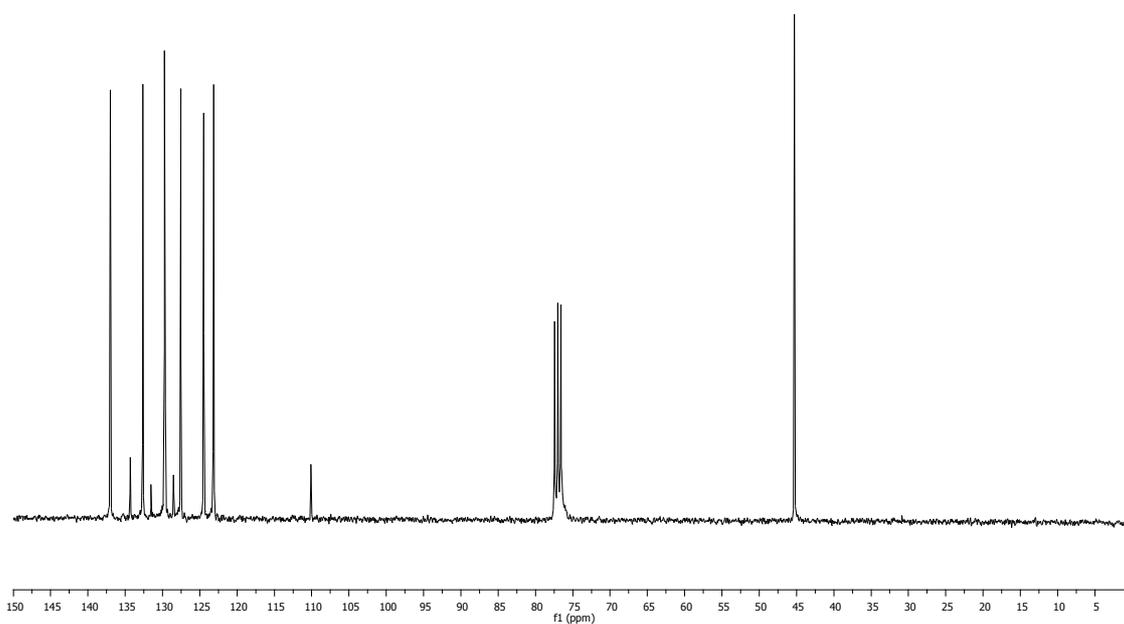
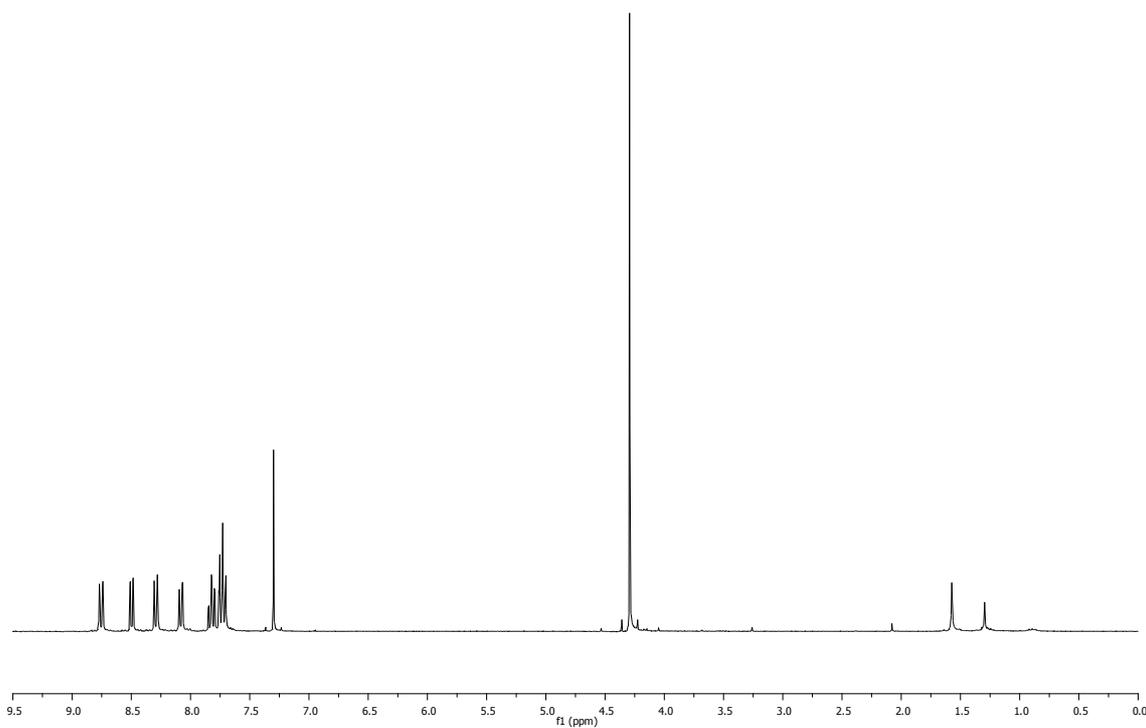
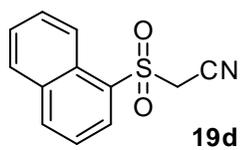


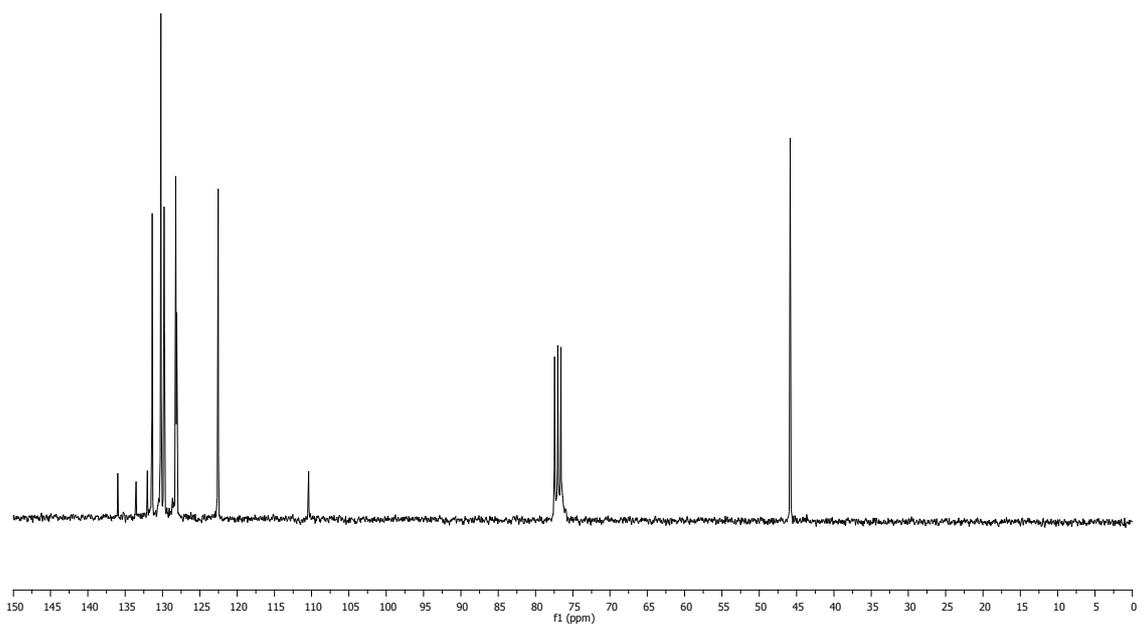
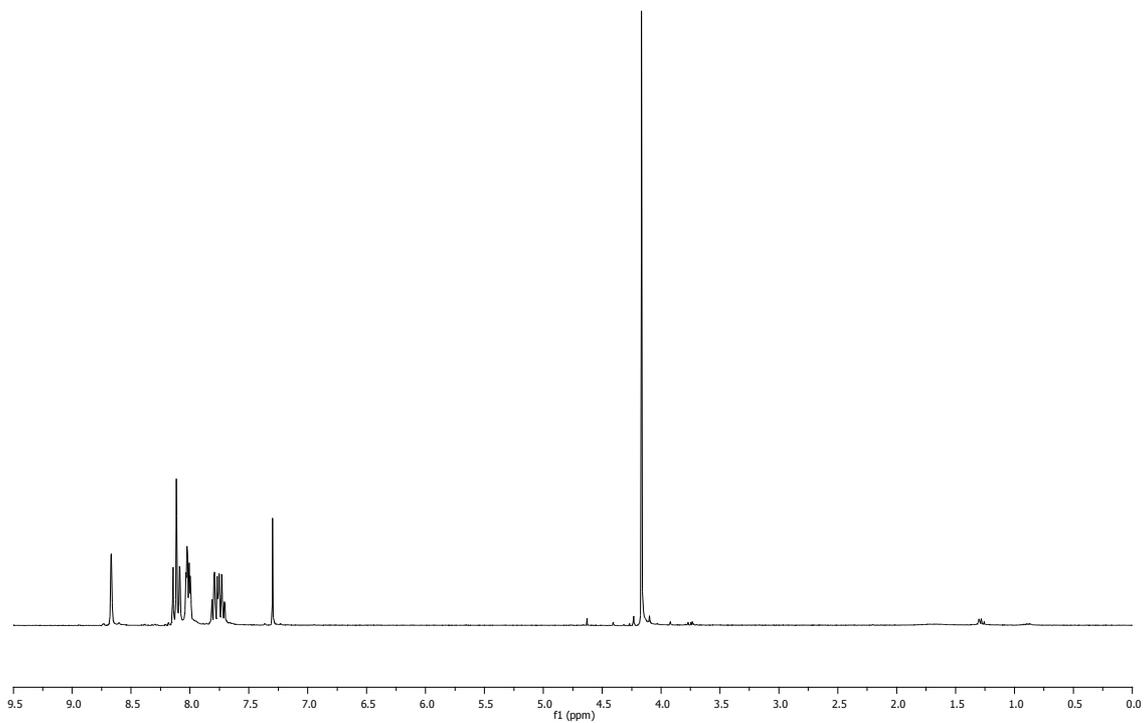
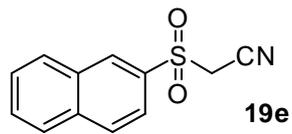


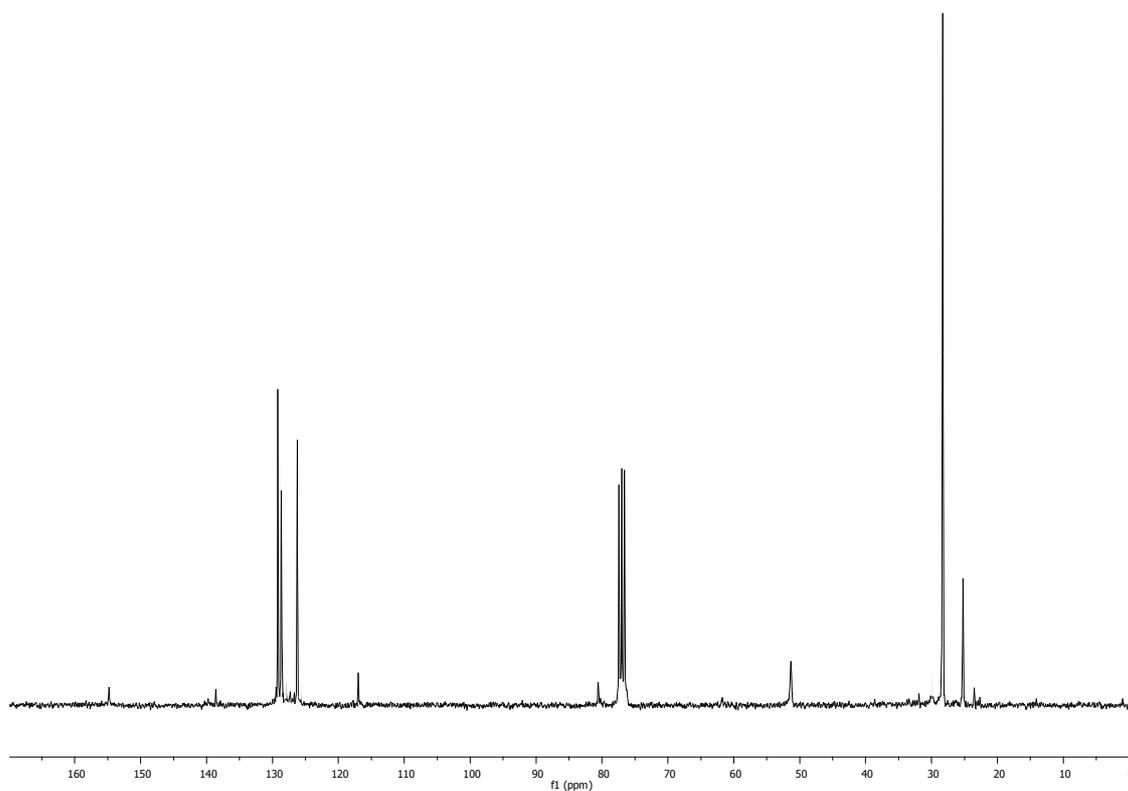
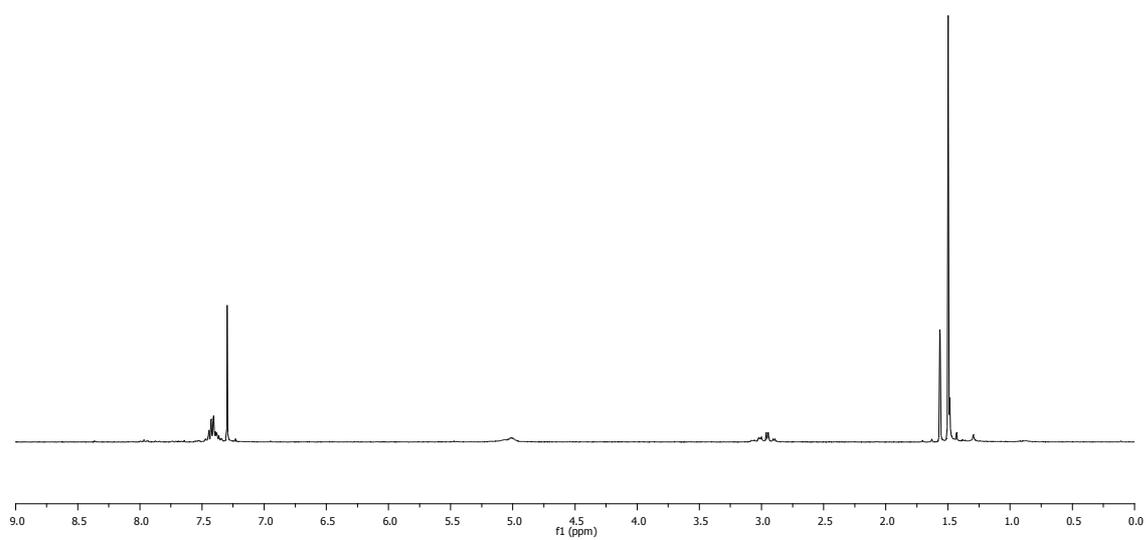
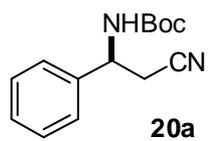


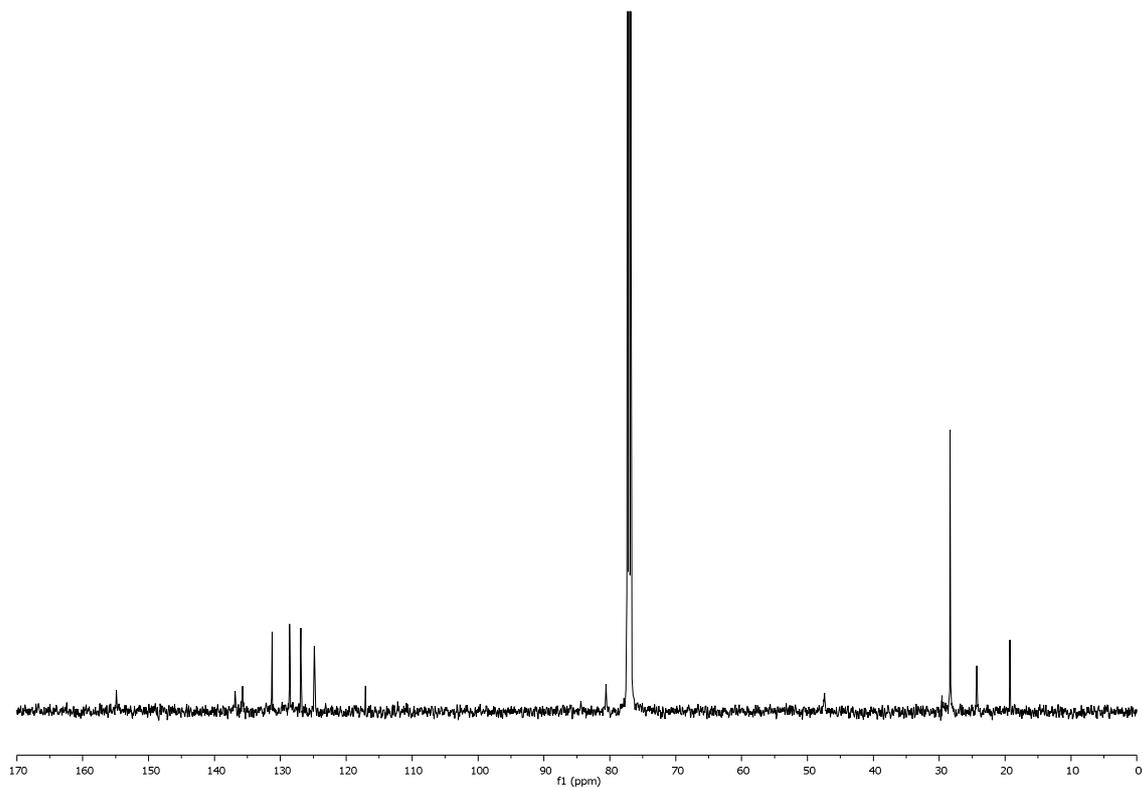
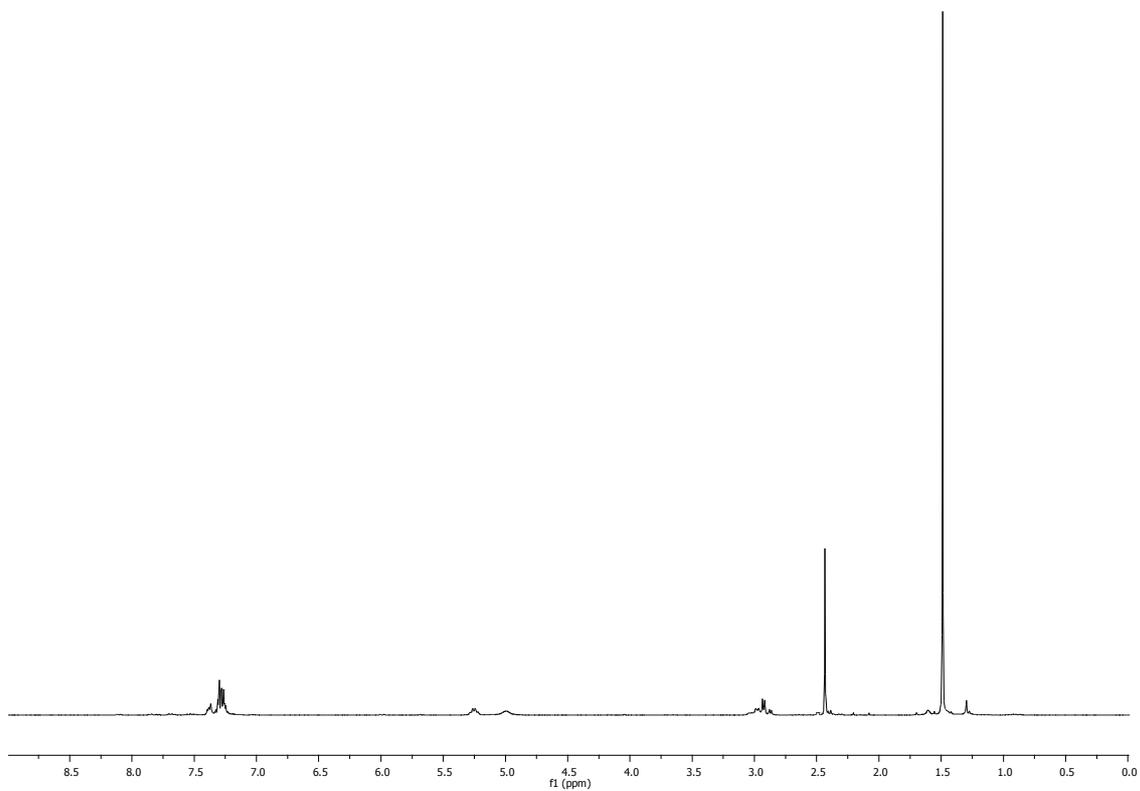
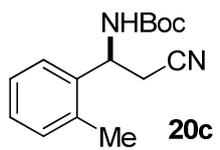


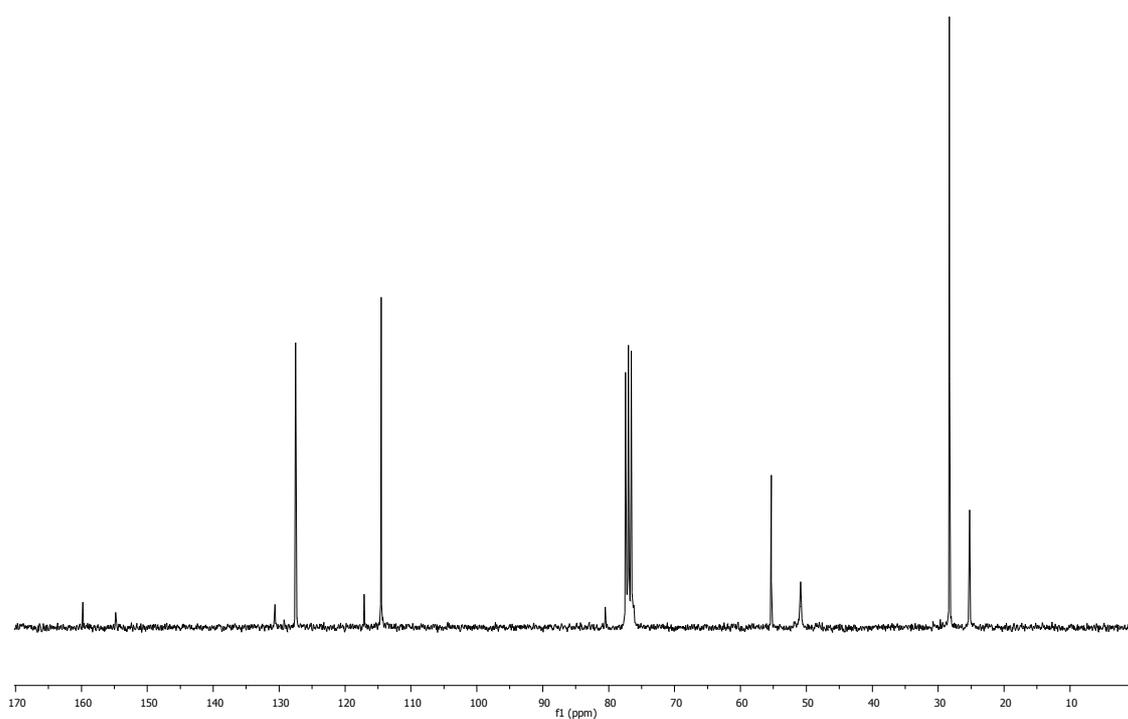
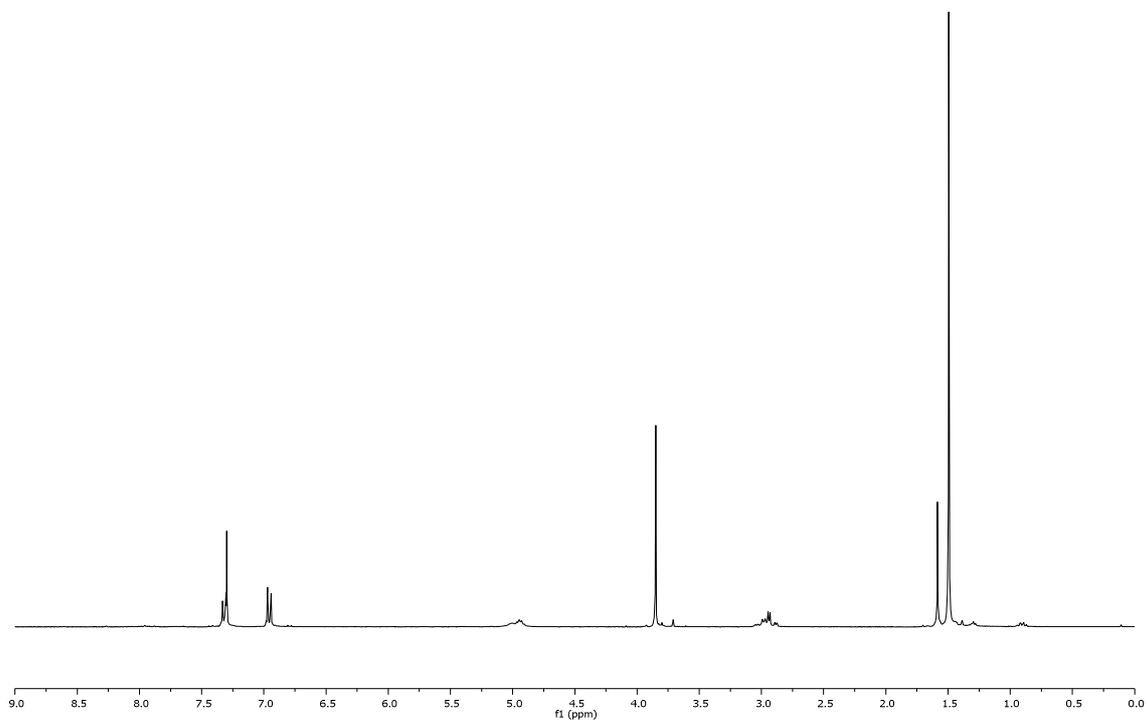
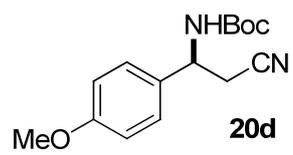


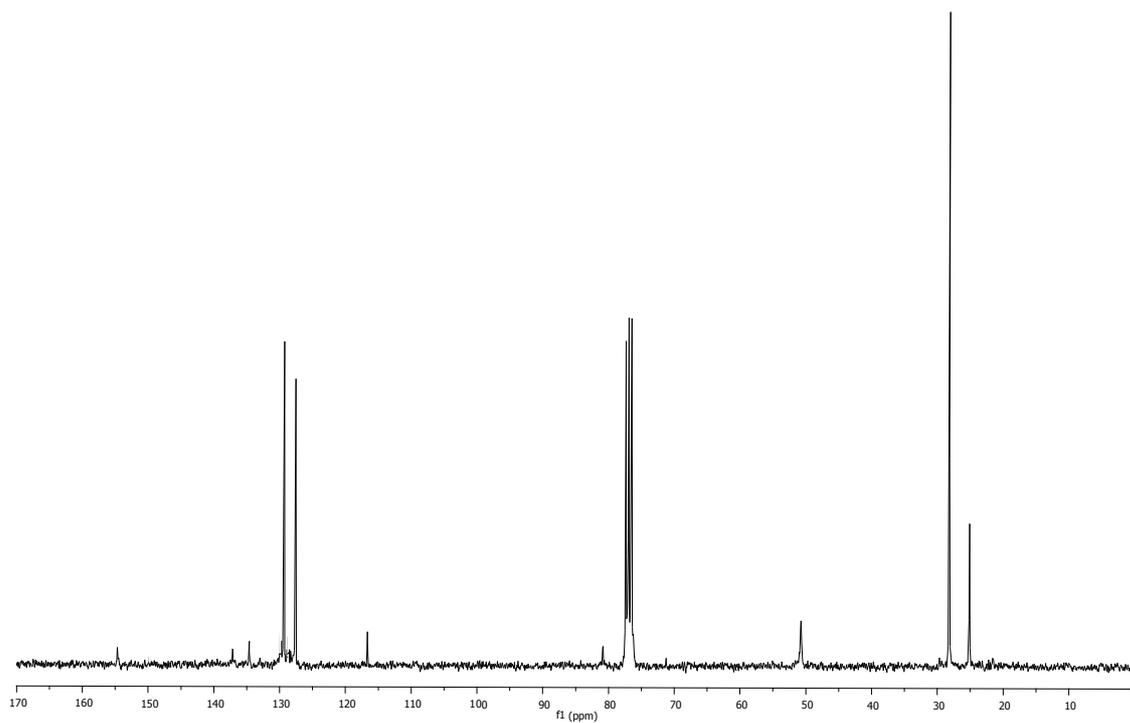
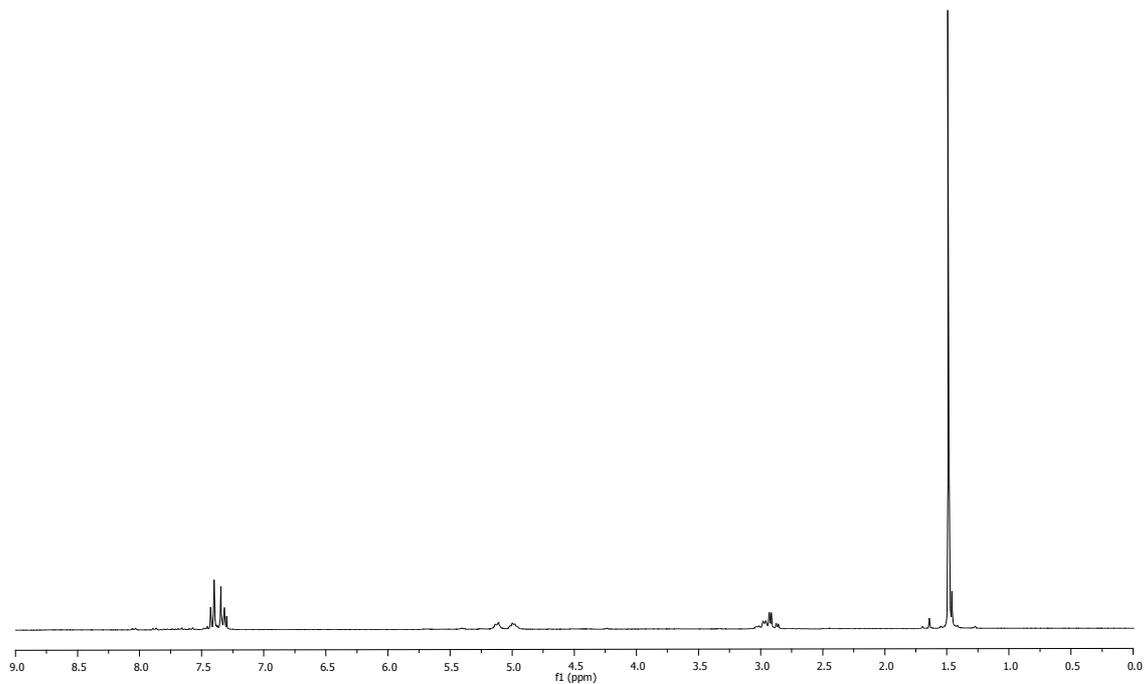
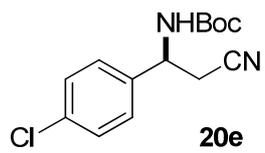


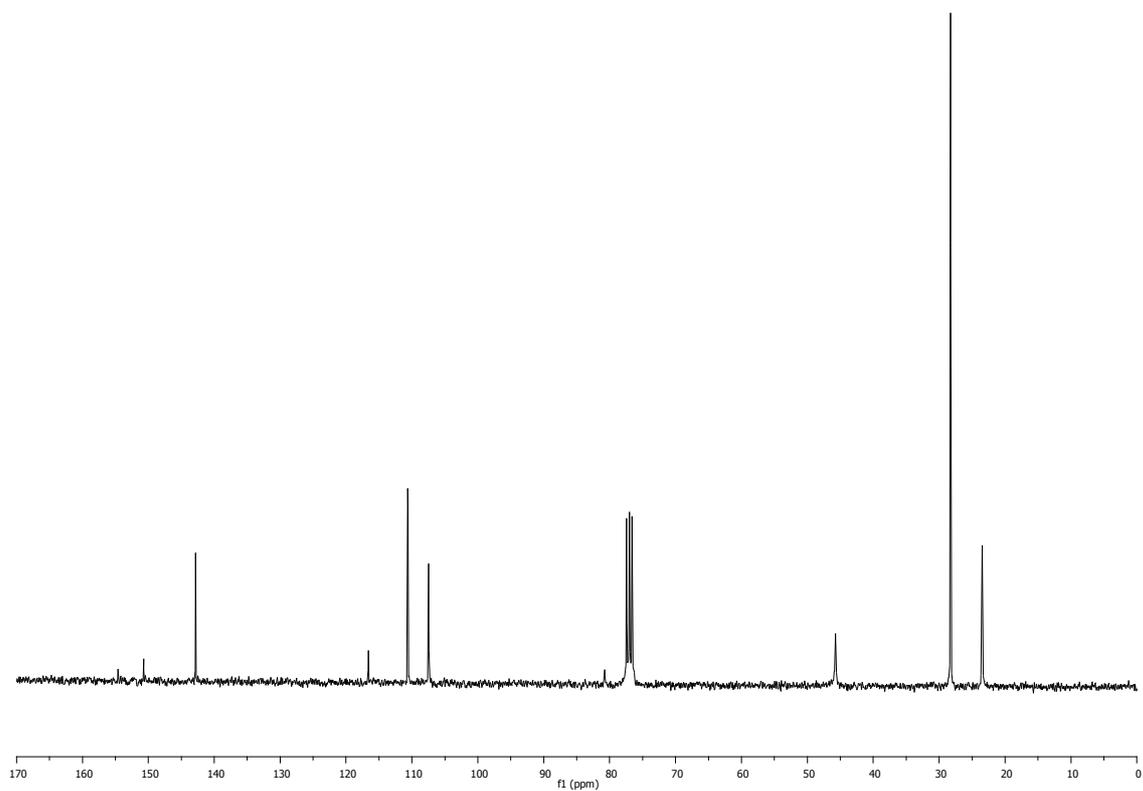
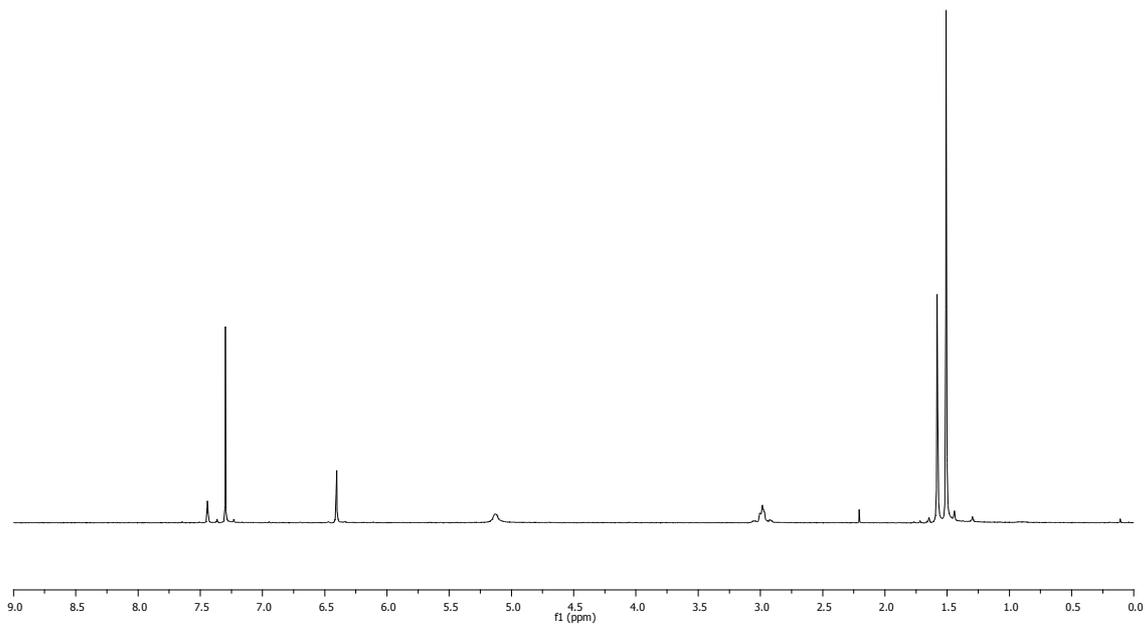
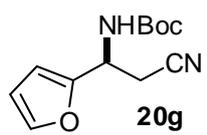


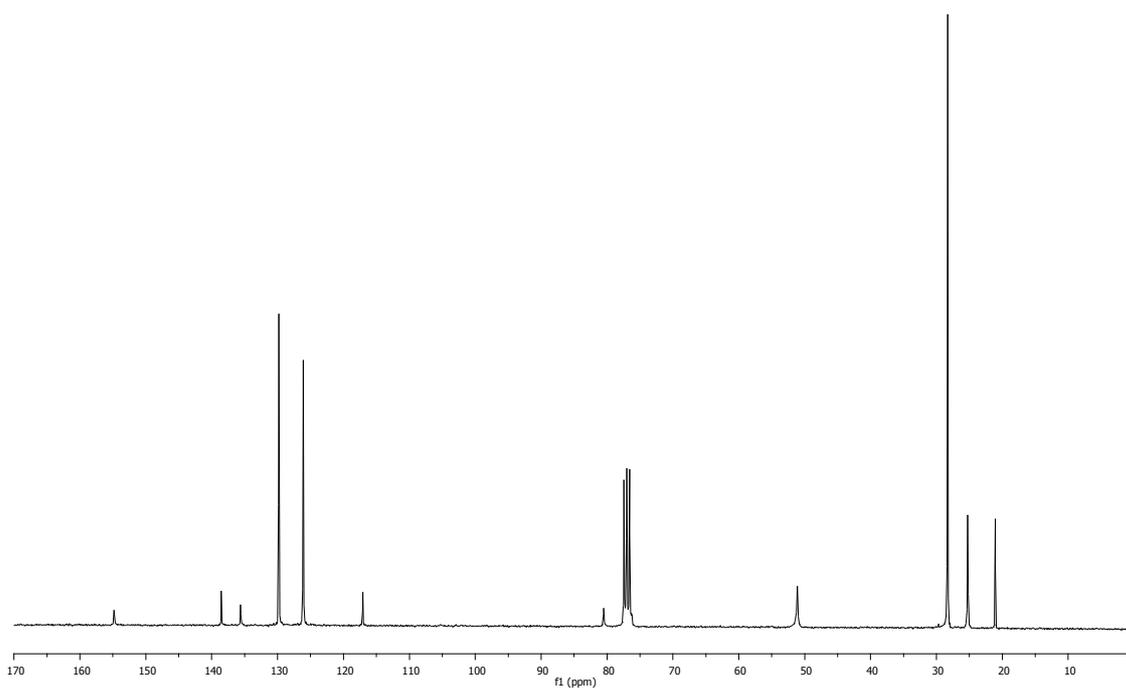
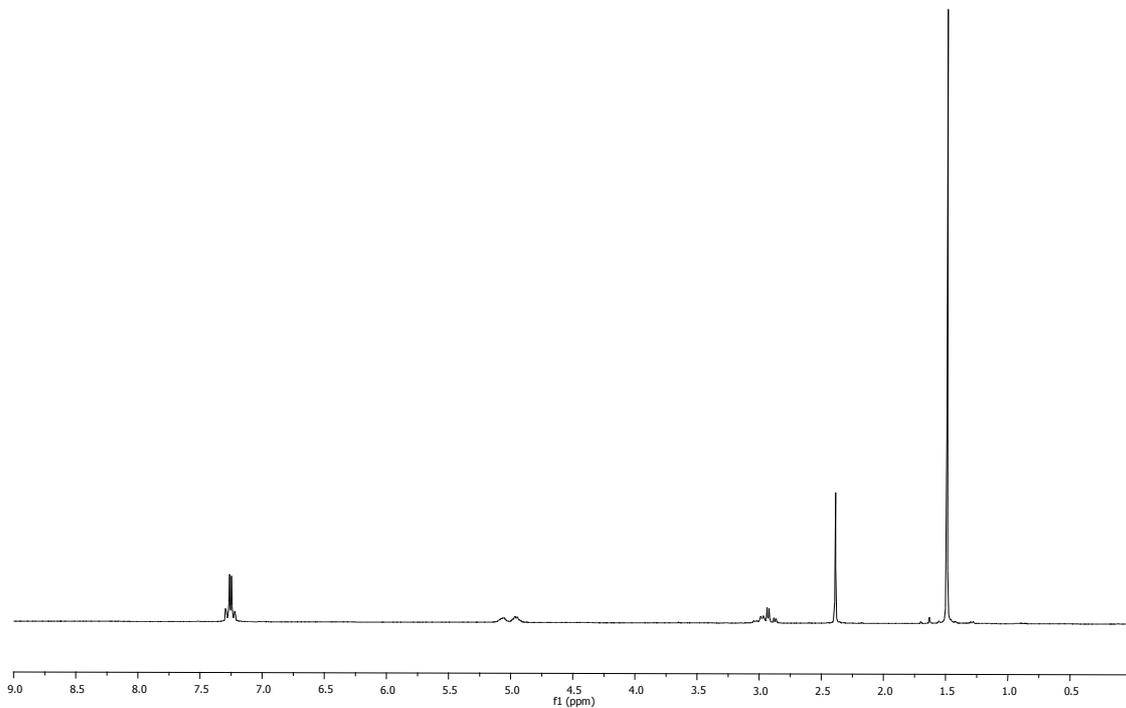
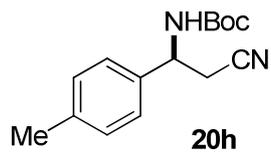




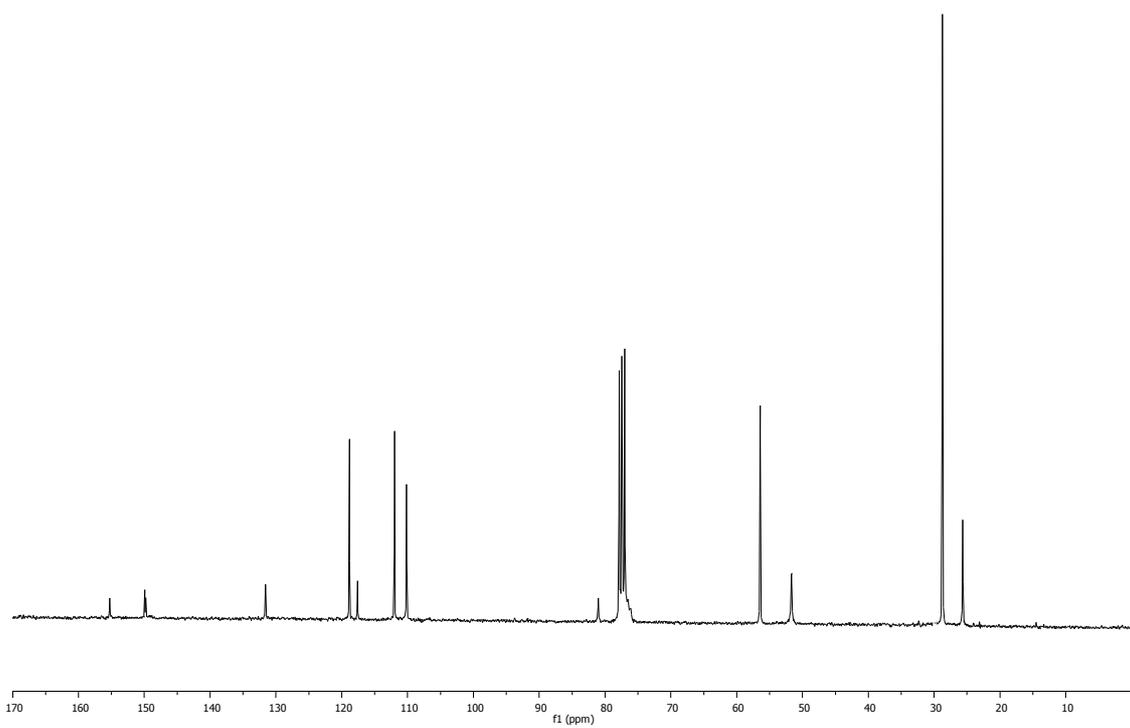
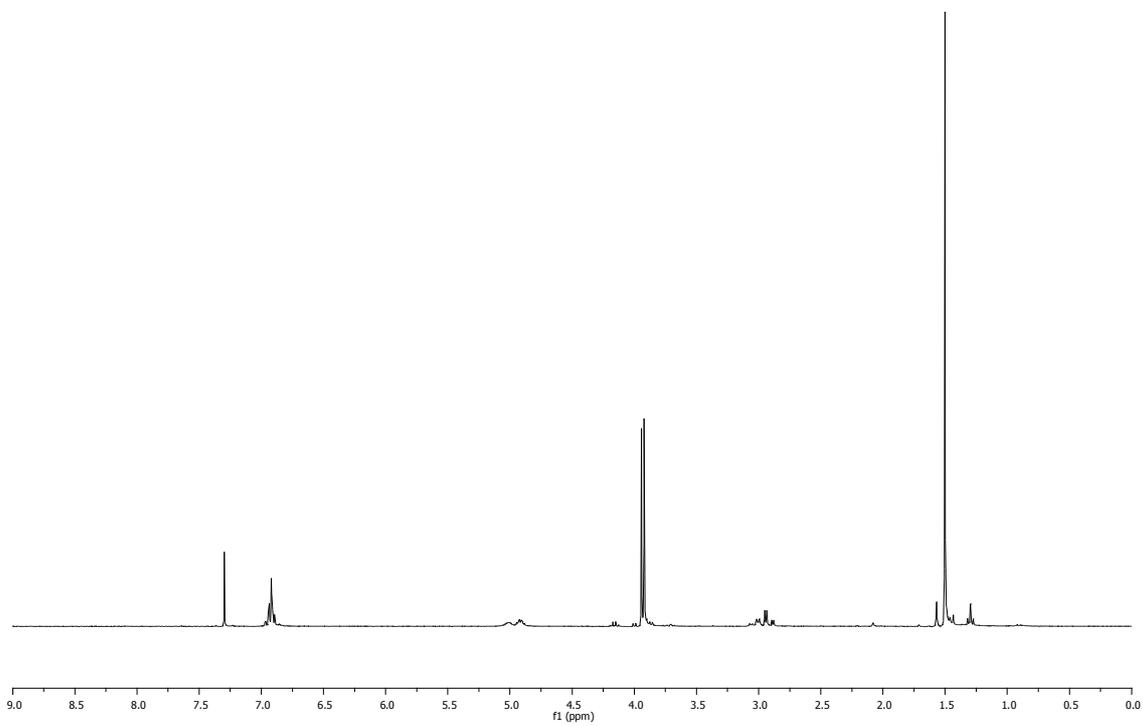
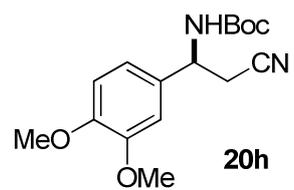


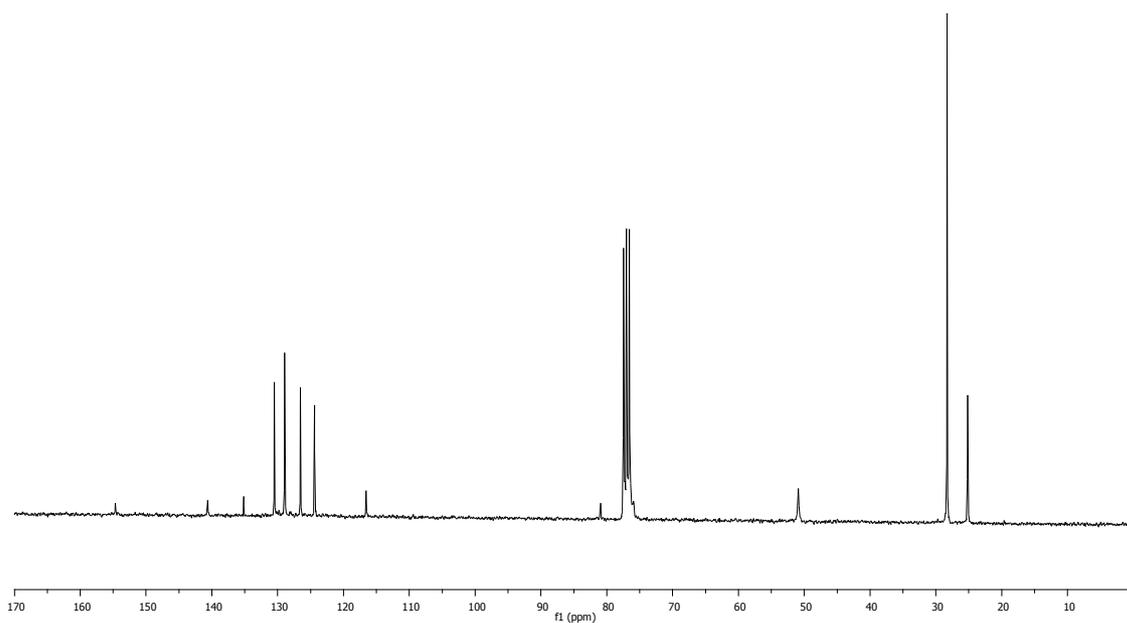
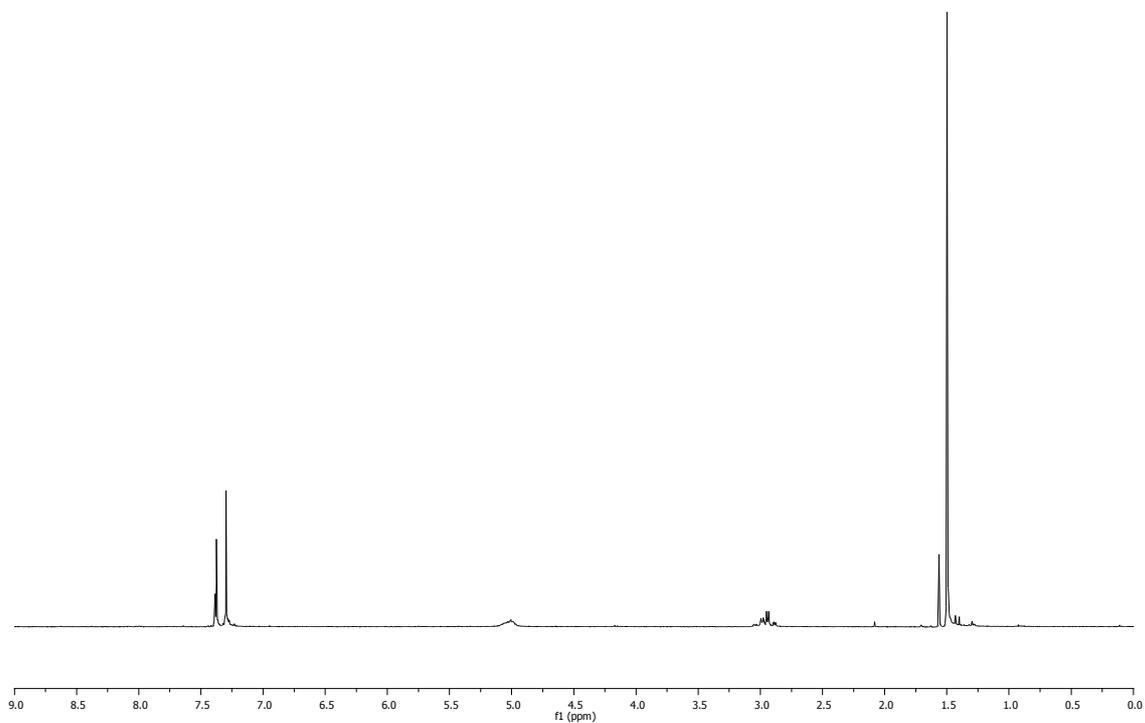
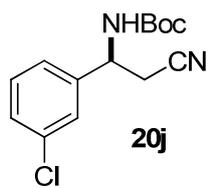


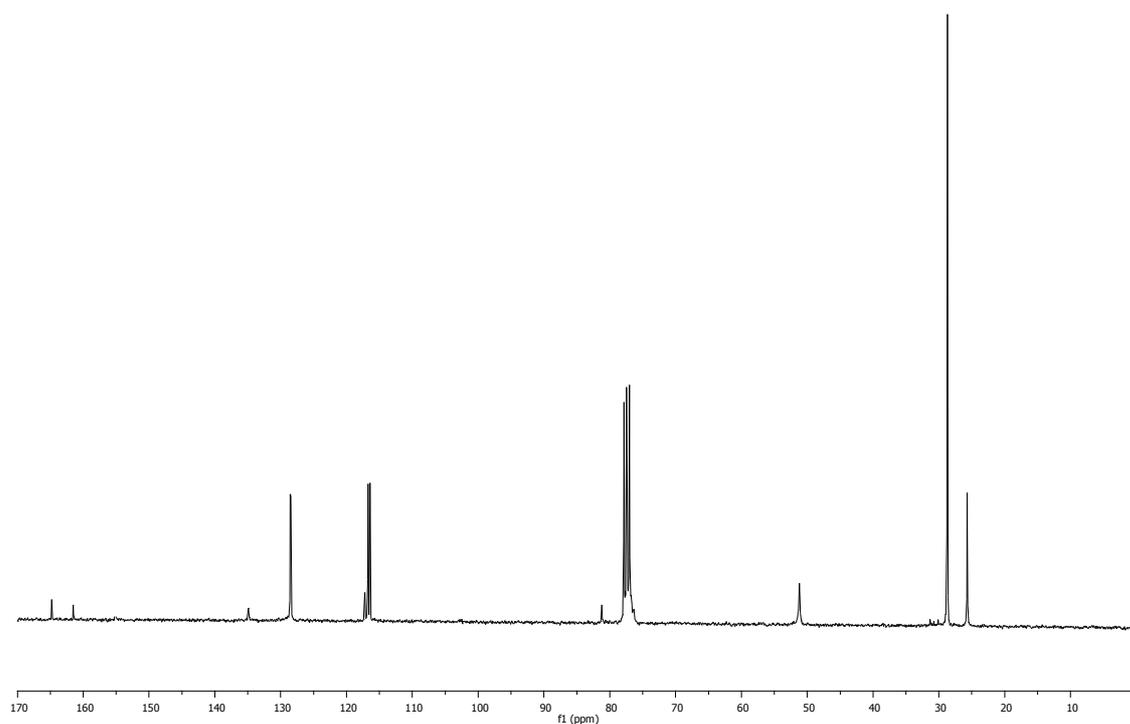
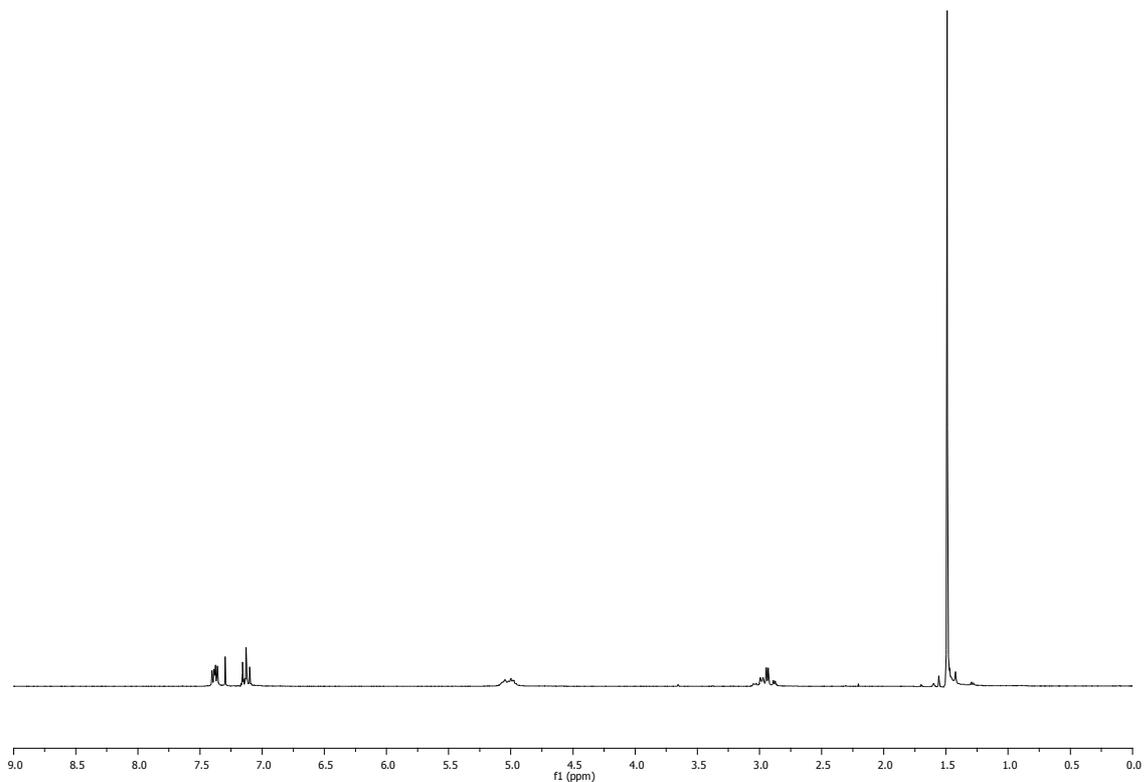
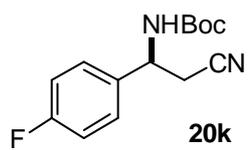


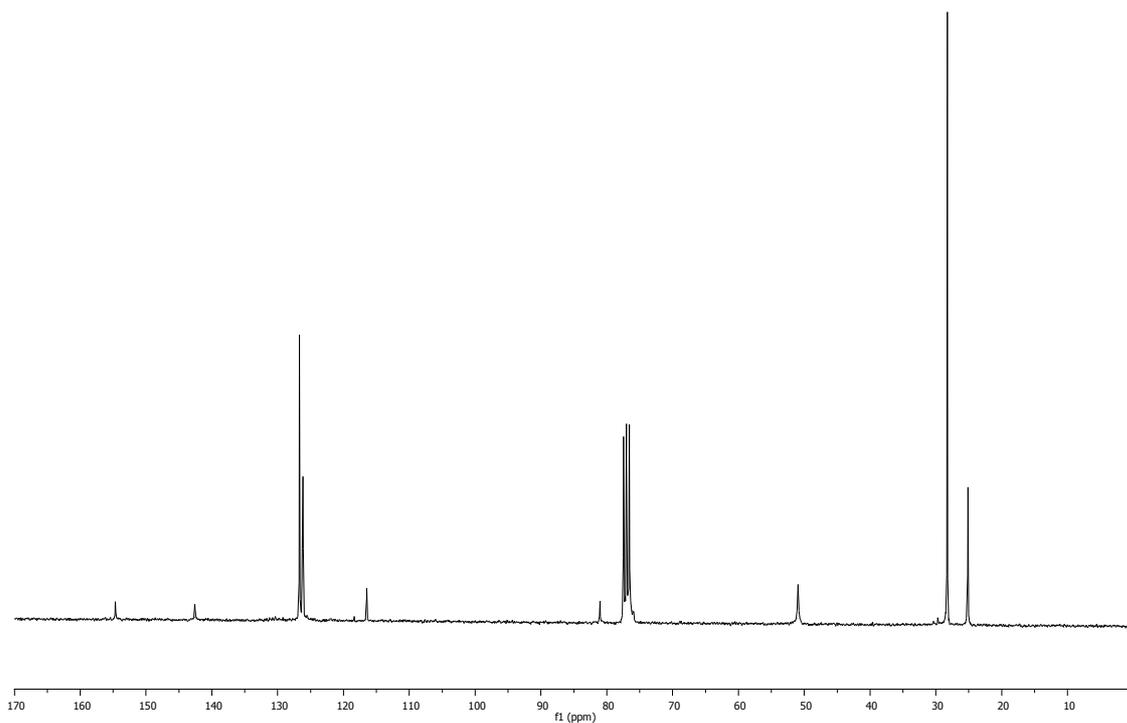
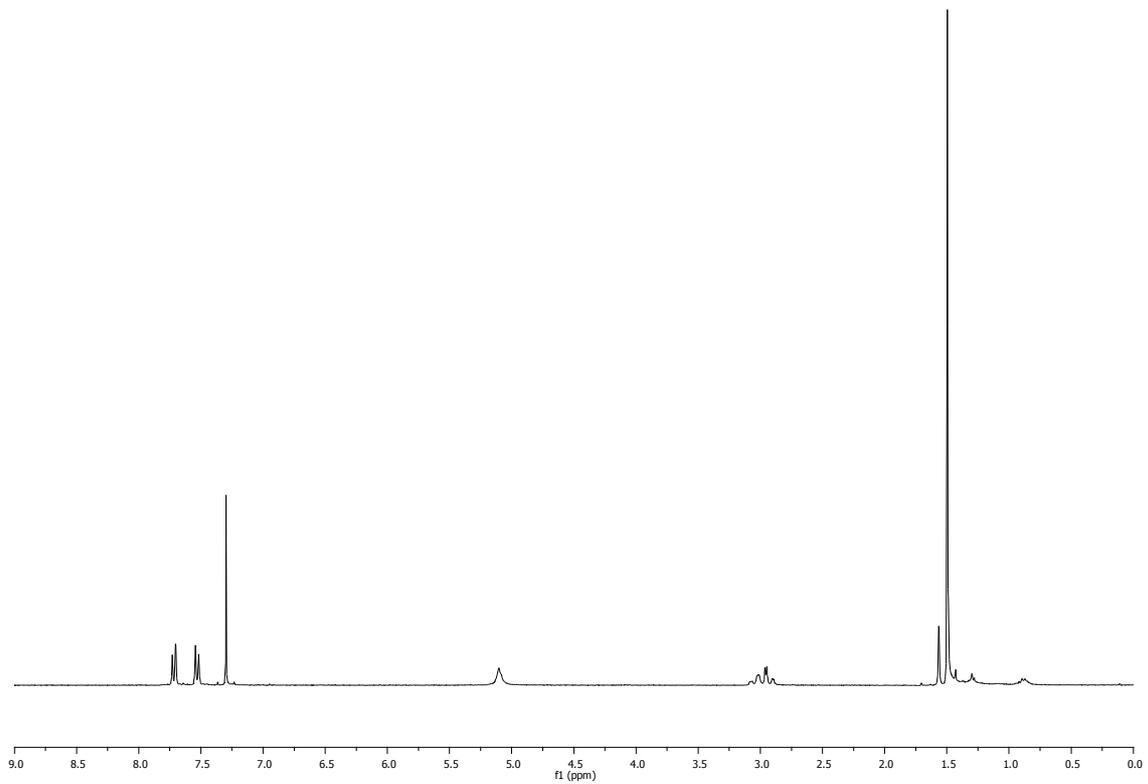
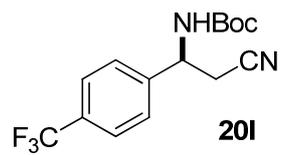


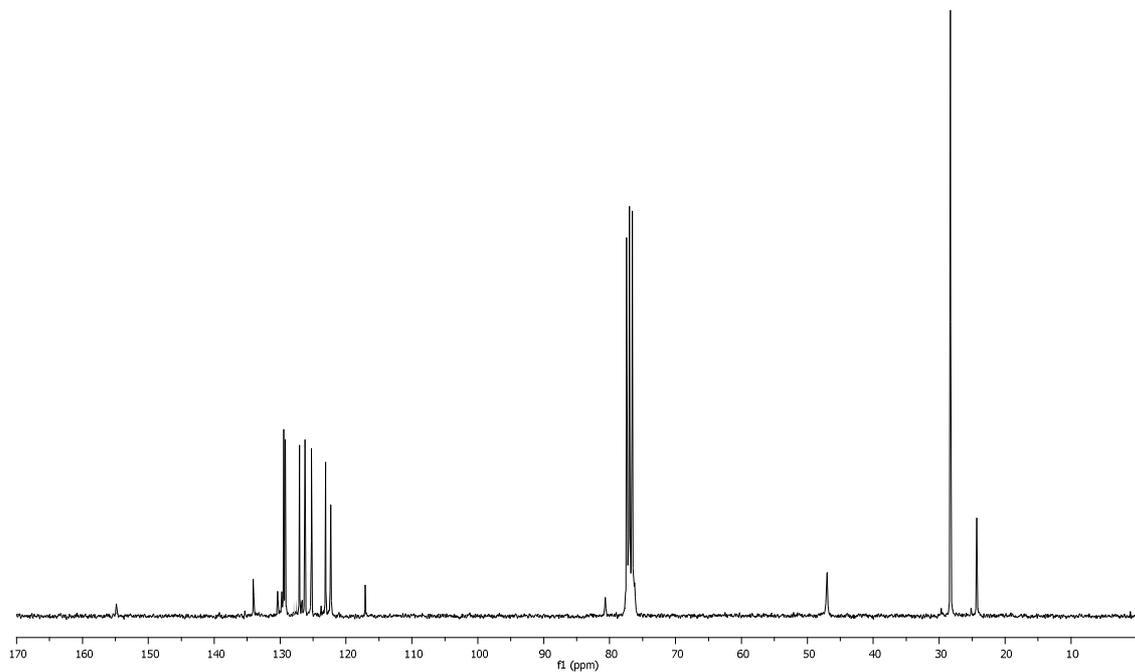
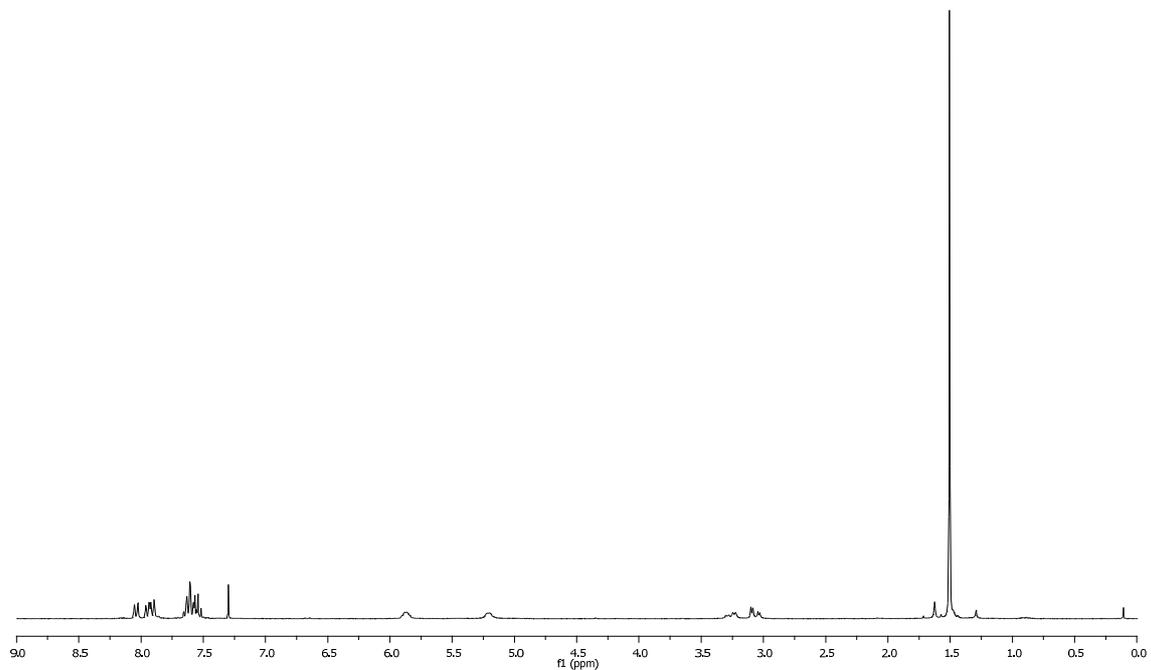
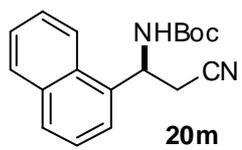
Capítulo 3

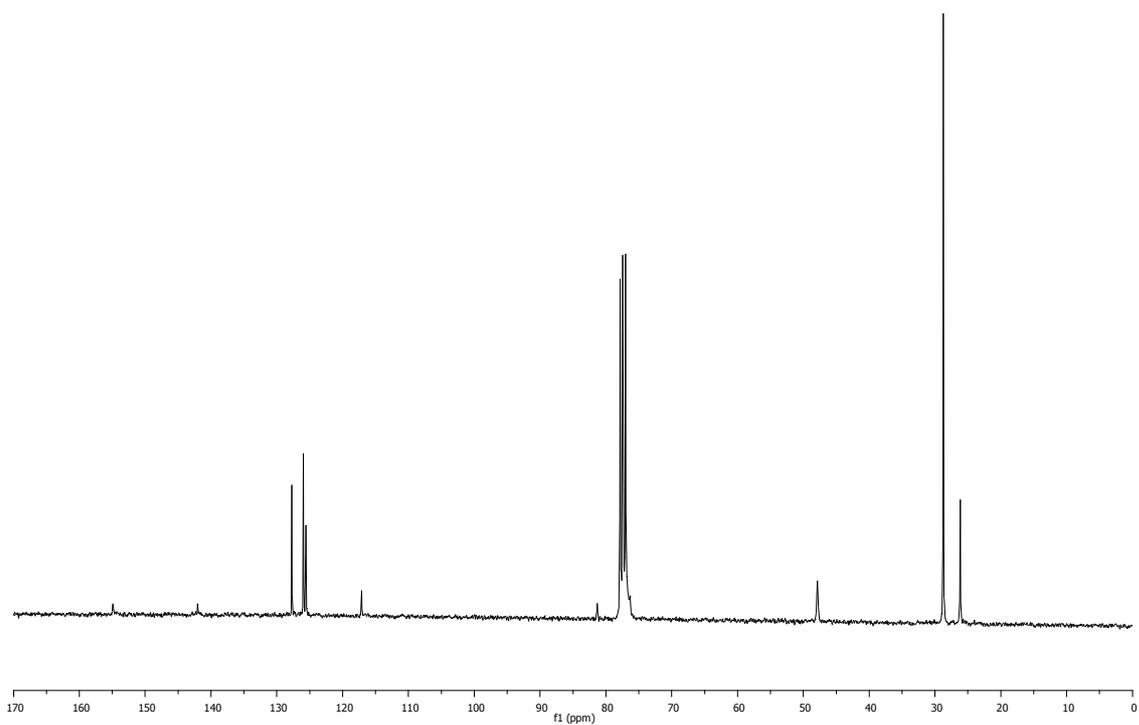
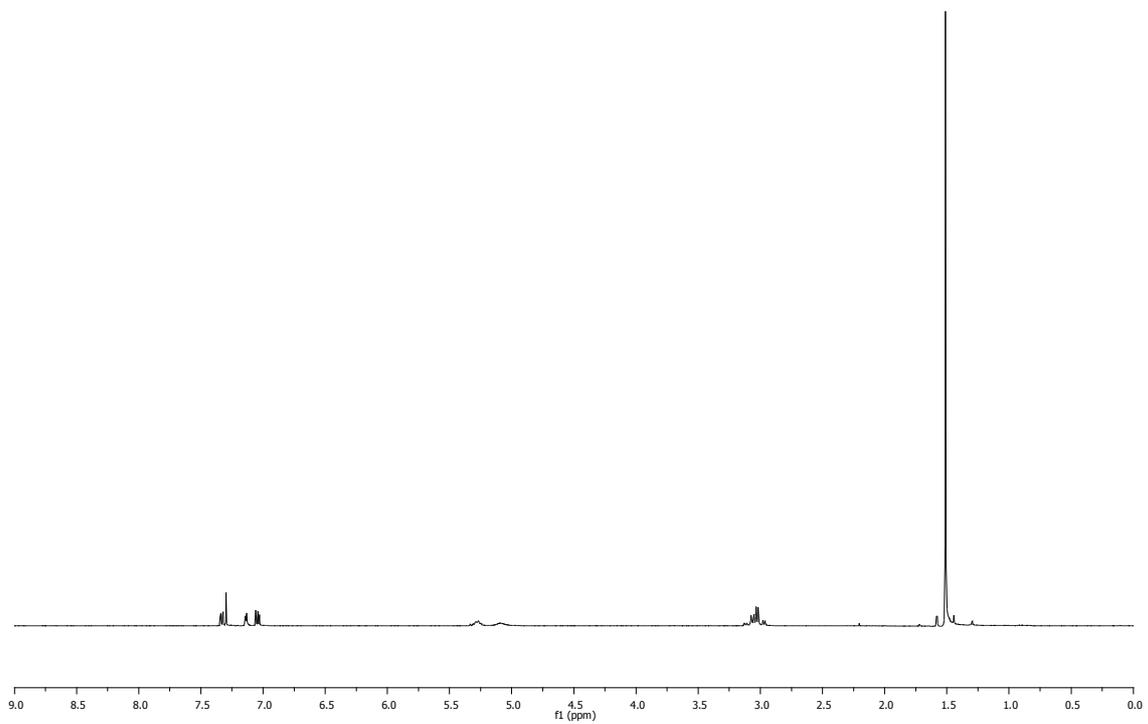
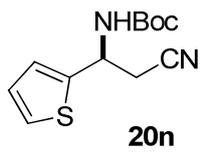


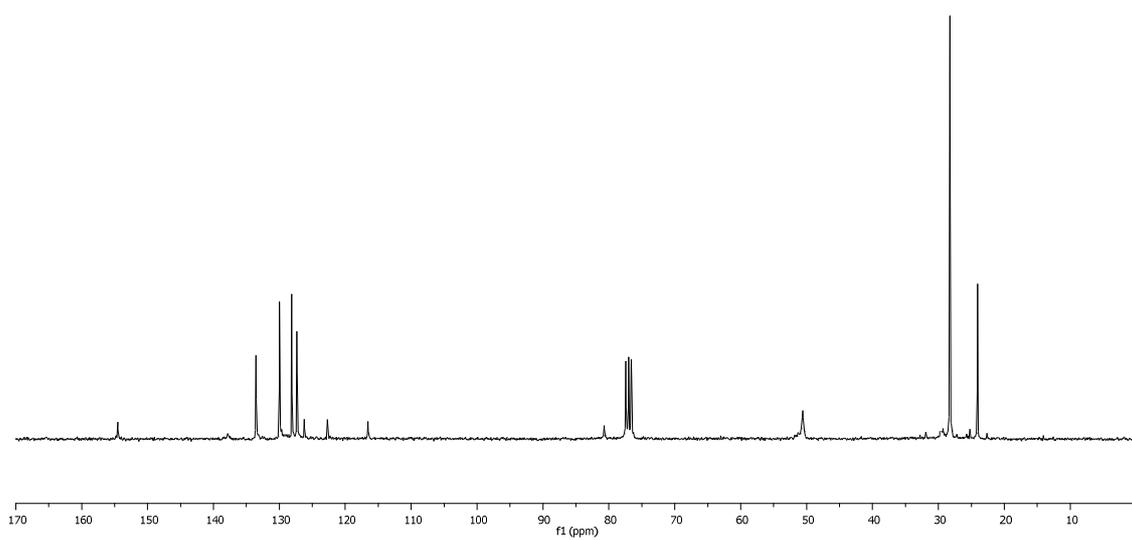
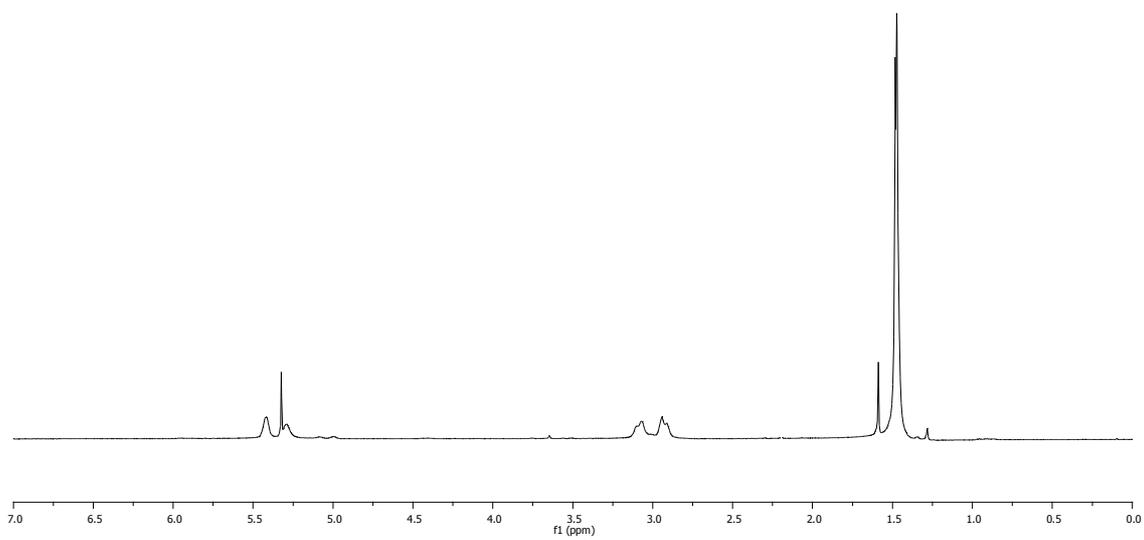
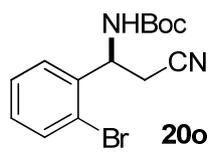


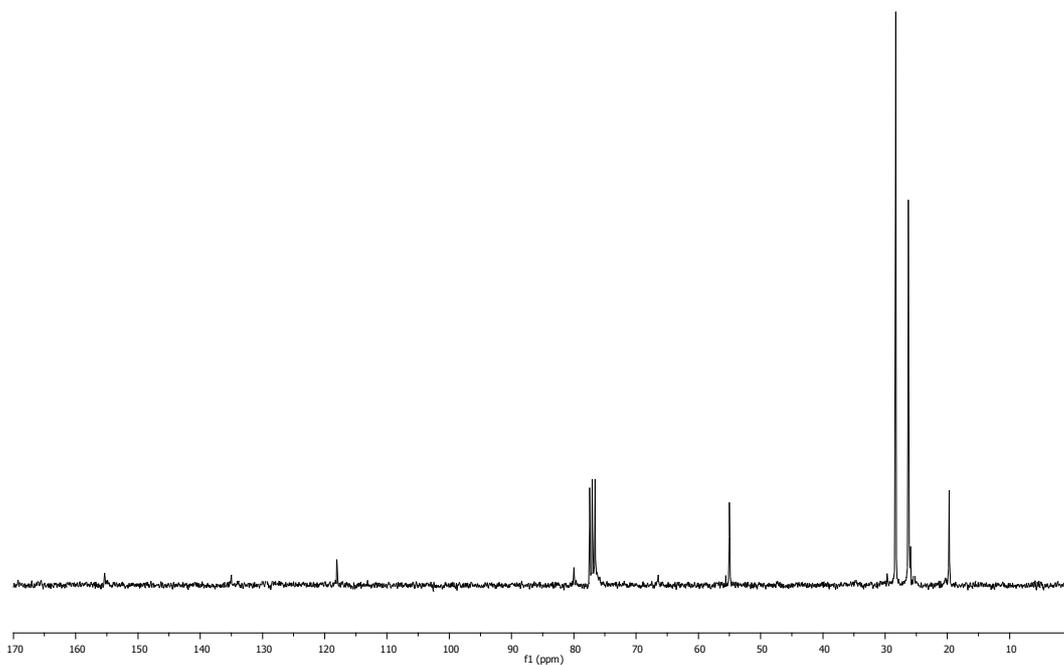
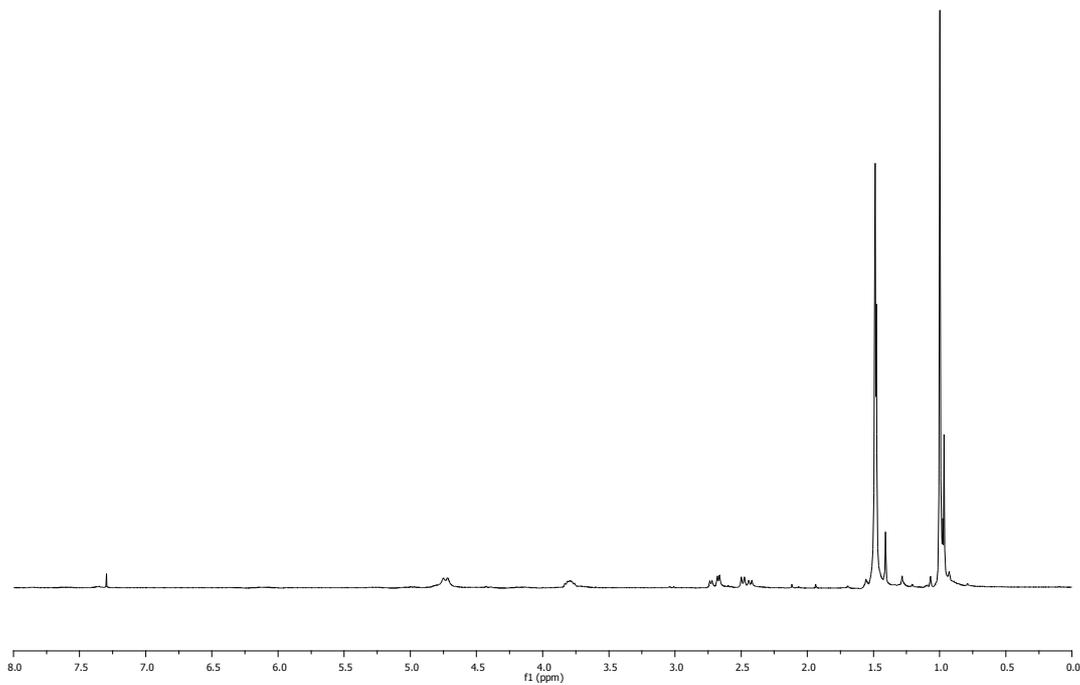
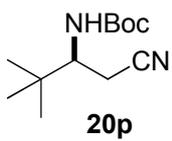


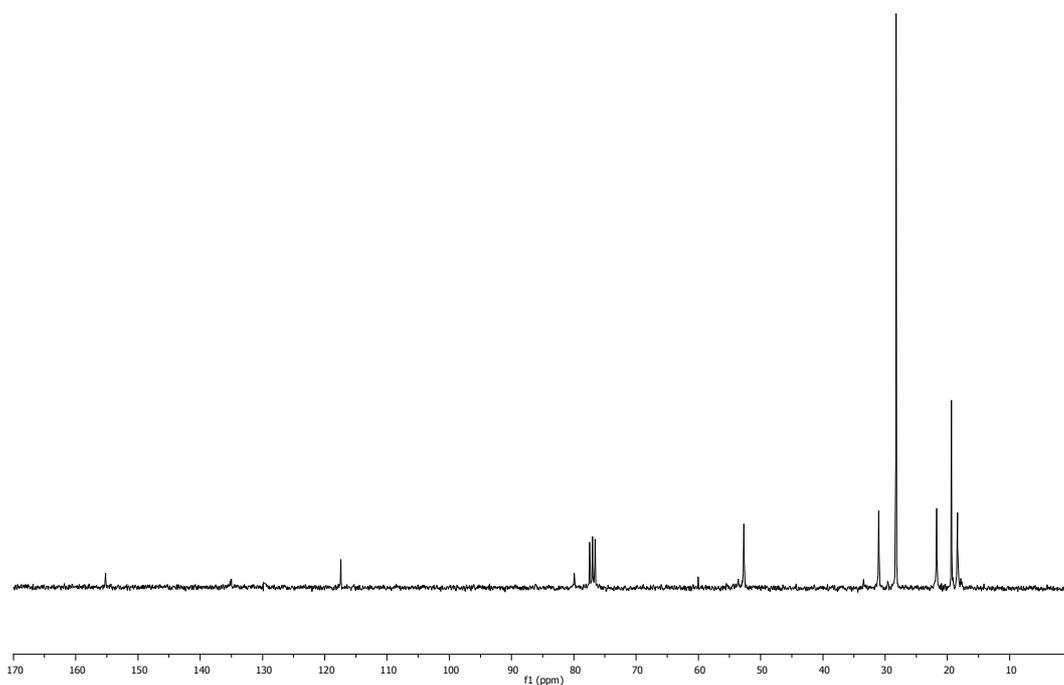
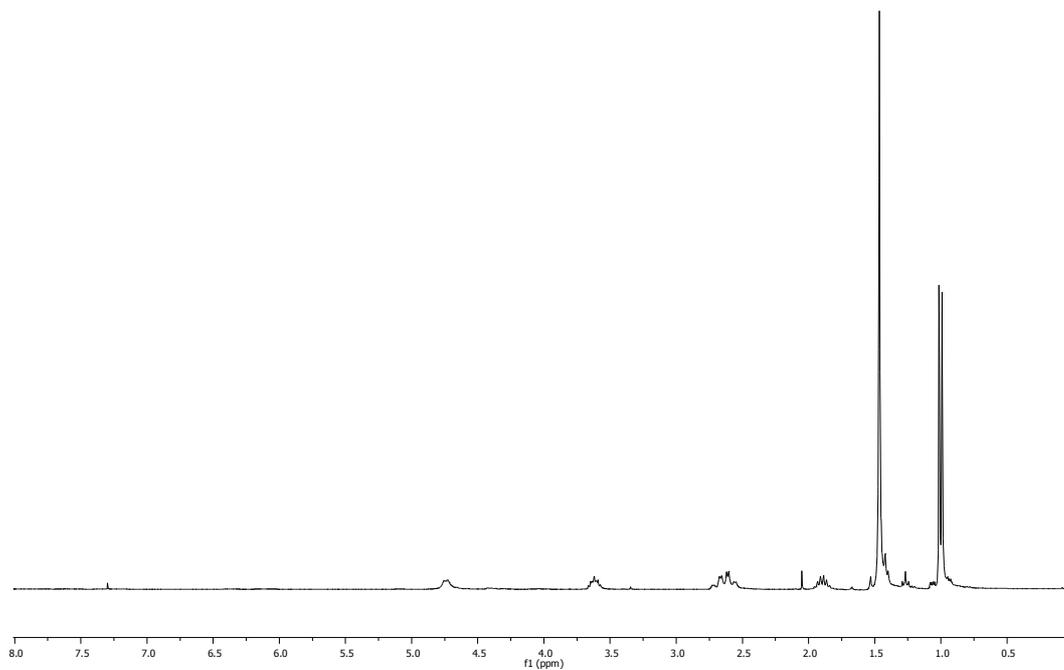
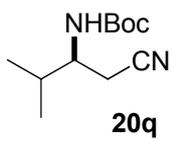


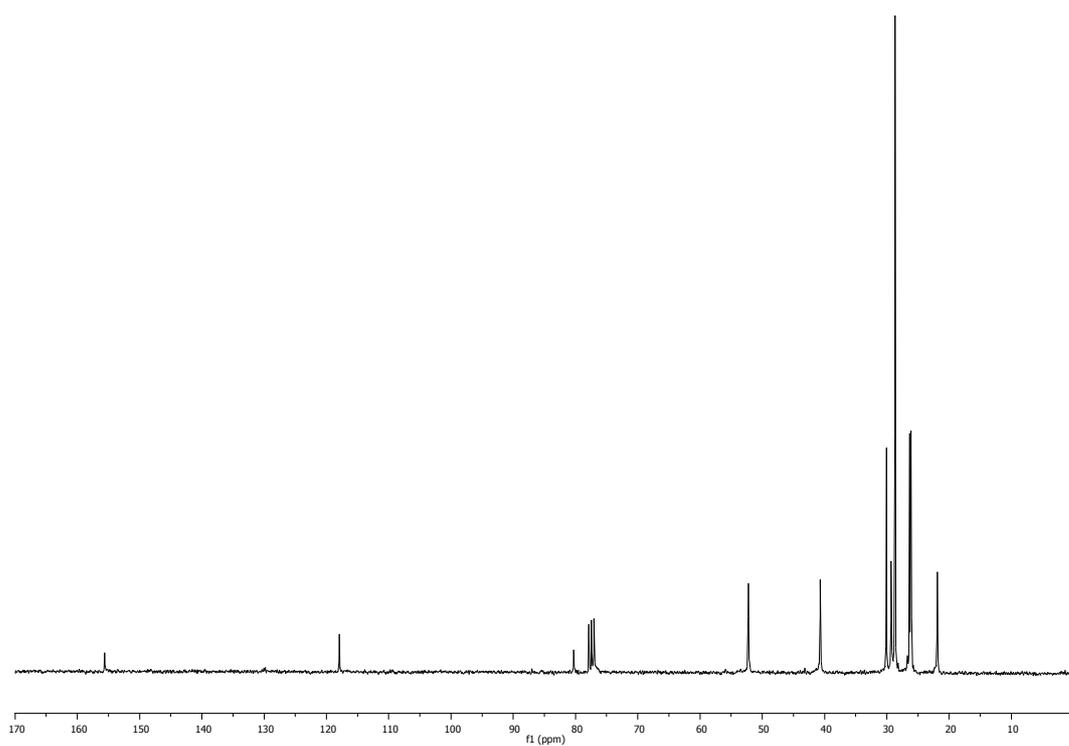
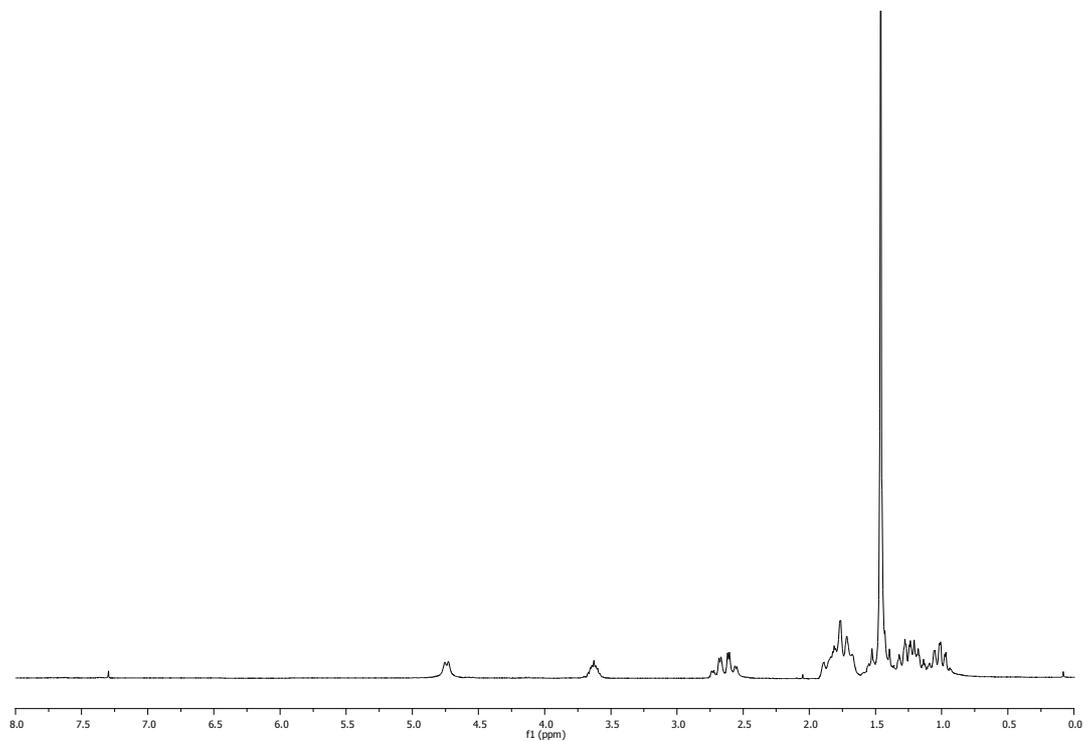
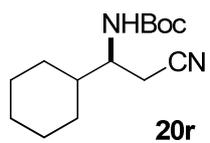


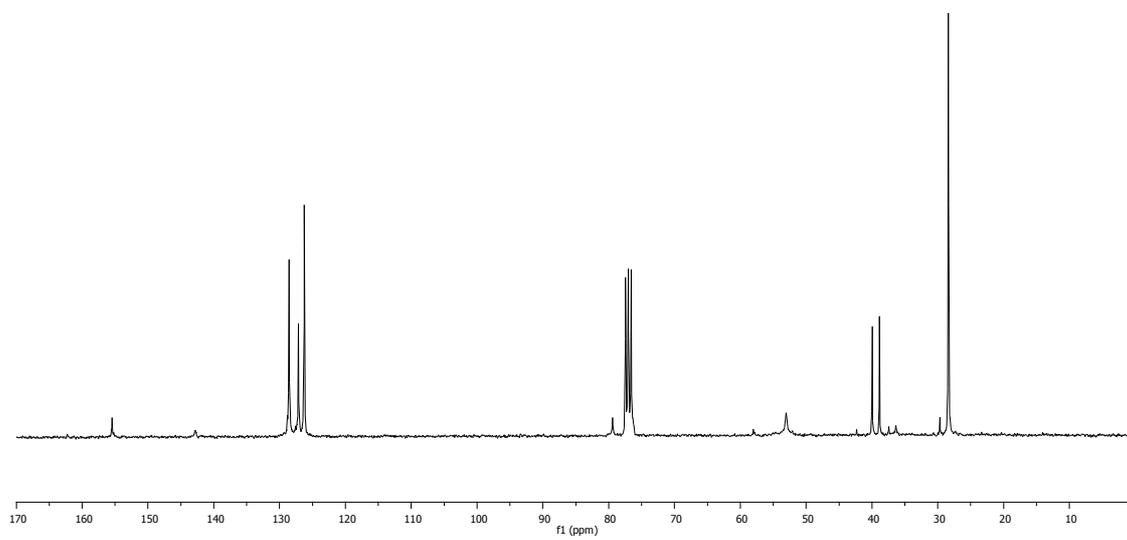
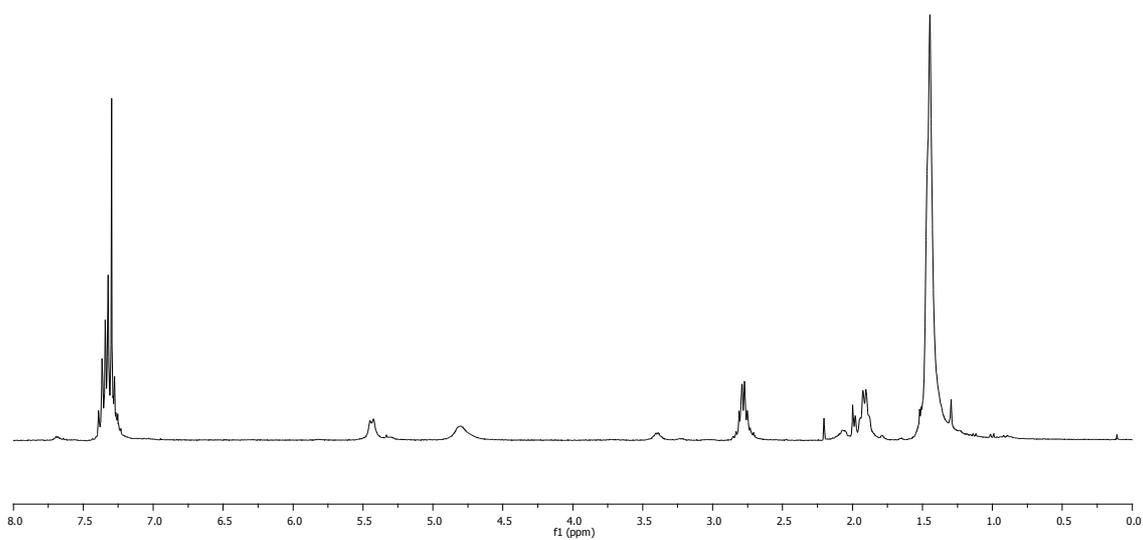
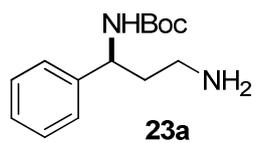


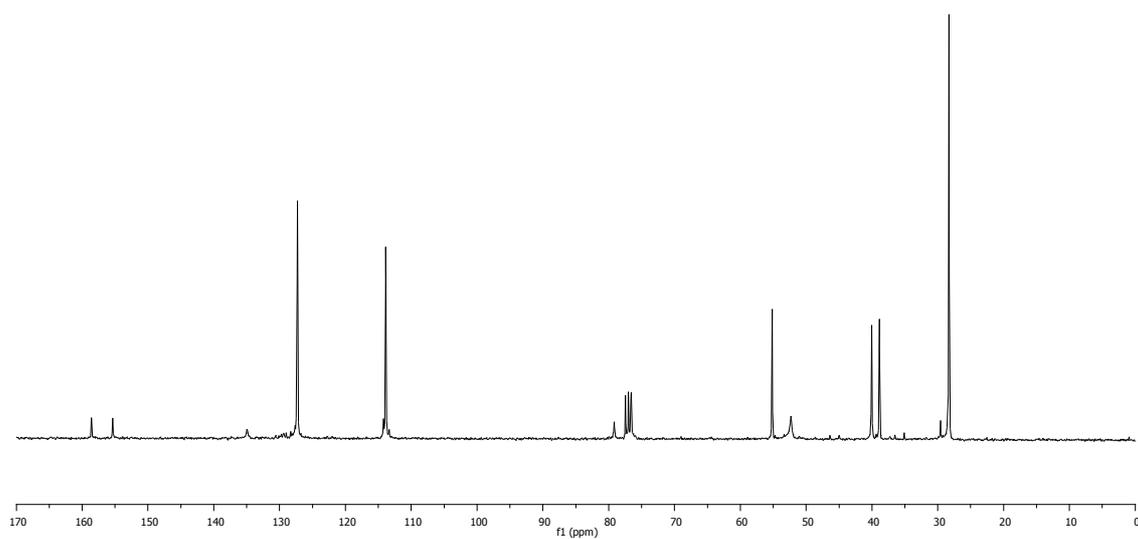
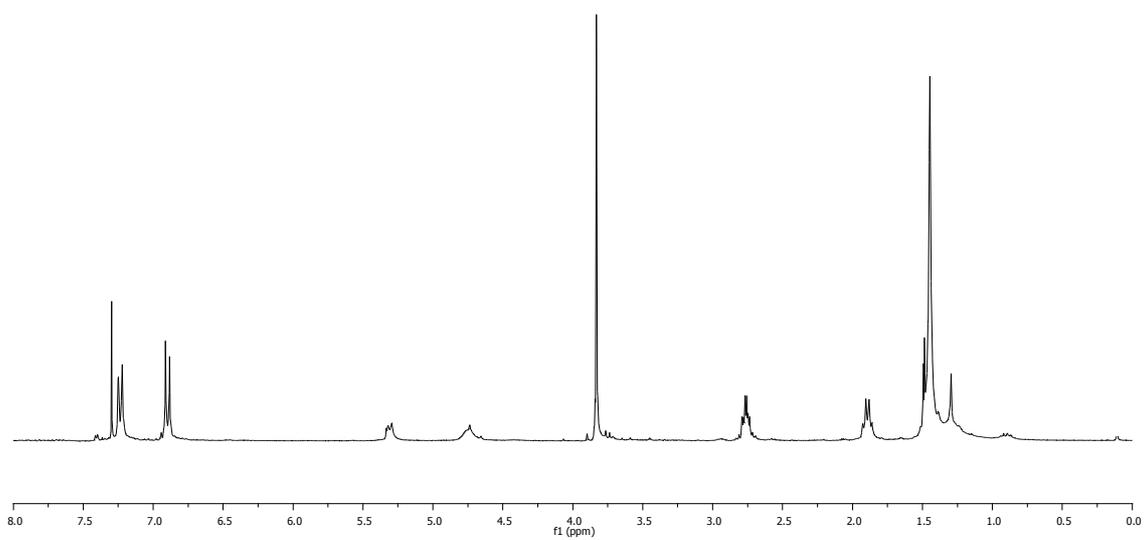
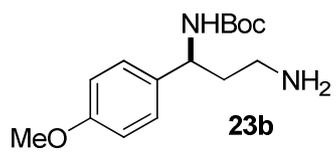


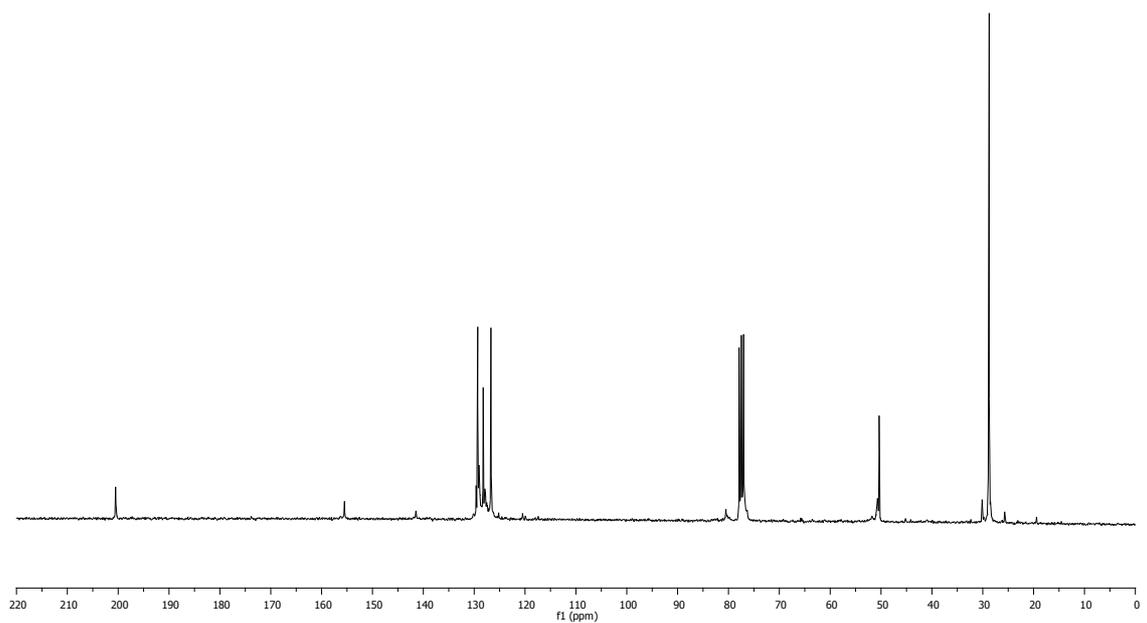
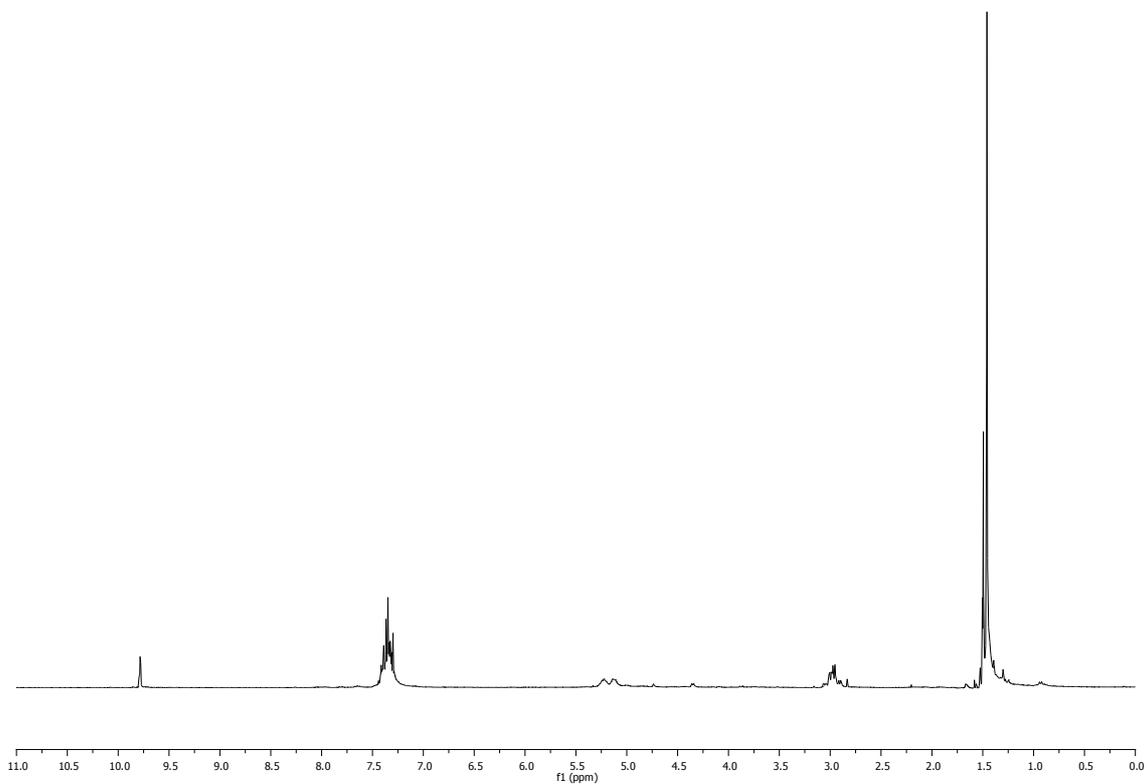
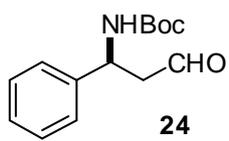


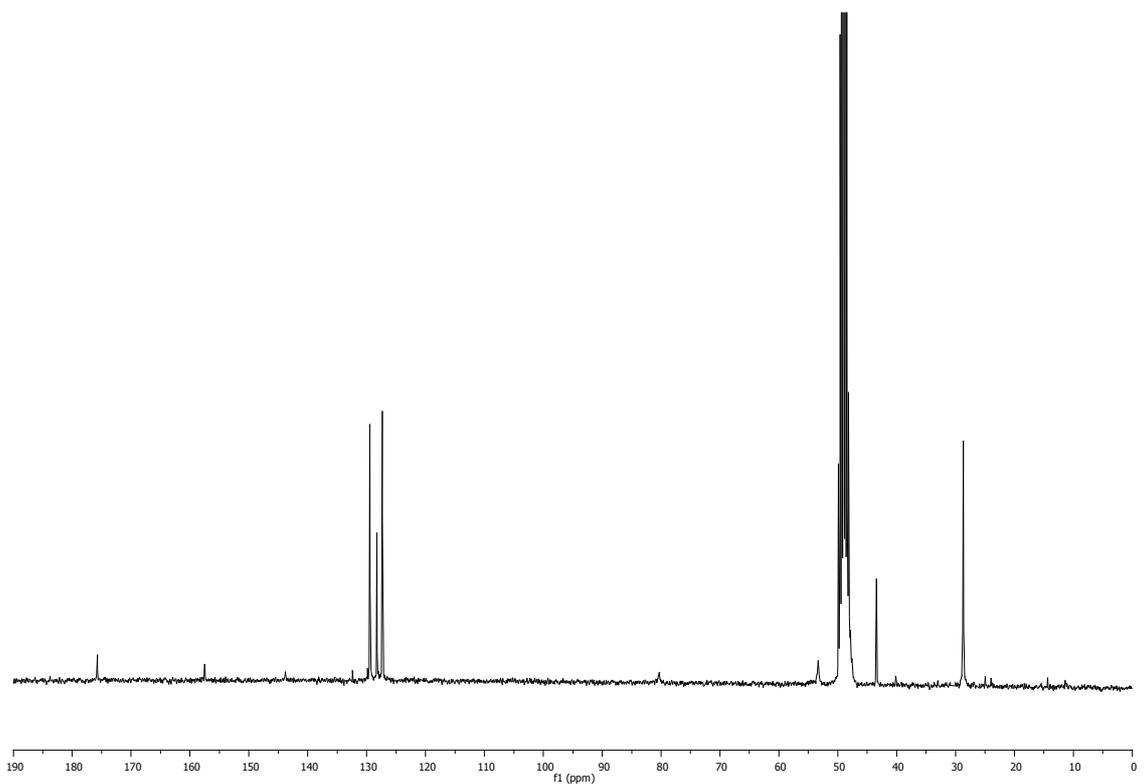
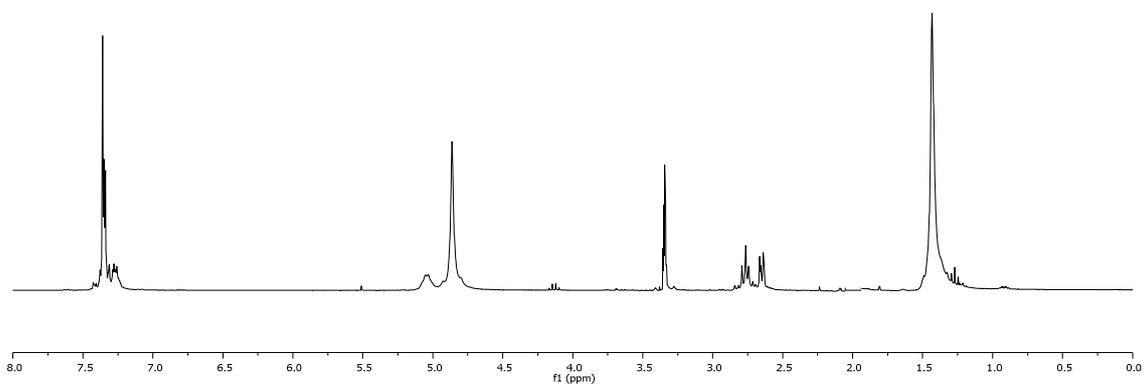
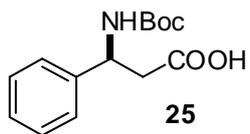






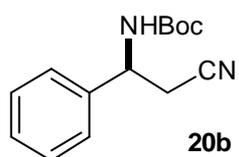




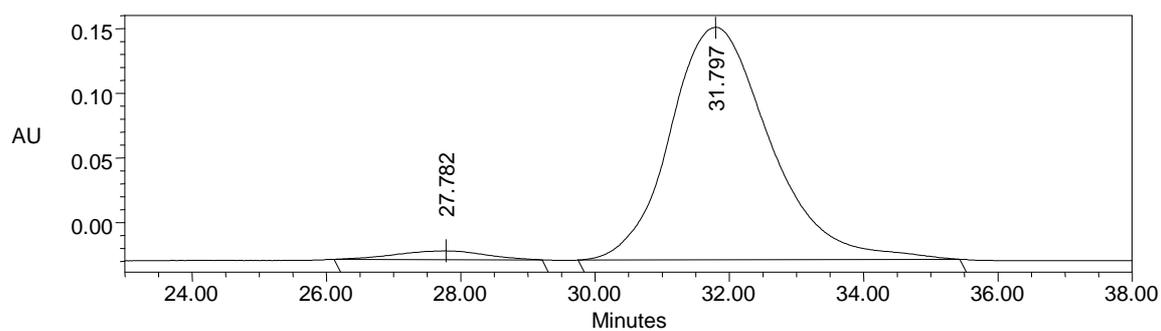
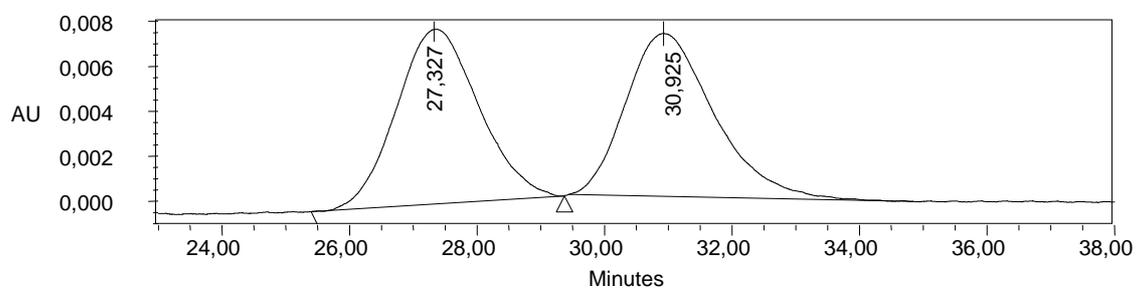


3.3.9. Cromatogramas de HPLC

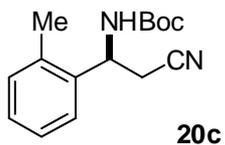
Columna Chiralpak IA; hexano:iPrOH 95:5; 0.5 mL/min, $\lambda = 210$ nm



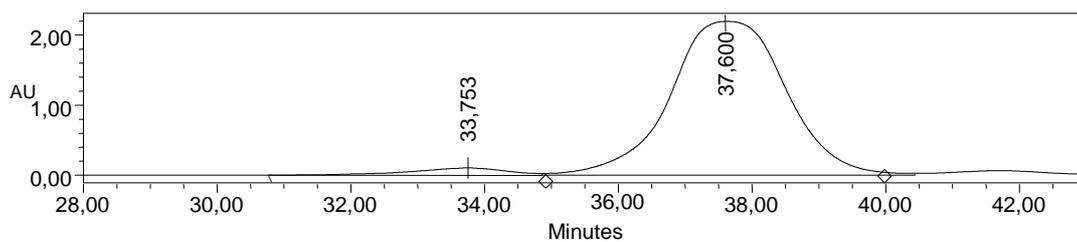
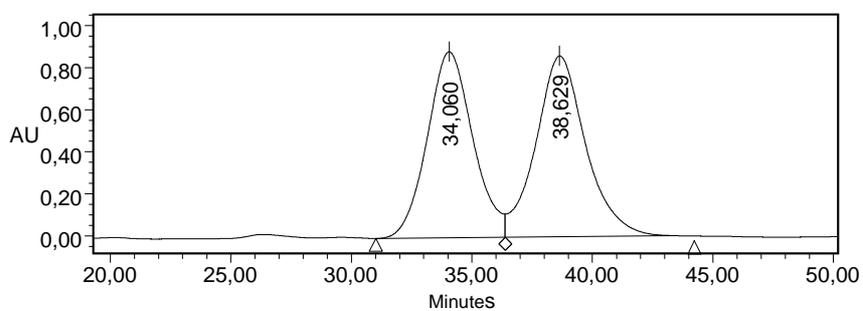
	Retention Time	% Area
1	27.782	3.22
2	31.797	96.78



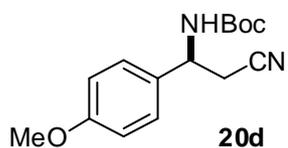
Columna Chiralpak IA; hexano:iPrOH 97:3; 0.5 mL/min, $\lambda = 210$ nm



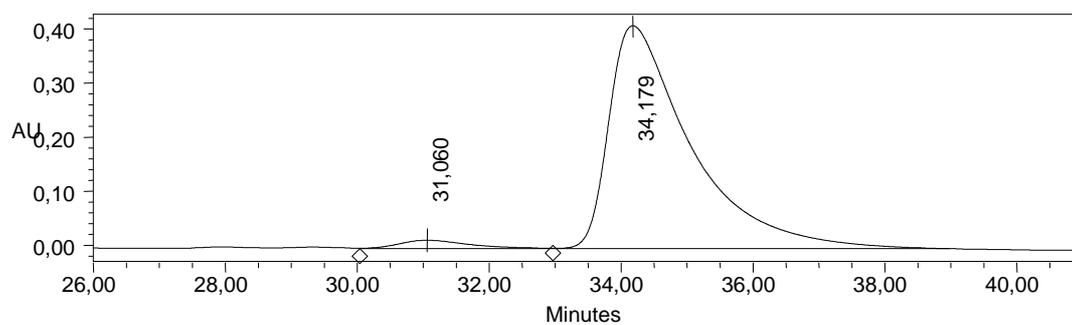
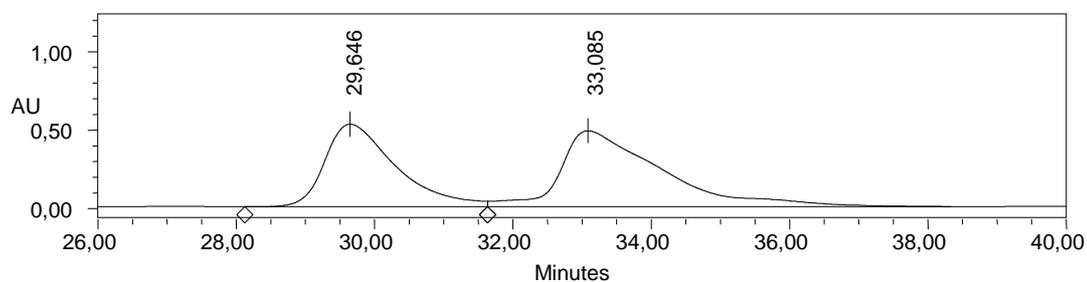
	Retention Time	% Area
1	33.753	3.76
2	37.600	96.24



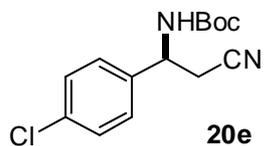
Columna Chiralpak ADH; hexano:iPrOH 90:10; 0.5 mL/min, $\lambda = 210$ nm



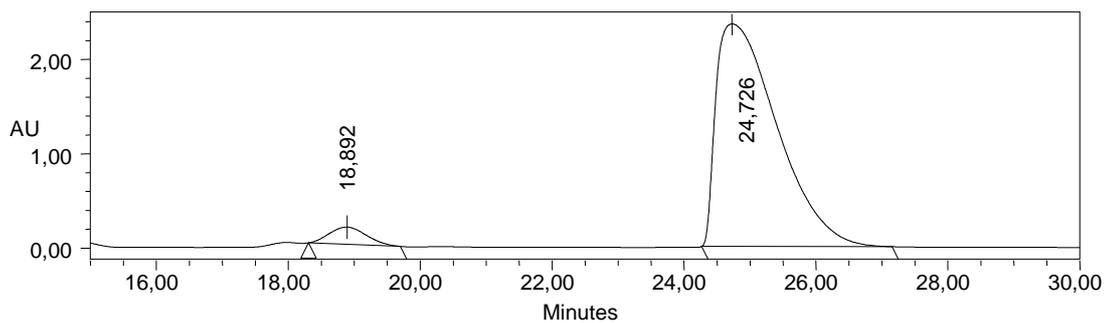
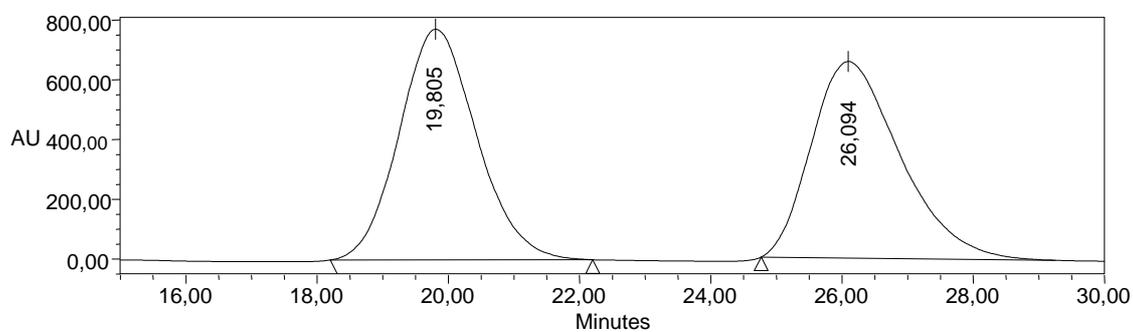
	Retention Time	% Area
1	31.060	2.96
2	34.179	97.04



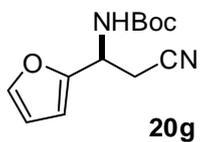
Columna Chiralpak IA; hexano:iPrOH 90:10; 0.5 mL/min, $\lambda = 210 \text{ nm}$



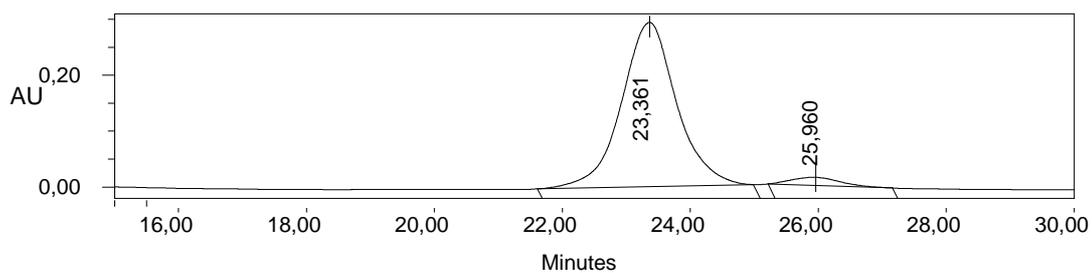
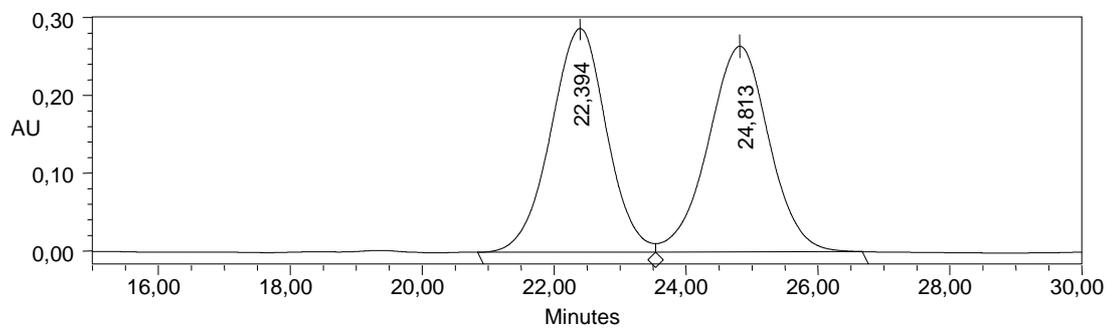
	Retention Time	% Area
1	18.892	4.50
2	24.726	95.50



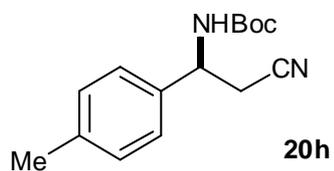
Columna Chiralpak IA; hexano:iPrOH 95:5; 0.5 mL/min, $\lambda = 210$ nm



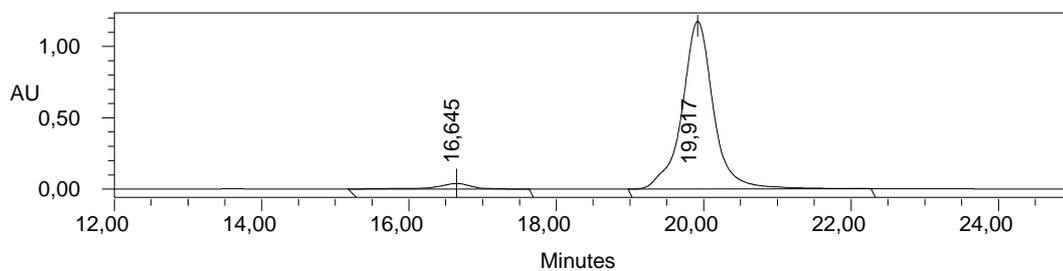
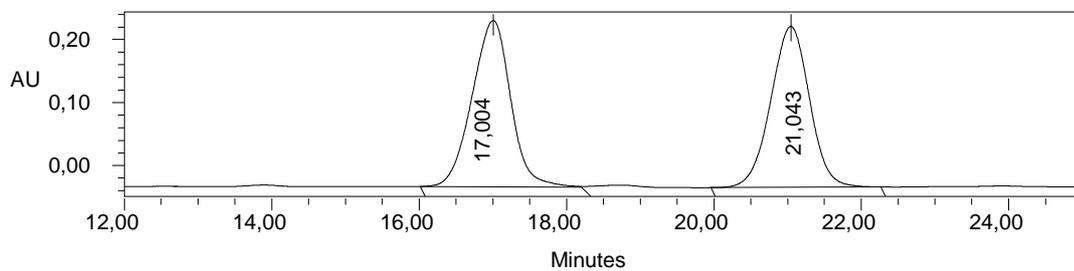
	Retention Time	% Area
1	25,347	95,00
2	28,259	5,00



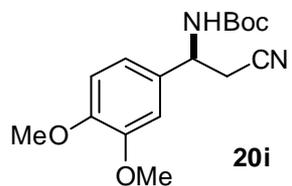
Columna Chiralpak IB; hexano:iPrOH 90:10; 0.5 mL/min, $\lambda = 210 \text{ nm}$



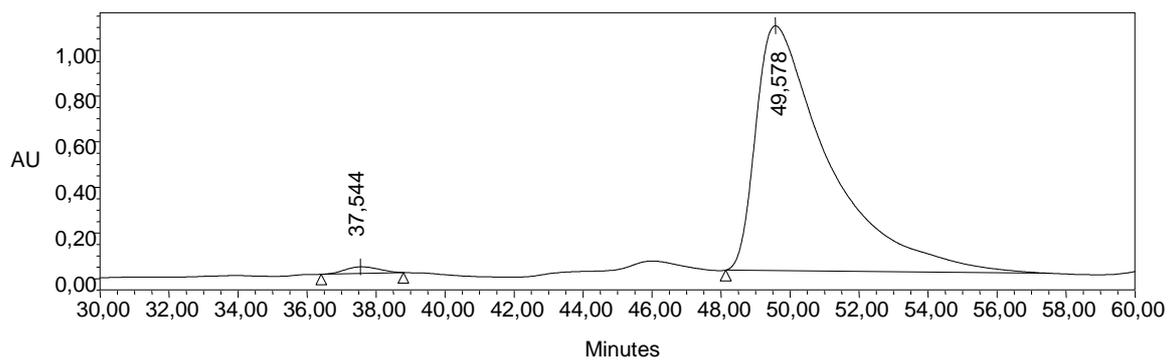
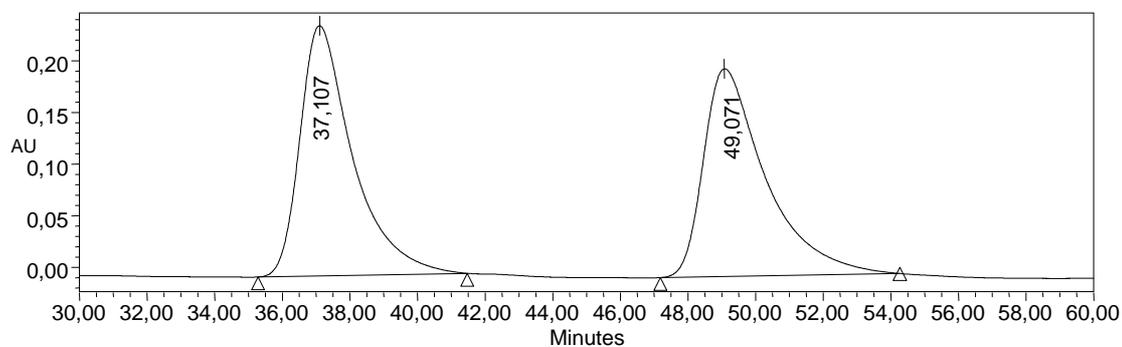
	Retention Time	% Area
1	16,645	2,63
2	19,917	97,37



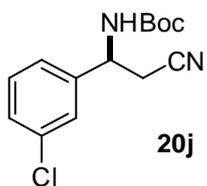
Columna Chiralpak ADH; hexano:iPrOH 90:10; 0.5 mL/min, $\lambda = 210$ nm



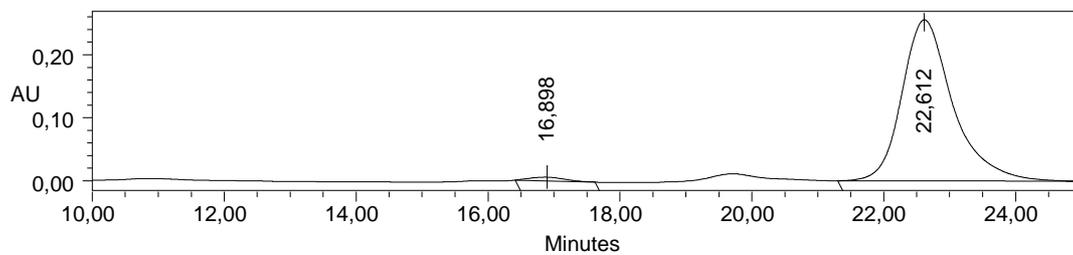
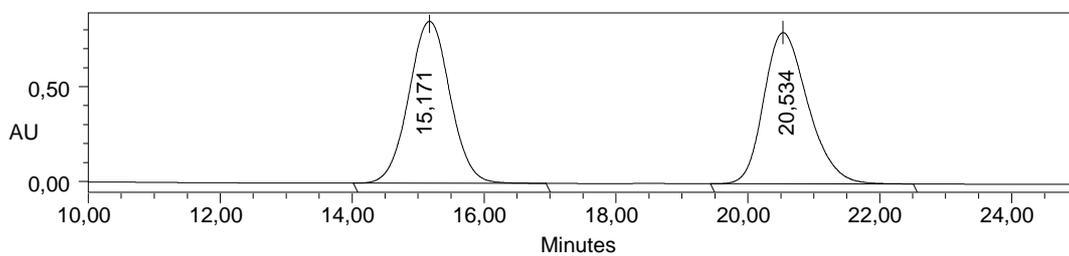
	Retention Time	% Area
1	37,544	1,24
2	49,578	98,76



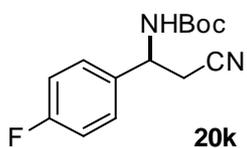
Columna Chiralpak IA; hexano:iPrOH 90:10; 0.5 mL/min, $\lambda = 210$ nm



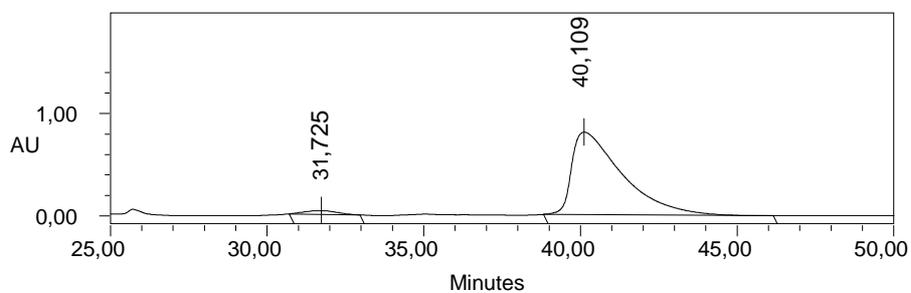
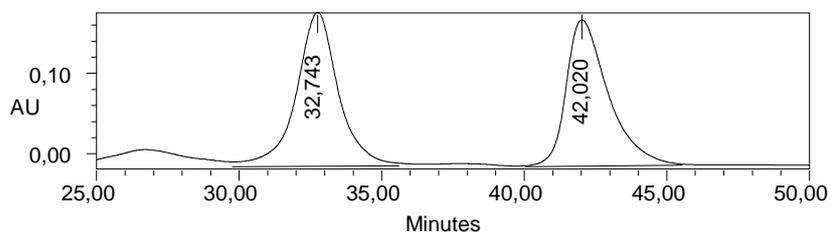
	Retention Time	% Area
1	16,898	1,52
2	22,612	98,48



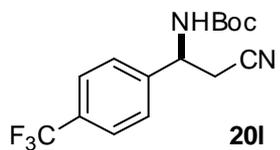
Columna Chiralpak IA; hexano:iPrOH 95:5; 0.5 mL/min, $\lambda = 210 \text{ nm}$



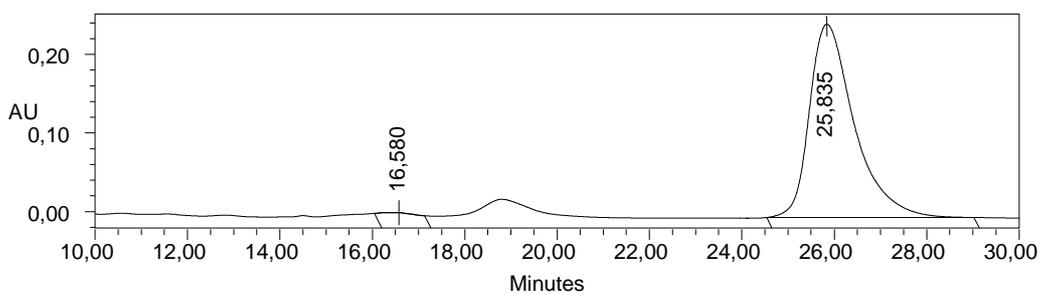
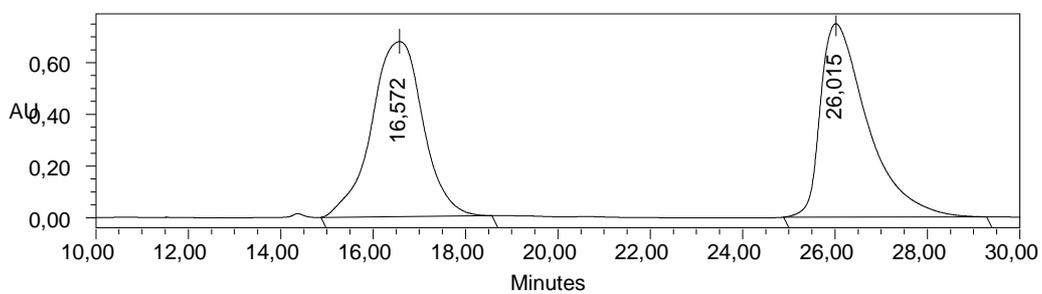
	Retention Time	% Area
1	31,725	2,80
2	40,109	97,20



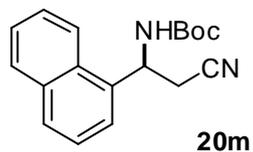
Columna Chiralpak IA; hexano:iPrOH 90:10; 0.5 mL/min, $\lambda = 210$ nm



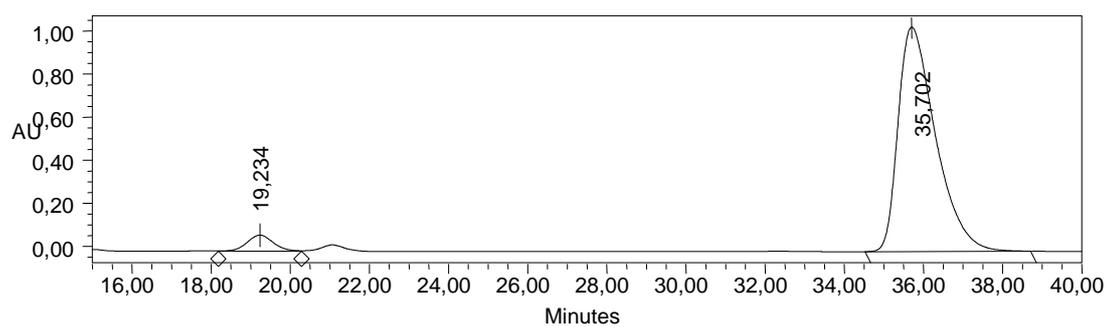
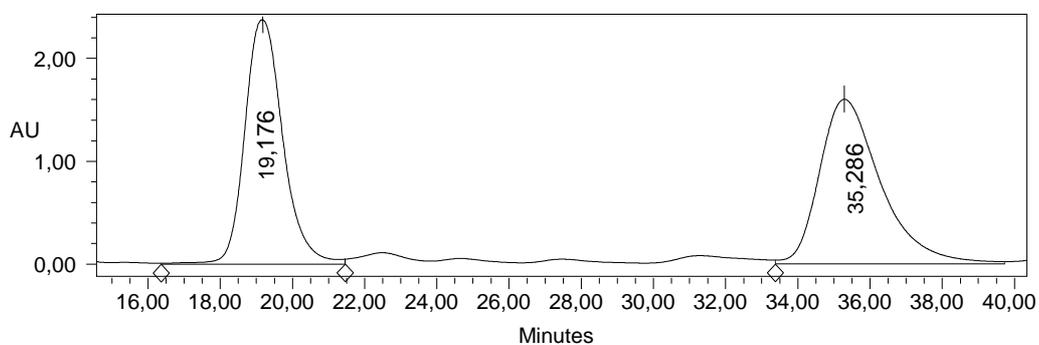
	Retention Time	% Area
1	16,580	0,49
2	25,835	99,51



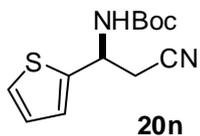
Columna Chiralpak IA; hexano:iPrOH 90:10; 0.5 mL/min, $\lambda = 210$ nm



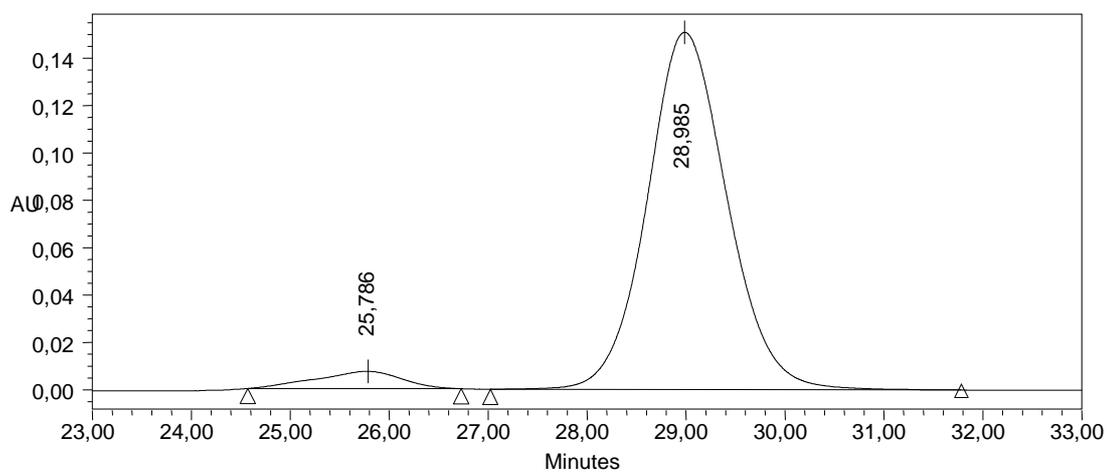
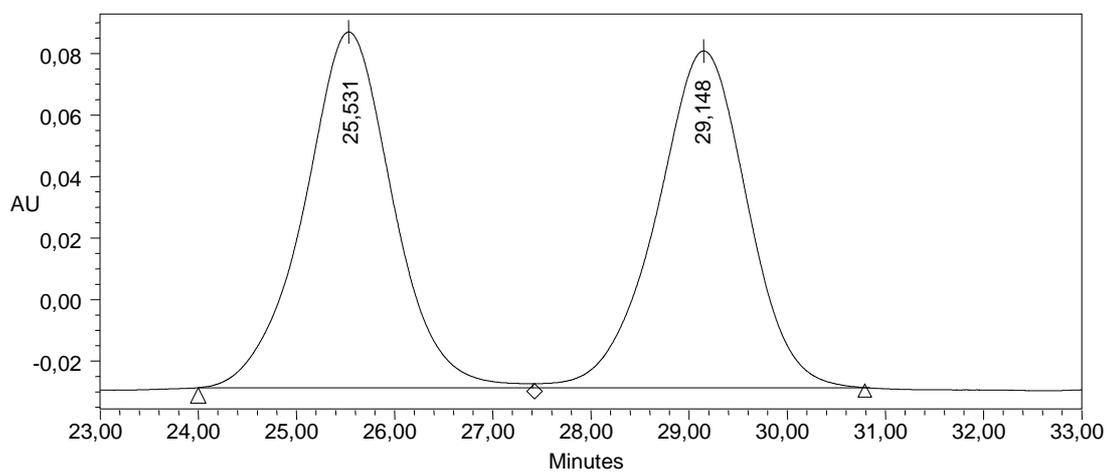
	Retention Time	% Area
1	19.234	4.80
2	35.702	95.20



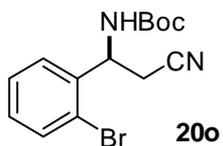
Columna Chiralpak IB; hexano:iPrOH 95:5; 0.5 mL/min, $\lambda = 210$ nm



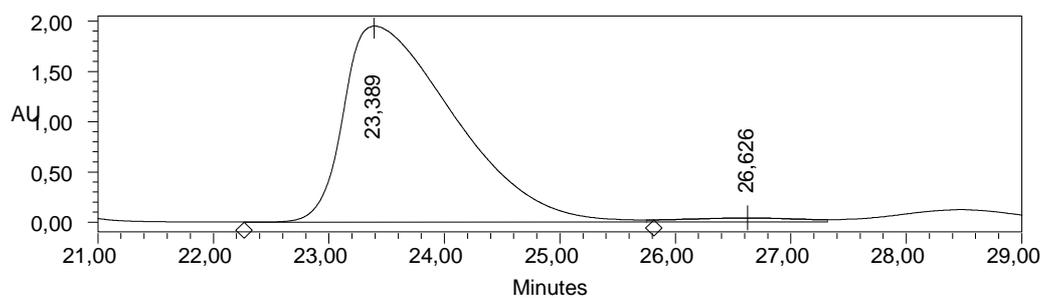
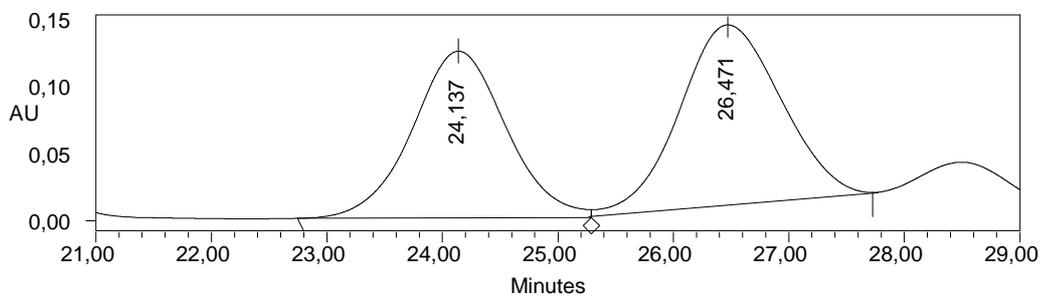
	Retention Time	% Area
1	25,786	4,92
2	28,985	95,08



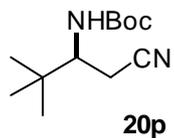
Columna Chiralpak IB; hexano:iPrOH 98:2; 1.0 mL/min, $\lambda = 210 \text{ nm}$



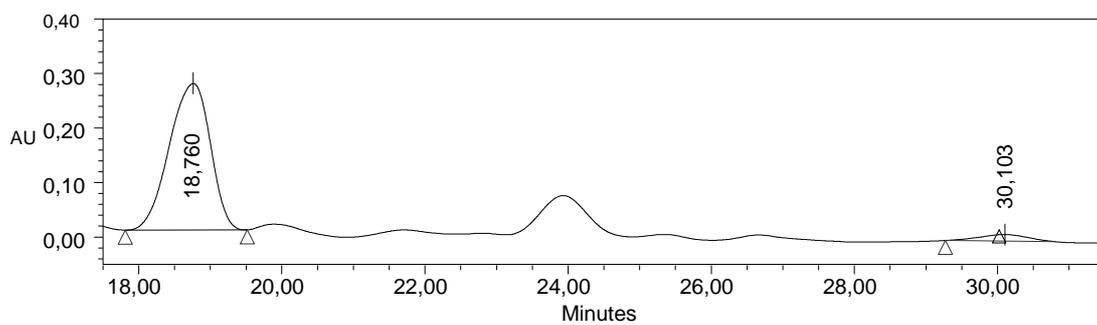
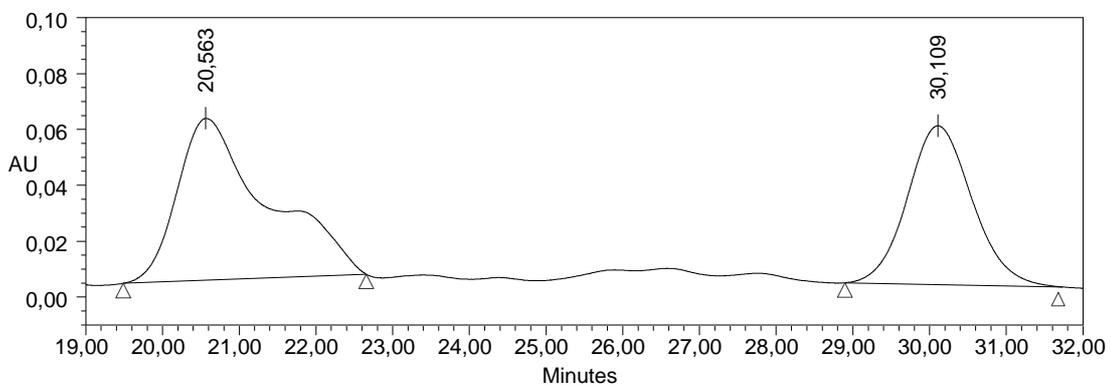
	Retention Time	% Area
1	23,389	97,72
2	26,626	2,28



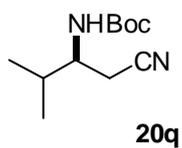
Columna Chiralpak IB; hexano:iPrOH 95:5; 0.5 mL/min, $\lambda = 210 \text{ nm}$



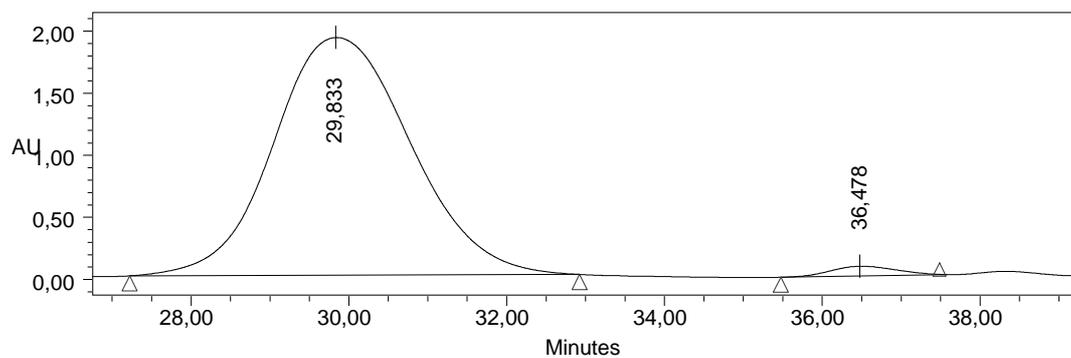
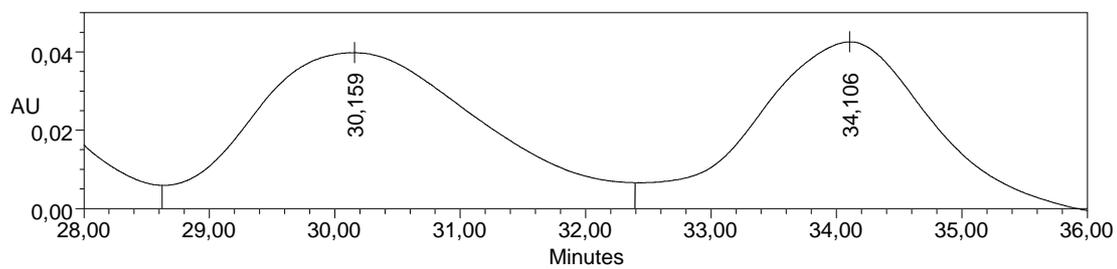
	Retention Time	% Area
1	18,760	95,02
2	30,103	4,98



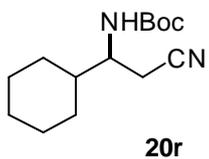
Columna Chiralpak IB; hexano:iPrOH 95:5; 0.5 mL/min, $\lambda = 210 \text{ nm}$



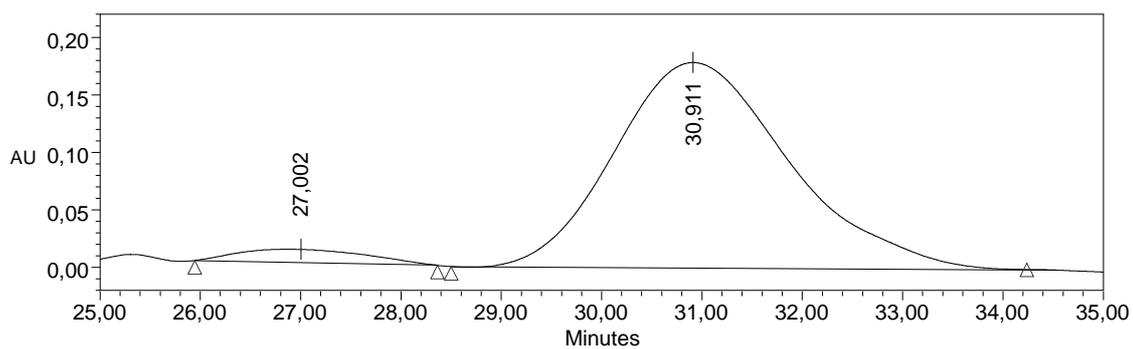
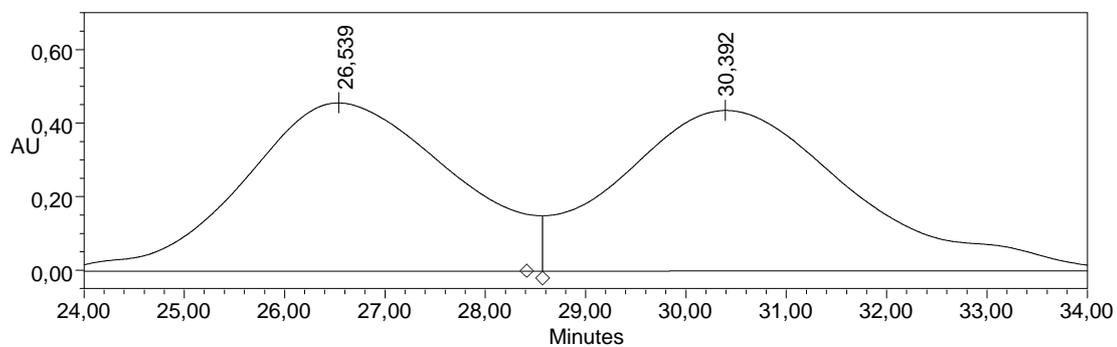
	Retention Time	% Area
1	29,833	98,62
2	36,478	1,38



Columna Chiralpak IB; hexano:iPrOH 95:5; 0.5 mL/min, $\lambda = 210 \text{ nm}$



	Retention Time	% Area
1	27,002	4,31
2	30,911	95,69



Capítulo 4

Conclusiones

Se ha desarrollado la reacción de Mannich directa entre el malonato de tiofenilo y azometinos, en ausencia de promotores, lo que permite la obtención de compuestos β -amino carbonílicos con muy buenos rendimientos mediante una metodología sencilla.

Se ha descrito una nueva familia de catalizadores orgánicos bifuncionales de tipo ureidopeptídico que se caracteriza estructuralmente por la presencia de un grupo aminal y una urea, que pueden actuar como dadores de enlaces de hidrógeno, y de una amina terciaria como base de Brønsted. Su preparación es sencilla y su estructura modular permite la modificación de hasta tres grupos en torno a los residuos responsables de la catálisis.

Se ha demostrado, por primera vez, la utilidad de los catalizadores de tipo ureidopeptídico para promover transformaciones catalíticas eficaces: la reacción de Mannich entre *N*-Boc iminas y aril sulfonilacetoneitrilos para producir β -aminonitrilos altamente enantioenriquecidos, tras desulfonación. La metodología descrita constituye la primera aproximación organocatalítica eficaz que permite la obtención de β -aminonitrilos no sustituidos en posición α .

Anexo

Catalytic Enantioselective Synthesis of Tertiary Thiols From 5*H*-Thiazol-4-ones and Nitroolefins: Bifunctional Ureidopeptide-Based Brønsted Base Catalysis**

Saioa Diosdado, Julen Etxabe, Joseba Izquierdo, Aitor Landa, Antonia Mielgo, Iurre Olaizola, Rosa López, and Claudio Palomo*

Dedicated to Professor Carmen Nájera

The direct catalytic reaction between an enolizable carbonyl compound and an electrophile under proton-transfer conditions has emerged as a challenging versatile transformation in organic synthesis.^[1] Over the last years several chiral Brønsted bases have been developed to promote this transformation diastereo- and enantioselectively.^[2] However, successful examples are mostly limited to 1,3-dicarbonyl compounds and acidic carbon analogues as the pronucleophilic reaction partners. 5*H*-Thiazol-4-ones, in contrast, have been well known for a long time and have found several applications in pharmaceutical and medicinal chemistry.^[3] Although structurally related to 5*H*-oxazol-4-ones^[4] and 4*H*-oxazol-5-ones (azlactones),^[5] 5*H*-thiazol-4-ones have, as far as we know, been never been used in asymmetric synthesis in spite of the fact that they may be easily deprotonated^[6] and in spite of the importance of thiols and organosulfur compounds in organic synthesis^[7] and chemical biology.^[8] In this context, whilst chiral secondary thiol derivatives have been the subject of most investigations, tertiary thiols have remained mostly unexplored owing to the insufficient catalytic enantioselective methodology for their preparation in optically pure form.^[9]

The most general synthesis of organosulfur compounds involves reaction of a sulfur nucleophile with an electron-deficient π -olefin acceptor.^[10] By using this approach Zhang and co-workers^[11] reported an efficient catalytic asymmetric synthesis of tertiary thiols using chiral Brønsted bases and β -substituted β -ethoxycarbonyl nitroalkene acceptors. Conversely, tertiary thiols may be produced through conjugate additions of sulfur-based carbon pronucleophiles.^[12] For instance, using rhodanines as carbon pronucleophiles and

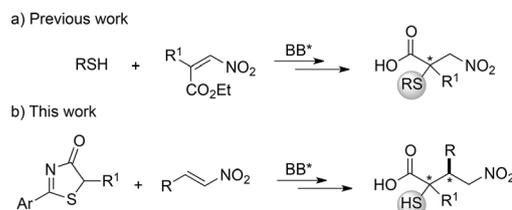
iminium catalysis, Ye and co-workers^[13] have recently reported the conjugate addition and the Diels–Alder reaction to α,β -unsaturated ketones and 2,4-dienals, respectively. Tertiary thiols have also been accessed through enantioselective α -sulfenylation of aldehydes,^[14a] 1,3-dicarbonyl compounds,^[14b] β -keto phosphonates,^[14c] and 3-substituted oxindoles.^[14d–g] Other methods include thiofunctionalization of unactivated alkenes,^[15a] amination of 3-thiooxindoles,^[15b] and the aldol^[15c] and Mannich^[15d] reactions of α -sulfanyl lactones. Accordingly, whilst many methodologies for the enantioselective synthesis of secondary thiols exist, approaches for the asymmetric synthesis of tertiary thiols are clearly necessary to help fill this important gap in organic chemistry. The inherent difficulty associated with the stereoselective construction of quaternary stereogenic centers is probably the reason for the limited number of studies.^[16] In connection with our efforts directed towards the asymmetric synthesis of organosulfur compounds, that is, β,β -disubstituted β -mercapto carboxylic acids^[17a,b] and thiiranes,^[17c] we focused on the enantioselective generation of a tetrasubstituted carbon atom at the α position of α -mercapto carboxylic acids.^[18] We report herein the first highly diastereo- and enantioselective direct Michael addition of 5*H*-thiazol-4-ones to nitroolefins (Scheme 1) and it provides a quick entry to functionalized tertiary thiols. To this end, design and synthesis of ureidopeptide-based Brønsted bases, a novel subfamily of organic catalysts, are also documented for the first time.

We began our study by evaluating several Brønsted bases for the reaction of the readily available thiazolone **1**^[19] with the nitroolefin **5a** (R = Ph; Scheme 2).^[20] Initially, the reaction was explored using several representative cinchona alkaloids such as quinine, 9-epi-quinine, quinidine, and (DHQ)₂PYR in CH₂Cl₂ at –60 °C. In every case the product

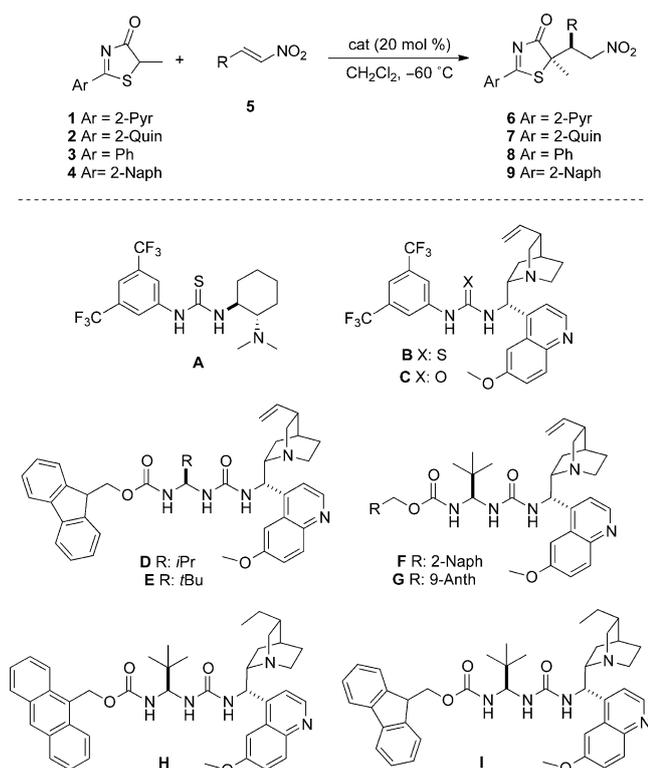
[*] S. Diosdado, J. Etxabe, J. Izquierdo, Dr. A. Landa, Dr. A. Mielgo, I. Olaizola, Dr. R. López, Prof. Dr. C. Palomo
Departamento de Química Orgánica I, Facultad de Química
Universidad del País Vasco
Apdo. 1072, 20080 San Sebastián (Spain)
E-mail: claudio.palomo@ehu.es

[**] Support has been provided by the University of the Basque Country UPV/EHU (UFI QOSYC 11/22), Basque Government (GV grant No IT-291-07 and SAIOTEK 2012), and Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN, Grant CTQ2010-21263-C02), Spain. S.D., J.E., and I.O. thank MEC. We also thank SGiker (UPV/EHU) for providing NMR, HRMS, X-ray, and computational resources. We also thank S. Vera and M. Zalacain for their help with catalyst preparation.

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201305644>.



Scheme 1. Organocatalytic Michael approaches to α,α -disubstituted α -mercapto carboxylic acids mediated by chiral Brønsted bases (BB*). a) Asymmetric construction of C–S bond. b) Asymmetric construction of C–C bond.



Scheme 2. Conjugate addition of 5-methyl 5*H*-thiazol-4-ones to nitroolefins promoted by chiral Brønsted bases.

6a (R = Ph) was obtained but with disappointing chemical and stereochemical results (12–40% *ee*).^[21] Next, on the basis of the pioneering studies of Takemoto and co-workers, and subsequent seminal works by the groups of Jacobsen, Connon, Dixon, and Soós on bifunctional (urea)thiourea-tertiary amine catalysts,^[22] we examined the catalysts **A–C**. However, as the results in Table 1 show **A** led to almost racemic **6a** (entry 1), whilst no improvement was essentially observed with either **B** or **C** (entries 2 and 3).

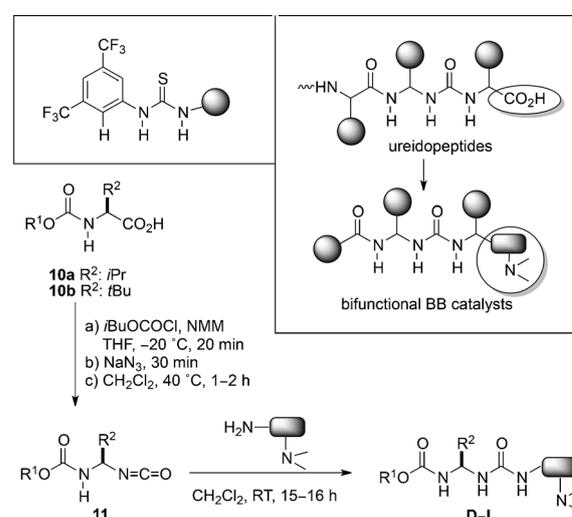
At this stage and in view of these results we focused on catalyst design. Like the catalysts **A–C**, most thiourea (urea)

Table 1: Catalyst screening for the 1,4-addition of 5*H*-thiazol-4-ones **1–4** to nitrostyrene **5a** (R = Ph).^[a]

Entry	Comp.	Cat.	Prod. (R=Ph)	<i>t</i> [h]	Yield [%] ^[b]	d.r. ^[c]	<i>ee</i> [%] ^[d]
1	1	A	6a	48	53	83:17	20
2	1	B	6a	20	53	60:40	35
3	1	C	6a	20	48	54:46	40
4	1	D	6a	20	88	91:9	40
5	1	E	6a	20	92	95:5	66
6	1	F	6a	20	90	94:6	70
7	1	G	6a	20	86	90:10	78
8	1	H	6a	20	80	93:7	80
9	2	H	7a	20	93	95:5	96
10	3	H	8a	20	65	85:15	55
11	4	H	9a	20	55	75:25	68

[a] Reactions conducted at -60°C on a 0.3 mmol scale in 0.6 mL of CH_2Cl_2 (mol ratio nitroolefin/thiazolone/catalyst 2:1:0.2). [b] Yield of the isolated major isomer. [c] Determined by ^1H NMR (300 MHz) spectroscopy analysis on the crude reaction mixture. [d] Determined by HPLC analysis on a chiral stationary phase.

based Brønsted bases known to date display the 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl group, a structural motif which was introduced first by Schreiner and Wittkopp in 2002 for hydrogen-bond catalysis.^[23] Recently, Schreiner and co-workers suggested that the success of these catalysts may be attributed in part to the participation of both N–H bonds of the thiourea unit and the *ortho* C–H bond of the aryl group during the substrate activation event.^[24] Based on this observation and given the proved efficacy of synthetic peptides for fine-tuning of reactivity and selectivity of several significant synthetic transformations^[25] we wondered whether the urea derivatives **D–I** might be more appropriate catalysts for promoting the above reaction. These products display, as new features, the presence of an N,N'-diacyl aminal unit in place of the bis(trifluoromethyl)phenyl group, and an urea moiety as hydrogen-bond donors, and both are in close proximity to an additional stereodirecting group. This type of structure closely resembles ureidopeptides (Scheme 3), which



Scheme 3. Ureidopeptide-based Brønsted bases: Catalyst preparation. NMM = *N*-methylmorpholine, THF = tetrahydrofuran.

have been recognized for their ability to develop hydrogen-bond interactions.^[26] It was expected that the replacement of the α -amino acid terminus by an amino cinchona moiety in ureidopeptides should result in new bifunctional Brønsted base catalysts with several sites amenable for structural modification.

Although, several different classes of ureidopeptide-based catalysts may be made readily accessible from the available pools of both α -amino acids (or peptides) and primary-tertiary diamines, we intended first to take advantage of the tunable aminal moiety for catalyst optimization. To the best of our knowledge this family of ureidopeptide-based Brønsted base catalysts have not been previously reported. Thus, starting from valine and the *tert*-leucine derivatives **10a** and **10b**, the catalysts **D–I** were easily prepared by reaction of the respective intermediate isocyanates **11**^[26b] with 9-*epi*-9-amino-9-deoxyquinine or 9-*epi*-9-amino-9-deoxyhydroquinine in yields within the 70–80% range for the latter step (Scheme 3). A single-crystal X-ray analysis of **E** (Figure 1)

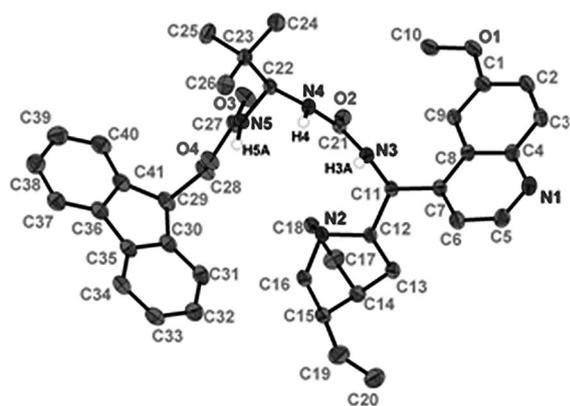


Figure 1. ORTEP representation for **6a**. Thermal ellipsoids are shown at 50% probability. Hydrogen atoms (except H3A, H4 and H5A) omitted for clarity.

shows that N-H groups, in the *N,N'*-diacyl aminal and the urea moiety, are oriented in the same direction and that neither of them display any apparent tendency to develop intramolecular hydrogen bonds.^[21]

Experiments with these catalysts revealed an improvement in diastereoselectivity. Also, by increasing the size of the aminal substituent from isopropyl to *tert*-butyl (catalysts **D** and **E**), enantioselectivity increased up to 66%, but was still insufficient (Table 1, entries 4 and 5). Further improvements in the reaction selectivity were observed with the catalysts **F** and **G** (entries 6 and 7) and the best result was produced with the catalyst **H**, which provided the product **6a** in 80% yield and 80% *ee* (entry 8). In subsequent experiments it was found that by using the quinoline-derived thiazolone **2** and catalyst **H** the corresponding product **7a** (entry 9) was produced in 93% yield as a 95:5 mixture of diastereomers with 96% *ee* for the major isomer. In contrast, using the thiazolones **3** and **4**, the corresponding addition products **8a** and **9a** (entries 10 and 11) were formed in lower diastereomeric ratios and *ee* values, results which seem to indicate that the pyridine and quinoline nitrogen atoms of the thiazolones **1** and **2** play a significant role in reaction stereocontrol. A representative selection of nitroolefins was evaluated to establish the generality of this asymmetric route to tertiary thiols. As the data in Table 2 shows, nitroolefins bearing β -aryl substituents with either electron-donating or electron-withdrawing groups are almost equally tolerated, thus giving the corresponding adducts with good diastereomeric ratios, typically greater than 95:5 and *ee* values of up to 96%. For example, performing the reaction with the substrates **5b**, **5c**, and **5d**, led to the corresponding products **7b**, **7c**, and **7d** as single diastereomers with *ee* values within the 91–94% range. The nitroolefins **5e**, **5f**, and **5g** with inductively electron-withdrawing fluoro, bromo, and chloro substituents, respectively, also provided excellent chemical and stereochemical results, whereas the nitrostyrenes **5h** and **5i** bearing mesomeric electron-withdrawing substituents gave the corresponding **7h** and **7i** with slightly reduced enantioselectivities. The method also works with nitroolefins having heteroaromatic β -substituents such as for **5k**, **5l**, and **5m** to afford adducts **7k**, **7l**, and **7m**, respectively, with good yields and stereoselectivities. Even the recalcitrant β -alkyl-substituted nitroolefins partic-

Table 2: Conjugate addition of the thiazolone **2** to nitroolefins **5** promoted by catalyst **H**.^[a–d]

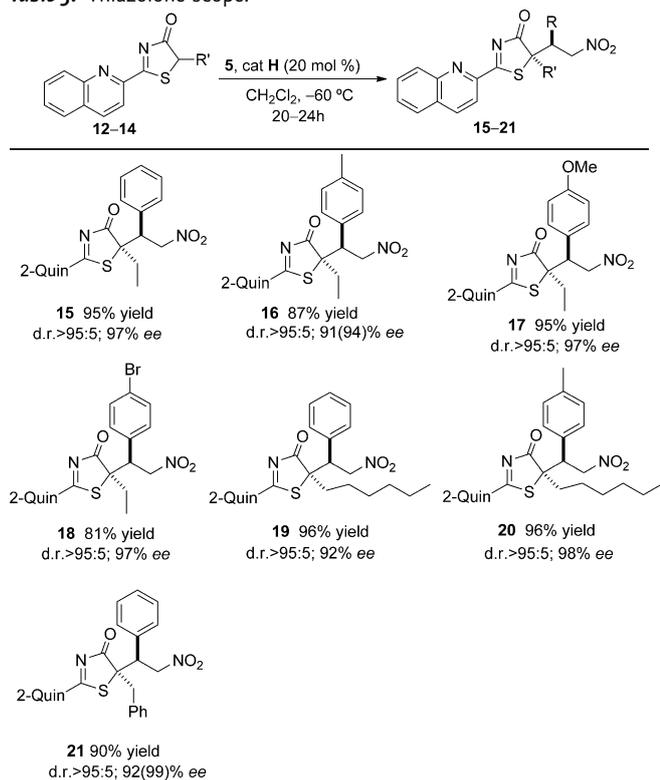
7b 90% yield d.r.>95:5; 91% <i>ee</i>	7c 77% yield d.r.>95:5; 92(96)% <i>ee</i>	7d 77% yield d.r.>95:5; 94% <i>ee</i>
7e 74% yield d.r.>95:5; 90% <i>ee</i>	7f 79% yield d.r.>95:5; 92(99)% <i>ee</i>	7g 75% yield d.r.>95:5; 92% <i>ee</i>
7h 68% yield d.r.>95:5; 80(89)% <i>ee</i>	7i 72% yield d.r.>95:5; 86(96)% <i>ee</i>	7j 82% yield d.r.>92:8; 94% <i>ee</i>
7k 96% yield d.r.>92:8; 91% <i>ee</i>	7l 95% yield d.r.>92:8; 89% <i>ee</i>	7m 93% yield d.r.>92:8; 92% <i>ee</i>
7n 42% yield d.r.>95:5; 76% <i>ee</i>	7o 47% yield d.r.>95:5; 91% <i>ee</i>	7p 40% yield d.r.>95:5; 91% <i>ee</i>

[a] Reactions conducted on a 0.3 mmol scale in 0.6 mL of CH_2Cl_2 (mol ratio nitroolefin/thiazolone/catalyst 2:1:0.2) at -60°C for 20–24 h.

[b] Yields refer to the isolated major isomer. [c] The d.r. values were determined by ^1H NMR (300 MHz) spectroscopy on the crude reaction mixture. [d] The *ee* values were determined by HPLC analysis on a chiral stationary phase. Data within parentheses were obtained after crystallization from diethyl ether or diisopropyl ether. By using a 10 mol% catalyst loading, essentially the same results for **7c**, **7f**, and **7o** were attained.

ipate in this reaction to give the desired adducts essentially as single diastereomers, albeit in modest chemical yield (typically 40%). The unbranched aliphatic nitroolefin **5n** led to the product **7n** with a modest 76% *ee*, whereas the branched aliphatic substrates **5o** and **5p** provided **7o** and **7p**, respectively, in 91% *ee*. In this study we have employed 20 mol% of catalyst but it is worth mentioning that reactions using 10 mol% of the catalyst proceeded equally well without compromising either selectivity or chemical yield (Table 2 and see the Experimental Section).

Thiazolones with short, large, and branched alkyl chains, also participate in this reaction (Table 3), and in all cases good to excellent yields were observed and the products were obtained with high enantioselectivity. The 5-ethylthiazolone **12**, for example, afforded the products **15–18**, essentially as

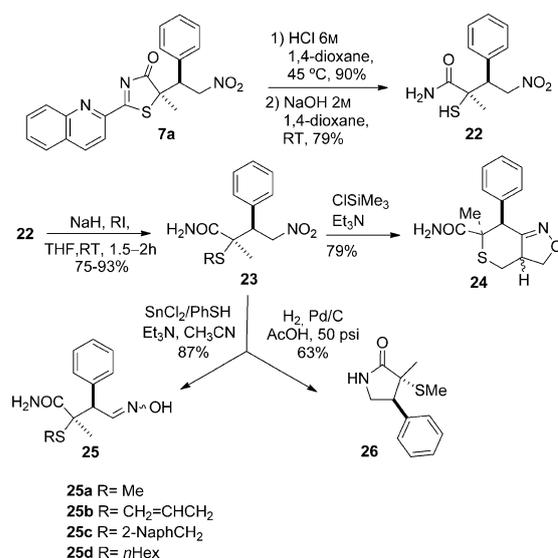
Table 3: Thiazolone scope.^[a–d]


[a] Reactions conducted on a 0.3 mmol scale in 0.6 mL of CH_2Cl_2 (mol ratio nitroalkene/thiazolone/catalyst 2:1:0.2). [b] Yields refer to the isolated major isomer. [c] The d.r. values were determined by ^1H NMR (300 MHz) analysis of the crude reaction mixture. [d] The ee values were determined by HPLC analysis on a chiral stationary phase.

sole diastereomers with excellent yields and 91–97% ee. Similarly, the hexyl (**13**) and benzyl (**14**) thiazolones, provided adducts **19**, **20**, and **21** in very good yields, and diastereo- and enantioselectivities.

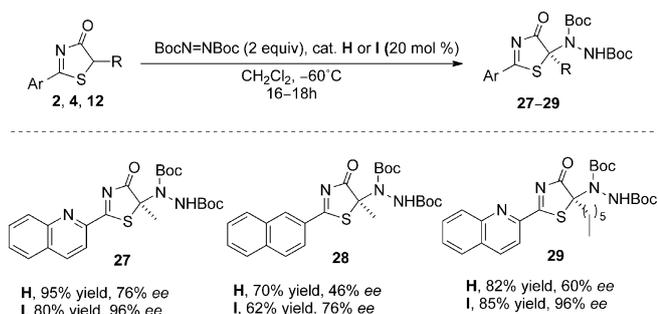
A practical aspect of the present methodology is the general crystallinity of the starting substrates, the thiazolones **2** and **12–14** and nitroolefin **5**, a property which is readily transformed into the resulting products **7** and **15–21**. Thus, a single crystallization, generally from diethyl ether or diisopropyl ether, provided products with increased enantiomeric purity. The absolute configuration of the adducts was established by a single-crystal X-ray analysis of **7f**^[21] and by assuming a uniform reaction mechanism.

Transformation of the adduct **7a** into the α,α -disubstituted α -mercapto carboxylic acid derivative **22**, by simple ring opening under mild acid conditions and subsequent saponification of the resulting thioester intermediate, illustrates the utility of the method. Thus, unlike the majority of procedures for the preparation of organosulfur compounds which generally give aryl or alkyl thioethers,^[9–15] our method provides a quick entry to mercapto compounds with the thiol group in its free form (Scheme 4). Therefore, the question that we examined next was to establish whether these adducts could be S alkylated without affecting the nitro group. Besides steric constraints, there is the fact that upon exposure to benzyl halides and base, nitro compounds are cleanly reduced to


Scheme 4. Elaboration of adducts to α,α -disubstituted α -mercapto carboxylic acid derivatives.

oximes.^[27] Gratifyingly, treatment of the adduct **22** with a series of halides in the presence of sodium hydride furnished the corresponding S-alkylated adducts **23** in 75–93% yields. Therefore, our approach also provides rapid access to a variety of thioether derivatives from a single common intermediate, a practical aspect that facilitates access to more elaborated products as exemplified in the formation of the tetrahydrothiopyran-fused isoxazoline **24** from **23b**. In contrast, oximes such as **25c**, may also be obtained in good yields by treatment of the respective thioether adduct with a $\text{SnCl}_2/\text{PhSH}/\text{Et}_3\text{N}$ system,^[28] whilst exposure to H_2 over Pd on charcoal under 50 psi enabled reduction of the nitro group to the amino function, thus leading to γ lactams.

Concerning the mechanism of these reactions,^[29] we believe that the quinoline nitrogen atom of these thiazolone substrates could interact through a hydrogen bond with one of the three accessible N–H protons of the catalyst, likely with one of the aminal moieties, thereby providing a well-ordered transition state during the reaction. This assumption nicely accounts for the better behavior of quinolyl thiazolone substrates versus the 2-naphthyl thiazolone **4**. Further support for this assumption was provided from the amination reaction of the thiazolones **2**, **4**, and **12** with *tert*-butylazodicarboxylate (Scheme 5). Whilst in this case enantiocontrol proceeded better with **I** rather than with **H**, thiazolones bearing the quinoline moiety (**2** and **12**) furnished once again a better stereochemical outcome than the 2-naphthyl thiazolone **4**. Despite these observations, however, the actual activation model of these bifunctional Brønsted bases at this stage of our investigation^[30] remains to be clarified. Whereas the above assumption appears reasonable for enolate ions having additional Lewis basic functionality, there is evidence from this laboratory that this structural element in the pronucleophile is not a prerequisite for catalyst efficiency and that these bifunctional ureidopeptide-based Brønsted bases are advantageous for a variety of transformations which are currently under study.^[31]



Scheme 5. Catalytic enantioselective α -amination of thiazolones. Boc = *tert*-butoxycarbonyl.

In summary, we have realized the first direct catalytic Michael reaction of α -mercapto carboxylate surrogates with nitroolefins involving the construction of a fully substituted α -carbon atom. The method demonstrates the efficacy of 5*H*-thiazol-4-ones as a new class of S-carrying pronucleophiles providing α,α -disubstituted α -mercapto carboxylic acid derivatives with good yields and high diastereo- and enantioselectivities and, consequently, the method contributes to broadening the currently limited methodology available for the catalytic enantioselective synthesis of tertiary thiols. From an intuitive design we have introduced for the first time a new family of Brønsted base catalysts whose architecture can be easily modified by simply choosing the appropriate α -amino-acid-derived (or peptide) isocyanate and a survey of naturally or synthetically primary/tertiary diamines. Since strong substrate dependence is quite common in reactions promoted by Brønsted bases we believe these new catalysts may help to address this challenging issue.

Experimental Section

The catalyst **H** (67.6 mg, 0.1 mmol, 10 mol %) was added to a mixture of 5-methyl-2-(quinolin-2-yl)thiazol-4-ol (**2**) (242.3 mg, 1.0 mmol, 1 equiv) and nitrostyrene **5a** (298.3 mg, 2.0 mmol, 2 equiv) in dichloromethane (2.0 mL) cooled to -60°C . The resulting suspension was stirred at the same temperature, until consumption of the thiazolone (16 h; monitored by ^1H NMR spectroscopy wherein there was disappearance of the methyl signal at $\delta = 1.46$ ppm). The crude reaction mixture was directly purified by flash column chromatography on silica gel (eluting with dichloromethane) to give adduct **7a** as a yellow solid. Yield: 364 mg, 93 %.

7a: $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -100.5$ ($c = 1.00$, 96% ee, CH_2Cl_2). m.p. $156\text{--}158^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8.38\text{--}8.16$ (m, 3H), 7.95–7.78 (m, 2H), 7.76–7.64 (m, 1H), 7.43–7.32 (m, 2H), 7.31–7.12 (m, 3H), 5.19 (dd, $J = 13.2$, 4.6 Hz, 1H), 5.00 (dd, $J = 13.2$, 10.7 Hz, 1H), 4.22 (dd, $J = 10.7$, 4.6 Hz, 1H), 1.85 ppm (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 195.9$, 194.2, 148.7, 147.7, 137.4, 134.2, 134.2, 130.7, 130.4, 130.4, 129.5, 129.0, 128.7, 128.5, 127.8, 76.0, 65.1, 50.3, 24.0 ppm. UPLC-DAD-QTOF: $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd.: 392.1069, found: 392.1065. The enantiomeric purity of the major diastereomer was found to be 96% (98% ee after crystallization from diethyl ether) and was determined by HPLC analysis [Daicel Chiralpak AD-H, *n*-hexane/isopropanol/ethanol 85:14:1, flow rate = 0.5 mL min^{-1} , retention times: 45.5 min (minor) and 57.2 min (major)].

Received: July 1, 2013

Published online: September 17, 2013

Keywords: Brønsted bases · organocatalysis · peptides · sulfur heterocycles · synthetic methods

- [1] N. Kumagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4856–4868; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4760–4772.
- [2] a) A. Ting, 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) “Asymmetric Organocatalysis 2, Brønsted Base and Acid Catalysis, and Additional Topics”: *Science of Synthesis* (Ed.: K. Maruoka), Thieme, Stuttgart, **2012**.
- [3] a) N. A. Khalil, E. M. Ahmed, H. B. El-Nassan, *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 1021–1027; b) U. V. Grummt, D. Weiss, E. Birckner, R. Beckert, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 1104–1110; c) M. M. Véniant, C. Hale, R. W. Hungate, K. Gahm, M. G. Emery, J. Jona, S. Joseph, J. Adams, A. Hague, G. Moniz et al., *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4481–4487.
- [4] 5*H*-oxazol-4-ones for the synthesis of α,α -branched α -hydroxy acids. Metal catalysis: a) B. M. Trost, K. Dogra, M. Franzin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1944–1945; b) D. Zhao, L. Wang, D. Yang, Y. Zhang, R. Wang, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7641–7645; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7523–7527; c) Z. Wang, Z. Chen, S. Bai, W. Li, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 2830–2833; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2776–2779; d) B. M. Trost, K. Hirano, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6586–6589; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6480–6483; organocatalysis: e) T. Misaki, G. Takimoto, T. Sugimura, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6286–6287; f) T. Misaki, K. Kawano, T. Sugimura, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5695–5697; g) B. Quiau, Y. An, Q. Liu, W. Yang, H. Liu, J. Shen, L. Yan, Z. Jiang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2358–2361; h) H. Huang, K. Zhu, W. Wu, Z. Jin, J. Ye, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 461–463; i) Z. Han, W. Yang, C.-H. Tan, Z. Jiang, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1505–1511.
- [5] Reviews: a) A.-N. R. Alba, R. Rios, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 720–734; b) R. A. Mosey, J. S. Fisk, J. T. Tepe, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2755–2762; for the sulfur analogs of azlactones, see: c) D. Uraguchi, K. Koshimoto, T. Ooi, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 300–302; d) X. Liu, L. Deng, X. Jiang, W. Yan, C. Liu, R. Wang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 876–879; e) X. Liu, L. Deng, H. Song, H. Jia, R. Wang, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1494–1497; f) X. Liu, H. Song, Q. Chen, W. Li, W. Yin, M. Kai, R. Wang, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6647–6655.
- [6] E. Täuscher, D. Weib, R. Beckert, J. Fabian, A. Assumpção, H. Görls, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2292–2294.
- [7] a) P. Metzner, A. Thuillier, *Sulfur Reagents in Organic Synthesis* (Eds.: A. R. Katritzky, O. Meth-Cohn, C. S. Rees), Academic Press, **1995**; b) *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis* (Eds.: T. Toru, C. Bolm), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [8] L. K. Moran, J. M. Gutteridge, G. J. Quinlan, *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 763–772.
- [9] Review: J. Clayden, P. MacLellan, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 582–595.
- [10] Review of sulfa-Michael reaction: D. E. Enders, K. Lüttgen, A. A. Narine, *Synthesis* **2007**, 959–980.
- [11] H. H. Lu, F. G. Zhang, X. G. Meng, S. W. Duan, W. J. Xiao, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3946–3949.
- [12] Diastereoselective methods: a) B. Strijtveen, R. M. Kellogg, *Tetrahedron* **1987**, *43*, 5039–5054; b) J. M. McFadden, G.-L. Frehynot, C. A. Townsend, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3859–3862; c) R. Alibés, P. Bayón, P. De March, M. Figueredo, J. Font, G. Marjanet, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1617–1620; d) E. A. Tiong, J. L. Gleason, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1725–1728.
- [13] a) F. Yu, H. Hu, X. Gu, J. Ye, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2038–2041; b) K. Zhu, H. Huang, W. Wu, Y. Wei, J. Ye, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2157–2159.

- [14] 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) S. Sobhani, D. Fielenbach, M. Marigo, T. C. Wabnitz, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5689–5694; c) A. Ling, L. Fang, X. Zhu, C. Zhu, Y. Chen, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 545–549; d) Y. Cai, J. Li, W. Chen, M. Xie, X. Liu, L. Lin, X. Feng, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2726–2729; e) X. Li, C. Liu, X.-S. Xua, J.-P. Cheng, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4374–4377; f) Z. Hang, W. Chen, S. Dong, C. Yang, H. Liu, Y. Pan, L. Yan, Z. Jiang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4670–4673; g) C. Wang, X. Yang, C. C. J. Loh, G. Raabe, D. Enders, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11531–11535.
- [15] a) S. E. Denmark, D. J. P. Kornfilt, T. Vogler, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 15308–15311; b) F. Zhou, X. P. Zeng, C. Wang, X. L. Zhao, J. Zhou, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2022–2024; c) S. Takechi, S. Yasuda, N. Kunagai, M. Shibasaki, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4294–4298; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4218–4222; d) S. Takechi, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2632–2635.
- [16] Recent reviews: a) M. Bella, T. Casperi, *Synthesis* **2009**, 1583–1614; b) C. Hawner, A. Alexakis, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7295–7306; c) *Quaternary Stereocenters* (Eds.: J. Christoffers, A. Baro), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [17] a) C. Palomo, M. Oiarbide, F. Dias, R. López, A. Linden, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 3369–3372; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3307–3310; b) C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, P. B. González, E. Gómez-Bengoa, J. M. Saá, A. Linden, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15236–15247; c) I. Cano, E. Gómez-Bengoa, A. Landa, M. Maestro, A. Mielgo, I. Olaizola, M. Oiarbide, C. Palomo, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 11014–11018; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10856–10860.
- [18] Interest in α -mercapto carboxylic acids also stems from their general use as precursors of 4-thiazolidinones and 2,4-thiazolidinediones, which are key scaffolds for drug design and pharmaceutical agents, see: a) M. Abhinit, M. Ghodke, N. A. Pratima, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2009**, *1*, 47–64; b) A. Verma, S. K. Saraf, *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 897–905; c) S. P. Singh, S. S. Parmar, K. R. Raman, V. I. Stenberg, *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 175–203.
- [19] U. W. Grummt, D. Weiss, E. Birckner, R. Beckert, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 1104–1110.
- [20] For a review on conjugate additions to nitroolefins, see: a) O. M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877–1894; for reviews on organocatalytic asymmetric conjugate additions, see: b) D. Roca-Lopez, D. Sadaba, I. Delso, R. P. Herrera, T. Tejero, P. Merino, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2561–2601; c) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701–1716; d) D. Almaşi, D. A. Alonso, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299–365; e) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Synthesis* **2007**, 2065–2092; f) *Organocatalytic Enantioselective Conjugate Addition Reactions* (Eds.: J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, E. Reyes), RSC, Cambridge, **2010**; g) *Catalytic Asymmetric Conjugate Reactions* (Ed.: A. Córdoba), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
- [21] CCDC 947275 (**E**) and 930440 (**7**) contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif. See the Supporting Information for details.
- [22] a) O. Tomotaka, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672–12673; b) H. Miyabe, T. Takemoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 785–795; c) D. E. Fuerst, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8964–8965; d) S. H. McCooney, S. Connon, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6525–6528; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367–6370; e) J. Ye, D. J. Dixon, P. S. Hynes, *Chem. Commun.* **2005**, 4481–4483; f) B. Vakulya, S. Varga, A. Csampai, T. Soós, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967–1969; for recent reviews on (thio)urea-tertiary amines, see: g) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418–5427; h) W. Y. Siau, J. Wang, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298–1310; i) H. B. Jang, J. S. Oh, C. E. Song in Ref. [2c], pp. 119–168; j) T. Inokuma, Y. Takemoto in Ref. [2c], pp. 437–497.
- [23] a) P. R. Schreiner, A. Wittkopp, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217–220; b) Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187–1198; c) M. Kotice, P. R. Schreiner in *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis* (Ed.: P. M. Pihko), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, pp. 141–351.
- [24] K. M. Lippert, K. Hof, D. Gerbig, D. Ley, H. Hausmann, S. Guenther, P. R. Schreiner, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 5919–5927.
- [25] a) E. A. C. Davie, S. M. Mennen, Y. Xu, S. J. Miller, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5759–5812; b) H. Wennemers, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12036–12041.
- [26] a) V. Semetey, D. Rognan, C. Hemmerlin, R. Graff, J. P. Briand, M. Marraud, G. Guichard, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1973–1975; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1893–1895; b) V. V. Sureshbabu, B. S. Patil, R. Venkataramanrao, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7697–7705; c) A. C. Myers, J. A. Kowalski, M. A. Lipton, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5219–5222; d) V. Semetey, C. Hemmerlin, C. Didierjean, A. P. Schaffner, A. G. Giner, A. Aubry, J. P. Briand, M. Marraud, G. Guichard, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3843–3846.
- [27] C. Czekelius, E. M. Carreira, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 618–621; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 612–615, and references therein.
- [28] a) M. Bartra, P. Romea, F. Urpí, J. Vilarrasa, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 587–594; b) C. C. Hughes, D. Trauner, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4738–4741; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4556–4559.
- [29] For mechanistic details on Michael reactions with nitroolefins and thiourea-tertiary amine catalysts, see: a) A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151–13160; b) B. Tan, Y. Lu, X. Zeng, P. J. Chua, G. Zhong, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2682–2685. Also, see Ref. [22a,b].
- [30] At present no conclusive results are attained from computational studies. The flexibility of the rather large catalyst **H** requires an extensive number of reaction modes to be examined. For related work, see: E. Gómez-Bengoa, A. Linden, R. López, I. Mugica-Mendiola, M. Oiarbide, C. Palomo, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7955–7966.
- [31] An illustrative example is the Mannich reaction of 2-naphthalenesulphonyl acetonitrile with N-Boc imines to afford β -amino nitriles, a reaction which is promoted by catalyst **E** in good chemical yields and *ee* values up to 94%. Full details of this reaction as well as the application of these Brønsted bases to other transformations will be published soon. For some further information see the Supporting Information.

