

<b>1</b>	<b>Introducción.....</b>	<b>5</b>
1.1	<i>Síntesis asimétrica .....</i>	7
1.2	<i>Organocatálisis asimétrica .....</i>	18
1.2.1	<i>Desarrollo histórico de la organocatálisis.....</i>	19
1.2.2	<i>Modos de activación .....</i>	27
1.3	<i>Objetivos .....</i>	41
<b>2</b>	<b>Reacciones de Michael vía enamina .....</b>	<b>47</b>
2.1	<i>Introducción.....</i>	47
2.2	<i>Adición de Michael de aldehídos a nitroalquenos .....</i>	62
2.2.1	<i>Precedentes y planteamiento.....</i>	62
2.2.2	<i>Resultados y discusión .....</i>	79
2.2.3	<i>Estudios de los intermedios de reacción mediante ESI-MS.....</i>	89
2.3	<i>Adición de Michael de aldehídos a vinil sulfonas.....</i>	95
2.3.1	<i>Introducción .....</i>	95
2.3.2	<i>Resultados y discusión .....</i>	101
<b>3</b>	<b>Reacciones de Michael vía ión iminio.....</b>	<b>113</b>
3.1	<i>Introducción.....</i>	113
3.2	<i>Adición de Michael de nucleófilos carbonados a aldehídos <math>\alpha,\beta</math>-insaturados en medios acuosos .....</i>	122
3.2.1	<i>Precedentes de reacciones en medios acuosos promovidas por aminas secundarias .....</i>	122
3.2.2	<i>Propuesta .....</i>	127
3.2.3	<i>Preparación de catalizadores .....</i>	130
3.2.4	<i>Adición de Michael de nitrometano y malonatos a aldehídos <math>\alpha,\beta</math>-insaturados en agua .....</i>	132
3.3	<i><math>\beta</math>-Alquilación formal de enales vía adición de Michael.....</i>	141
3.3.1	<i>Planteamiento y Precedentes .....</i>	144
3.3.2	<i>Resultados y discusión .....</i>	150
<b>4</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>161</b>
<b>5</b>	<b>Parte experimental general.....</b>	<b>167</b>
5.1	<i>Materiales y métodos .....</i>	167
5.2	<i>Preparación de catalizadores .....</i>	170

5.2.1	<i>Prolilamidas</i> .....	170
5.2.2	<i>Preparación de <math>\alpha,\alpha</math>-dialquilprolinol siliéteres</i> .....	175
5.3	<i>Espectros de RMN catalizadores</i> .....	183
5.4	<i>Parte experimental del Capítulo 2</i> .....	196
5.4.1	<i>Adición de aldehídos a nitroalquenos</i> .....	196
5.4.2	<i>Adición de aldehídos a vinil sulfonas</i> .....	206
5.4.3	<i>Selección de espectros de RMN</i> .....	219
5.4.4	<i>Cromatogramas de HPLC</i> .....	237
5.4.5	<i>Métodos computacionales</i> .....	257
5.5	<i>Parte experimental del Capítulo 3</i> .....	266
5.5.1	<i>Adición del nitrometano a aldehídos <math>\alpha,\beta</math>-insaturados en agua</i> .	266
5.5.2	<i>Adición de Michael de malonatos a enales</i> .....	272
5.5.3	<i>Adición de Michael de la bis(sulfona) cíclica a enales</i> .....	273
5.5.4	<i>Selección de espectros de RMN</i> .....	287
5.5.5	<i>Cromatogramas de HPLC</i> .....	308
5.5.6	<i>Datos cristalográficos y estructurales mediante Rayos X</i> .....	320

# **Capítulo 1**

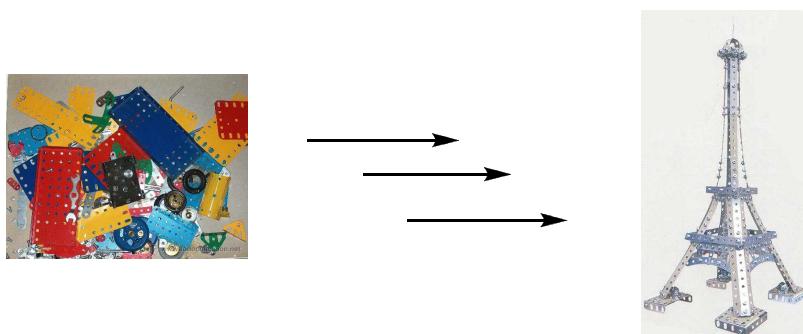
---

*Introducción*



## 1 Introducción

“La síntesis orgánica se puede considerar como un juego de Mecano que permite construir, a partir de piezas pequeñas y simples, estructuras de gran complejidad. En síntesis, los tornillos que mantienen unidas esas piezas son los enlaces C-C, por lo que las reacciones de formación de estos enlaces pueden considerarse la esencia de la síntesis orgánica” (Corey y Cheng,<sup>1</sup> 1989).



**Figura 1.1.** Construcción de una maqueta de la Torre Eiffel a partir de las piezas de un Mecano.

Dos contribuciones importantes en el desarrollo de la química orgánica fueron la introducción del concepto de isómero y los estudios cristalográficos de Louis Pasteur sobre los isómeros ópticos del ácido tartárico. El “Tártaro” era bien conocido por los vinicultores como un sólido que se separaba del vino durante la fermentación. El ácido tartárico, constituyente normal de la uva, fue aislado en el siglo XVIII y estudiado por K.G. Scheele. A principios del siglo XIX, se encontró un tipo especial de este ácido que tenía un comportamiento algo diferente del ácido tartárico conocido hasta la fecha, que Gay-Lussac denominó “ácido racémico”, del latín “racemus” (uva). Louis Pasteur separó los dos tipos de cristales que formaban el ácido racémico y comprobó que eran imágenes especulares una de la otra y además, observó que cuando disolvía cantidades iguales de ambos cristales la disolución resultante era ópticamente inactiva. De ello surgió el concepto de carbono asimétrico. Kekulé,<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Corey, E. J.; Cheng, X. M.; *The Logic of Chemicals Synthesis* 1989. John Wiley & Sons: New York.

<sup>2</sup> Kekulé, A. *Annals* 1858, 106, 154

estableciendo las cuatro valencias del átomo de carbono en 1858, y Van't Hoff<sup>3</sup> y Le Bel,<sup>4</sup> que independientemente descubrieron que estas cuatro valencias se orientan espacialmente según una geometría tetraédrica, sentaron las bases de una propiedad fundamental de las moléculas: la asimetría del átomo de carbono. Una molécula quiral y su imagen especular se denominan enantiómeros.

En algunos casos, un compuesto quiral puede distinguirse de su enantiómero por el gusto o el olfato.<sup>5</sup> En la naturaleza existen numerosos casos que demuestran este hecho, como por ejemplo el enantiómero *S* del limoneno que tiene aroma a limón, mientras que el *R*-limoneno tiene aroma a naranja. Otro ejemplo es el caso de los *L*-aminoácidos que no tienen sabor o son amargos, mientras que sus enantiómeros, los aminoácidos no naturales (*D*-aminoácidos) tienen sabor muy dulce.<sup>6</sup> Una de las grandes incógnitas de la vida, es el porqué de la elección de la naturaleza de formar únicamente la forma *L* (levógira) para los aminoácidos y la forma *D* (dextrógira) para los azúcares.

Un ejemplo claro de la importancia del concepto de carbono asimétrico lo constituye el caso de la talidomida<sup>7</sup> (Figura 1.2), un fármaco que se comercializó entre los años 1958 y 1963 como sedante y como calmante de las náuseas durante los tres primeros meses del embarazo. Este medicamento provocó miles de nacimientos de bebés con malformaciones. Posteriormente un estudio reveló que había dos talidomidas distintas, aunque de igual fórmula estructural, en las cuales cambiaba la disposición de los grupos en uno de los carbonos, detectándose por un lado la forma *R*, que producía el efecto sedante, y por otro lado, la forma *S*, causante de anomalías en los fetos. Investigaciones posteriores descubrieron que, además, a pH fisiológico la molécula racemiza, por lo que el enantiomero sedante (*R*) tampoco puede suministrarse a

---

<sup>3</sup> Van't Hoff, J. H. *Bull. Soc. Chim. France* **1875**, 23, 295.

<sup>4</sup> Le Bel, J. A. *Bull. Soc. Chim. France* **1874**, 22, 337

<sup>5</sup> Para una revisión sobre el concepto de la enantioselectividad en fragancias quirales, véase: Brenna, E.; Fuganti, C.; Serra, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1-42

<sup>6</sup> Solms, J.; Vuataz, R.; Egli, R. H. *Experientia* **1965**, 21, 692.

<sup>7</sup> Para revisiones sobre las aplicaciones de la talidomida en enfermedades de origen dermatológico, véase: a) González, B.; Hernández, L. *Medicina Clínica* **2007**, 128, 133-137. b) Maruotti, N.; Cantatore, F. P.; Ribatti, D. *Reumatismo*, **2006**, 58, 187-277. c) Tseng, S.; Pak, G.; Washenik, K.; Pomerarnz, M. K.; Shupack, J. L.; Ronald, O. J. *Am. Acad. Dermatol.* **1996**, 35, 969.

embarazadas. Este descubrimiento contribuyó a que a partir de ese momento se tuviese en cuenta la esteroisomería de las moléculas, y que por tanto la síntesis asimétrica adquiriera gran relevancia.

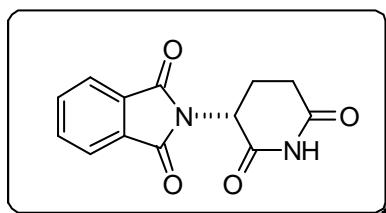
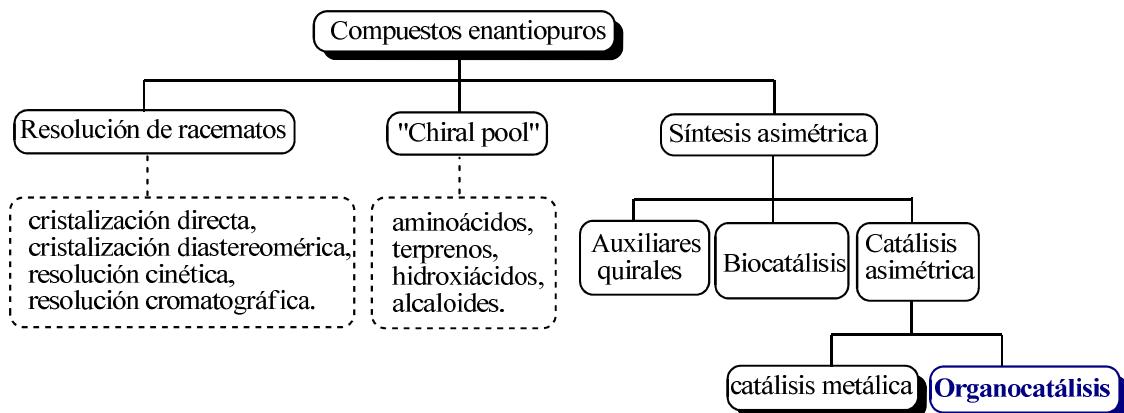


Figura 1.2. (R)-Talidomida.

## 1.1 Síntesis asimétrica

A pesar de la importancia de la quiralidad, la obtención de moléculas quirales en forma enantioméricamente pura ha permanecido extremadamente limitada hasta muy recientemente. Desde finales del siglo XIX, la síntesis de moléculas quirales de forma estereoselectiva ha constituido un reto sintético de gran magnitud al que los químicos orgánicos han respondido con gran ingenio y brillantez.

En grandes líneas se pueden considerar tres estrategias básicas<sup>8</sup> para la obtención de compuestos enantioméricamente puros, como son a) la resolución de racematos, b) la utilización de moléculas naturales ópticamente activas (“chiral building blocks”), c) la síntesis asimétrica.



Esquema 1.1. Métodos para la obtención de compuestos enantioméricamente puros.

La *resolución de mezclas racémicas*,<sup>9</sup> aunque es el método más clásico, constituye uno de los más atractivos a nivel industrial por su simplicidad

<sup>8</sup> Beck, G. *Synlett* **2002**, 6, 837-850.

<sup>9</sup> Para una revisión actualizada de los procesos de resolución, véase: N. G. Anderson, *Organic Process Research & Development*, **2005**, 9, 800-813.

operativa. El procedimiento consiste en la reacción de un compuesto quiral en su forma racémica con un agente de resolución para dar dos diastereómeros separables, que se tratan después de forma independiente liberando los dos enantiómeros con un rendimiento máximo del 50% de cada uno de ellos. El agente de resolución se recupera al final del proceso.

La segunda alternativa hace uso de sustratos de partida quirales ópticamente puros y obtenidos de fuentes naturales sobre los que se llevan a cabo transformaciones de grupos funcionales presentes en la molécula hasta llegar al compuesto deseado. Dichas transformaciones tienen lugar sin pérdida de la integridad configuracional de ninguna de las unidades esterogénicas iniciales. Hanessian en 1983, introdujo el término “Chiron” para denominar estas moléculas naturales utilizadas como molde quiral, entre las cuales destacan los aminoácidos, aminoalcoholes, hidroxiácidos, alcaloides, terpenos o azúcares entre otros.

Otro procedimiento para la obtención de compuestos enantioméricamente puros es la *síntesis asimétrica*,<sup>10</sup> que se puede definir como la obtención estereoselectiva de compuestos quirales a partir de compuestos no quirales. La información quiral necesaria puede proceder bien de *auxiliares quirales*, de *enzimas*, o de *catalizadores quirales no enzimáticos*. El empleo de auxiliares quirales<sup>11</sup> implica la unión covalente del sustrato al auxiliar ópticamente puro. La misión del auxiliar radica en controlar la estereoselectividad de las reacciones aplicadas dando lugar a distinta cantidad de isómeros, los cuales mediante métodos convencionales de separación son transformables en aductos diasteroméricamente puros. La eliminación del auxiliar en el aducto formado completa la secuencia, liberándose el producto deseado enantioenriquecido. A diferencia de la

---

<sup>10</sup> a) Aitken, R. A.; Kilényi, S.N. *Asymmetric Synthesis*, 1992, Chapman & Hall. Cambridge. b) Nográdi, M. *Stereoselective Synthesis: A Practical Approach*, 1995, Weinheim, New York; VCH.

<sup>11</sup> Para información sobre auxiliares quirales, ver: a) L. A. Paquette, *Handbook of Reagents For Organic Synthesis: Chiral Reagents For Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, 2003. b) Gnas, Y.; Glorius, F. *Synthesis* 2006, 1899-1933. Para auxiliares cílicos de fósforo, ver: c) O. Molt, T. Schrader, *Synthesis* 2002, 2633-2670. Para auxiliares de oxazolidintionas, ver: d) Velásquez, F.; Olivo, H. F.; *Curr. Org. Chem.* 2002, 6, 303-340. Para auxiliares basados en guanidinas, ver: e) Ishikawa, T.; Isobe, T. *Chem. Eur. J.* 2000, 8, 552-557. Para otras revisiones, ver: f) G. Roos *Compendium of chiral Auxiliary Applications*, Academic Press; San Diego, California, 2001. g) Seydel- Penne, J. *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, 1995. Para auxiliares quirales basados en hidracinas, ver: h) Job, A.; Janeck, C.; Bettray, W.; Peters, R.; Enders, D. *Tetrahedron*, 2002, 58, 2253-2329.

catálisis, esta metodología requiere la realización de dos pasos sintéticos adicionales; uno, la unión del auxiliar quiral al sustrato de partida y, el segundo, la escisión y recuperación del auxiliar para dar el producto final.

Esta estrategia adquirió un auge considerable en la década de los 80 y en la actualidad se conoce una abundante gama de auxiliares para un gran número de reacciones. Algunos de los auxiliares más representativos se muestran en la Figura 1.3.

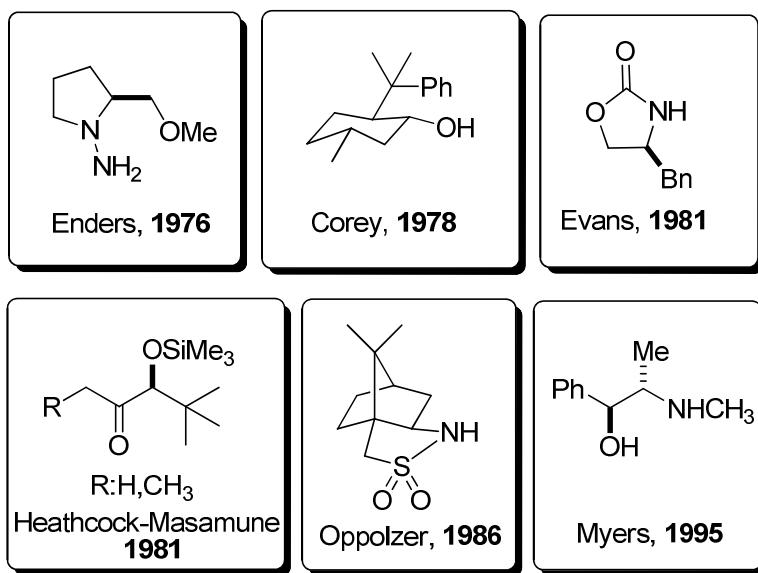


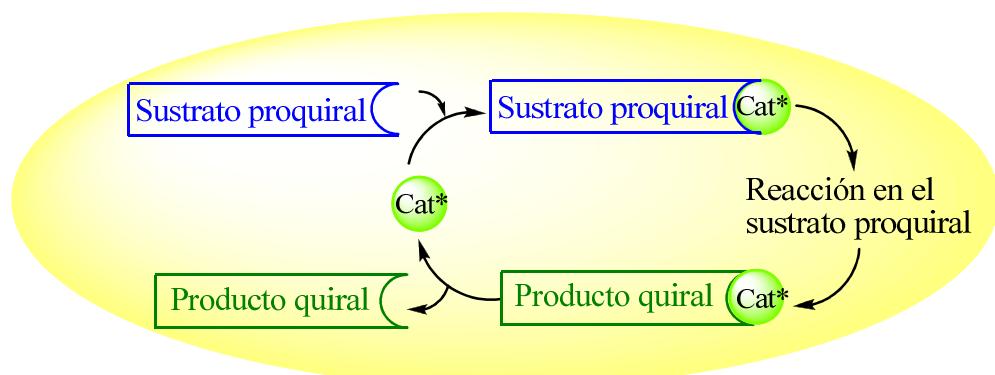
Figura 1.3. Auxiliares quirales representativos.

Por otro lado, las enzimas son los dispositivos moleculares que determinan las transformaciones químicas en los sistemas biológicos. Sus características más destacadas son su poder catalítico y su especificidad. Estas propiedades, y la eficacia con la que generan compuestos ópticamente puros, han convertido a la *biocatálisis*<sup>12</sup> en la alternativa más sencilla para la preparación de compuestos quirales estereoselectivamente. La conversión teórica de las reacciones catalizadas por enzimas es del 100%, constituyendo una metodología muy efectiva para la síntesis de compuestos enantioméricamente puros. Sin embargo, su alta especificidad resulta una limitación en términos de generalidad y versatilidad sintética.

<sup>12</sup> a) Zagrebelny, N. *Russian Chemical Reviews* **2005**, 74, 285-296. b) Saalfrank, J. W. Maier, W. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2028-2031. c) Reetz, M. T. Brunner, B.; Schnieder, F.; Schulz, C. M.; Clouthier, M. M. Kayser. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4075-4078. d) Reetz, M. T. *Pharmacochemistry Library* **2002**, 32, 27-37.

Dentro de la síntesis asimétrica, la *catálisis asimétrica* es de particular interés. En este caso el curso estereoquímico de la reacción, es controlado por un catalizador. El modo en que estos catalizadores inducen quiralidad es semejante al de las enzimas, ya que el catalizador interacciona de forma reversible con el sustrato formando una especie de “bolsillo quiral” en el estado de transición (al igual que las enzimas), favoreciendo así la formación de un enantiómero frente a otro.

Las dos áreas fundamentales dentro de la catálisis asimétrica son la *catálisis organometálica*,<sup>13</sup> que consiste en la aplicación de las propiedades catalíticas de los complejos metal-ligando orgánico quiral, y la *organocatálisis*,<sup>14</sup> definida como la catálisis mediante moléculas orgánicas quirales de bajo peso molecular y que es el tema en el que se enmarca la presente Tesis Doctoral.



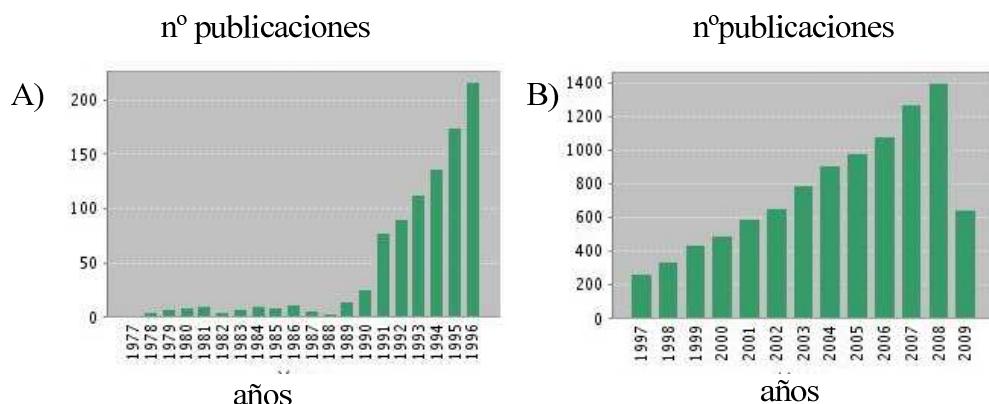
**Figura 1.4.** Esquema general del ciclo catalítico en procesos de catálisis asimétrica.

Por lo general, la resolución de racematos, y la utilización tanto de la llamada “chiral pool” como de auxiliares quirales son metodologías bien

<sup>13</sup> Para revisiones generales sobre catálisis organometálica, ver: a) Ma, J-A.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4566-4583. b) Special Issue: “*Catalytic Asymmetric Synthesis*” *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33,323-440.c) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehesive Asymmetric Catalysis* **1999**, (Vols-III); Springer, Berlin).

<sup>14</sup> Para revisiones generales sobre organocatálisis, ver: a) List, B. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5413-5415. Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 9267-9331. Para organocatálisis vía ión iminio, ver: b) Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416-5470. c) Para organocatálisis vía enamina, ver: Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 12, 5471-5569. Para organocatálisis asimétrica vía enolatos de amonio, ver: d) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5596-5605. e) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, 5744-5758. f) Para organocatálisis asimétrica con péptidos sintéticos, ver: g) Davie, E. A. C.; Mennen, S. M.; Xu, Y.; Miller, S. J. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5759-5812. Otros, ver: h) Número especial de *Tetrahedron* **2006**, 2-3, 243-502. i) Berkessel, A.; Gröger, H. *Metal-Free Organic Catalysts in Asymmetric Synthesis*, **2004**, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania. “Special Issue; Asymmetric Organocatalysis” *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 487-631. j) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138-5175. k) Benaglia, M.; Publis, F.; Cozzi, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3430. l) Movassaghi, E. N.; Jacobsen, *Science* **2002**, 298, 1904. m) Dalco, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3726-3748.

establecidas tanto a nivel de laboratorio como a nivel industrial.<sup>15</sup> La utilización de la catálisis asimétrica ha resultado una alternativa complementaria a dichas metodologías en los procesos de obtención de compuestos activos quirales. El gran desarrollo que ha experimentado dicha estrategia durante las últimas dos décadas (Figura 1.5) pone de manifiesto su importancia y potencial.

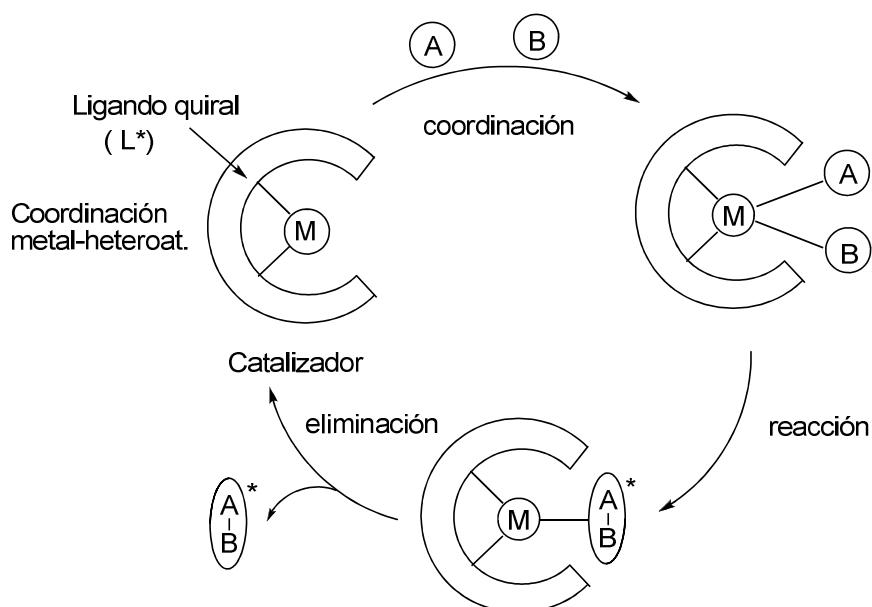


**Figura 1.5.** Número de publicaciones en el área de la catálisis asimétrica, a) desde 1977 hasta 1996. b) Desde 1997 hasta la actualidad (22 de julio de 2009).

En la Figura 1.6, se pretende ilustrar de forma simplificada el principio general de la catálisis asimétrica empleando especies organometálicas.<sup>13</sup> En el ciclo mecanístico de la reacción, el metal (M) actúa de plantilla coordinándose temporalmente a los compuestos de partida A y B (sustrato y reactivo), así como al ligando quiral<sup>16</sup> portador de funciones coordinantes que generalmente son de fósforo, nitrógeno, oxígeno y en menor extensión azufre. De esta forma, se produce una transmisión de quiralidad desde el ligando quiral al centro estereogénico generado durante la reacción.

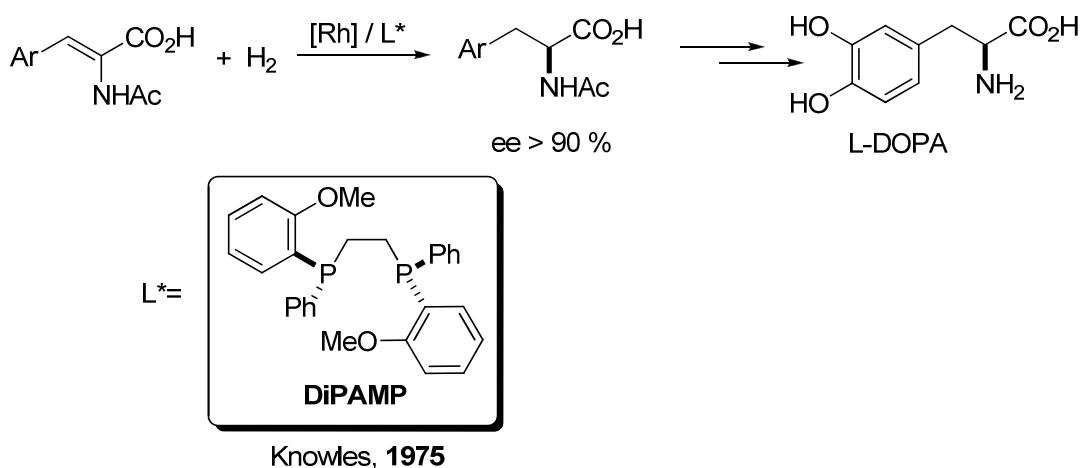
<sup>15</sup> Para aplicaciones industriales de la catálisis asimétrica, véase: a) Blaser, H.U.; Pugin, B.; Spindler, F. *Journal of Mol. Catal. A: Chemical* **2005**, 231, 1-20. b) Blaser, H. U.; Schmidt, E. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale* (eds.) **2004**, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania. c) Hawkins, J. M.; Watson, T. J. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3224-3228.

<sup>16</sup> Para más detalles, véase: Gómez, M.; Muller, G.; Rocamora, M. *Coor. Chem. Rev.* **1999**, 179, 193-195.



**Figura 1.6.** Modelo conceptual de actuación de un catalizador organometálico.

El avance más significativo en la catálisis organometálica se produjo en los años 70 cuando Knowles y colaboradores demostraron que ciertos complejos de rodio portadores de ligandos quirales de fosfina eran capaces de catalizar la adición enantioselectiva de hidrógeno a un sustrato olefínico proquiral, generando un centro esterogénico C-H con elevada enantioselectividad (Esquema 1.2). Este proceso fue fundamental para la síntesis y comercialización de la *L*-Dopa,<sup>17</sup> fármaco eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.



**Esquema 1.2**

<sup>17</sup> Para una revisión sobre la historia de la *L*-Dopa en el tratamiento del Parkinson, véase: García, P. J.; Meseguer, E. *Neurología* **2002**, 17, 214.

La revelación de que metales en combinación con ligandos quirales promovían reacciones estereoselectivas supuso una revolución en la síntesis orgánica. Tal descubrimiento conllevó la concesión del premio Nobel de química en 2001 a W. Knowles<sup>18</sup> y R. Noyori<sup>19</sup> por sus trabajos en la hidrogenación catalítica asimétrica, y a K.P. Sharpless<sup>20</sup> por su aportación en el campo de la oxidación asimétrica.

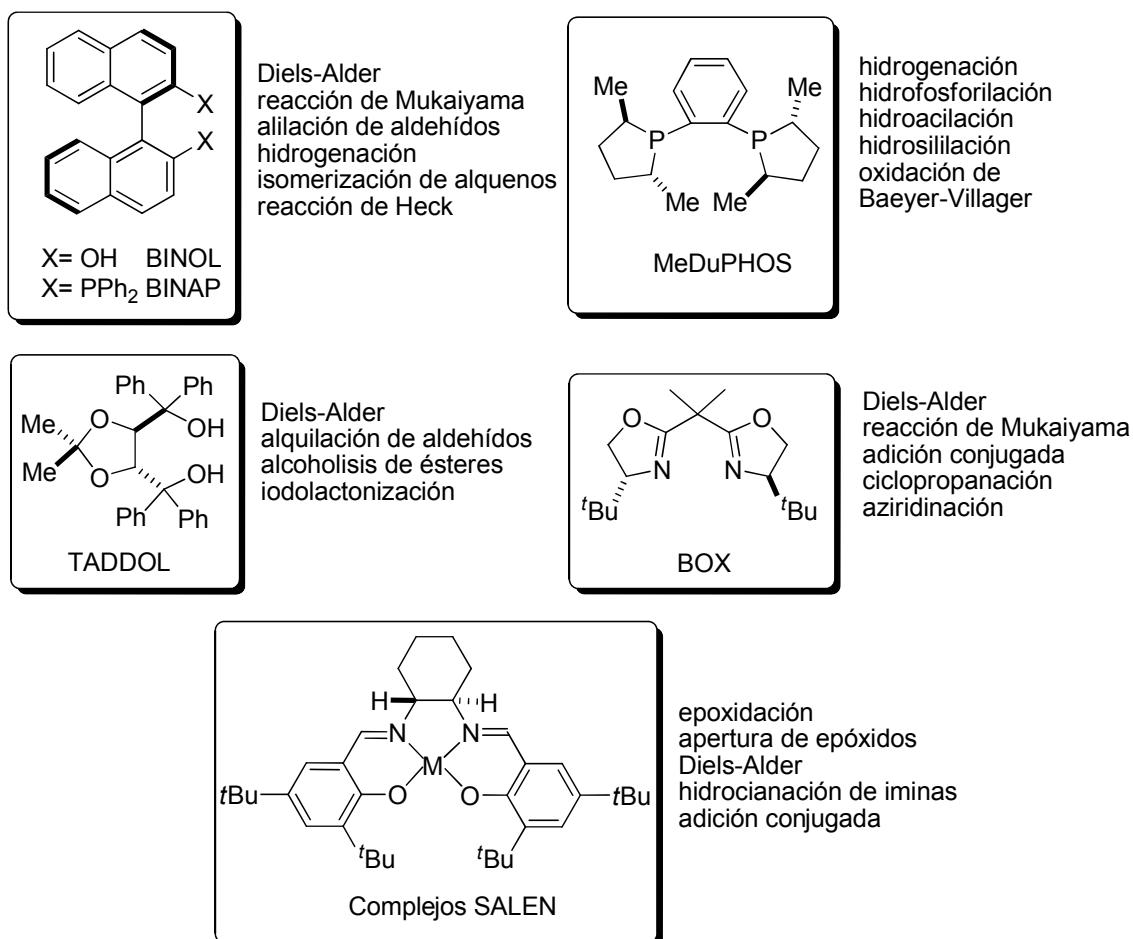
De la infinidad de ligandos quirales que se han descrito hasta la fecha, sólo un reducido número de estructuras han destacado por proporcionar excelentes niveles de enantioselectividad en un número relativamente elevado de transformaciones mecanísticamente diferentes. La mayoría de ellos presentan simetría  $C_2$  y han merecido la calificación de “ligandos privilegiados”<sup>21</sup> (Figura 1.7).

<sup>18</sup> Novel lecture: a) Knowless, W. S. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 15. b) Knowless, W. S. *Angew. Chem. Int. ed.* **2002**, 41, 1998.

<sup>19</sup> a) Novel lecture: Noyori, R. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 15. b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008.

<sup>20</sup> Novel lecture: Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024.

<sup>21</sup> a) Pfaltz, A.; Drury III, W. J. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **2004**, 101, 5723. b) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, 299, 1691.



**Figura 1.7.** “Ligandos privilegiados” representativos con simetría  $C_2$ .

Otro hito significativo en la catálisis asimétrica<sup>22</sup> tuvo lugar en el año 1997 cuando Shibashaki y colaboradores<sup>23</sup> describieron una reacción aldólica<sup>24</sup> promovida por los primeros catalizadores metálicos bifuncionales imitando a las aldolatas de tipo II.

Las aldolatas<sup>25</sup> son enzimas que catalizan la adición aldólica estereoselectiva directa de cetonas enolizables a compuestos carbonílicos,

<sup>22</sup> Para revisiones sobre hitos históricos en catálisis asimétrica, ver: Jacobsen, A.; Pfaltz, H.; Yamamoto, H. (Eds.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis* Springer- Verlag, Berlin, 1999, capítulo 2.

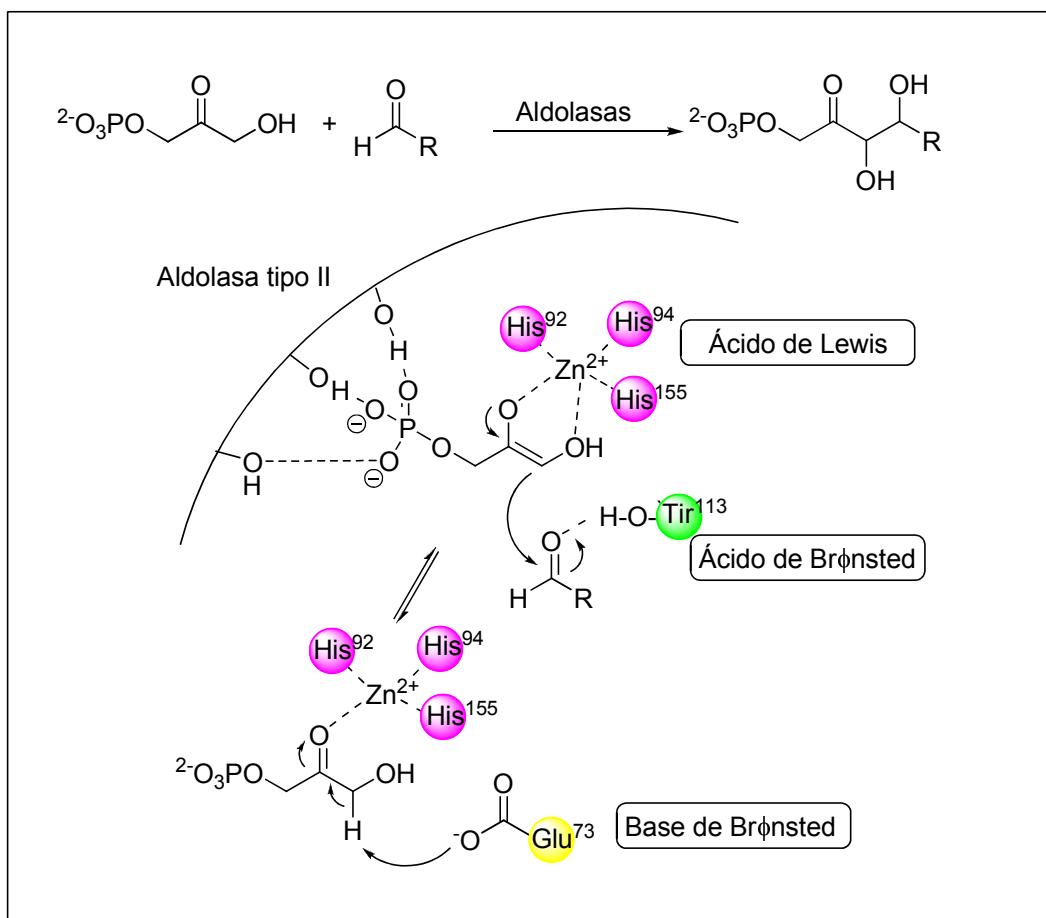
<sup>23</sup> Yamada, Y. M. A.; Yoshika, N.; Sasai, H. M; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1871-1872.

<sup>24</sup> Para revisiones sobre la reacción aldólica, ver: a) Hoboken, N. J. *Organic Reactions* **2006**, 67, 1-216. b) Mahrwald, R. *Modern Aldol Reactions*, **2004**, 1, 311-328 (Magdeburg, Germany). c) Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, 33, 65-75. d) Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 36-44. e) Carreira, E. M.; Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis* **2000**, (Pag. 513-541, Zurich, Switzerland, Wiley-VCH).

<sup>25</sup> a) Timothy, D. M.; Wong, C-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 1352-1374. b) Wagner, J.; Lerner, R.; Barbas III, C. F. *Science* **1995**, 270, 1797-1800.

generalmente aldehídos. Se han indentificado unas treinta clases de aldolasas diferentes, clasificadas en dos grupos en base a su mecanismo, aldolasas de tipo I y de tipo II. Estas enzimas<sup>26</sup> son muy específicas con el dador carbonílico mientras que muestran una mayor tolerancia con el aldehído aceptor. Las aldolasas de tipo II utilizan el  $Zn^{2+}$  como cofactor, que actúa como ácido de Lewis en conjunción con un residuo de glutamato-73 que actúa como base de Brønsted generando así el enolato metálico correspondiente del fosfato de dihidroxiacetona. Además un residuo de tirosina-113' funciona como ácido de Brønsted activando el aceptor, en este caso el aldehído (Esquema 1.3).

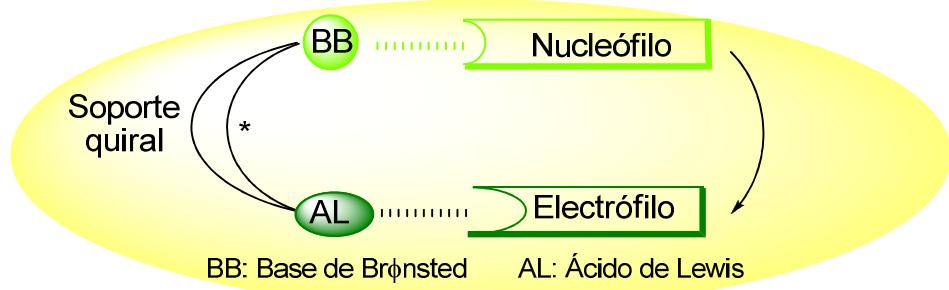
<sup>26</sup> a) Reetz, M. T. *Enzyme Functionality*, **2004**, 559-598, b) Drauz, H. Waldmann (eds), *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis* Wiley- VCH, Weinheim, **2002**. c) Egget, T. M; Jaeger, K. E.; Reetz, M. T. *Enzyme Functionality*, **2004**, 559-598. d) Bocola, M.; Otte, N.; Jaeger, K. E.; Reetz, M. T. Thiel, W. *Chem.BioChem.* **2004**, 5, 214-223.



**Esquema 1.3.** Modo de acción de las aldolases tipo II.

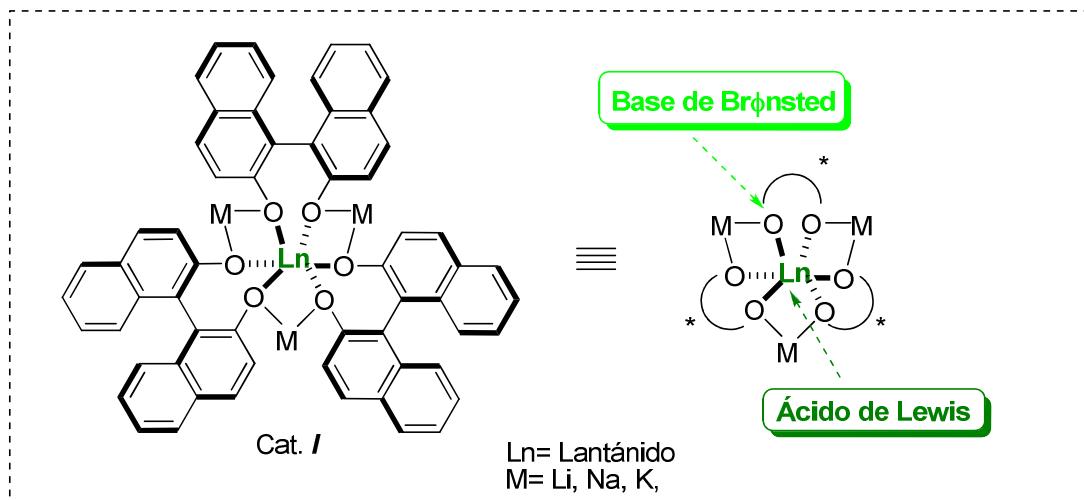
Basándose en este concepto, Shibasaki<sup>27</sup> ha desarrollado diversos sistemas catalíticos que se caracterizan por poseer dos o más centros de coordinación de carácter ácido y básico, lo que hace posible que tanto el componente nucleófilo como el electrófilo se coordinen al catalizador en el estado de transición. Esto permite una activación más eficaz así como una mejor transferencia de quiralidad, pudiéndose llevar a cabo transformaciones químicas que no hubieran sido posibles usando tan sólo catalizadores ácidos o básicos. Este tipo de sistemas en el que existe más de un centro activo (Figura 1.8), son muy comunes en los sistemas biológicos y han aparecido en el campo de la catálisis asimétrica durante los últimos años recibiendo el nombre de catalizadores multifuncionales.

<sup>27</sup> a) Yoichi, M. A.; Yamada, N.; Hiroaki, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 1871-1543. b) Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, 81, 60-75. c) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S.; Kumagai, N. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 1117-1127.



**Figura 1.8.** Catálisis multifuncional utilizando catalizadores que poseen centros ácidos y básicos en su estructura.

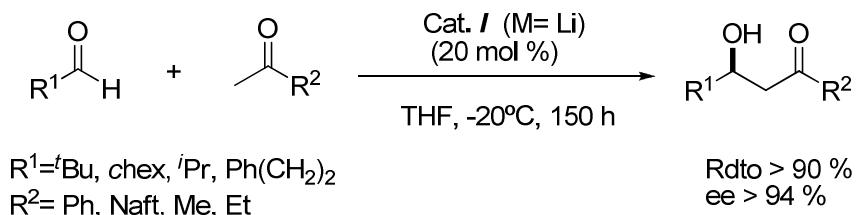
Los complejos heterobimétalicos diseñados por Shibasaki (denominados genéricamente LnMB) están formados por un átomo metálico central (La, Sc, etc), tres átomos metálicos alcalinos periféricos (Na, Li o K) coordinados a tres unidades de binaftóxido que son las encargadas de dar la quiralidad al sistema (Figura 1.9). Estos catalizadores presentan basicidad de Brønsted en los oxígenos del binaftóxido, así como carácter ácido de Lewis en los metales alcalinos y en el lantánido por lo que, *a priori*, pueden actuar de forma multifuncional.



**Figura 1.9.** Catalizadores heterobimétalicos desarrollados por Shibasaki.

El primer ejemplo descrito por Shibasaki con este catalizador fue la reacción aldólica entre aldehídos alifáticos y cetonas aromáticas y alifáticas que conduce a los correspondientes aldoles con excelentes rendimientos y enantioselectividades. (Esquema 1.4). Posteriormente, se ha demostrado que

este tipo de catalizadores también pueden participar en una gran variedad de reacciones.



Esquema 1.4. Reacción aldólica, **Shibasaki, 1997**.

## 1.2 Organocatálisis asimétrica

La organocatálisis puede definirse como “la aceleración de reacciones químicas con una cantidad subestequiométrica de un compuesto orgánico, el cual no contiene ningún átomo metálico”.<sup>28</sup> Aunque el primer ejemplo de una transformación enantioselectiva organocatalítica data de 1904, cuando Mackwald llevó a cabo la descarboxilación de un derivado de un ácido en presencia de brucina,<sup>29</sup> no ha sido hasta hace unos pocos años cuando este campo ha experimentado un resurgimiento espectacular.



Figura 1.10. Número de publicaciones por año en el área de la organocatálisis desde el año 2000 hasta la actualidad (junio 2009).

El interés en este campo es debido a que la organocatálisis ofrece una serie de ventajas, tales como *el ahorro de costes, tiempo y energía, la sencillez de sus procedimientos experimentales y la minimización de residuos*

<sup>28</sup> Para más información sobre esta definición, ver: Dalco, P.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175.

<sup>29</sup> Mackwald, W. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 349-354.

<sup>30</sup> Datos correspondientes a una búsqueda por tema del término “Organocatalysis” en la plataforma Web of Knowledge en la base de datos Web of Science.

químicos.<sup>19</sup> Estas ventajas son consecuencia, a su vez, de cuatro factores de carácter conceptual y operacional:

1. La organocatálisis permite el desarrollo de nuevos modos de activación de los sustratos, lo que posibilita la invención de transformaciones desconocidas previamente.
2. Los procesos organocatalíticos permiten catalizar transformaciones orgánicas conocidas, con quimio-, regio-, diastereo-, o enantioselectividades ortogonales o complementarias a las catalizadas por metales.
3. Los catalizadores orgánicos son, generalmente, insensibles al oxígeno y a la humedad de la atmósfera. En consecuencia, ni requieren el uso de atmósferas inertes, ni reactivos o disolventes secos, ni es necesario almacenarlos en recipientes libres de aire o humedad.
4. Una cantidad considerable de moléculas orgánicas pueden obtenerse como un único enantiómero de fuentes naturales (aminoácidos, carbohidratos, hidroxiácidos, alcaloides, etc.), lo que implica un abaratamiento de costes en la preparación del catalizador, facilidad en su manipulación y la posibilidad de obtener grandes cantidades del mismo.

Por todo ello, no resulta sorprendente que la organocatálisis se haya convertido en un campo muy activo en síntesis orgánica. En este sentido la industria farmacéutica y biotecnológica están fomentando el empleo de reacciones organocatalíticas, por lo que es razonable pensar que en un futuro la preparación de fármacos enantiopuros a gran escala se lleve a cabo de forma rutinaria mediante métodos organocatalíticos.

### 1.2.1 Desarrollo histórico de la organocatálisis

El campo de la organocatálisis asimétrica tiene una larga historia que comienza a principios del siglo XX<sup>31</sup>. En la Figura 1.11 se muestran de forma

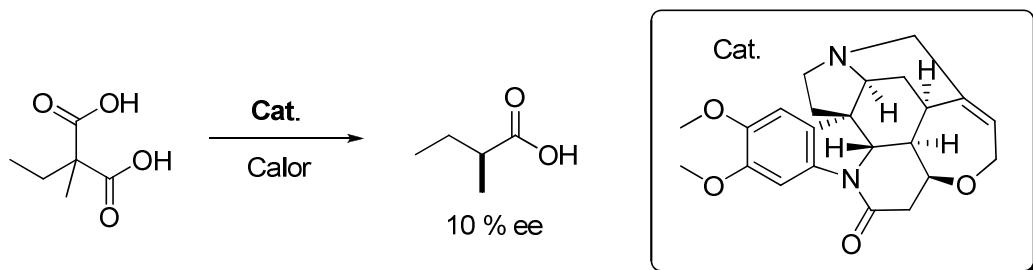
<sup>31</sup> Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *History and Perspective of Chiral Organic Catalysts* (Capítulo 11) en *New Frontiers in Organic Synthesis*, Mikami, K.; Lautens, M. (Eds.) John Wiley&Sons, Inc.; Hoboken, New Jersey, 2007.

cronológica los primeros ejemplos de las diferentes estrategias empleadas en organocatálisis asimétrica.

1904	<b>Primera reacción organocatalítica</b> Mackward (1904): Bricina: descarboxilación de un malonato (10 % ee).
1910	<b>Primera reacción asimétrica catalítica catalizada por una cincona</b> Bredig (1912): quinina/quinidina: formación de cinanhidrina (10 % ee). ↓ 48 años
1960	<b>Primera reacción asimétrica con niveles de enantioselectividad elevados</b> Pracejus (1960): O-Bencilquinina; Metanólisis de una cetena (76 % ee).
	<b>Reacción altamente enantioselectiva catalizada por un aminoácido sencillo</b> Hajosh/Wiechert (1970): <i>L</i> -Prolina: Condensación aldólica intramolecular (93 % ee).
	<b>Investigaciones pioneras en las principales áreas de la organocatálisis (1979-1984)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Sheehan: reacciones basadas en carbenos.</li> <li>-Wynberg: reacciones activadas por una base de Brønsted</li> <li>-Juliá-Colonna, Dolling: reacciones de transferencia de fase</li> <li>-Inoue, Lipton: reacciones promovidas por péptidos</li> </ul>
1990	<b>Catálisis por transferencia de fase</b> O'Donnell (1989), Corey/Lygo (1997): Sales de amonio cuaternarias derivadas de alcaloides tipo cinchona
	<b>Catálisis promovida por bases de Lewis</b> Denmark (1994): Derivados quirales de HMPA e Iseki (1998): Derivados quirales de DMF
	<b>Catálisis nucleofílica</b> Vedejs (1996) con fosfinas quirales, Miller (1999) con minipéptidos y Fu (1997) con análogos quirales de DMAP.
	<b>Catálisis Acil-anión</b> Enders (1996), Leeper (1998): carbenos quirales.
	<b>Epoxidaciones</b> Yang/Shi (1996), Denmark (1997): dioxiranos quirales, iones quirales de oxaziridinio.
	<b>Catálisis por enlace de hidrógeno</b> Jacobsen (1998): ureas/tioureas quirales y guanidinas
2000	<b>Catálisis promovida por amina secundaria vía enamina</b> Barbas III (2000): <i>L</i> -Prolina y análogos de Prolina
	<b>Catálisis promovida por amina secundaria vía iminio</b> MacMillan (2000): imidazolidinonas quirales

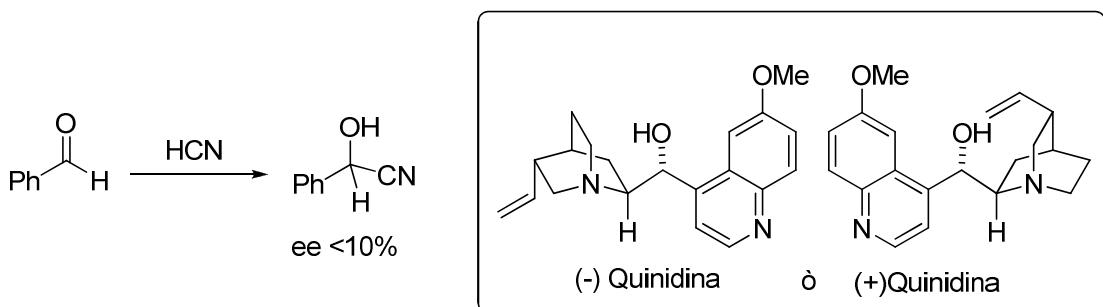
**Figura 1.11.** Cronología del desarrollo histórico de la organocatálisis asimétrica desde sus comienzos hasta el año 2000.

Como se ha comentado anteriormente el primer proceso conocido data del año 1904, cuando Mackwald<sup>29</sup> llevó a cabo la descarboxilación de un derivado del ácido malónico en presencia de brucina obteniendo el producto final con un 10 % ee.



Esquema 1.5. Primera reacción organocatalítica, Mackwald, 1904.

El primer ejemplo que utiliza un alcaloide de tipo cinchona como catalizador fue publicado en 1912, por Bredig y Fiske<sup>32</sup> quienes realizaron un estudio de la adición del cianuro de hidrógeno al benzaldehído (posteriormente, se aplicó a otros aldehídos<sup>33</sup>). Las cianohidrinas resultantes se obtuvieron ópticamente activas, aunque con excesos enantioméricos muy bajos (< 10 % ee) (Esquema 1.6).



Esquema 1.6. Primera reacción catalizada por alcaloides de tipo cinchona, Bredig, 1912.

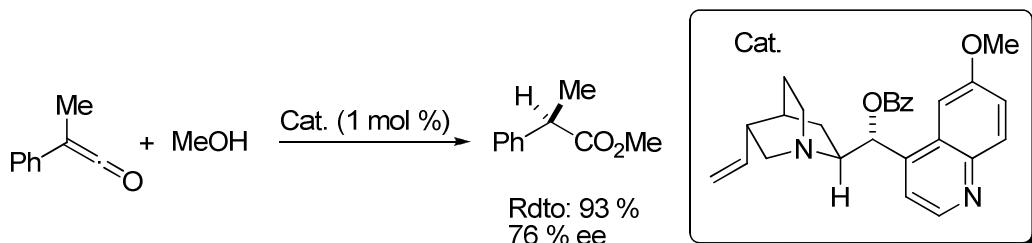
Lo sorprendente es que casi 50 años después de este estudio apareció el primer trabajo de transformación organocatalítica con niveles aceptables de enantioselectividad (76 % ee). Este trabajo fue publicado por Pracejus<sup>34</sup> quien

<sup>32</sup> Bredig, G.; Fiske, P. S. *Biochem. Z.* **1912**, 46, 7-23.

<sup>33</sup> a) Bredig, G.; Minaeff, M. *Biochem. Z.* **1932**, 249, 241. b) Prelog, V.; Wihelm, M. *Helv. Chim. Acta*, **1954**, 37, 1634.

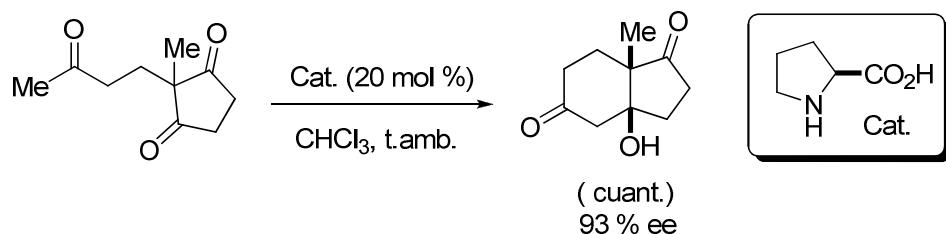
<sup>34</sup> a) Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, 634, 9. b) Pracejus, H.; Mätje, H. *J. Prakt. Chem.* **1964**, 24, 195-205.

describió el uso de la O-benzoilquinina como organocatalizador en la reacción de metanólisis enantioselectiva de fenilmethylcetena, (Esquema 1.7).



**Esquema 1.7.** Metanolisis de cetena empleando alcaloides de tipo cinchona, **Pracejus, 1960.**

Un hito importante en el área de la organocatálisis asimétrica lo constituyó la reacción aldólica intramolecular catalizada por la *L*-Prolina publicada a finales de los años 60 y principios de los 70, por los grupos de Hajos y Parrish,<sup>35</sup> y por otro Ender, Wiechert y Sauer<sup>36</sup> independientemente (Esquema 1.8).



**Esquema 1.8.** Reacción aldólica intramolecular catalizada por *L*-prolina, **Hajos, Wiechert, 1971.**

Es importante destacar que esta reacción y su principio catalítico permanecieron latentes durante 25 años hasta que en el año 2000 Barbas y col.<sup>37</sup> presentaron la primera variante intermolecular de la reacción aldólica catalizada por la *L*-Prolina.

Por otra parte, en los años 70 y 80 varios grupos publicaron el uso de los alcaloides de tipo cinchona como catalizadores quirales en reacciones como adiciones conjugadas,<sup>38</sup> cicloadiciones hetero-[2+2]<sup>39</sup> o fosforilación de aldehídos.<sup>40</sup> Quizás el ejemplo más representativo de procesos catalizados por

<sup>35</sup> a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *Ger. Pat.* Julio 29, **1971**, DE 2102623. b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.

<sup>36</sup> a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Ger. Pat.* Octubre 7, **1971**, DE 2014757. b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496-497.

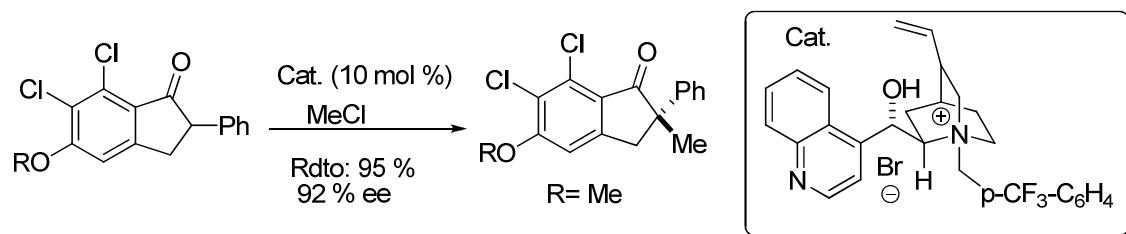
<sup>37</sup> List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.

<sup>38</sup> Hiemstra, H.; Leeper, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3611.

<sup>39</sup> Wynberg, H.; Stanring, E. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 166.

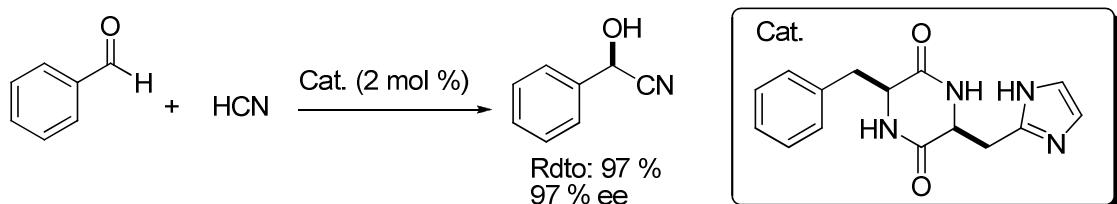
<sup>40</sup> Wynberg, H.; Smaardijk, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5899.

alcaloides de tipo cinchona fue el descrito por Dolling y col. en los laboratorios Merck<sup>41</sup> (Esquema 1.9). Se podría decir que este proceso dio lugar a la fundación de otro tipo de activación en el que sales de amonio cuaternarias quirales median en catálisis por transferencia de fase (PTC).



Esquema 1.9. Metilación por transferencia de fase, Dolling, 1984.

En 1979 Inoue y col.<sup>42</sup> realizaron otra aportación significativa en el campo de la organocatálisis enantioselectiva. Así publicaron una elegante modernización de la reacción de formación de cianohidrinas utilizando como catalizadores ciclopéptidos portadores de una unidad básica de imidazol y obtuvieron los correspondientes aductos con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema 1.10).



Esquema 1.10. Obtención de cianohidrinas, Inoue, 1979.

Lo más significativo es que a raíz de este trabajo y gracias al ímpetu de muchos grupos de investigación, se desarrollaron dos nuevas estrategias organocatalíticas; la catálisis nucleofílica<sup>43</sup> y la catálisis por enlace de hidrógeno.<sup>44</sup> En el

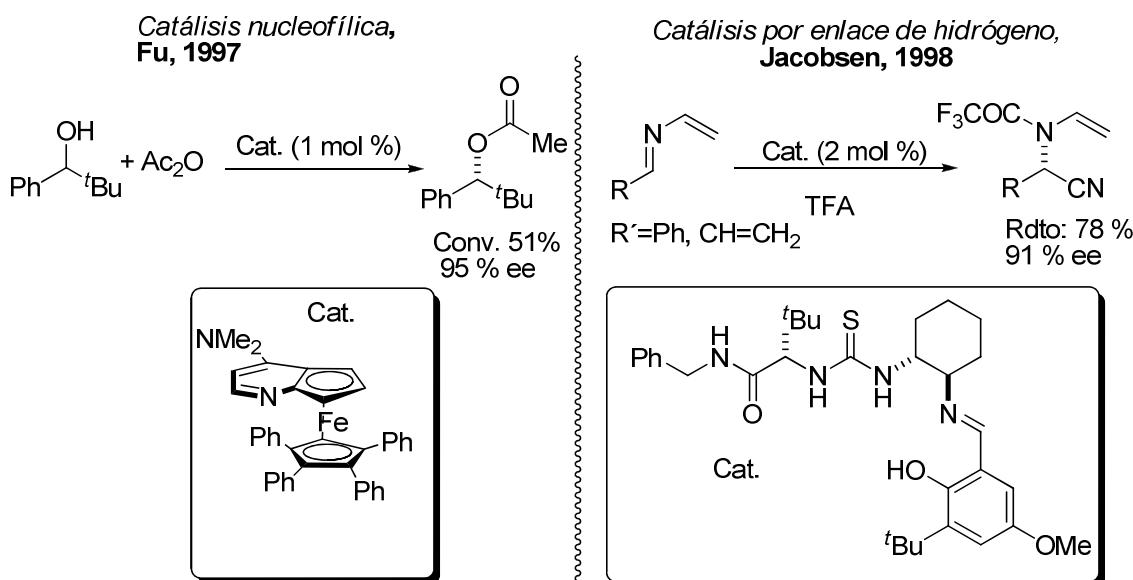
<sup>41</sup> Dolling, U.; Davis, P.; Grabowski, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446.

<sup>42</sup> Oku, J. I.; Ito, N.; Inoue, S. *Makromol. Chem.* **1979**, *180*, 1089.

<sup>43</sup> Para revisiones sobre este tema, ver: a) Fu, G. C. *Acc. Chem. Rev.* **2004**, *37*, 542-547. b) France, S.; Guerin, D. J.; Miller, S.; Lectka, T. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985-3012.

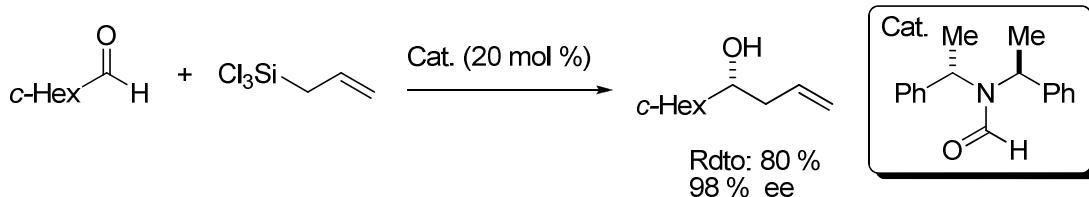
<sup>44</sup> Para revisiones recientes, ver: a) Yu, X.; Wang, W. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 516-532. b) Zhang, Z.; Scheriner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187-1198.

Esquema 1.11 se muestran dos ejemplos representativos.



**Esquema 1.11.** Ejemplos de catálisis nucleofílica y por enlace de hidrógeno.  
Fu, 1997;<sup>45</sup> Jacobsen, 1998.<sup>46</sup>

Otra importante área organocatalítica que se inició también a primeros de los 90 fue la catálisis promovida por bases de Lewis.<sup>47</sup> Denmark<sup>48</sup> e Iseki<sup>49</sup> introdujeron variantes quirales de la HMPA y la DMF, respectivamente, como catalizadores efectivos en la alilación y la reacción aldólica de aldehídos (Esquema 1.12).



**Esquema 1.12.** Alilación catalizada por un derivado quiral de DMF, Iseki, 1998.

Entre las áreas de la organocatálisis más reconocidas se encuentra también la metodología desarrollada por Yang, Shi, y Denmark sobre

<sup>45</sup> Ruble, J. C.; Latham, H. A.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1492.

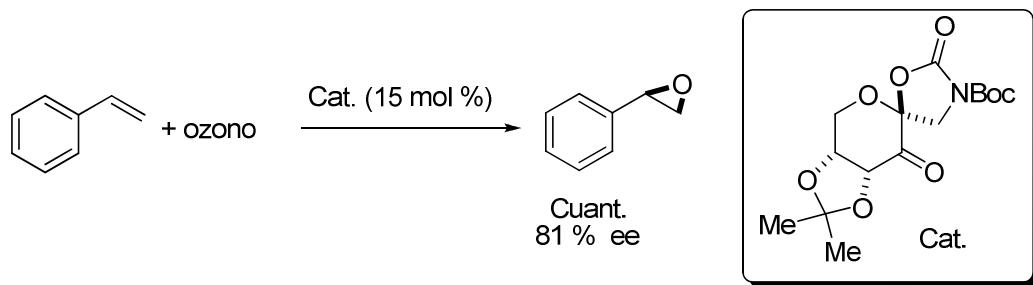
<sup>46</sup> Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.

<sup>47</sup> Para una revisión reciente, ver: Denmark, S. E.; Beutner, G. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1560-1638.

<sup>48</sup> a) Denmark, S. E.; Coe, D. M.; Pratt, N. E.; Griedel, B. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6161. b) Denmark, S. E.; Winter, S. B. D.; Su, X.; Wong, K.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7404.

<sup>49</sup> Iseki, K.; Mizuno, S.; Kuroki, Y.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2767-2770.

reacciones de epoxidación enantioselectivas no metálicas<sup>50</sup> promovidas por un derivado de la *D*-fructosa, (Esquema 1.13).



Esquema 1.13. Epoxidación asimétrica, Shi, 1996.

Dos modos de activación desarrollados recientemente en el área de la organocatálisis son las activaciones vía enamina y vía ión iminio, que crecieron tardíamente en comparación a los anteriores. Estas dos metodologías de activación constituyen el eje central de la presente Tesis, y se analizarán con mayor detenimiento más adelante.

Si nos fijamos en el desarrollo cronológico de la organocatálisis asimétrica, aunque el término “organocatálisis” no se implantó hasta el año 2001, éste es un campo que viene utilizándose desde hace muchos años. Mediante este procedimiento no sólo se han obtenido compuestos ópticamente activos, sino que además se han utilizado distintas estrategias para acceder a ellos mediante diversas formas de activación de los sustratos. En base a estos datos es difícil de responder a la pregunta de por qué la organocatálisis ha sido ignorada durante tantos años. Algunos autores lo atribuyen al desconocimiento del mecanismo de acción de los catalizadores empleados en las reacciones, lo que dificultaría su extensión a otros contextos. Otros autores lo achacan a un problema de identidad; es decir, el hecho de que no existiera un campo propio hacia que los trabajos publicados no formasen parte de ningún marco en concreto, por lo que parecían trabajos independientes sin un nexo en común que impedía una visualización general y, en consecuencia, su desarrollo.

Para una mayor comprensión de los procesos descritos, a continuación se presenta una breve explicación de los fundamentos de los modos de

<sup>50</sup> a) Yang, D.; Yip, Y.-C.; Tang, M-W.; Wong, M-K; Zheng, J-H; Cheiung, K-K. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 491. b) Dermark, S. E.; Wu, Z.; Crudden, C. M.; Matsuhashi, H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8288.

activación más representativos que se utilizan habitualmente en procesos organocatalíticos.

### 1.2.2 Modos de activación

Desde un punto de vista mecanístico, las interacciones entre el catalizador y el sustrato en reacciones organocatalíticas asimétricas son algo diferentes de las de los procesos catalizados por metales<sup>51</sup>. Los organocatalizadores proporcionan un entorno quiral en la activación del nucleófilo o del electrófilo o de ambos a la vez a través de interacciones que pueden ser débiles, como ocurre en el caso del enlace de hidrógeno y par iónico, o pueden ser más fuertes con la formación de un enlace covalente, como es el caso de activación vía enamina e ión iminio entre otros.

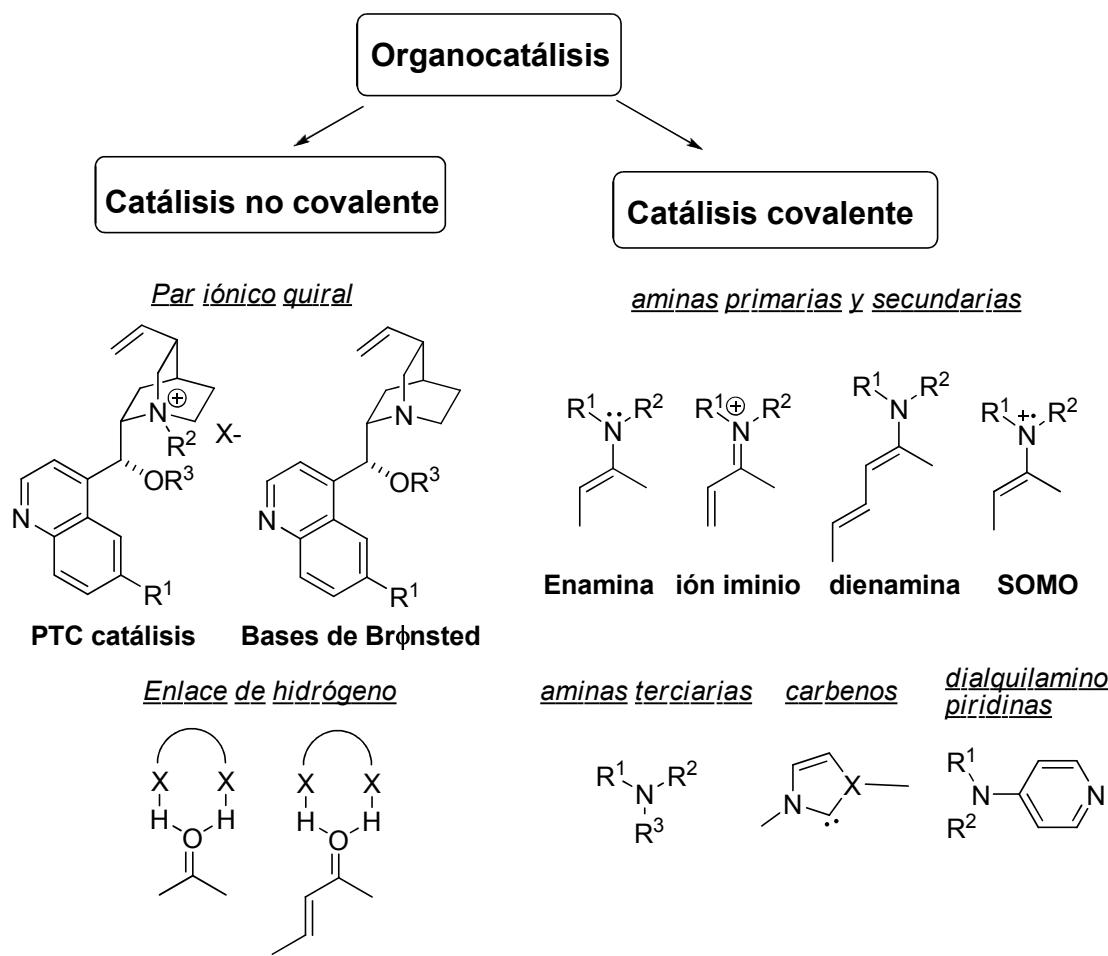


Figura 1.12. Estrategias organocatalíticas representativas.

<sup>51</sup> Para una descripción más detallada sobre este tema, ver: Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis* 2005, Wiley- VCH.

### a) Catálisis no covalente

La catálisis por *transferencia de fase*<sup>52</sup> (PTC) enantioselectiva transcurre mediante interacciones débiles con formación de un par iónico quiral que puede contribuir a una discriminación enantiofacial. La reacción tiene lugar en un sistema con dos o tres fases, con agitación vigorosa en una mezcla de disolventes acuosos-apolares. Los catalizadores que han conducido a los mejores resultados en este campo son sales de amonio cuaternarias derivadas de las cinchonas y de binaftilaminas.

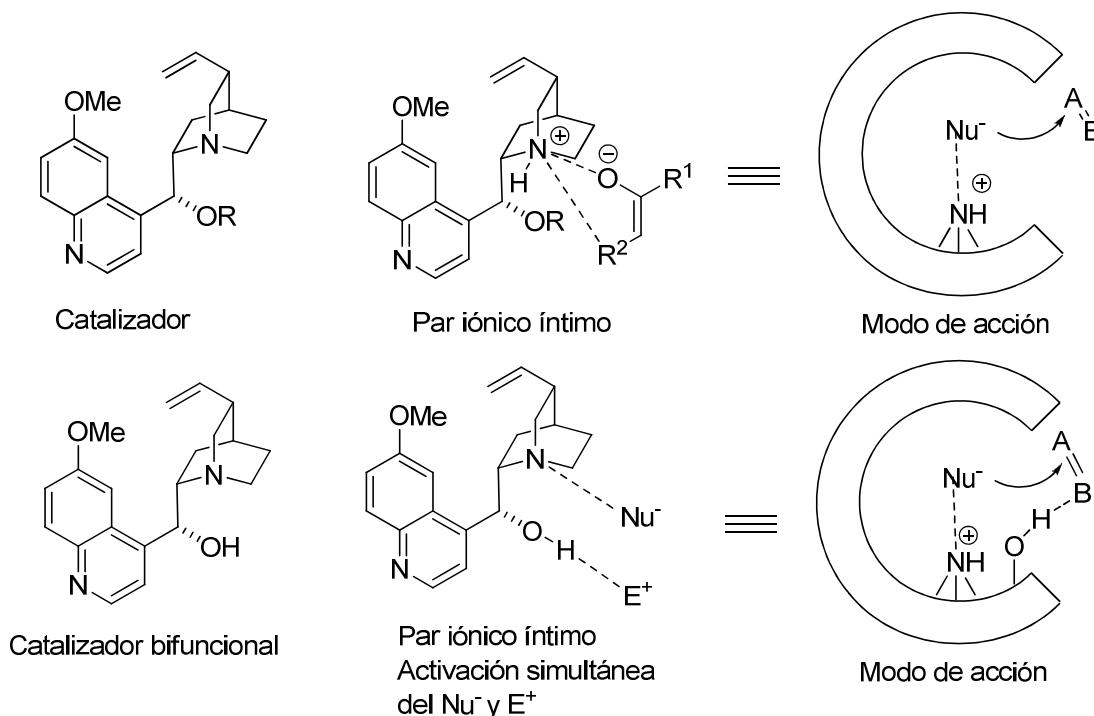
Otro tipo de catálisis por enlace no covalente es aquella en la que se utilizan *bases de Brønsted*<sup>53</sup> como catalizadores. Las bases de Brønsted abstraen un protón de la especie pro-nucleófila para convertirla en una especie con mayor nucleofilia, creando simultáneamente un entorno quiral a través de la formación de un par iónico. Entre las bases de Brønsted quirales más utilizadas destacan aminas terciarias, guanidinas, amidinas, imidazoles y los alcaloides de tipo cinchona.

El funcionamiento de estas bases, por ejemplo, los alcaloides de tipo cinchona, en reacciones organocatalíticas, se asemeja al funcionamiento de las enzimas en los procesos biológicos. Así actúan creando una especie de bolsillo quiral alrededor del sustrato, con la formación de un par iónico íntimo con el anión, o mediante la existencia de un grupo coordinante adicional, como puede ser el enlace de hidrógeno, que puede contribuir a la aproximación del electrófilo, aumentando aún más su eficacia como se muestra en la siguiente Figura.

---

<sup>52</sup> Para organocatálisis asimétrica por transferencia de fase, ver: Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5656-5682.

<sup>53</sup> Para más detalles, véase: Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 632-653.



**Figura 1.13.** Modo de activación de los alcaloides tipo cinchona cuando actúan como bases de Brønsted.

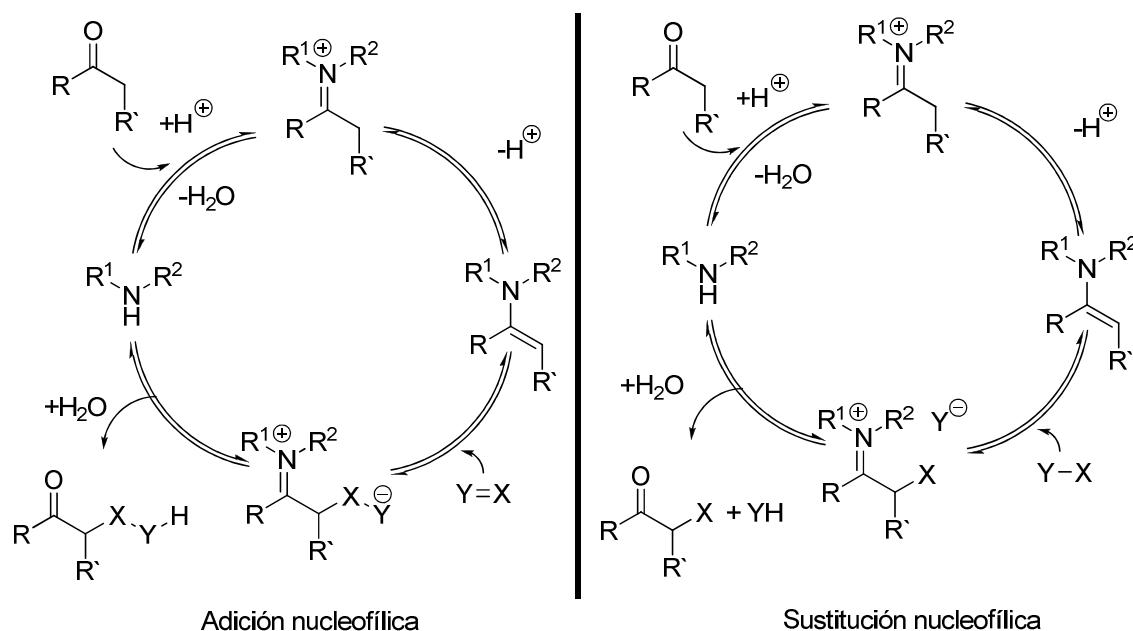
El enlace de hidrógeno puede también por sí mismo ser el único responsable de la activación del sustrato. *El enlace de hidrógeno* es la unión responsable de la mayoría de las estructuras que nos rodean y un importante determinante estructural, como lo demuestran los enlaces de hidrógeno que constituyen las bases de ADN. Además es fundamental para la explicación de procesos de solvatación o plegamiento de proteínas. Recientemente, la activación del electrófilo mediante moléculas pequeñas quirales que tienen grupos dadores de hidrógeno ha emergido como una herramienta importante en la catálisis enantioselectiva<sup>54</sup>. Este tipo de interacción hace que disminuya la densidad electrónica del electrófilo, activándolo para un ataque nucleófilo. Este principio es utilizado frecuentemente por los catalizadores que se encuentran en la naturaleza, las enzimas, para la aceleración de una amplia gama de procesos químicos. Los catalizadores más utilizados en activaciones por enlace de este tipo son ureas, tioureas, guanidinas, dioles, bifenoles, ácidos carboxílicos y amidas quirales.

<sup>54</sup> Para más detalles, véase: a) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520-1523. b) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713-5743.

### b) Catálisis covalente

La *catálisis covalente* se ha desarrollado de manera extraordinaria para sustratos carbonílicos. El catalizador puede activar tanto al nucleófilo mediante la formación de la correspondiente enamina quirial, como al electrófilo mediante la formación de un ión iminio quirial. Alternativamente se han descrito otros métodos de activación covalente como pueden ser la activación vía dienamina<sup>55</sup> y vía SOMO,<sup>56</sup> o la catálisis nucleofílica<sup>57</sup> promovida por aminas terciarias quirales,<sup>58</sup> carbenos quirales<sup>59</sup> o dialquilaminopiridinas quirales.<sup>60</sup>

La catálisis vía enamina, junto con la catálisis vía ión imino, promovidas por aminas primarias y secundarias, probablemente sea la manera más eficiente y sencilla de activar el carbono en  $\alpha$  y el carbono en  $\beta$  de cetonas y aldehídos para formar enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo.



**Figura 1.14.** Ciclos catalíticos mediante catálisis vía enamina en reacciones de adición y sustitución nucleofílica.

<sup>55</sup> a) Bertelsen, S.; Marigo, M.; Brandes, S.; Dinés, P.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12973-12980. b) Bertelsen, S.; Nielsen, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7356-7359.

<sup>56</sup> Young, H-Y.; Hong, J-B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7004-7005.

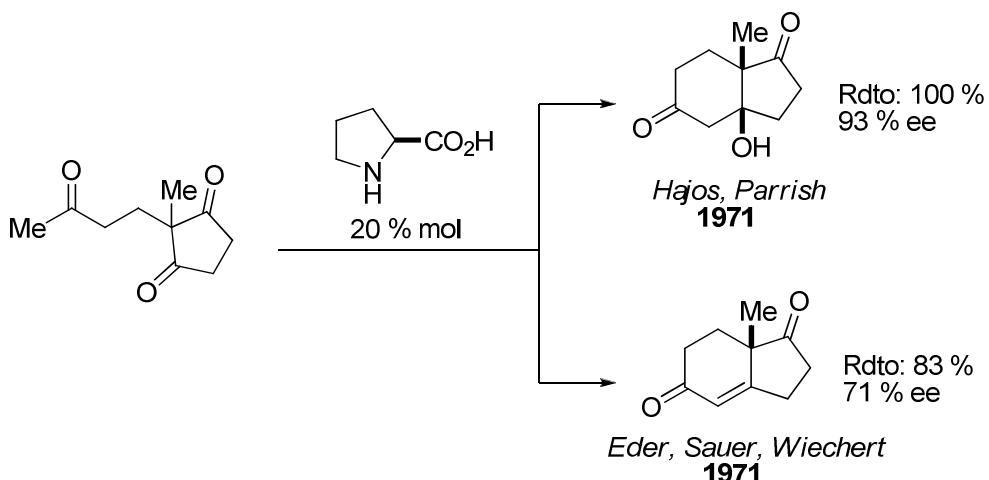
<sup>57</sup> France, S.; Guerin, D. J.; Miller, S. J.; Lectka, T. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2985-3012.

<sup>58</sup> Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5656-5682.

<sup>59</sup> Para organocatálisis asimétrica vía carbenos *N*-heterocíclicos, ver: Enders, D.; Niemerier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5606-5655.

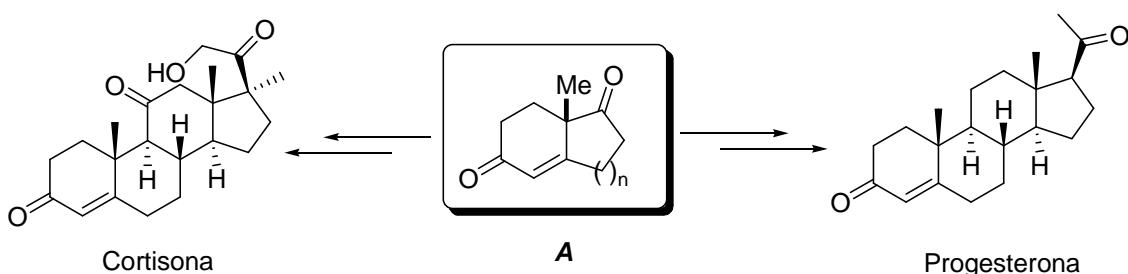
<sup>60</sup> Para organocatálisis asimétrica vía dialquilaminopiridinas, ver: Wurz, R. P. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5570-5595.

En la Figura 1.14 se muestran los ciclos catalíticos de la activación vía enamina. Como se ha mencionado con anterioridad, la primera catálisis asimétrica vía enamina con un alto enantiocontrol fue descrita independientemente y de forma simultánea en 1971 por dos grupos de investigación; por un lado Hajos y Parrish;<sup>35</sup> y por otro Eder, Wiechert y Sauer.<sup>36</sup> Se trata de la reacción aldólica intramolecular mostrada en el Esquema 1.14 y catalizada por la *L*-Prolina.



**Esquema 1.14.** Reacción aldólica intramolecular catalizada por la *L*-Prolina.

Tal descubrimiento supuso un fuerte impacto económico en la industria farmaceútica, ya que mediante dicha reacción se accede al intermediario sintético **A** de elevado valor en síntesis de esteroides (cortisona, anticonceptivos), Figura 1.15.

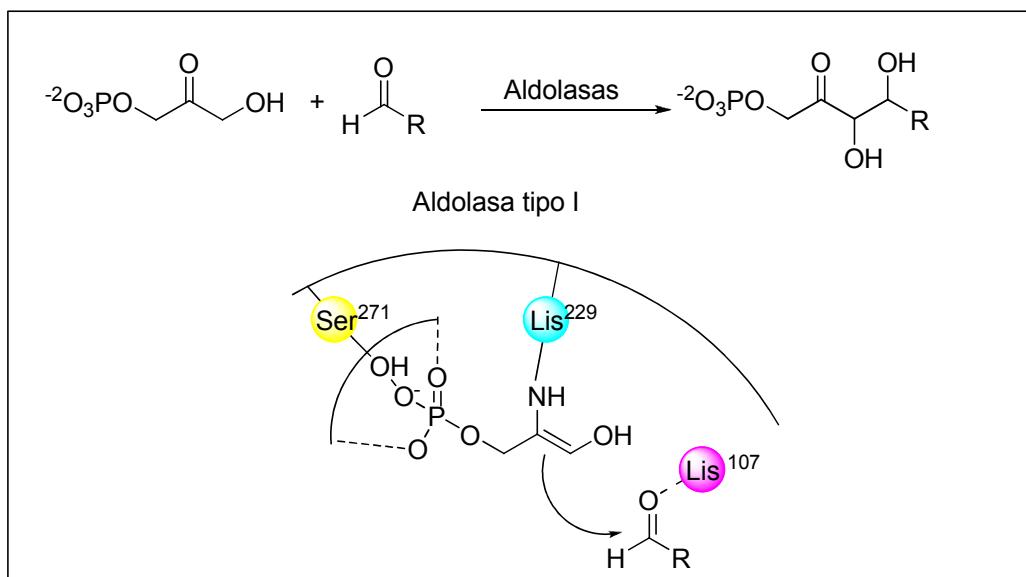


**Figura 1.15**

Pero este tipo de activación no se redescubrió hasta años más tarde, cuando Lerner y Barbas III realizaron un estudio profundo del funcionamiento de las enzimas aldolásas de tipo I.<sup>61</sup> Así, demostraron que dichas enzimas

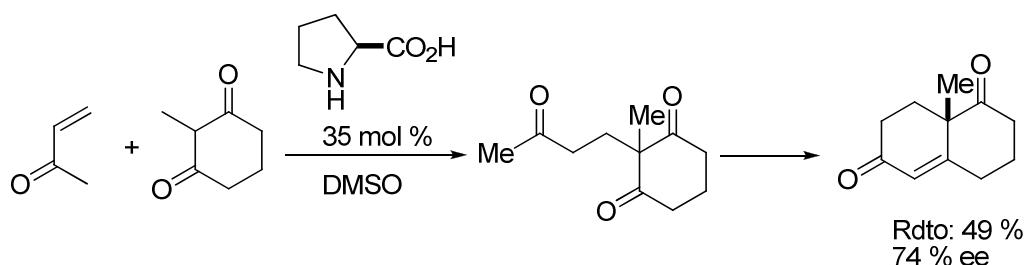
<sup>61</sup> Warner, J.; Lerner, R.; Barbas III, C. F. *Science* **1995**, 270, 1797-1800.

catalizan la reacción aldólica en un entorno quiral mediante la formación de una enamina entre el dador (fosfato de dihidroxiacetona) y un residuo de Lisina-229 (Esquema 1.15). Además el aldehído aceptor se encuentra activado mediante la formación de un enlace de hidrógeno con otro residuo de lisina-107.



Esquema 1.15. Modo de acción de las aldolasas de tipo I.

Tras este estudio y con objeto de expandir la reacción de Hajos y Parrish, Barbas III<sup>62</sup> investigó la reacción de anulación de Robinson. En su primer trabajo utilizó para esta reacción diferentes enzimas como catalizadores que condujeron a excelentes resultados. Dicho trabajo le permitió concluir que cuando el proceso se realiza en disolventes orgánicos el residuo que induce la reacción de anulación es un residuo de Prolina (Esquema 1.16).

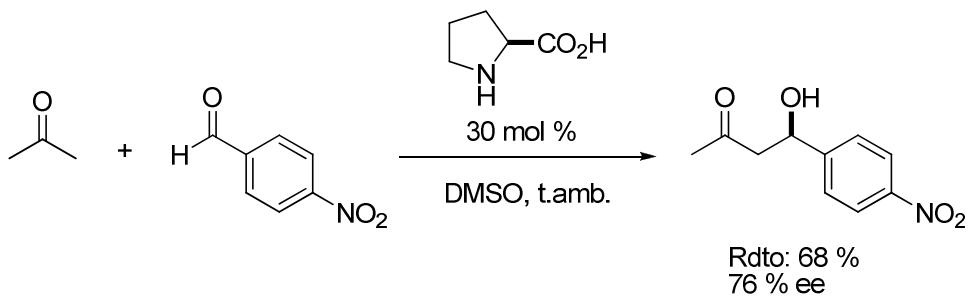


Esquema 1.16. Reacción de anulación de Robinson.

Posteriormente este concepto fue extendido a la reacción aldólica intermolecular. Así, en el año 2000, List y Barbas<sup>37</sup> (Esquema 1.17) fueron los

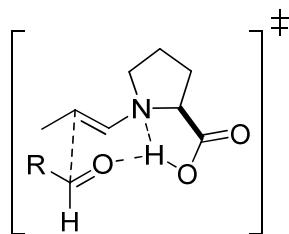
<sup>62</sup> a) Zhong, G.; Hoffmann, T.; Lerner, R.; Danishefsky, S.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8131-8132; b) Bui, T.; Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6951-6954.

pioneros en estudiar dicha reacción promovida por la *L*-Prolina, lo que representó el redescubrimiento de la catálisis vía enamina.



**Esquema 1.17.** Reacción aldólica asimétrica directa catalizada por la *L*-Prolina.

La *L*-Prolina se comporta en estas reacciones de forma ambifuncional e imitando el mecanismo de las aldolases de tipo I. El grupo amino activa al dador mediante la formación de la correspondiente enamina, mientras que el ácido carboxílico activa al acceptor y es esencial en el control estereoquímico del proceso.

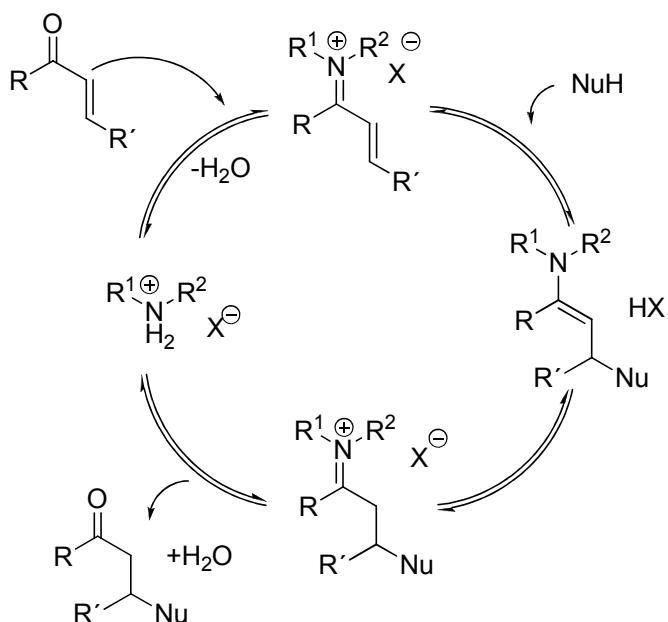


**Figura 1.16.** Estado de transición propuesto para la reacción aldólica catalizada por la *L*-prolina.

En el mismo año, MacMillan y colaboradores,<sup>63</sup> describieron una nueva metodología para acceder a compuestos enantiopuros que hoy en día recibe el nombre de catálisis vía ión iminio.

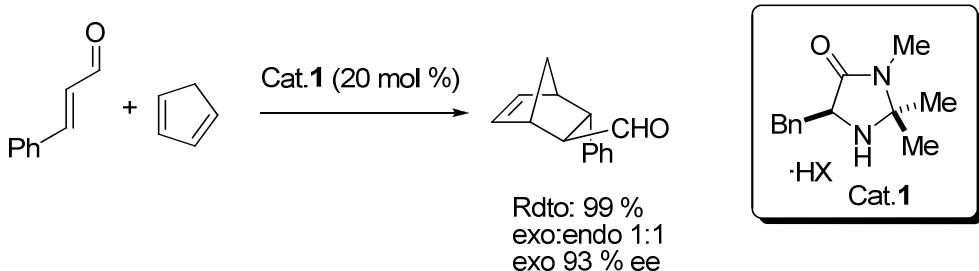
En la catálisis vía ión iminio un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado reacciona con la amina quiral para formar el correspondiente iminio quiral, que en presencia de un nucleófilo reacciona transformándose en la enamina, que se protona para dar el iminio. Éste puede reaccionar con un electrófilo o en presencia de agua hidrolizarse para dar el producto final con recuperación de la amina quiral, que puede entrar de nuevo en el ciclo catalítico.

<sup>63</sup> Ahrendt, K. A.; Bortha, C. J.; Macmillan, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243-4244.



**Figura 1.17.** Ciclo catalítico vía ión imnio.

MacMillan y colaboradores<sup>63</sup> utilizaron una nueva familia de aminas secundarias como catalizadores para esta estrategia, las imidazolidinonas. Así, desarrollaron el primer ejemplo de organocatálisis enantioselectiva vía ión imnio que se aplicó en la reacción de Diels-Alder con excelentes resultados (Esquema 1.18).



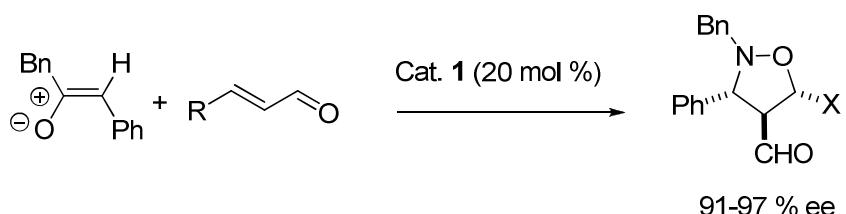
**Esquema 1.18.** Primera reacción vía ión imnio, **MacMillan, 2000.**

En el mismo año, el mismo autor describió la primera reacción de ciclación organocatalítica 1,3-dipolar<sup>64</sup> y un año más tarde, en el 2001, la primera reacción de Friedels-Crafts organocatalítica<sup>65</sup> ambas catalizadas por la imidazolidinona 1. Este tipo de organocatalizadores han resultado ser muy versátiles y posteriormente se han aplicado con éxito en diferentes reacciones.

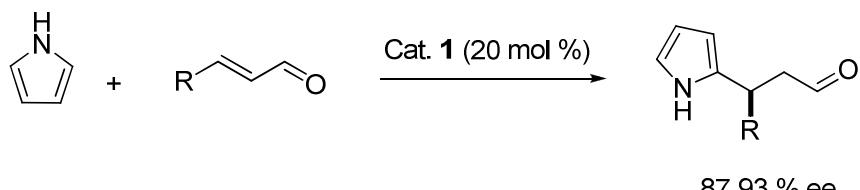
<sup>64</sup> Jen, W.; Wiener, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9874-9875.

<sup>65</sup> Paras, N.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4370-4371.

Primera reacción de ciclación 1,3 dipolar organocatalítica: MacMillan, 2000



Primera alquilación organocatalítica de Friedels- Crafts: MacMillan, 2001



**Esquema 1.19.** Primeros ejemplos de ciclación 1,3 dipolar y alquilación de Friedels-Crafts organocatalíticas.

Un aspecto importante a destacar tanto en la catálisis vía enamina como ión iminio es la estructura del catalizador. Del mismo modo que la catálisis asimétrica y los catalizadores metálicos, los organocatalizadores también han sufrido una evolución desde su nacimiento con el objeto de mejorar su eficacia e ir solventando los problemas pendientes, tales como los relativos al rendimiento, el estereocontrol, el porcentaje de catalizador y la generalidad de sustrato. Las aminas secundarias y primarias son probablemente los catalizadores más efectivos en este tipo de activación, aunque se han desarrollado numerosas estructuras para estas estrategias, cuyos ejemplos más representativos se recogen en la Figura 1.18. Entre los catalizadores actualmente considerados como más generales en este campo están la *L*-Prolina, las imidazolidinonas de MacMillan y los  $\alpha,\alpha$ -diarialprolinol trimetilsilil éteres. El primer catalizador utilizado fue la *L*-Prolina, en cuya estructura se han introducido diferentes modificaciones con el objeto de mejorar sus propiedades catalíticas. En el año 2005 se publicaron los primeros ejemplos organocatalíticos promovidos por  $\alpha,\alpha$ -diarilprolinol trimetilsilil éteres<sup>66,67</sup> lo que marcó también un hito relevante en la aminocatálisis ya que dichas estructuras

<sup>66</sup> Para revisiones generales, véase: a) Palomo, C.; Mielgo, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7876-7880. b) Mielgo, A.; Palomo, C. *Chem. Assian. J.* **2008**, 922-948. c) Lattanzi, A. *Chem. Commun.* **2009**, 1452, 1463.

<sup>67</sup> a) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4212-4215. b) Marigo, M.; Franzen, J.; Poulsen, T., Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6964-6965.

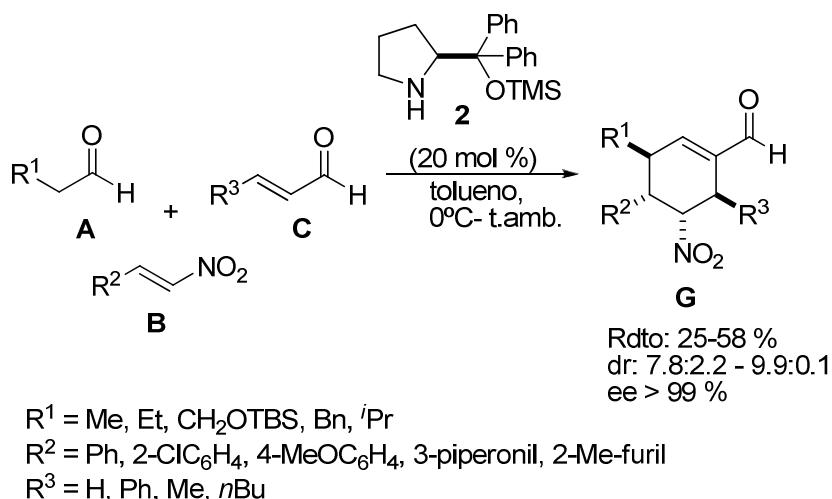
han resultado ser catalizadores bastante generales y eficientes para la  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, y  $\alpha,\beta$ -funcionalización de compuestos carbonílicos.

**Figura 1.18.** Evolución de la organocatálisis vía enamina e ión imnio. <sup>[a]</sup>

Activación	año	Catalizador	nº publicaciones <sup>[b]</sup>	Autores	Tipo de reacción <sup>[c]</sup>
enamina	1970	<i>L</i> -Prolina	995	Hajos, Parrish	reacción aldólica intramolecular
enamina	2000	<i>L</i> -Prolina		Barbas III	Anulación de Robinson
enamina	2001	<i>L</i> -Prolina		Barbas III List	Reacción aldólica
ión imnio	2001		68	MacMillan	Diels- Alder
		imidazolidinonas 1 <sup>a</sup> generación			
enamina	2001		36 X=O, n=1 60 X=CH <sub>2</sub> , n=0	Barbas III	Adición de Michael de aldehídos a nitroalquenos Adición de Michael de cetonas a alquiliden malonatos
ión imnio	2002		49	MacMillan	Adición conjugada de indoles a aldehídos αβ-insaturados
		imidazolidinonas 2 <sup>a</sup> generación			
enamina	2002		6	Alexakis	Adición de Michael de aldehídos y cetonas a nitroalquenos
ión imnio	2003		16	Jørgensen	Adición conjugada de malonatos a aldehídos αβ-insaturados
enamina	2003		4 Ar= (3,5-CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Ar= Ph	Jørgensen	Adición de Michael de aldehídos a vinil cetonas
enamina	2004		9	Ley	Adición de Michael de cetonas a nitroalquenos
	2004		17	Wang	Reacción de aminooxilación de aldehídos y cetonas
enamina	2005		66	Jørgensen	funcionalización de aldehídos y cetonas
	2005		108	Hayashi	Adición de Michael de aldehídos a nitroalquenos

<sup>[a]</sup> Desde su comienzo hasta el año 2005. <sup>[b]</sup> Número de publicaciones hasta el 2009 en el que la estructura señalada ha sido utilizada. <sup>[c]</sup> Primeras reacciones que se utilizan los catalizadores mostrados.

Más recientemente la gran versatilidad de estas aminas ha quedado demostrada en los llamados procesos tandem y/o multicomponentes.<sup>68</sup> En estos procesos, una misma amina quiral, o incluso, en algunos casos, la adecuada combinación de dos aminas quirales diferentes,<sup>69</sup> ha permitido la realización “one-pot” de varias reacciones consecutivas en un mismo medio de reacción con la creación simultánea de uno o más estereocentros.<sup>70</sup> La primera contribución significativa en esta área fue descrita por Enders<sup>71</sup> en 2006, en un elegante ejemplo de creación de cuatro estereocentros mediante una triple reacción en cascada de activación de tipo enamina-iminio- enamina.



**Esquema 1.20.** Secuencia Michael- Michael-aldólica para dar los ciclohex-1-en-carbaldehídos.

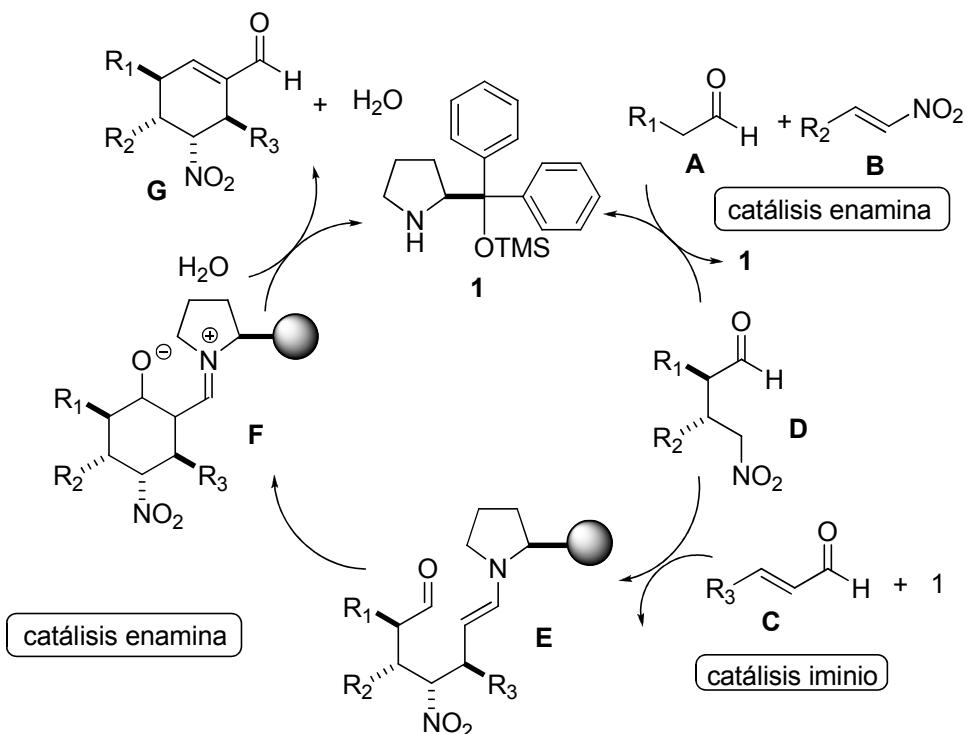
El ciclo catalítico comienza con la activación vía enamina del aldehído lineal **A**, el cual se adiciona selectivamente al nitroalqueno **B** mediante una reacción de Michael. La subsiguiente hidrólisis libera el catalizador, el cual puede ahora formar el ión iminio con el aldehído  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado **C** para dar la adición de Michael con el nitroalcano **D**. En la siguiente etapa, el intermedio enamínico **E** reacciona mediante una condensación aldólica intramolecular para dar **F**. Finalmente, la hidrólisis de **F** cierra el ciclo catalítico y genera el ciclohexen-carbaldehído tetrasustituido **G**.

<sup>68</sup> Para reacciones en cascada o procesos tandem organocatalíticos, véase: a) Enders, D.; Grondal, C.; Hüttl, M. *Angew. Chem. Int. ed.* **2007**, *46*, 1570-1581. b) Dondoni, A.; Massi, A. *Ang. Chem. Int. ed.* **2008**, *47*, 4638-4660. c) Melchiore, P.; Marigo, M.; Carbone, A.; Bartoli, G. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138-6171. d) Yu, X.; Wang, W. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 2037-2046. e) Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178-2189.

<sup>69</sup> Para un ejemplo representativo reciente ver: Simmons, B.; Walji, A. M.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4349-4353.

<sup>70</sup> Guo, H. C.; Ma, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 354-366.

<sup>71</sup> Enders, D.; Hüttl, M. R. M.; Grondal, C.; Raabe, G. *Nature* **2006**, *441*, 861-863.



**Esquema 1.21.** Ciclo catalítico propuesto para la reacción de triple cascada, **Enders, 2006.**

Como puede observarse el proceso global consiste en dos reacciones de Michael consecutivas seguidas de una condensación aldólica. En la actualidad existen otros ejemplos de procesos en cascada que implican la reacción de Michael.<sup>72</sup> En estos procesos multicomponente promovidos por aminocatalizadores la reacción de Michael ha sido clave ya que permite formar un enlace carbono-carbono o carbono-heteroátomo tanto en el carbono  $\alpha$  de compuestos carbonílicos saturados como en el carbono  $\beta$  de los insaturados.

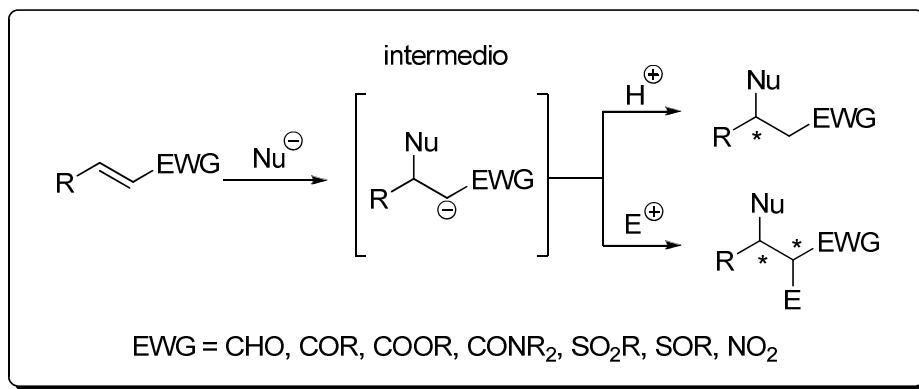
De hecho, la reacción de adición de Michael,<sup>73</sup> descrita por Arthur Michael,<sup>74</sup> en 1887 está considerada como uno de las más poderosas herramientas para la formación de enlaces carbono-carbono. En esta transformación el nucleófilo se adiciona al carbono- $\beta$  de la olefina deficiente en electrones que posee un grupo electronatrayente que estabiliza el intermedio

<sup>72</sup> Para revisiones generales, véase: a) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115-136. b) Nicolau, K. C.; Montagnon, T.; Snyder, S. A. *Chem. Commun.* **2003**, 551-564. c) Ramón, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1602. d) Wasilke, J.-C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1001-1020.

<sup>73</sup> a) Perlmutter, P. *Tetrahedron Organic Chemistry Series Volume 9, Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, **1992**. Para revisiones generales, véase: b) Vicario, J. L.; Badía, D., Carrillo, L. *Synthesis*, **2007**, 14, 2065-2092. c) Almasi, D., Alonso, D.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 299-365. d) Tsogoeva, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701-1716.

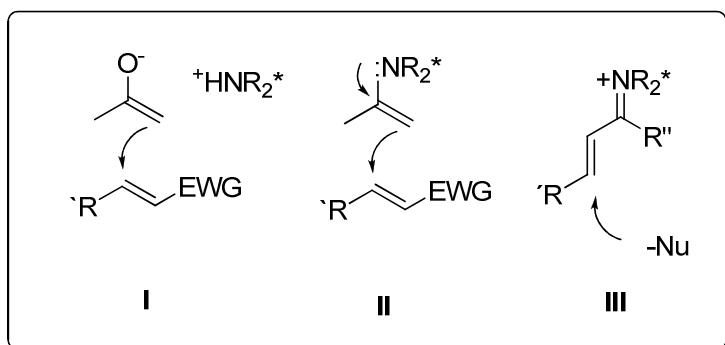
<sup>74</sup> Michael, A.; Prakt. J. Chem. **1887**, 36, 349-356.

carbaniónico. Este intermedio puede protonarse o reaccionar con un electrófilo para dar el aducto de adición final. El nucleófilo puede ser un átomo de carbono o un heteroátomo y los aceptores comúnmente utilizados suelen ser compuestos carbonílicos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados (aldehídos, cetonas, esteres, amidas, etc.), pero también es muy habitual el uso de otros grupos activantes como el grupo nitro, sulfonatos, sulfóxidos, fosfatos o fosfonatos.



**Esquema 1.22.** Reacción general de adición a olefinas pobres en electrones (adición conjugada).

Las aminas quirales han demostrado ser catalizadores efectivos en estas transformaciones, y pueden actuar activando el dador de Michael con la formación de un complejo entre el par iónico- enolato y el aceptor (Figura 1.19, I), activando el dador con la formación de un intermedio de tipo enamina (Figura 1.19, II) y por último activando el aceptor con la formación de una especie ión iminio (Figura 1.19, III). La presente Tesis se centra en estos dos últimos modos de activación.



**Figura 1.19.** Mecanismos de activación de la reacción de Michael promovida por aminas como catalizadores.

### 1.3 Objetivos

La reacción de Michael y adiciones conjugadas análogas representan una de las piedras angulares en la síntesis química clásica y moderna; y no es sorprendente, por lo tanto, el número de variantes de esta reacción catalítica que han recibido una atención creciente en los últimos años.

En la Figura 1.20 se muestran a modo de resumen las reacciones más representativas de adición de Michael vía enamina de aldehídos o cetonas saturadas promovidas por aminas secundarias quirales, así como los aceptores de Michael más utilizados durante los últimos años en este tipo de aminocatálisis. En todos estos casos la amina quiral activa el sustrato carbonílico en forma de enamina que reacciona posteriormente con el aceptor de Michael.

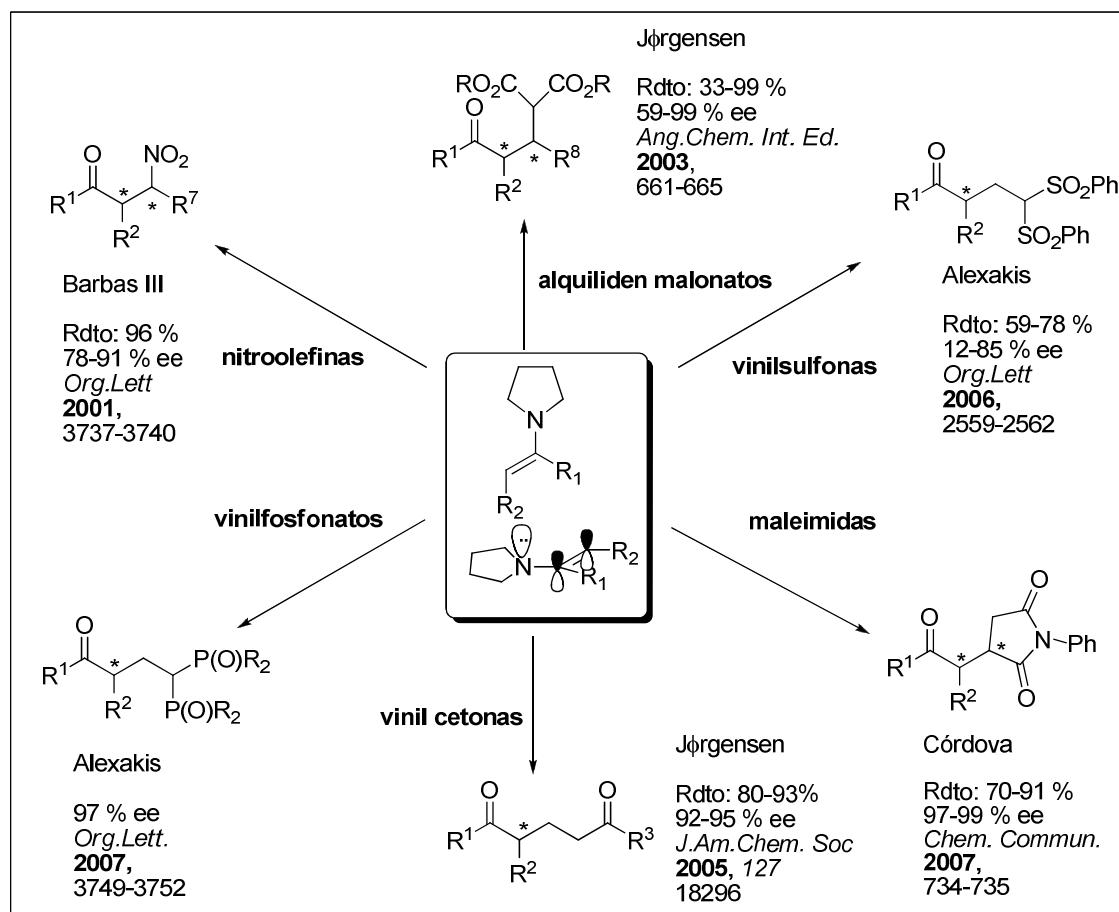


Figura 1.20. Esquema de reacciones de Michael vía enamina más representativas.

En la Figura 1.21 se muestran a modo de resumen las reacciones más representativas de adición de Michael vía ión iminio de aldehídos o cetonas  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturadas promovidas por aminas secundarias quirales, así como, también, los dadores de Michael más comúnmente empleados.

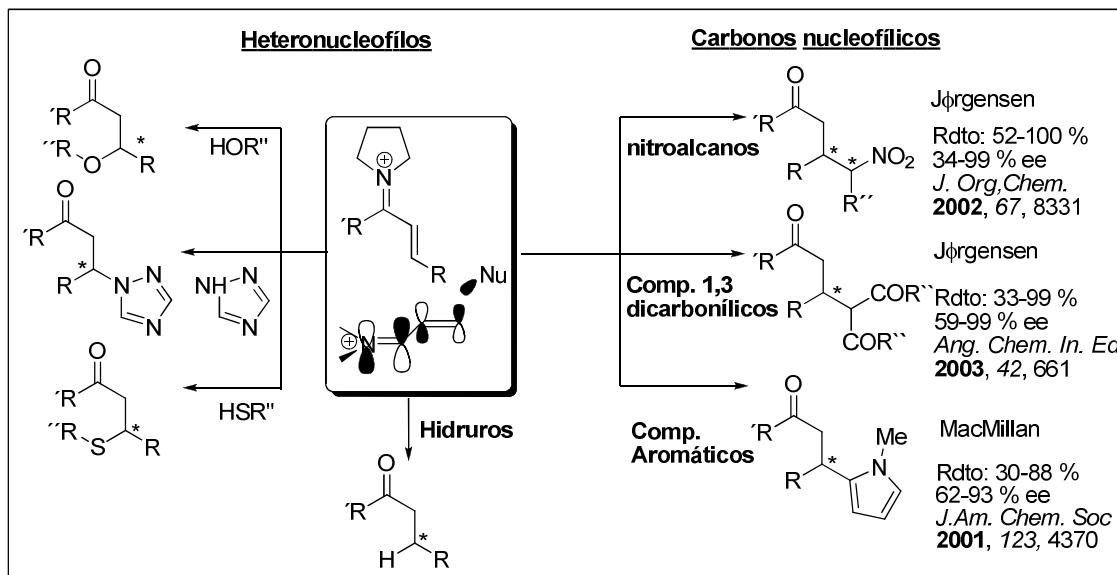
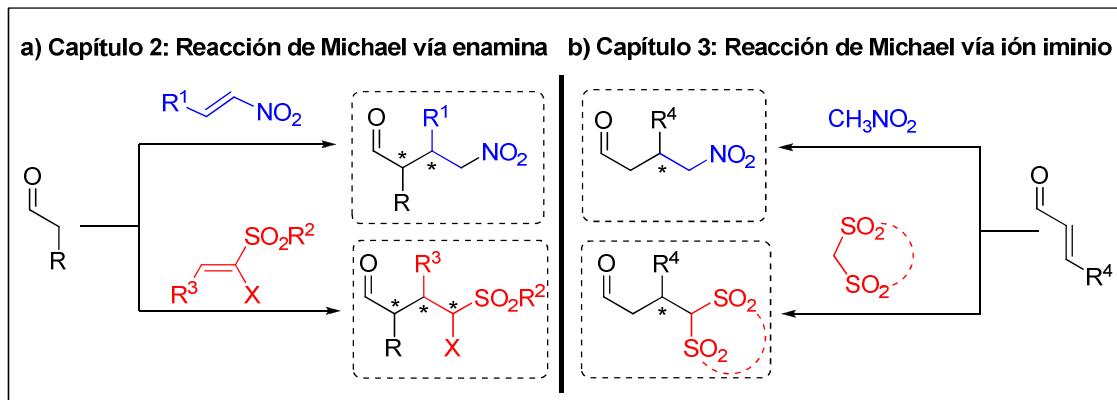


Figura 1.21. Esquema de reacciones de Michael vía ión iminio más representativas.

La presente Tesis tiene como objetivo contribuir a la reacción de Michael con nitrocompuestos y sulfonas tanto como aceptores como dadores, promovidas por aminas secundarias quirales. Mas concretamente se pretende estudiar la reacción de adición de aldehídos enolizables a nitroalquenos y sulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas así como la adición conjugada de nitroalcanos y bis arilsulfonil metano a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados.



Esquema 1.23

Los grupos nitro y sulfona son especialmente atractivos debido a la gran versatilidad sintética que ofrecen. Su combinación con el grupo funcional aldehido en una misma molécula presenta un amplio abanico de posibles transformaciones sintéticas para la preparación de aductos de gran interés. Sin embargo, en el inicio de la presente Tesis el concepto de organocatálisis vía enamina o ión iminio o no se había aplicado a dichas reacciones o no había conducido a resultados satisfactorios. Estas y otras cuestiones relativas a las transformaciones mencionadas se explorarán en los correspondientes capítulos de la Tesis.

En el Capítulo 2 se discutirán las reacciones de Michael citadas vía enamina y en el Capítulo 3 las que transcurren vía ión iminio, con especial énfasis en el agua como disolvente o medio de rección.



## **Capítulo 2**

---

---

*Reacciones de Michael vía enamina*



## 2 Reacciones de Michael vía enamina

### 2.1 Introducción

El uso de aminas y aminoácidos como catalizadores en reacciones de catálisis asimétrica se ha incrementado mucho en los últimos años. La catálisis vía enamina<sup>1</sup> se basa en la condensación reversible de una amina (primaria o secundaria) con un compuesto carbonílico para formar un intermediario de tipo iminio que tras tautomerización genera una especie de tipo enamina que puede, a posteriori, reaccionar con el correspondiente electrófilo (Figura 2.1).

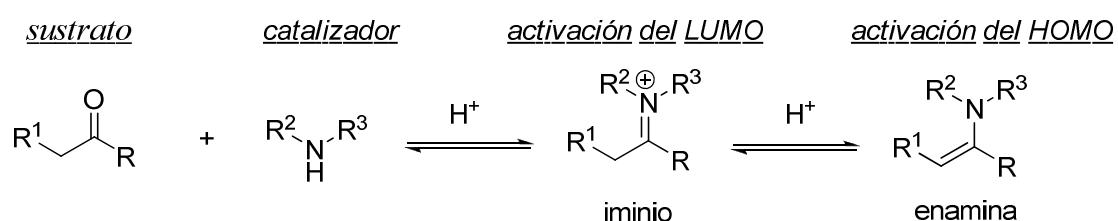


Figura 2.1. Modo de activación de la catálisis vía enamina.

La catálisis vía enamina implica un incremento de la energía del orbital HOMO del nucleófilo activándolo frente al electrófilo. Las enaminas formadas tienen suficiente densidad electrónica  $\pi$  para participar en sustituciones o adiciones nucleofílicas con diferentes electrófilos carbonados, nitrogenados, oxigenados, sulfurados y halogenados.

Como se ha comentado en el primer capítulo, el primer trabajo sobre catálisis vía enamina<sup>2</sup> se publicó en los años 70 y utilizó la *L*-Prolina en la reacción aldólica<sup>3</sup> intramolecular. Casi tres décadas más tarde List y colaboradores<sup>3a</sup> describieron la primera reacción aldólica intermolecular

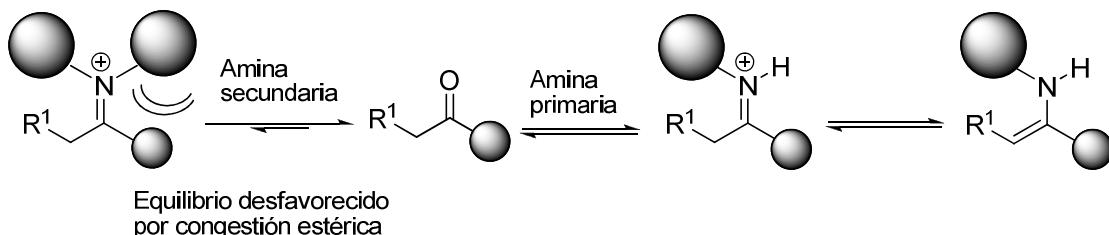
<sup>1</sup> Para algunas revisiones generales sobre catálisis vía enamina, véase: a) List, B. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5573-5590. b) List, B. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 548-557. c) List, B. *Chem. Commun.* **2007**, 107, 5413-5415. d) Mukherjee, S.; Woon, J.; Hoffmann, S, List, B; *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5471-5569. e) Pellissier, H. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 9267-9331. f) Dalko, P. *Enantioselective Organocatalysis, Reactions and Experimental Procedures* **2007**, Wiley- VCH, Weinheim.

<sup>2</sup> Para el primer ejemplo de reacción aldólica intramolecular catalizada por *L*-Prolina, véase: a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **1971**, 10, 496-497. b) Hajos, Z.G.; Parrish, D.R. *J.Org. Chem.* **1973**, 38, 3239-3243. c) Hajos, Z.G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 1615-1621.

<sup>3</sup> Para revisiones sobre el empleo de *L*-Prolina y aminas secundarias en la reacción aldólica, véase: a) Enders, D.; Narine, A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7857-7870. b) Kotsuki, H.; Ikushima, H.; Okuyama, A. *Heterocycles* **2008**, 75, 493-529. c) Guillena, G.; Nájera, C.; Ramón, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 2249-2293. d) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 580-591. e) Movassghi, M.; Jacobsen, E. *Science* **2002**, 298, 1904-1905.

promovida por la *L*-Prolina. La idea de que un aminoácido accesible, barato y de fácil manejo fuera promotor de la reacción bajo condiciones catalíticas resultó muy atractiva. A raíz de este trabajo se desarrollaron diferentes sistemas catalíticos en los cuales se utilizaba este aminoácido como catalizador. Aunque los resultados fueron buenos se descubrieron ciertas limitaciones como la poca solubilidad del catalizador en disolventes orgánicos, y en algunos casos el moderado enantio- y estereocontrol. Este hecho ha provocado que en estos últimos diez años numerosos autores hayan centrado sus investigaciones en el diseño de nuevos catalizadores utilizando la *L*-Prolina como estructura base.

Uno de los problemas que presenta la *L*-Prolina y, las aminas secundarias en general, es que, a pesar de su indudable éxito como catalizadores en procesos asimétricos que implican aldehídos, salvo en casos excepcionales, su aplicación en reacciones con cetonas se ha visto más limitada, debido principalmente a motivos estéricos. En los últimos años este problema se ha resuelto con el empleo de aminas quirales primarias, que favorecen la formación de la enamina al minimizarse la interacción estérica.<sup>4</sup>



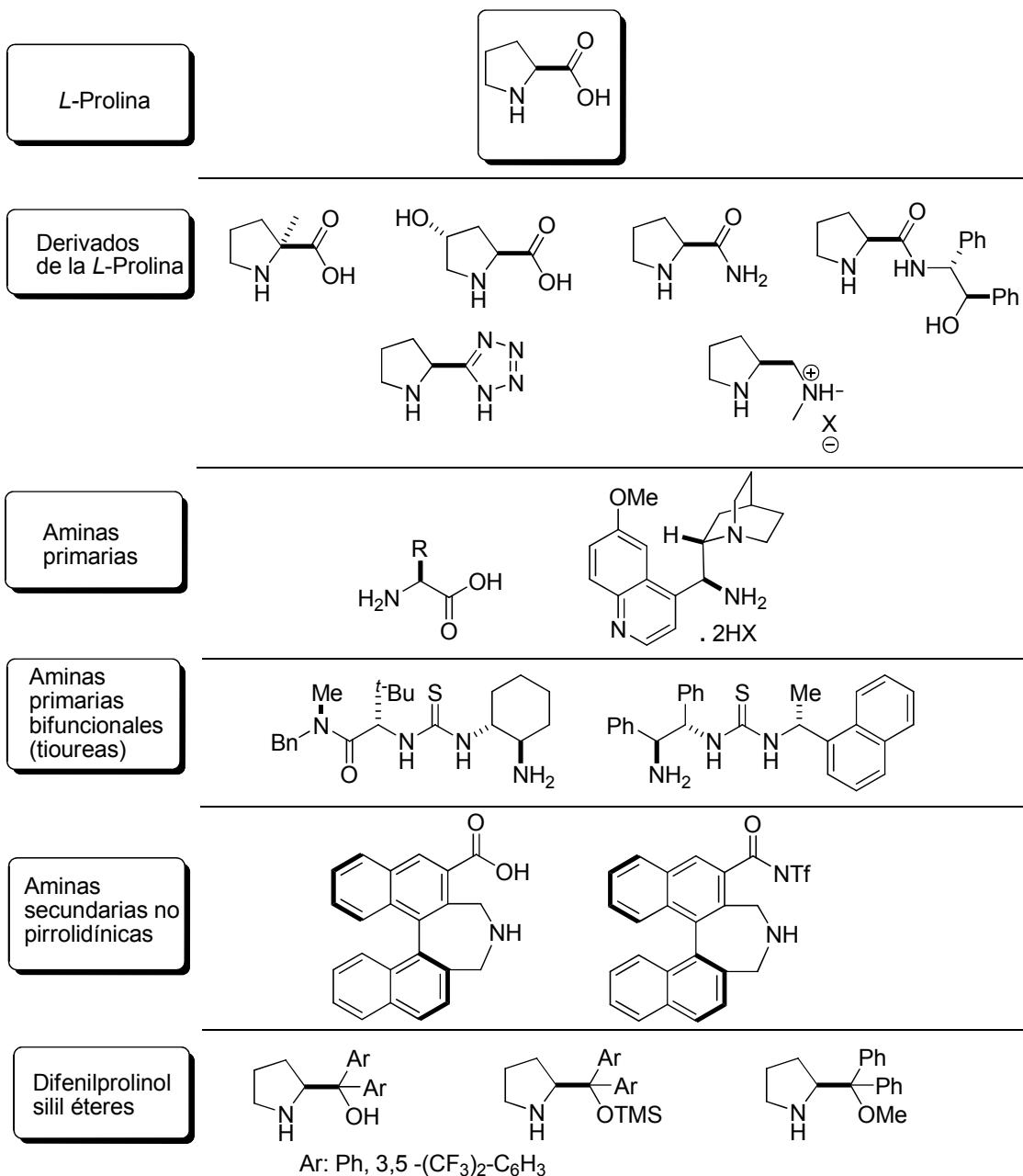
**Figura 2.2.** Comparativa de equilibrios entre aminas secundarias y aminas primarias.

Aunque los derivados de la Prolina (Capítulo 1, Figura 1.18) han sido las más estudiadas en la catálisis vía enamina<sup>1</sup>, existe un gran número de diferentes estructuras que han resultado ser también muy efectivas en este tipo de activación<sup>5</sup>. En la siguiente Figura se muestra una selección de las familias de catalizadores más representativas en procesos catalíticos de este tipo.

<sup>4</sup> a) Peng, F.; Shao, Z. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, 285, 1. b) Xu, L.W.; Luo, J.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 1807-1821.

<sup>5</sup> Para revisiones generales sobre catálisis vía enamina con aminas secundarias, ver ref.<sup>1</sup>. Para revisiones recientes con aminas primarias, véase; a) Peng, F.; Shao, Z. *Molecular Catalysis A: Chemical* **2008**, 285, 1-13. b) Zu, L-W.; Lu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 2047-2053. c) Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Synlett* **2008**, 1759-1772. d) Chem, Y-C. *Synlett* **2008**, 1919-1930. Para revisión con aminas secundarias no pirrolidínicas, véase; e) Kano, T.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2008**, 5465-5473. Para revisiones con diaril prolinol silil éteres, ver: f) Palomo, C.;

Figura 2.3. Aminocatalizadores más representativos en la catálisis vía enamina.



Las aminas secundarias pirrolidínicas quirales han surgido como una importante herramienta dentro de la catálisis vía enamina. Dependiendo del tipo de electrófilo utilizado en este tipo de activación se pueden diferenciar entre las reacciones de sustitución nucleofílica<sup>6</sup> y de adición nucleofílica.<sup>7</sup>

Mielgo, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876-7880. g) Mielgo, A.; Palomo, C. *Chem. Assian. J.* **2008**, 922-948. h) Lattanzi, A. *Chem. Commun.* **2009**, 1452, 1463.

<sup>6</sup> Para revisiones sobre  $\alpha$ -heterofuncionalización organocatalítica enantioselectiva de compuestos carbonílicos, véase: a) Guillena, G.; Ramón, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1465-1492. b) Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2006**, 2001-2011. Para revisiones sobre  $\alpha$ -oxigenación y  $\alpha$ -aminación, véase: c) Janey, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.*

Esta última se define como la adición de la enamina correspondiente, a un electrófilo que contienen dobles enlaces como pueden ser aldehídos, iminas, aceptores de Michael, etc. En la Figura 2.4 se muestra el mecanismo general que siguen las reacciones de Michael vía enamina: primero, el ión iminio **C** se genera mediante una reacción reversible entre la amina quiral **A** y el compuesto carbonílico **B**. **C** puede ser más fácilmente desprotonado para formar el intermediario nucleofílico **D**, que puede reaccionar con la olefina deficiente en electrones **E** generando un enlace C-C y un nuevo centro estereogénico. La posterior hidrólisis del ión iminio  $\alpha$ -modificado **F** permite obtener el aducto de Michael **G**, y recuperar el aminocatalizador **A**, que puede entrar de nuevo en el ciclo catalítico. Este ciclo puede verse limitado por una reacción paralela en la que el catalizador puede ser atrapado por el sustrato electrofílico, obteniéndose el compuesto **E'** (Figura 2.4). En las reacciones de aminocatálisis todas las etapas son equilibrios dinámicos. En consecuencia, la reversibilidad de la etapa conducente a **E'** es crítica para el éxito de la reacción de Michael.

---

2005, 44, 5656-5657. Para revisiones sobre  $\alpha$ -aminación catalizada por la *L*-Prolina, véase: d) Duthaler, R. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 95-978. Para revisiones sobre  $\alpha$ -fluoración, véase: e) Ibrahim, H.; Togni, A. *Chem. Commun.* **2004**, 1147-1155. f) Prakash, G. K. S.; Beier, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2172-2174. g) Pihko, P. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 544-547. Para revisiones sobre  $\alpha$ -sulfenilación, véase: h) Enders, D.; Lüttgen, K.; Narine, A. *Synthesis* **2007**, 7, 959-980. Para revisiones sobre  $\alpha$ -fosforilación, véase: i) Enders, D.; Saint-Dizier, A.; Lannou, M. I.; Lenzen, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 29-49.

<sup>7</sup> Para ejemplos de adición nucleofílica a diferentes electrófilos, véase: Adición a compuestos carbonílicos: a) List, B.; Lerner, A.; Barbas III, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395-2396. b) Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5260-5267. c) Northrup, A. B.; Mangion, I. K.; Hettche, F.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2152-2154. Para revisiones de adiciones nucleofílicas a C=N (reacción de Mannich), véase: d) Marques, M. M. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 348-352. Para revisiones de adiciones a N=N (azodicarboxilatos): e) Duthaler, R. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 975-978. Para revisiones de adiciones a O=N (nitrosobenceno): f) Merino, P.; Tejero, T.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2995-2997. g) Yamamoto, H.; Nomiyama, N. *Chem. Commun.* **2005**, 3514-3525.

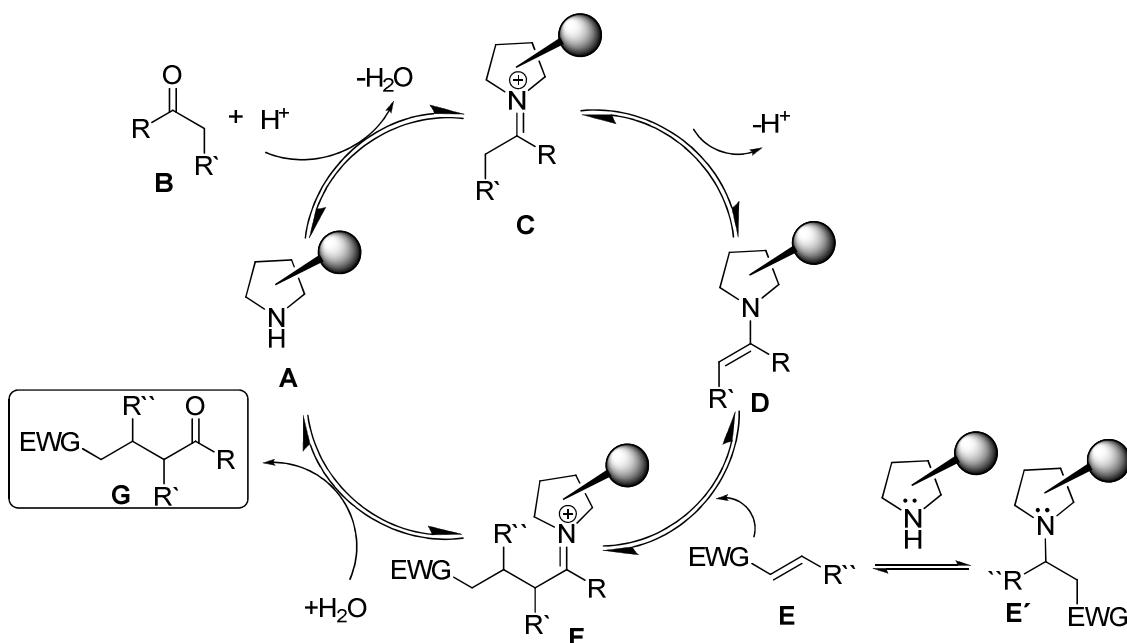


Figura 2.4. Catálisis vía enamina en la adición conjugada de aldehídos y cetonas.

En todas estas reacciones la estructura del intermedio enamínico formado en la primera etapa del ciclo catalítico mediante la reacción de la amina y el sustrato carbonílico es de crucial relevancia. La enamina formada posee dos posibles isómeros: el *E* y el *Z* (Figura 2.5).<sup>8</sup> De forma general, la enamina *E* está favorecida termodinámicamente tanto para aldehídos como para cetonas, a menos que otras interacciones de enlace específicas, como puede ser el enlace de hidrógeno, favorezcan la enamina *Z*.

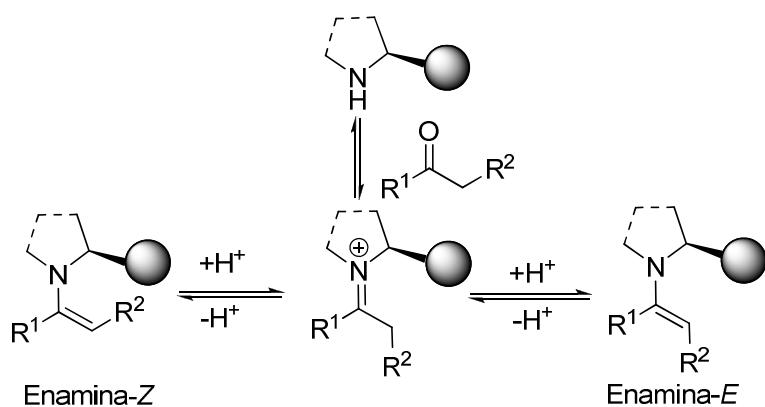


Figura 2.5. Interconversión de la enaminas *E/Z*.

<sup>8</sup> Para detalles sobre la configuración de las enaminas, véase: a) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11273-11283. b) Cheong, P. H-Y; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 13912-13913. c) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Matin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2479-2479. d) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1249-1251. Ver también: e) Seebach, D. S.; Badine, D. M.; Schweizer, W. B.; Bech, A. K.; Krossing, I.; Klose, P.; Uchiman, T. *Helv. Chimica Acta* **2009**, 92, 1225-1259.

Además, cada isómero *E* y *Z* tiene dos posibles confórmeros: la enamina *anti* y la enamina *syn* (Figura 2.6). Se denomina enamina *anti* al confórmero en el cual el doble enlace de la misma está en posición opuesta al grupo voluminoso en  $\alpha$  al nitrógeno. Y se denomina enamina *syn* a aquella cuyo doble enlace se encuentra en el mismo lado que el grupo voluminoso (Figura 2.6). La estabilidad relativa y la reactividad de estos confórmeros son determinantes en la selectividad facial de la adición.

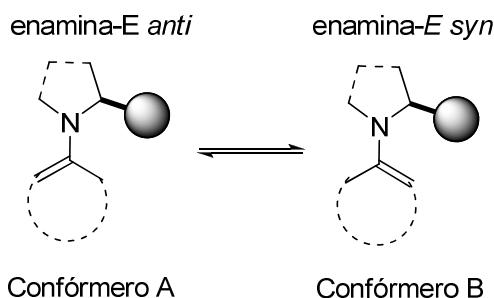
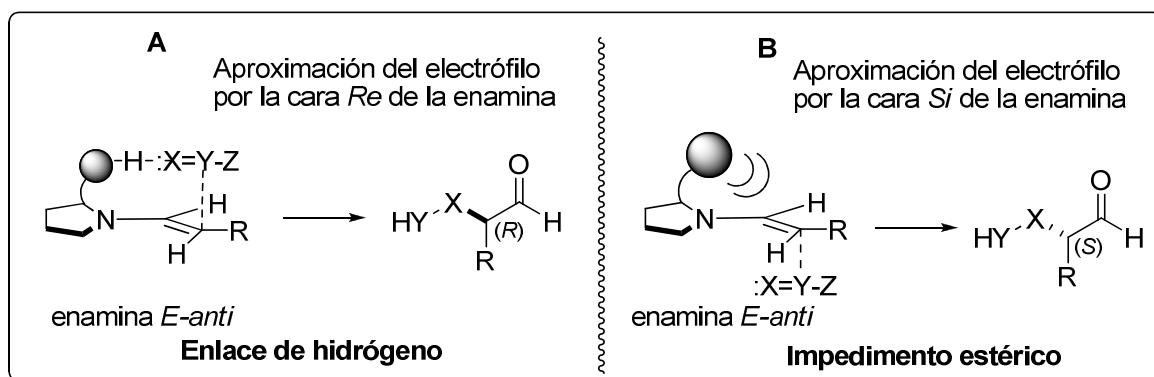


Figura 2.6. Confórmeros de la *E*-enamina.

La selectividad en adiciones conjugadas<sup>9</sup> de aldehídos o cetonas en las reacciones promovidas por aminas secundarias pirrolidínicas quirales como catalizadores se puede explicar en base a dos conceptos cruciales en catálisis, el control estérico y el control mediante formación de enlaces de hidrógeno<sup>10</sup> (Figura 2.7). Una vez formada la enamina, el aceptor se puede aproximar por ambas caras de la misma, como se muestra en la Figura 2.7. Esta aproximación puede ser controlada por los factores mencionados; es decir, por factores estéricos o por enlaces de hidrógeno.

<sup>9</sup> Para revisiones generales sobre adiciones conjugadas, véase: a) Tomioka, K.; Nagoara, Y. *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfleiderer, H. Yamamoto), Springer, Berlín, 1999, vol.3, p. 1105-1120. c) Yamaguchi, M. *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfleiderer, H. Yamamoto), Springer, Berlín, 1999, vol.3, p. 1121-1139. d) Pielmutter, P. *Conjugate Addition Reaction in Organic Synthesis* (Eds. J. E. Baldwin, P. D. Magnus), Pergamon Press, Oxford, 1992.

<sup>10</sup> Para revisiones sobre adiciones conjugadas vía enamina promovidas por aminas secundarias, véase: a) Tsogoeva, S. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 1701-1716. b) Almasi, D.; Alonso, D.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* 2007, 18, 299-365.



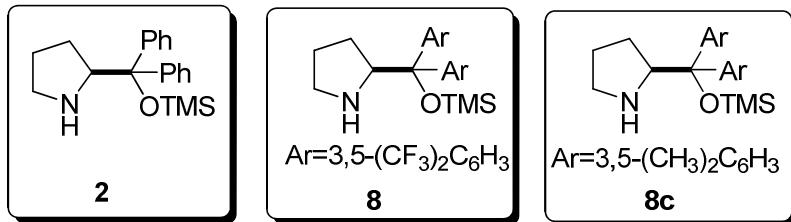
**Figura 2.7.** Modos de esterocontrol mediante catálisis con pirrolidinas: Modelo **A**: Control por enlaces de hidrógeno. Modelo **B**: Control por impedimento estérico.

En el primer caso (Figura 2.7, **A**) el catalizador es portador de un dador de hidrógeno (ácido carboxílico, sulfonamida, tetrazol...) situado generalmente en  $\alpha$  al nitrógeno pirrolidínico. Dicho grupo interacciona con el electrófilo ( $X=Y$ ,  $X-Y$ ) formando el enlace de hidrógeno y es esta interacción la que además de activar el electrófilo dirige su aproximación por la cara *Re* de la enamina.<sup>11</sup> En este caso, la enantioselectividad del proceso vendrá determinada por la capacidad del catalizador para originar estados de transición altamente organizados a través de dicho enlace de hidrógeno. Un ejemplo representativo de este tipo de control es el caso de la *L*-Prolina. En las reacciones promovidas por este aminoácido la aproximación del electrófilo al intermedio enamínico es controlada por enlace de hidrógeno del protón del ácido carboxílico de la *L*-Prolina con el electrófilo.

Por otro lado, cuando el control del proceso viene determinado por el bloqueo estérico ejercido por un grupo voluminoso en el carbono  $\alpha$  al anillo pirrolidínico, la aproximación del electrófilo tiene lugar por la cara *Si* de la enamina (Figura 2.7, **B**). Recientemente ha surgido una familia de catalizadores que funciona mediante este tipo de control para la activación

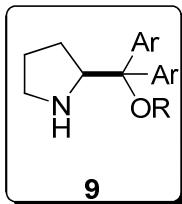
<sup>11</sup> Aparentemente algunas excepciones parecen darse en el caso de adiciones conjugadas de compuestos carbonílicos a nitroalquenos promovidas por algunas pirrolidinas portadoras de un grupo sulfonamida o un grupo amino protonado. En estos casos los autores proponen la aproximación del electrófilo mediante formación de enlace de hidrógeno por la cara *Si*, contraria al grupo portador del dador de hidrógeno, Veáse; Esquema 2.12, pag. 70. Para algunos ejemplos sobre este tipo de control, véase: a) Wang, J.; Li, H.; Lou, B.; Zu, L.; Guo, H.; Wang, W. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4321-4332. b) Ishi, T.; Fujioka, S.; Sekiguchi, Y.; Kotsuki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9558-9559. c) Mase, N.; Thayumanavan, R.; Tanaka, F. Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2527-2530.

tanto vía enamina como ión iminio: los diarilprolinol silyl éteres.<sup>12</sup> De modo general, las configuraciones de los aductos finales cuando se comparan ambos tipos de estereocontrol (estérico y enlace de hidrógeno) suelen ser opuestas. La Figura 2.8 muestra los diarilprolinol silyl éteres<sup>13</sup> más representativos.



**Figura 2.8.** Diarilprolinol silyl éteres representativos.

Esta familia de aminocatalizadores surgió como consecuencia del diseño de los diarilprolinoles (**9a-c**, Figura 2.9). La idea original de este diseño fue fijar la aproximación mediante el enlace de hidrógeno con el aceptor mediante el grupo hidroxilo.



**Figura 2.9.** Derivados del diarilprolinol y diarilprolinol metil éter.

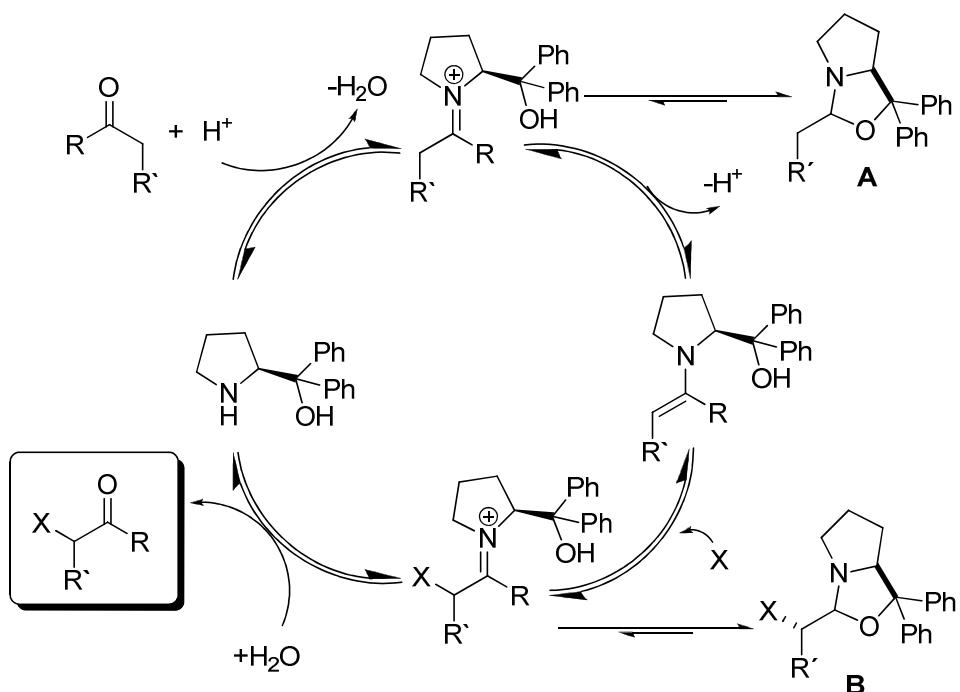
Aunque el (S)-2,2-difenilprolinol **9a** promueve las reacciones con buen estereocontrol,<sup>12c</sup> en algunos casos se produce una baja eficiencia catalítica, (“catalyst turnover”).<sup>14</sup> Este hecho ha sido atribuido a la formación de especies hemiacetálicas (**A** y **B**, Figura 2.10) relativamente estables y no reactivas, que consumen una cantidad importante del catalizador del ciclo catalítico.<sup>15</sup>

<sup>12</sup> Para revisiones sobre estos catalizadores, véase: a) Palomo, C.; Mielgo, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7876-7880. b) Mielgo, A.; Palomo, C. *Chem Asian J.* **2008**, 3, 922-948. c) Lattanzi, A. *Chem. Commun.* **2009**, 1452-1563.

<sup>13</sup> Para los primeros ejemplos con los catalizadores **2** y **8**, véase: a) Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 805-807. b) Frazén, J.; Marigo, M.; Fielenbach, D.; Wabnitz, C.; Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18296-18304. c) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4212-4215.

<sup>14</sup> Para más detalles sobre el “turnover” inherente al difenilprolinol como catalizador, véase: a) Juhl, K.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1498- 1501. b) Melchiore, P.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4151-4157. c) Halland, N.; Branton, A.; Bechmann, S.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4790-4791.

<sup>15</sup> Para un disentimiento sobre la estabilidad y reactividad de las especies hemiacetálicas, ver: Seebach, D.; Beck, A. K.; Badine, D.; Eschenmoser, A.; Treasururywala, A. M. Hobi, R. *Helv. Chim. Acta* **2007**, 90, 425-471.

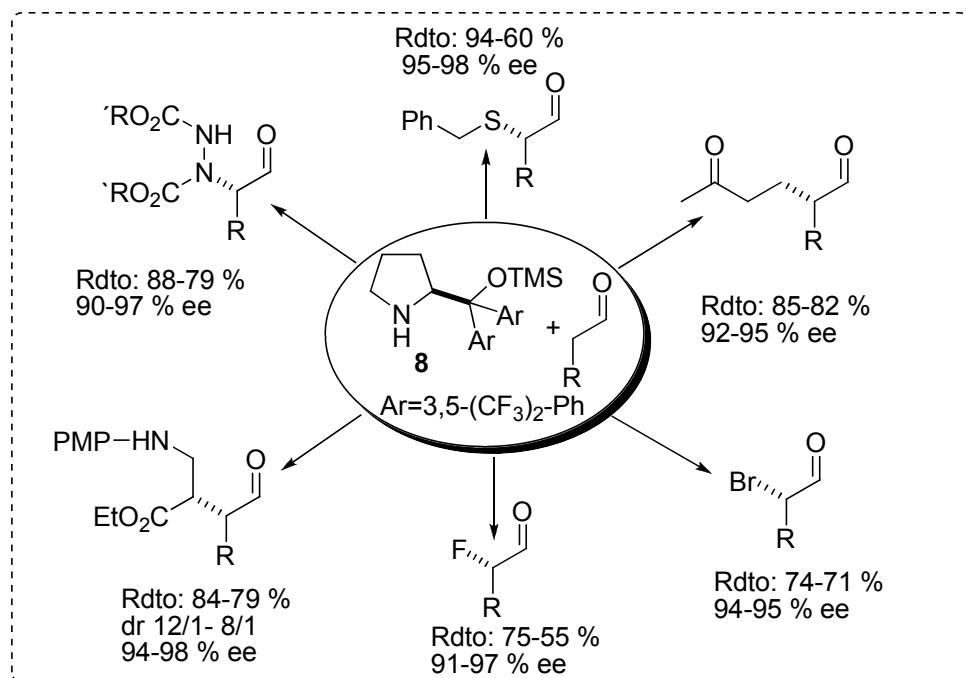


**Figura 2.10.** Ciclo catalítico con formación de los hemiaminales **A** y **B** inactivos que consumen una cantidad considerable de catalizador.

Para evitar este consumo de catalizador causado por la formación de los hemiaminales **A** y **B**, se propuso la protección del grupo hidroxilo bien como trimetil sililo, para generar los éteres **2** y **8** (Figura 2.8), o bien como metil éter **9d** (Figura 2.9). Hayashi<sup>13c</sup> y Jørgensen<sup>13b,15</sup> de manera independiente, fueron los pioneros en aplicar esta idea. Por un lado, Hayashi describió la eficiencia del catalizador **2** en la reacción de adición de aldehídos a nitroalquenos obteniendo excelentes resultados. Por otro lado, Jørgensen aplicó el diarilprolinol siliéter **8** en  $\alpha$ -funcionalizaciones de aldehídos demostrando así que los  $\alpha,\alpha$ -diarilprolinol siliéteres son catalizadores muy útiles para una variedad de transformaciones como son  $\alpha$ -aminación, fluoración, bromación, y sulfenilación de aldehídos, así como reacciones de tipo Mannich y Michael (Esquema 2.1). Jørgensen además de estudios experimentales, ha realizado estudios teóricos demostrando que el alto grado de inducción asimétrica que se obtiene con el catalizador **8** (Esquema 2.1) es debido tanto al alto grado de impedimento que ejerce el catalizador en una de las caras de la enamina como a la inducción de una geometría fijada en el intermedio enamínico<sup>16</sup>.

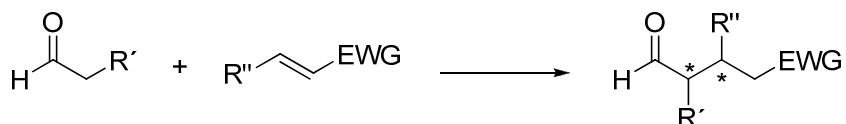
<sup>16</sup> Para estudios computacionales, véase: Dinér, P.; Kjærsgaard, A.; Alstrup L.; Jørgensen, K. *A. Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 122-127.

A raíz de estos resultados, muchos autores han utilizado esta familia de catalizadores para multitud de reacciones con resultados muy satisfactorios.<sup>12</sup>



Esquema 2.1.  $\alpha$ -Funcionalizaciones de aldehídos promovidas por **8**.

La estereoquímica de las adiciones conjugadas<sup>9</sup> de aldehídos o cetonas a olefinas  $\pi$ -deficientes viene determinada generalmente por la estructura del catalizador. En estos casos hay que tener además en cuenta tanto el enantio- como el diasterocontrol ya que se forman dos centros estereogénicos de forma simultánea.



Esquema 2.2. Reacción general de Michael.

Como se ha comentado anteriormente, este aspecto puede ser controlado fundamentalmente por dos modos, mediante enlace de hidrógeno o por control estérico.<sup>16,17</sup> En la Figura 2.11 se muestran de forma general los

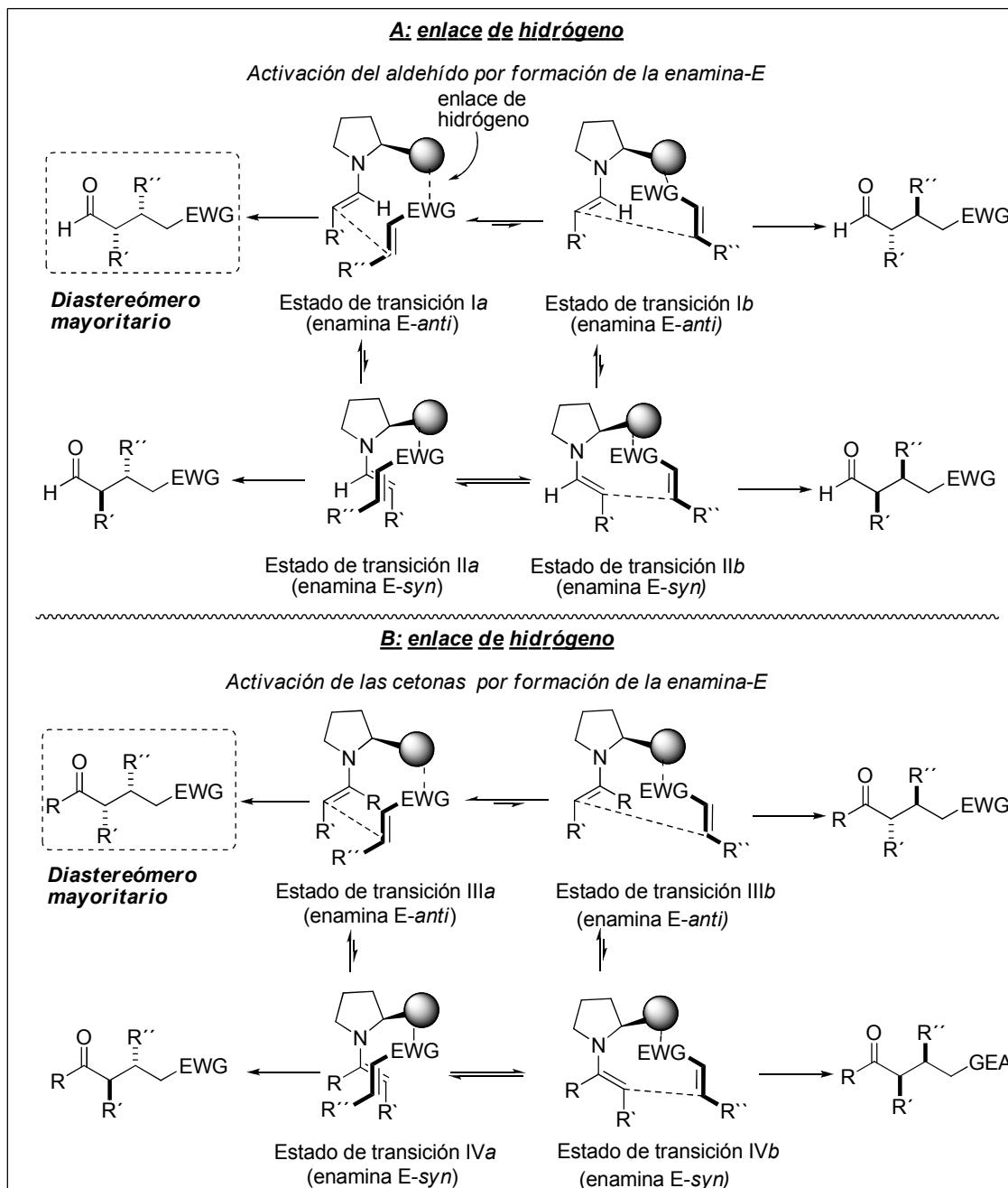
<sup>17</sup> Para más detalles sobre estudios computacionales, véase: Para estudios sobre la geometría de la enamina en la reacción aldólica promovida por la *L*-Prolina: a) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11273-11283. b) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12911-12912. c) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2475-2479. Para estudios sobre la geometría de la enamina en la reacción de Mannich promovida por la *L*-Prolina: d) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2003**, 58, 5573-5590. e) Cheong, P. H-Y; Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Houk, K. N.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 811-814. Para estudios sobre la geometría de la enamina en  $\alpha$ -aminooxilaciones promovidas por la *L*-Prolina: f) Cheong, P. H-Y; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126,

estados de transición más favorables para la enamina *E* (enamina más estable) cuando el estereocontrol viene determinado por interacciones de tipo enlace de hidrógeno (**A** para el caso de los aldehídos y **B** para las cetonas). La diferencia de energía entre dichos estados es la que va a determinar la estereoselectividad del proceso. De manera general en este tipo de esterocontrol los estados de transición *Ia* y *IIIa* provenientes de la enamina *E-anti* son los energéticamente más favorecidos.<sup>18</sup> De ahí que cuando el estereocontrol viene determinado por enlaces de hidrógeno, tanto con aldehídos como con cetonas, el diastereómero mayoritario presenta la configuración relativa *syn* mostrada.

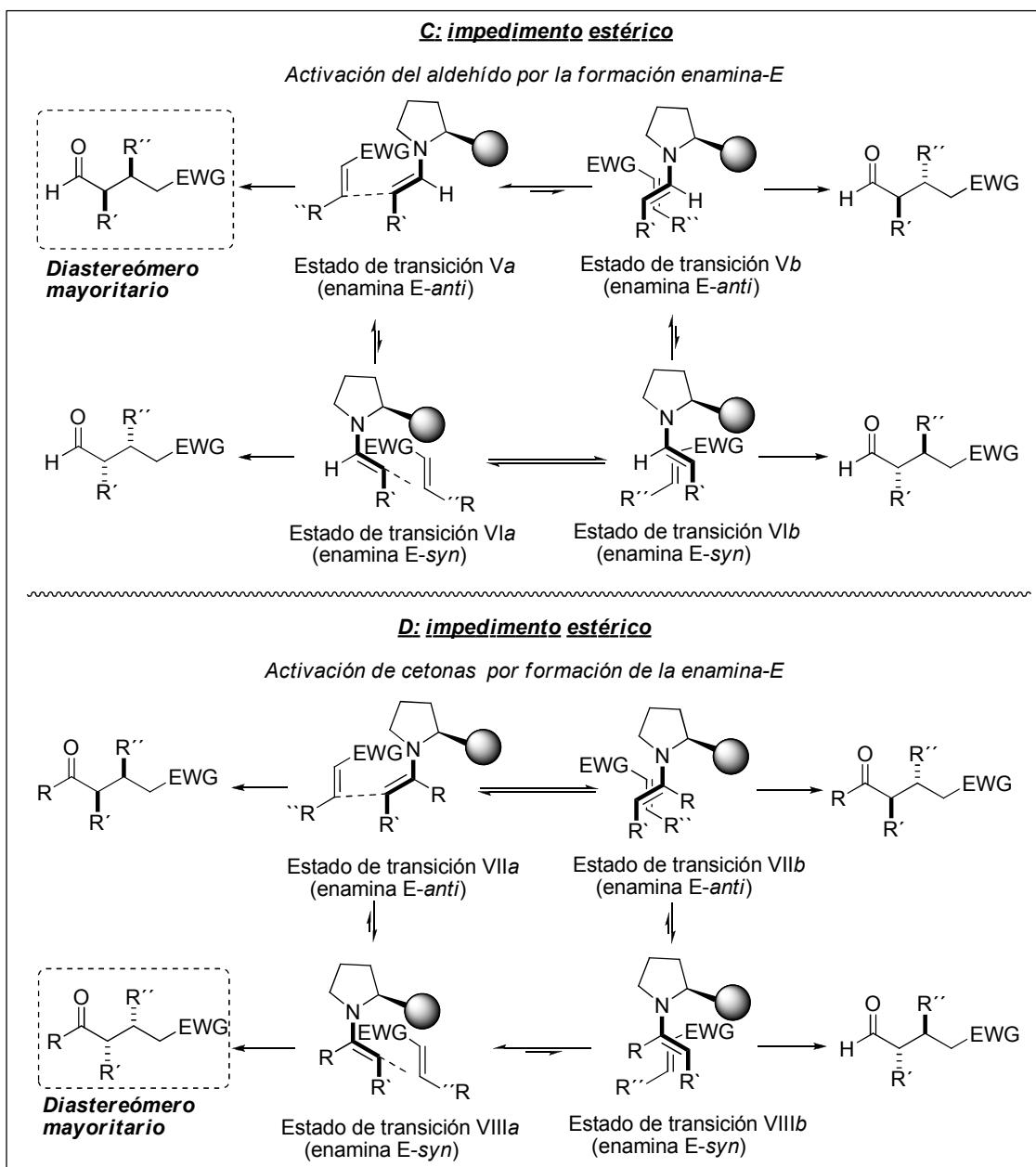
---

13912-13913. Para estudios sobre la reacción de Michael de cetonas al nitroestireno promovida por la *L*-Prolina, véase: g) Mahendra, P.; Sunoj, R. B. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 10472-10485. Para estudios computacionales sobre reacciones de formación de enlaces C-C y C-X promovidas por los  $\alpha,\alpha$ -diarylprolinol trimetilsilil éteres vía enol, véase: h) Wong, C. T. *Tetrahedron* **2009**, 65, 7491-7497. i) Wong, C. T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 811-813.

<sup>18</sup> Para algunos ejemplos que aparentemente representan una excepción, véase ref.<sup>11</sup>



**Figura 2.11.** Activación mediante enlaces de hidrógeno en reacciones de Michael de aldehídos (A) y cetonas (B).



**Figura 2.12.** Estados de transición por control estérico en reacciones de Michael de aldehídos (C) y cetonas (D).

Cuando la selectividad facial viene determinada por control estérico, el grupo voluminoso del catalizador inducirá la entrada del electrófilo por la cara opuesta, como se muestra en la Figura 2.12 (C, para el caso de los aldehídos y D para las cetonas). De manera general, cuando el control es estérico el estado de transición de menor energía para los aldehídos es el estado de transición Va proveniente de la enamina *E-anti* (Figura 2.12). Esto cambia para las cetonas en cuyo caso el estado de transición de menor energía es el VIIa proveniente de la enamina *E-Syn* (Figura 2.12). Por ello cuando el control es estérico tanto

los aldehídos como las cetonas conducen a diastereómeros *syn*, pero de configuración absoluta opuesta tal y como se refleja en la Figura 2.12.

De forma general las interacciones tanto estéricas como electrostáticas en estos estados de transición vendrán marcados por la naturaleza del grupo electronatrayente (EWG) presente en el aceptor. Estas interacciones son las que motivarán la mayor o menor estabilización energética de cada uno de los estados de transición, pudiendo generar mayores o menores desajustes en los esquemas anteriormene mostrados. Sin embargo, entre los diferentes grupos electronatrayentes, el grupo nitro representa uno de los grupos que mejor se ajusta a las propuestas anteriores. Además, los nitroalquenos<sup>19</sup> despiertan un gran interés como aceptores de Michael no sólo debido al gran carácter electroatravante del grupo nitro<sup>20</sup>, sino también a la gran versatilidad funcional que ofrece dicho grupo. Un tipo de aceptor de Michael que muestran estos resultados estereoquímicos son los nitroalquenos. Entre las posibles transformaciones cabe destacar, por ejemplo, la reacción de Nef,<sup>21</sup> el desplazamiento por diferentes nucleófilos,<sup>22</sup> reducción al grupo amino,<sup>23</sup> oxidación a ácido carboxílico (reacción de Mioskowski)<sup>24</sup> y conversión al óxido de nitrilo<sup>25</sup> (Esquema 2.6).

---

<sup>19</sup> Ono, N. "The Nitro Group in Organic Synthesis" Wiley-VCH, New York, **2001**.

<sup>20</sup> Seebach, G. Colvin, E. W. Lehr, F. Weller, T. *Chimia*. **1979**, 33, 1-18.

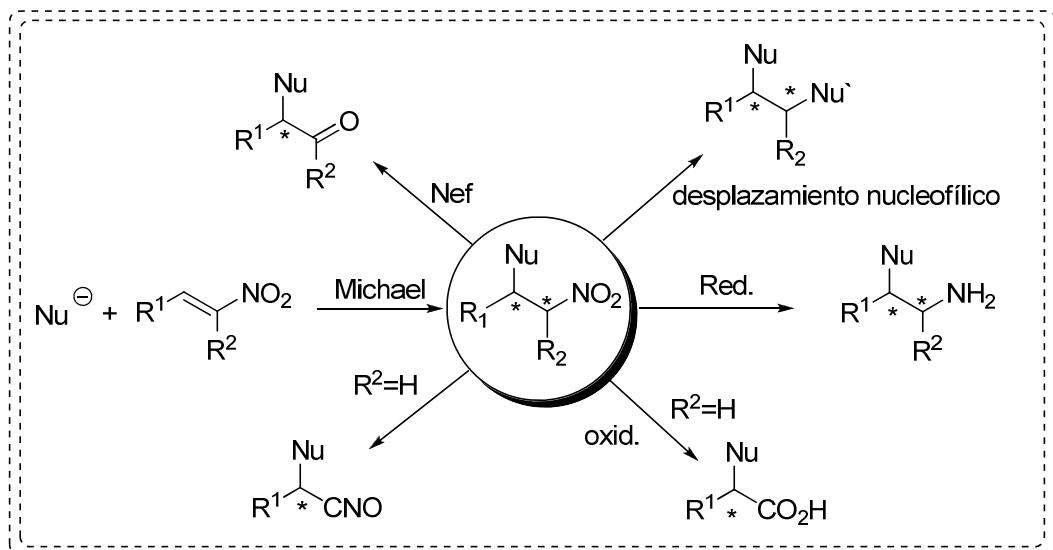
<sup>21</sup> a) Pinnick, H. W. *Org. React.* **1990**, 38, 655-762, b) Nef, J. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, 280, 263-291. c) Barrilli, R.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1017-1047.

<sup>22</sup> Tamura, R.; Kamimura, A.; Ono, N. *Synthesis* **1991**, 423-434.

<sup>23</sup> a) Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, VCH, New York, **1989**, 411-415. b) Beck, A. K.; Seebach, D. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2897, 2911.

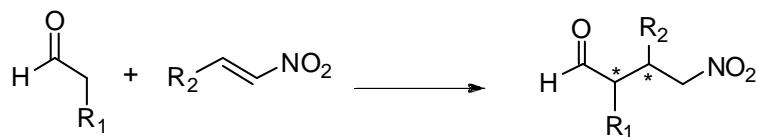
<sup>24</sup> Matt, C.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1997**, 63, 234-235.

<sup>25</sup> T. Mukayama, Hoshino, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5339-5342.



Esquema 2.3. Posibles transformaciones del grupo nitro.

Como se ha comentado, cuando en esta reacción participan aldehídos y/o cetonas enolizables y nitroalquenos mediante catálisis vía enamina,<sup>26</sup> la configuración relativa de los aductos resultantes es *syn* si bien los niveles de enantioselectividad son variables como se verá a continuación.



Esquema 2.4. Adición de Michael de aldehídos a nitroalquenos.

<sup>26</sup> Para revisiones sobre adiciones conjugadas asimétricas a nitroalquenos, véase: a) Berner, O. M.; Tedeschi, L.; Ender, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877. b) Sulzer-Mossé, S.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2007**, 3123-3135. c) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Synthesis* **2007**, 2065-2092. e) Jarvo, E.; Miller, S. *Tetrahedron*, **2002**, 2481-2495.

## 2.2 Adición de Michael de aldehídos a nitroalquenos

### 2.2.1 Precedentes y planteamiento

En el año 2006, y tras analizar algunos trabajos publicados relativos a la adición de compuestos carbonílicos a nitroalquenos vía enamina nos propusimos investigar las limitaciones de esta transformación y proponer un nuevo sistema catalítico que permitiera solventarlos. A continuación se resumen brevemente los precedentes existentes hasta aquella fecha para esta reacción.

#### **Cetonas como dadores**

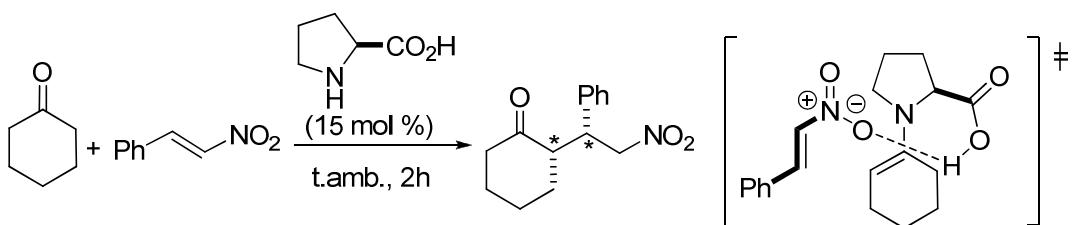
El primer ejemplo de adición de Michael de un compuesto carbonílico a nitrolefinas vía enamina se publicó en el año 2001<sup>27</sup> por List y col., utilizando como dadores cetonas cíclicas y acíclicas. En este estudio, las reacciones se llevaron a cabo en presencia de un 15 mol % de *L*-Prolina en DMSO como disolvente. Aunque los rendimientos y el diastereocontrol son buenos [rendimientos del orden del 95 %; dr (*syn:anti*) del orden de 20:1] los aductos se obtienen en forma prácticamente racémica. (Esquema 2.5). Simultáneamente al trabajo de List, Barbas III y col.<sup>28</sup> describieron el mismo procedimiento utilizando un 20 mol % de *L*-Prolina, y obtuvieron los aductos finales igualmente en forma casi racémica. Posteriormente y tras un estudio más exhaustivo de dicha reacción, Enders y Seki<sup>29</sup> demostraron que el MeOH es el disolvente óptimo ya que, a diferencia del DMSO, homogeniza el medio de reacción mejorando así los excesos enantioméricos ligeramente (Esquema 2.5).

---

<sup>27</sup> List, B.; Pojarliev, P.; Martin, H. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2423-2425.

<sup>28</sup> Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5260-5267.

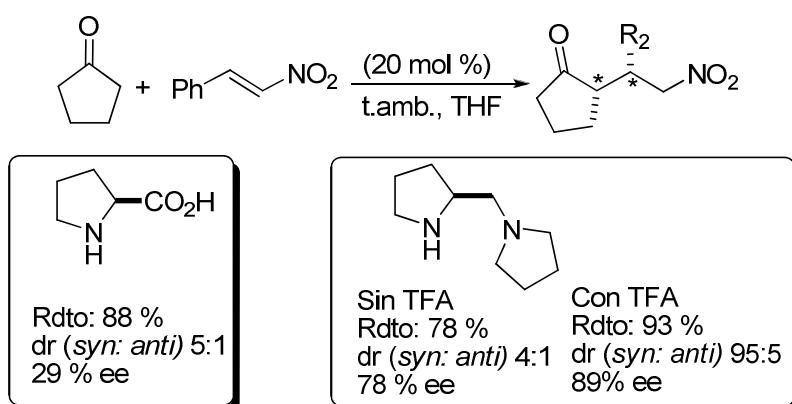
<sup>29</sup> Enders, D.; Seki, A. *Synlett* **2002**, 26-28.



List: DMSO, Rdto: 94 %, de > 90 %, 23 % ee  
 Enders: MeOH, Rdto: 99 %, de = 97 %, 47 % ee

**Esquema 2.5.** Primeros ejemplos de adición de Michael de la ciclohexanona al nitroestireno catalizada por la *L*-Prolina.

Barbas III y col.<sup>30</sup> han descrito también la adición de la ciclopentanona al *trans*-β-nitrostireno promovida por la (S)-1-(2-pirrolidinilmetil) pirrolidina mejorando así considerablemente los resultados obtenidos anteriormente con la *L*-Prolina (Esquema 2.6). En el año 2004,<sup>31</sup> el mismo grupo demostró la excelente reactividad y selectividad de la misma diamina en combinación con ácido trifluoroacético y en una disolución acuosa de cloruro sódico como disolvente.



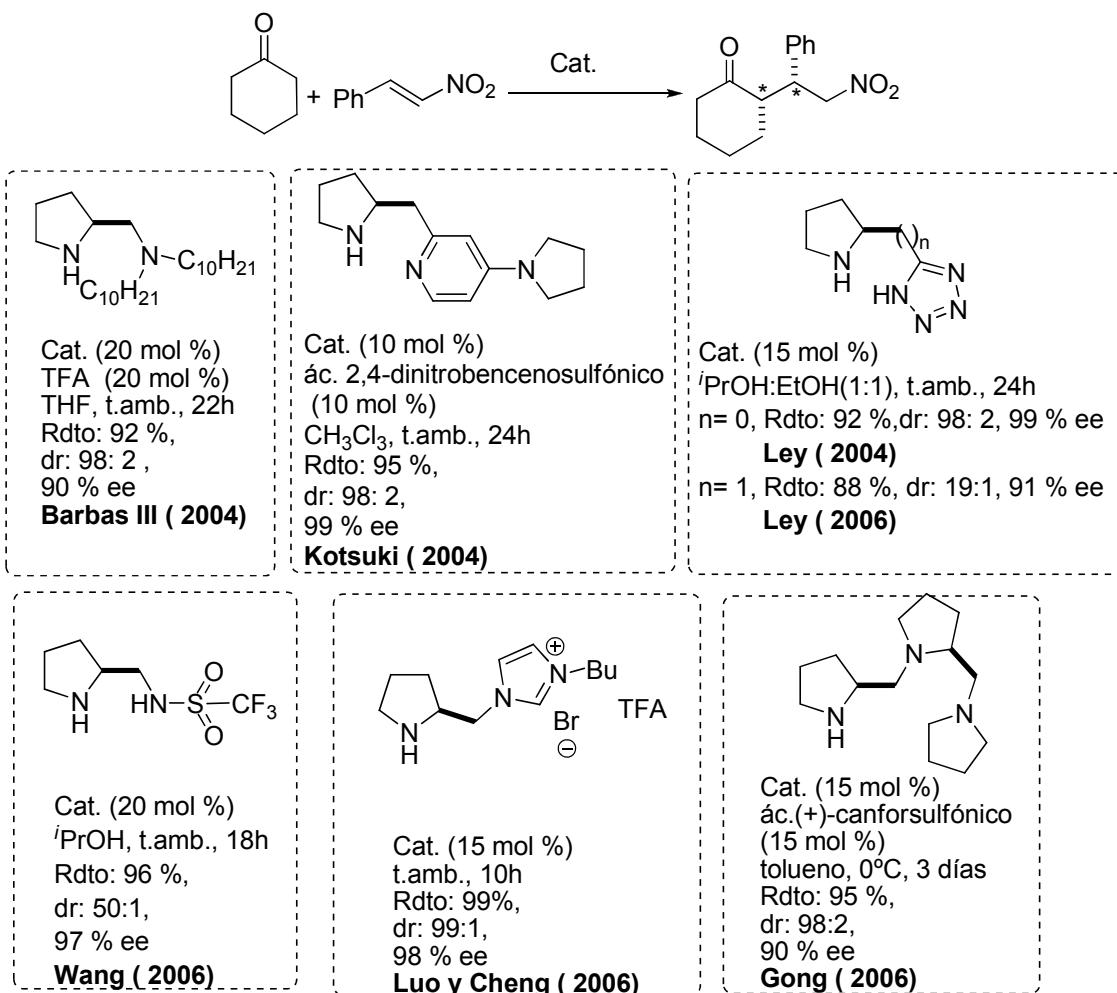
**Esquema 2.6.** Comparación de la *L*-Prolina y la diamina como catalizadores en la reacción de adición de la ciclopentanona al nitroestireno.

En el siguiente Esquema se muestran otros ejemplos representativos que utilizan pirrolidinas quirales como catalizadores en la reacción de adición de la ciclohexanona al *trans*-nitroestireno.<sup>32</sup> Los catalizadores representados en el Esquema son igual de eficientes tanto con cetonas acíclicas como con diversas nitrolefinas β-aromáticas.

<sup>30</sup> Bentancort, J. M.; Sakthivel, R.; Thayumanavan, R.; Barbas III, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4441-4443.

<sup>31</sup> Para más detalles con la utilización del ácido trifluoroacético como cocatalizador, véase: a) Mase, N.; Theyumanavan, R.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2527-2530. b) Bentancort, J. M.; Sakthivel, K.; Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Synthesis* **2004**, 1509-1521.

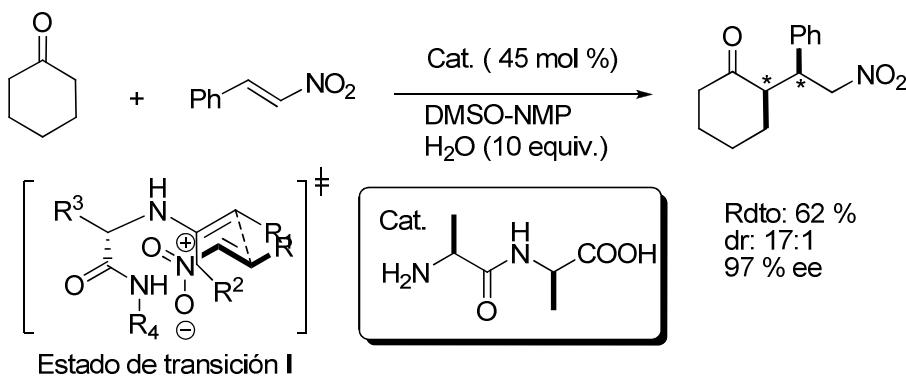
<sup>32</sup> Sulzer-Mossé, S.; Alexander, A. *Chem. Commun.* **2007**, 3123-3135.



**Esquema 2.7.** Ejemplos de pirrolidinas quirales como catalizadores en la reacción de adición de la ciclohexanona a nitroestireno.

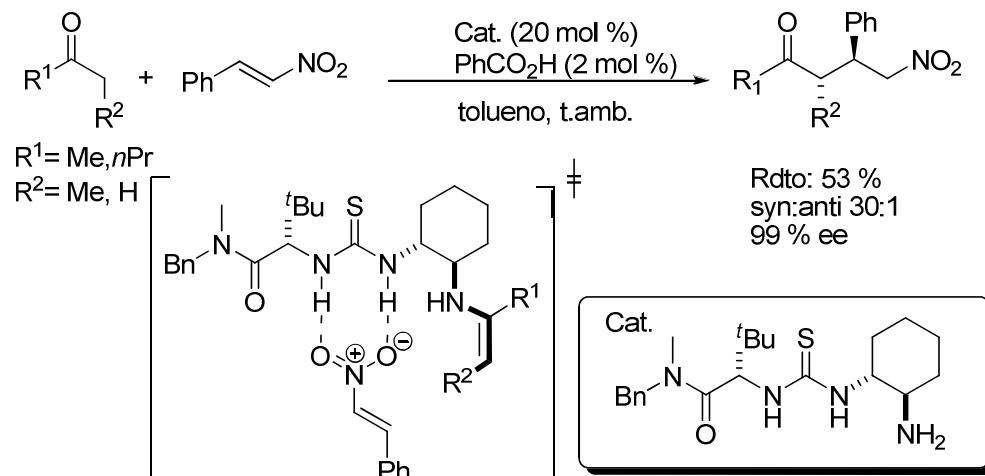
Por otro lado, Córdova y col.<sup>33</sup> han descrito el uso de dipéptidos como catalizadores para la misma reacción. El dipéptido alanina-alanina portador de una amina primaria terminal promueve la adición de diferentes cetonas cíclicas a nitroolefinas con enantioselectividades elevadas (Esquema 2.8). Los autores demuestran que la diastereoselectividad observada es *syn* y que la configuración absoluta de la nitrocetona final se puede explicar mediante el estado de transición mostrado.

<sup>33</sup> Xu, Y.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2006**, 460-462.



Esquema 2.8

Otro tipo de catalizadores que también se ha utilizado en las adiciones de Michael de cetonas a nitroalquenos son derivados de tioureas. Jacobsen y Huang<sup>34</sup> han descrito el catalizador bifuncional que se muestran en el Esquema 2.9. La reacción transcurre mediante una activación vía enamina del dador y activación simultánea del nitroalqueno mediante la formación de enlaces de hidrógeno. En contraposición con las reacciones anteriores promovidas por aminas secundarias, con este catalizador se consigue mayoritariamente al diasterómero *anti* mostrado (Esquema 2.9).



Esquema 2.9. Catalizador bifuncional de tipo amina primaria-tiourea en la reacción de Michael de cetonas a nitroalquenos.

Además de proporcionar excelentes resultados con nitroalquenos aromáticos, esta metodología es también eficiente con nitroolefinas  $\beta$ -alifáticas. En este último caso los resultados son muy satisfactorios con enantioselectividades del orden 86-94 %, diastereoselectividades del 81-82 % y rendimientos del 78-81 %.

<sup>34</sup> Huang, H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7170

**Aldehídos como dadores**

La mayoría de los catalizadores descritos para las cetonas han sido también investigados en reacciones con aldehídos como dadores. En la Tabla 2.1, se muestran los resultados más significativos de adiciones de aldehídos a *trans*- $\beta$ -nitroestireno descritos con anterioridad a nuestro estudio.

Tabla 2.1. Organocatalizadores descritos con anterioridad a nuestro trabajo.

Entrada	Catalizador	Cat. (%)	Aditivo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rdto. (%)	dr	ee
							(syn:anti)	(%)
1 <sup>35</sup>		20	--	iPr	H	<5	93:7	25
2 <sup>35</sup>		20	--	iPr	H	78	92:8	72
3 <sup>36</sup>		15	--	iPr	H	99	87:13	73
4 <sup>37</sup>		30	TFA	nPr	Me	95	74:26	86
5 <sup>38</sup>		20	--	iPr	H	99	98:2	96
6 <sup>39</sup>		20	--	iPr	H	77	94:6	99
7 <sup>40</sup>		15	--	iPr	H	39	95:5	37
8 <sup>41</sup>		15	--	Me	Me	57	---	58
9 <sup>42</sup>		10		Et	H	99	65:35	38
10 <sup>43</sup>		15		iPr	H	85	94:6	88

<sup>35</sup> a) Betancort, J. M.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3737-3740. b) Betancort, J. M.; Sakthivel, K.; Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Synthesis* **2004**, 1509-1521.

<sup>36</sup> a) Alexakis, A.; Andrey, O. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3611-3614. b) Andrey, O.; Alexakis, A.; Tomassini, A.; Bernadinelli, G. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 363, 1147-1168.

<sup>37</sup> Mase, N.; Thayumanavan, R.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2527-2530.

<sup>38</sup> Wang, W.; Wang, J.; Li, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1369-1371. b) Wang, J.; Li, H.; Lou, B.; Zu, L.; Guo, H. Wang, W. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 4321-4332.

<sup>39</sup> Hayashi, Y.; Gohot, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4212-4215.

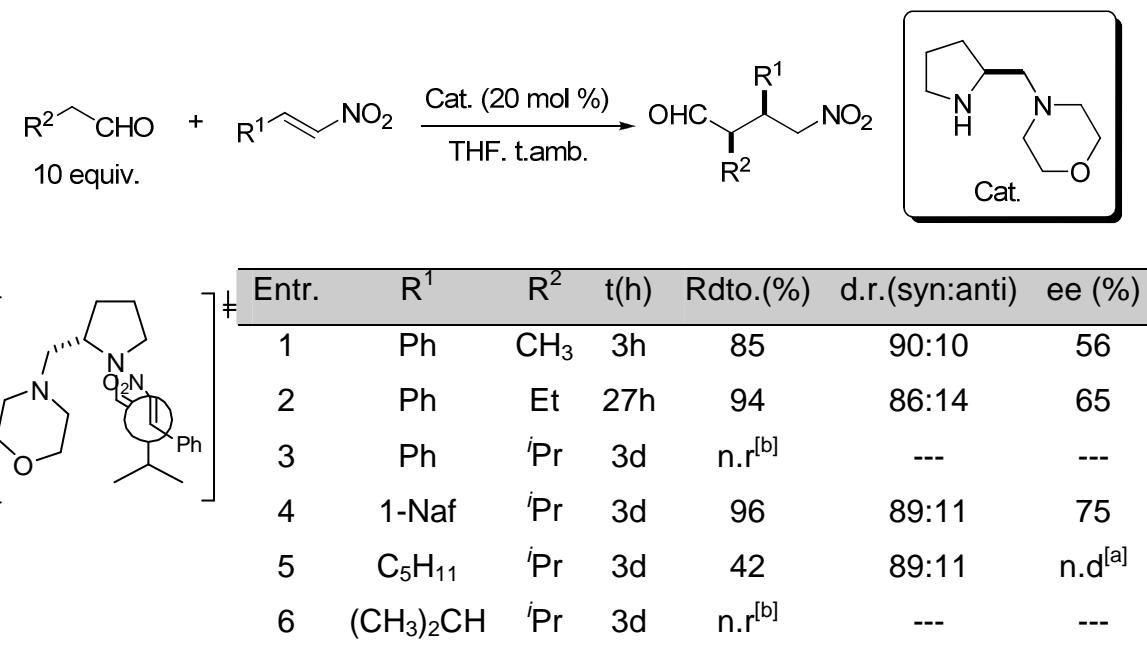
<sup>40</sup> Mitchell, C. E. T.; Cobb, A. J. A.; Ley, S. V. *Synlett* **2005**, 611-614.

<sup>41</sup> Xu, Y.; Zou, W.; Sundén, H.; Ibrahem, I.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 418-424.

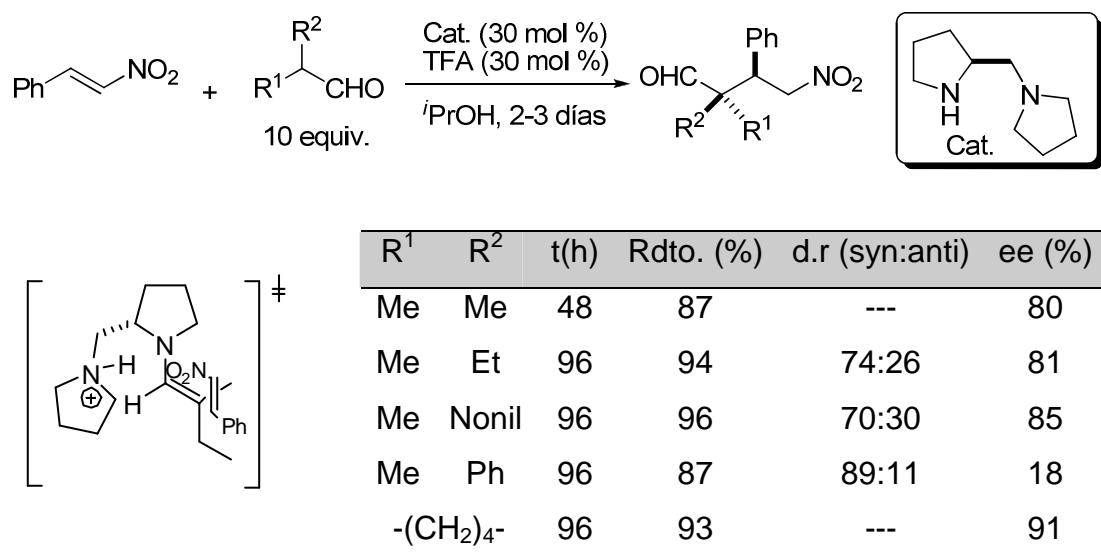
<sup>42</sup> Mase, N.; Watanabe, K.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4966-4967.

<sup>43</sup> Mossé, S.; Laars, M.; Kriis, K.; Kanger, T.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2559-2562.

Barbas III<sup>35</sup> y colaboradores fueron los pioneros en describir la reacción catalítica directa de Michael de aldehídos alifáticos lineales y ramificados a nitroolefinas aromáticas. Tras un estudio de la reacción con diferentes estructuras pirrolidínicas los mejores resultados los obtuvieron con la (S)-(2-morfolinometil)pirrolidina<sup>35</sup> (entrada 2, Tabla 2.1, Esquema 2.10). Los aductos resultantes se obtienen con rendimientos hasta un orden del 96 %, moderada diastereoselectividad a favor del isómero *syn* y enantioselectividades bajas. Con nitroalquenos  $\beta$ -alifáticos (entradas 5 y 6) se obtienen rendimientos bajos o la reacción no se da. La configuración de los aductos viene determinada por control estérico tal y como lo refleja el estado de transición propuesto por los autores.



nitroalquenos. La estereoquímica del aducto de Michael viene determinada por control mediante enlace de hidrógeno.<sup>44</sup>

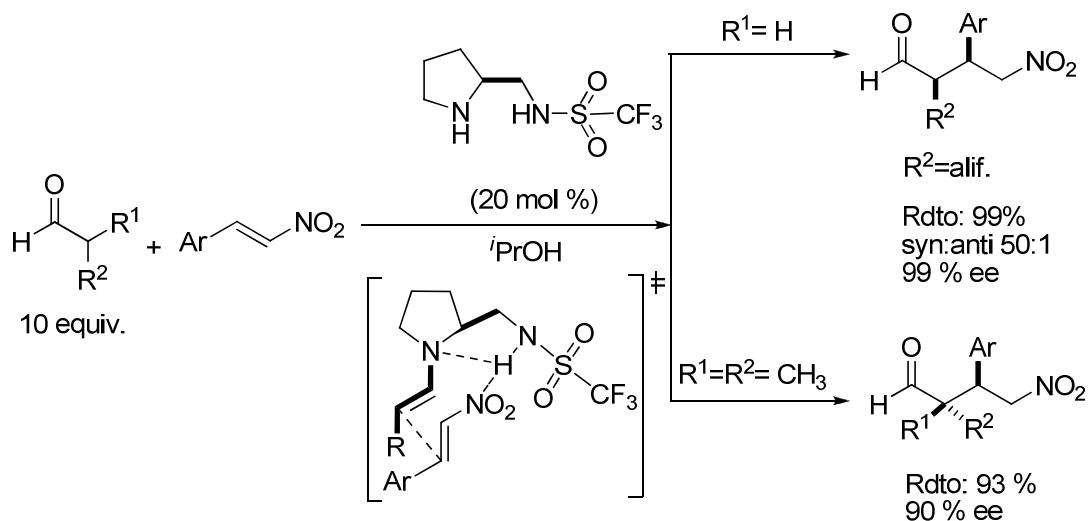


Esquema 2.11

La sulfonamida descrita por el grupo de Wang<sup>45</sup> resultó ser muy eficiente en la adición directa de cetonas a nitroolefinas, y ha resultado ser igualmente eficaz con aldehídos alifáticos (Esquema 2.12). Además la reacción es general tanto con  $\beta$ -nitroestirenos portadores de sustituyentes electronatrayentes, como electrondadores conduciendo a excelentes enantio- y diastereoselectividades. Sin embargo, con  $\beta$ -alquil nitroalquenos el catalizador no es tan efectivo ya que los excesos enantioméricos son del orden del 22 %. En todos los casos la carga de catalizador requerida es relativamente elevada (20 mol %), y es necesario utilizar un exceso de aldehído del orden de 10 equivalentes.

<sup>44</sup> Este caso parece ser aparentemente una excepción en cuanto a que los autores proponen que el enlace de hidrógeno entre el dador del catalizador y el nitroalqueno induce la entrada de éste por la cara Si de la enamina (cara opuesta al portador del dador de hidrógeno). Para más detalles ver ref.<sup>11</sup>

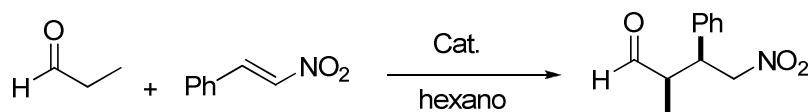
<sup>45</sup> b) Wang, W.; Wang, J.; Li, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1369-1371, b) Wang, J.; Li, H.; Lou, B.; Zu, L.; Guo, H.; Wang, W. *Chem. Eur. J.* **2006**, *8*, 4321-4332



Esquema 2.12

El autor expone que debido a la naturaleza bifuncional del catalizador, que posee una sulfonamida ácida y un grupo pirrolidínico básico, no es necesaria la utilización de un aditivo adicional. Para explicar la configuración del aducto final proponen la formación de un enlace de hidrógeno con el grupo nitro favoreciendo su aproximación por la cara contraria al grupo sulfonamida.<sup>44</sup>

Por otro lado Hayashi y col.<sup>46</sup> realizaron un estudio de la reacción de adición de Michael de aldehídos a nitroalquenos promovida por la *L*-Prolina y los derivados de ésta **9a** y **2** mostrados en el Esquema 2.13.

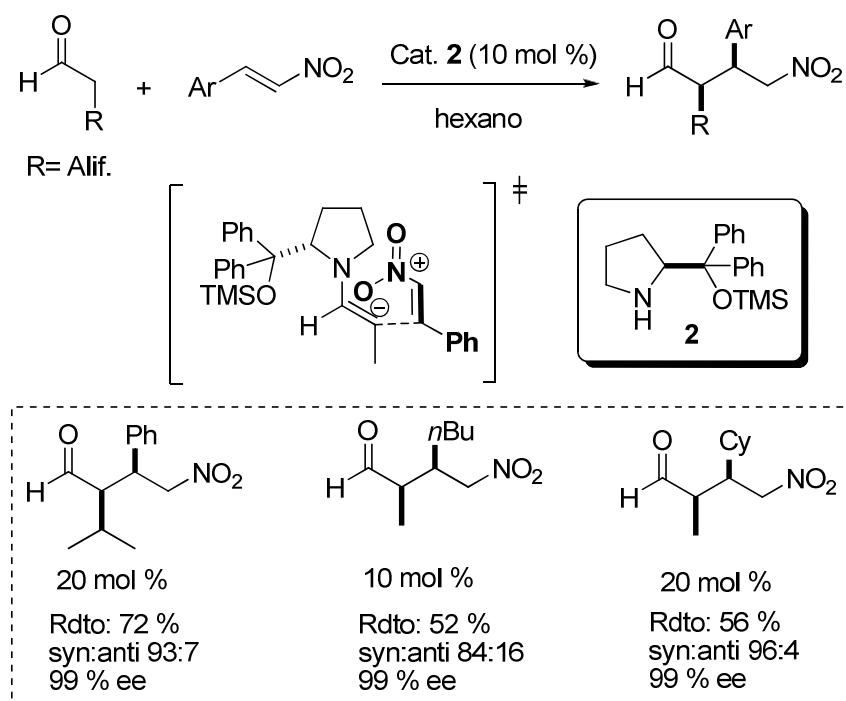


Cat. (mol %)	T (°C)	Tiempo (h)	Rdto. (%)	d.r (syn:anti)	ee (%)
<b>5</b> (20 %)	0	24	44	97:3	28
<b>9a</b> (20 %)	23	24	29	86:14	95
<b>2</b> (10 %)	0	5	85	85:15	99

Esquema 2.13

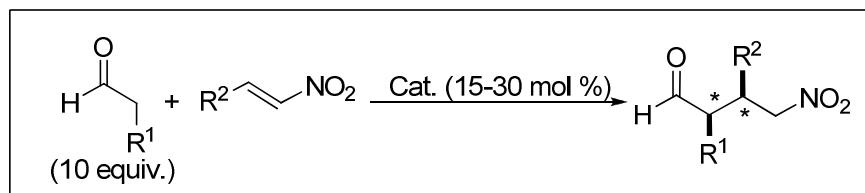
<sup>46</sup> Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212-4215

El autor concluye que la sustitución del grupo hidroxilo del catalizador **9a** por el grupo trimetilsilil éter del catalizador **2**, suprime la formación de los hemiaminales evitando el consumo del mismo, además de contribuir a un incremento en la solubilidad en disolventes orgánicos. Con este diseño, el autor obtiene los aductos de Michael en forma casi ópticamente pura (99%) y con una alta diastereoselectividad *syn*. Una limitación de este proceso es que cuando se utilizan nitroalquenos  $\beta$ -alifáticos la reacción es efectiva en términos de estereoselectividad, pero transcurre con rendimientos moderados, del orden del 50% (Esquema 2.14).

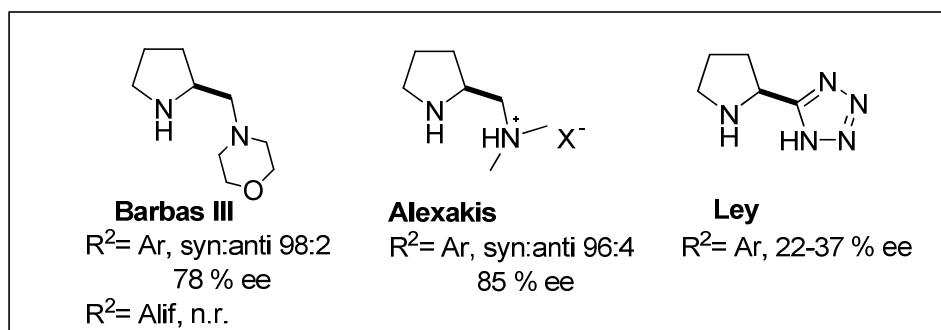


Esquema 2.14

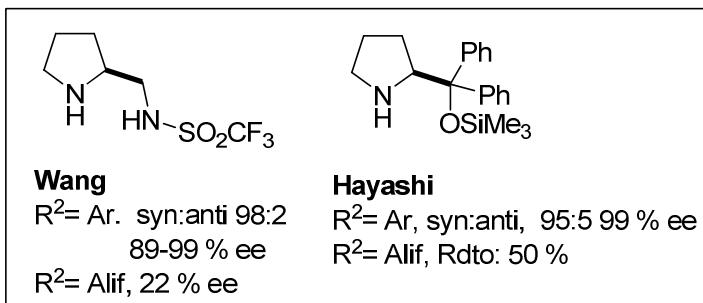
Con anterioridad a nuestro estudio, la adición de cetonas a nitroalquenos se encontraba de forma general bastante bien resuelta; sin embargo, la adición de aldehídos presentaba, como se ha comentado, ciertas limitaciones, que se resumen a continuación:



- a) En todos los casos se requieren cargas de catalizador del 15-30% y exceso del aldehído de partida, generalmente 10 equivalentes, para que la reacción sea efectiva.
- b) Los excesos enantioméricos son moderados con los catalizadores descritos por Barbas III,<sup>47</sup> Alexakis<sup>36</sup> y Ley.<sup>40</sup>



- c) Los mejores excesos enantioméricos se obtienen con los catalizadores de Wang<sup>45</sup> y Hayashi;<sup>46</sup> sin embargo, ninguno de ellos es totalmente efectivo con nitroalquenos  $\beta$ -alifáticos.

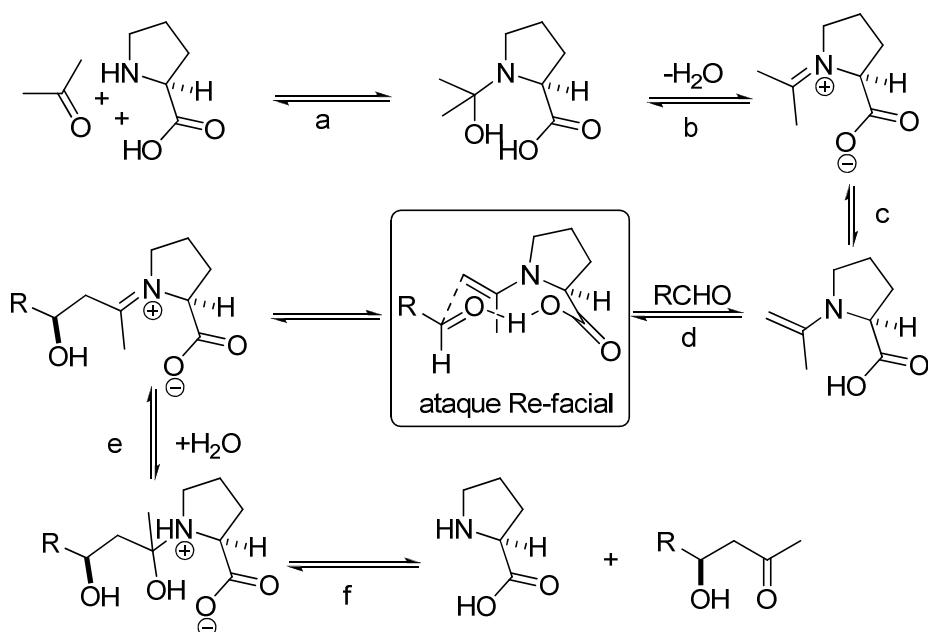


### 2.2.1.1 Hipótesis de trabajo

De acuerdo con los precedentes señalados, la hipótesis inicial de trabajo consistió en considerar que la razón de las elevadas cargas de catalizador y excesos de aldehído requeridos en las anteriores reacciones podría deberse a una reacción aldólica en competencia con la reacción de Michael, de acuerdo con el mecanismo propuesto por List<sup>48</sup> (Esquema 2.15).

<sup>47</sup> Betancort, J. M.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3737-3740.

<sup>48</sup> List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395-2396



**Esquema 2.15.** Mecanismo propuesto para la reacción aldólica asimétrica vía enamina catalizada por la *L*-Prolina.

En el mecanismo propuesto para esta reacción (Esquema 2.15) la configuración de los aldoles viene determinada por un estado de transición de media silla de seis miembros en el que el enlace de hidrógeno entre el carboxilo de la *L*-Prolina y el carbonilo del electrófilo es de gran relevancia. La mayoría de los catalizadores mencionados anteriormente incorporan un dador de H en el carbono alfa de la pirrolidina y por tanto, de acuerdo con el mecanismo anterior podrían facilitar la reacción aldólica en competencia.

En base a estas consideraciones nos propusimos un nuevo diseño de catalizador que no contuviera dicho dador de hidrógeno y que pudiera ser eficaz en la adición de aldehídos a nitroalquenos solventando las limitaciones que hasta la fecha presentaban los sistemas descritos para esta transformación. Nuestra propuesta consistió en utilizar el anillo de pirrolidina como base del diseño e introducir en el carbono  $\alpha$  del anillo un grupo voluminoso con el fin de bloquear una de las caras de la enamina y controlar los confórmeros de la misma. Se consideró la introducción de un dador hidrógeno en el carbono  $\beta'$  del anillo pirrolidínico para activar el aceptor y dirigir su aproximación. En principio, el dador de hidrógeno en esta posición, no debería promover la condensación o adición aldólica (Figura 2.13).

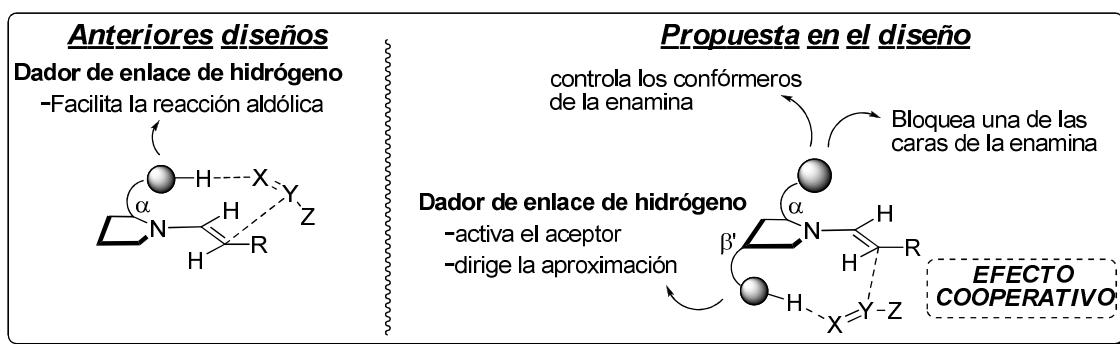
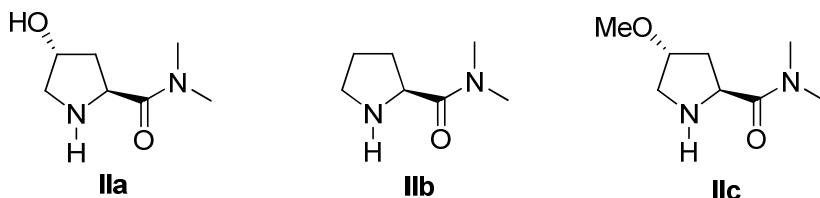


Figura 2.13. Diseño del catalizador.

### Estudios mecanísticos mediante métodos computacionales

Para una mejor indagación sobre la viabilidad de este diseño, el Prof. Gómez-Bengoa realizó, mediante cálculos computacionales de tipo DFT,<sup>49</sup> un estudio de las diferentes energías de los estados de transición así como las distancias de los enlaces formados en una reacción modelo promovida por un catalizador de este tipo.

El modelo de reacción seleccionado para tal fin fue la adición del propionaldehído al *trans*-nitropropeno catalizada por la prolilamida **IIa**. Para comprobar la influencia del enlace de hidrógeno en la reacción, se investigaron también dos catalizadores adicionales, la *N,N*-dimetil-*trans*-4-prolilamida **IIb** y la *N,N*-dimetil-*trans*-4-metoxiprolilamida **IIc**.



Se asumió que la reacción de Michael transcurre a través de un intermedio enamínico siguiendo un mecanismo similar al propuesto para la reacción aldólica catalizada por la *L*-Prolina, que implica la formación inicial de la enamina entre el aldehído y la *L*-Prolina con pérdida simultánea de una molécula de agua.<sup>50,51</sup> El complejo inicial de la enamina puede adoptar dos conformaciones diferentes, *syn* o *anti*, dependiendo de la proximidad del doble enlace de la enamina al grupo amida del anillo pirrolidínico. El Prof. Goméz-

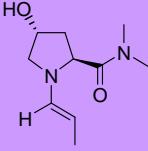
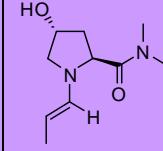
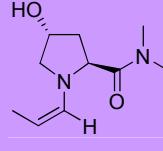
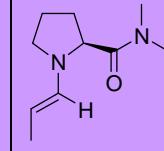
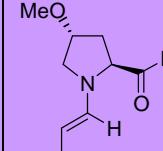
<sup>49</sup> Estudios efectuados al nivel de teoría B3LYP/6-31G\*.

<sup>50</sup> Esta etapa debería ser independiente del tipo de pirrolidona utilizada y no debería influir ni en la reactividad ni en la estereoselectividad del proceso final.

<sup>51</sup> a) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11273-11283. b) List, B.; Huang, L.; Martin, H. J. *Proc. Nat. Acad. Science* **2004**, 101, 5839-5842.

Bengoa calculó las energías para las aproximaciones de las enaminas **A-syn**, **A-anti-1**, **A-anti-2**, **B-anti** y **C-anti** y el *trans*-nitropropeno (Figura 2.14, Figura 2.15, Figura 2.16, Figura 2.17 y Figura 2.18). Se caracterizaron el complejo inicial y el estado de transición de menor energía durante la formación del enlace carbono-carbono, etapa limitante de la reacción, Tabla 2.2. En concordancia con el modelo propuesto por Seebach,<sup>52</sup> en todos los casos se encontró un estado de transición acíclico sinclinal con interacciones electrostáticas positivas entre los nitrógenos de la enamina y del grupo nitro.

**Tabla 2.2.** Resultados DFT para el complejo inicial y el estado de transición en la formación del enlace C-C en la etapa limitante de la reacción de Michael entre las enaminas **A-syn**, **A-anti-1**, **A-anti-2**, **B-anti** y **C-anti** y el *trans*-nitropropeno.

					
	<b>A-syn</b> (2S,3R)	<b>A-anti-1</b> (2R,3S)	<b>A-anti-2</b>	<b>B-anti</b>	<b>C-anti</b>
<b>Complejo inicial</b>					
Energía (hartrees)	-973.878266	-973.882542	973.875388	-898.673149	1013.157020
Estabilización complejo *	-4.99	<b>-7.68</b>	-3.19	-4.48	-4.89
H1---O1 (Å)	2.050	1.985	1.913		
N1---N2 (Å)	3.229	3.033	3.339	3.267	3.283
C1---C2(Å)	3.666	3.386	3.475	3.531	3.563
<b>Estado transición</b>					
Energía (hartrees)	-973.859836	-973.867448	973.858273	-898.652547	1013.135040
Energía activación**	11.56	<b>9.47</b>	10.74	12.93	13.80
H1---O1 (Å)	1.890	1.794	1.773		
N1---N2 (Å)	2.950	2.897	2.952	2.938	2.931
C1---C2 (Å)	2.079	2.107	2.114	2.010	1.997

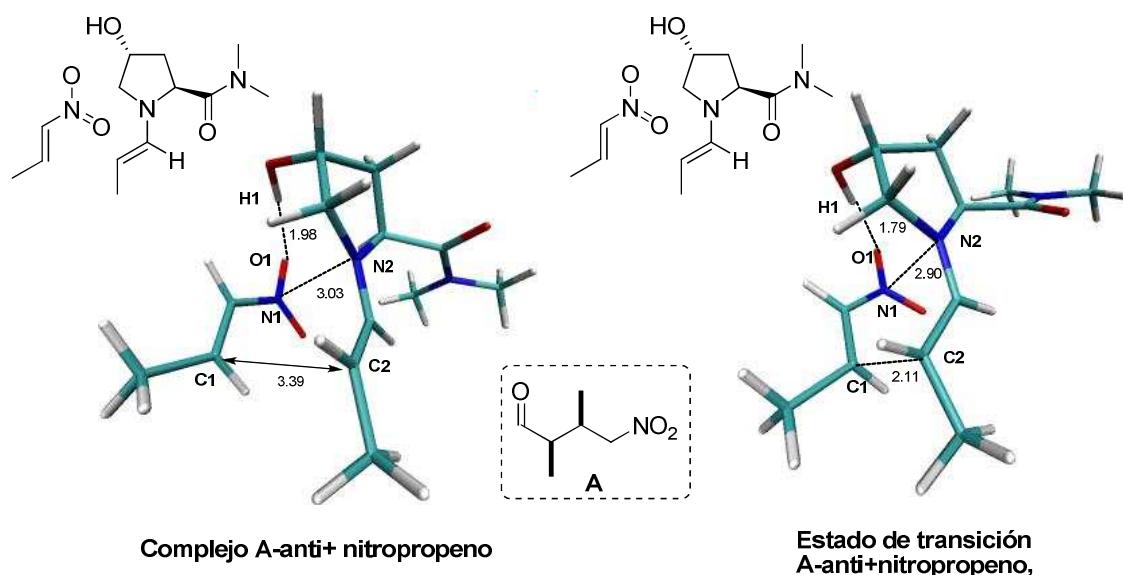
\*Energía en Kcal/mol. Diferencia entre reactivos de partida y el complejo.

\*\*Diferencia entre el complejo y el estado de transición.

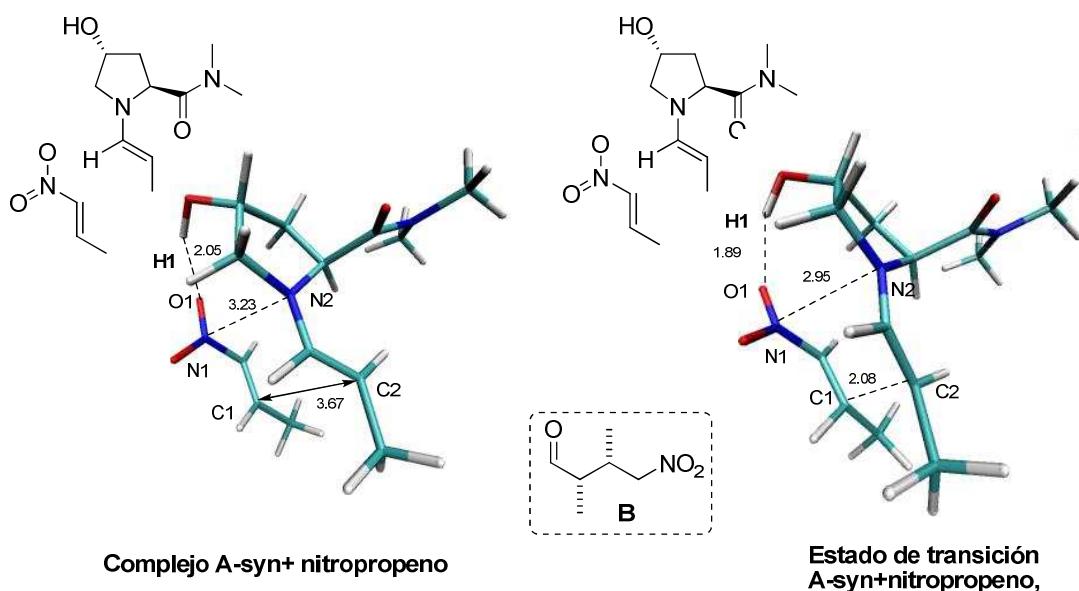
El estado de transición más bajo en energía corresponde a la enamina **A-anti-1**, que generaría el aducto **A** (Figura 2.14). En la estructura se observa un enlace de hidrógeno entre el OH del anillo pirrolidínico y el grupo NO<sub>2</sub>, que

<sup>52</sup> a) Seebach, D.; Golinski, J. *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 1413-1423. b) Seebach, D.; Beck, A. K.; Golinski, J.; Hay, J. N.; Laube, T. *Helv. Chim. Acta* **1985**, 68, 162-172.

se acorta a medida que ocurre la reacción, desde 1.98 Å en el complejo inicial enamina-propeno hasta 1.79 Å en el estado de transición. Esta interacción es menos favorable para la enamina **A-syn**, que conduce al aducto enantiómero **B** (Figura 2.15). En este caso, el enlace de hidrógeno es más débil tanto en el complejo inicial (2.05 Å) como durante el estado de transición (1.89 Å), dando lugar a una energía de activación de 11.56 kcal/mol, más de 2 kcal/mol superior a la de **A-anti-1**. Esta diferencia energética correspondería a un exceso enantiomérico superior al 95% entre los aductos **A** y **B**.

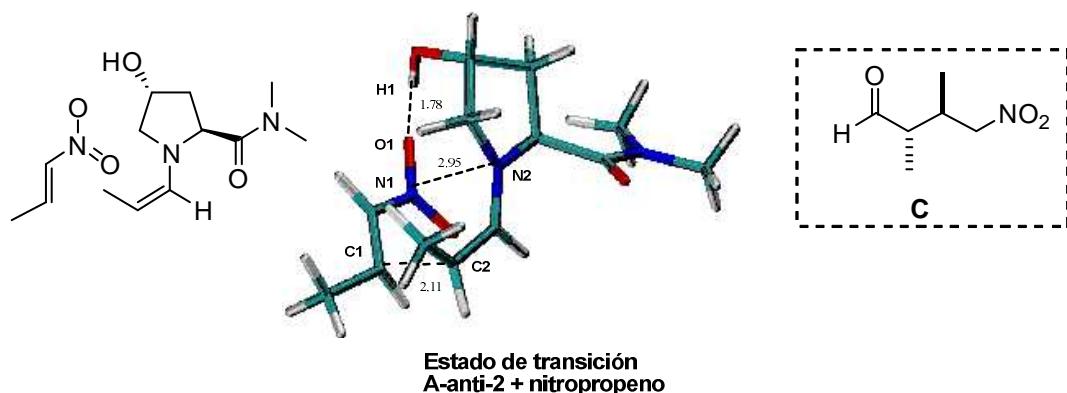


**Figura 2.14.** Geometrías del complejo inicial de la enamina A-anti-1 con el *trans*-nitropropeno y estado de transición de la etapa de formación del enlace C-C de la adición de Michael.

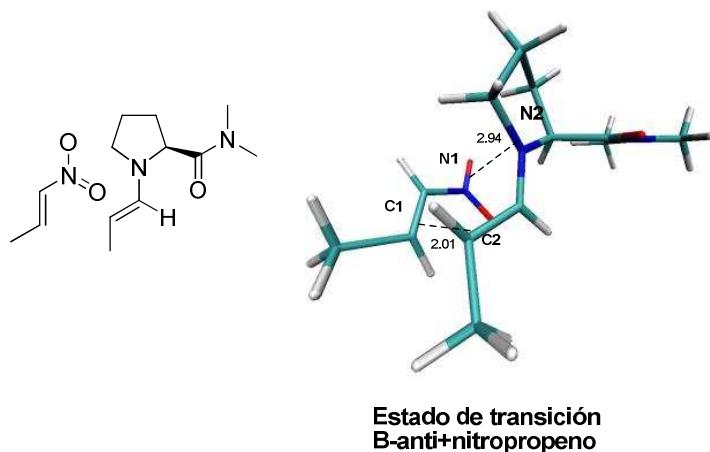


**Figura 2.15.** Geometrías del complejo inicial de la enamina A-syn con el *trans*-nitropropeno y estado de transición de la etapa de formación del enlace C-C de la adición de Michael.

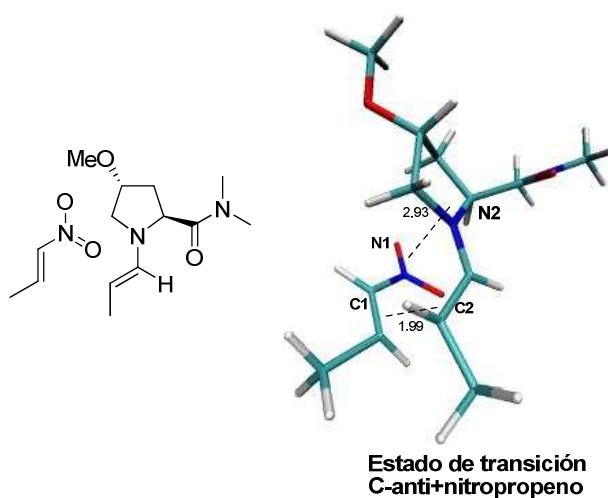
Por otro lado, el diastereocontrol de la reacción vendrá determinado por la diferencia de energía entre los estados de transición **A-anti-1** y **A-anti-2** (Figura 2.16), que conducen a los diastereoisómeros *syn* (**A**) y *anti* (**C**) respectivamente. Aunque la diferencia de energía de activación entre ellos es de sólo 1.25 kcal/mol, hay que tener en cuenta que el complejo inicial de la enamina *Z* se encuentra de por sí desestabilizado en 4.49 kcal/mol con respecto a la enamina *E*. Por tanto, la diferencia energética absoluta entre los dos estados de transición será la suma de ambos factores, superior a 5 kcal/mol, asegurando que prácticamente toda la reacción pase a través de **A-anti-1** para dar el diastereoisómero *syn* (>95% de).



**Figura 2.16.** Geometrías del complejo inicial de la enamina **A-anti-2** con el *trans*-nitropropeno y estado de transición de la etapa de formación del enlace C-C de la adición de Michael.



**Figura 2.17.** Estado de transición proveniente de la enamina B-anti con el *trans*-nitropropeno en la etapa de formación del enlace C-C de la adición de Michael.



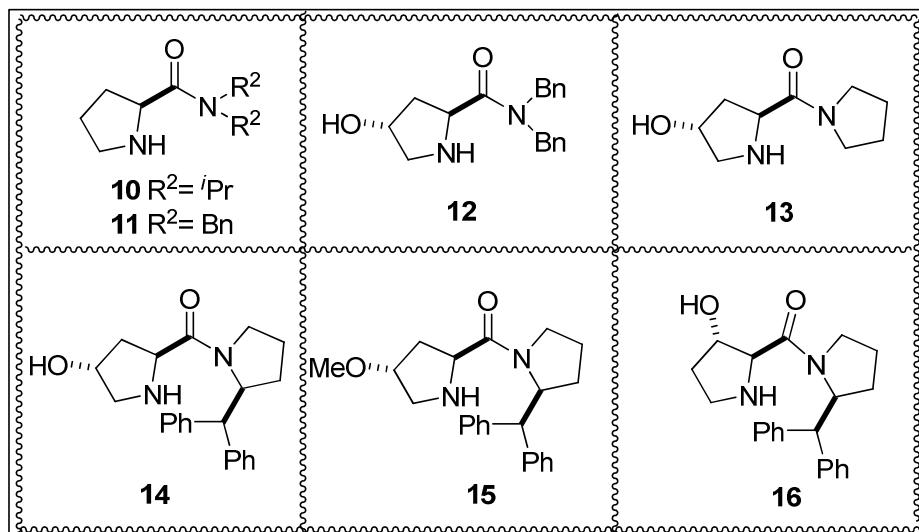
**Figura 2.18.** Estado de transición proveniente de la enamina C-anti con el *trans*-nitropropeno en la etapa de formación del enlace C-C de la adición de Michael.

El aspecto fundamental a tener en cuenta es que si se comparan las energías de activación de los cinco estados de transición recogidos en la Tabla 2.2, se observa que los de menor energía son los correspondientes a las enaminas **A-syn**, **A-anti-1** y **A-anti-2**, que son portadoras del grupo OH en la posición 4. En ausencia del grupo OH (enamina **B-anti**) o si el oxígeno se encuentra metilado (enamina **C-anti**) las energías de activación aumentan entre 3 y 4 kcal/mol con respecto a **A-anti-1**. Esto indica que el grupo OH no sólo influye en el control de la enantio- y diastereoselectividad, sino que además es capaz de acelerar la reacción en un orden de magnitud aproximado de  $10^3$ .

## 2.2.2 Resultados y discusión

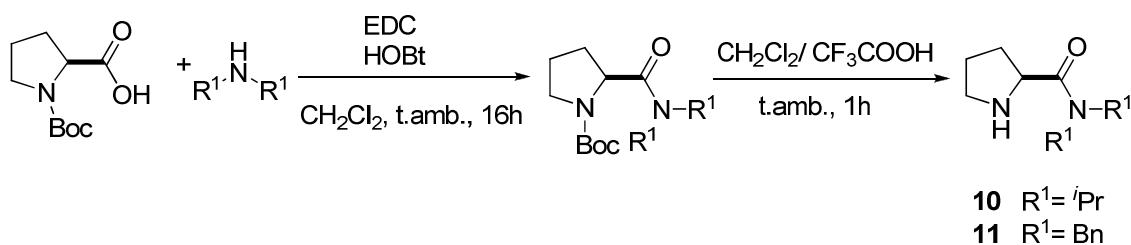
De acuerdo con la propuesta y con el fin de evaluar la hipótesis inicial se decidió la preparación de diferentes catalizadores carentes del dador de enlace de hidrógeno en el carbono  $\alpha$  al nitrógeno para no favorecer la reacción aldólica en competencia, y potenciar así la adición de Michael deseada. Se eligieron las *trans*-4-hidroxi-*L*-prolilamidas como candidatas, ya que cumplían los requisitos estructurales de la hipótesis y además son fácilmente accesibles a partir de productos comerciales. Se prepararon así las *L*-prolilamidas mostradas en la Figura 2.19.

Por un lado se prepararon a partir de la *L*-Prolina, prolilamidas carentes del grupo dador de hidrógeno (**10** y **11**), y por otro lado se prepararon derivados de la *trans*-4-hidroxiprolilamida (**12**, **13** y **14**) portadoras de un dador de hidrógeno en la posición 4 del anillo pirrolidínico. Asimismo también se prepararon el compuesto **15**, análogo del **14**, y el derivado **16** portador del dador de hidrógeno en posición 3.



**Figura 2.19.** Catalizadores preparados para el estudio de la reacción de Michael.

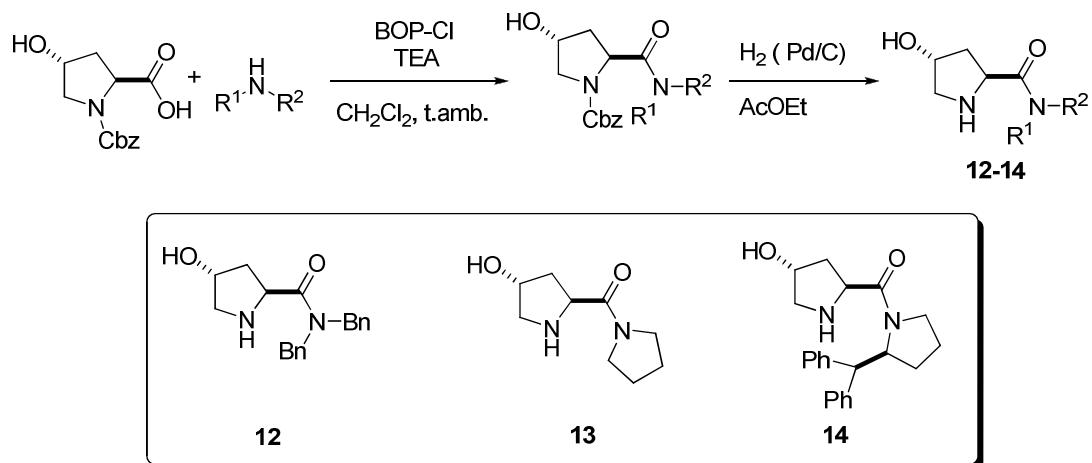
Catalizadores derivados de la L-Prolina (10 y 11):



Esquema 2.16

Los catalizadores **10** y **11** se prepararon de acuerdo con la secuencia de reacción del Esquema 2.16. En primer lugar, se procedió al acoplamiento de la *N*-Boc-prolina y la amina secundaria correspondiente en presencia de EDC (1-etyl-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida) y HOBr (1-hidroxibenzotriazol).<sup>53</sup> Posteriormente se realizó la desprotección del grupo protector Boc (*tert*-butoxicarbonilo) en condiciones usuales y tras una simple purificación mediante cromatografía flash se obtuvieron los correspondientes catalizadores.

Catalizadores derivados de la trans-4-hidroxi-L-Prolina (12, 13 y 14)



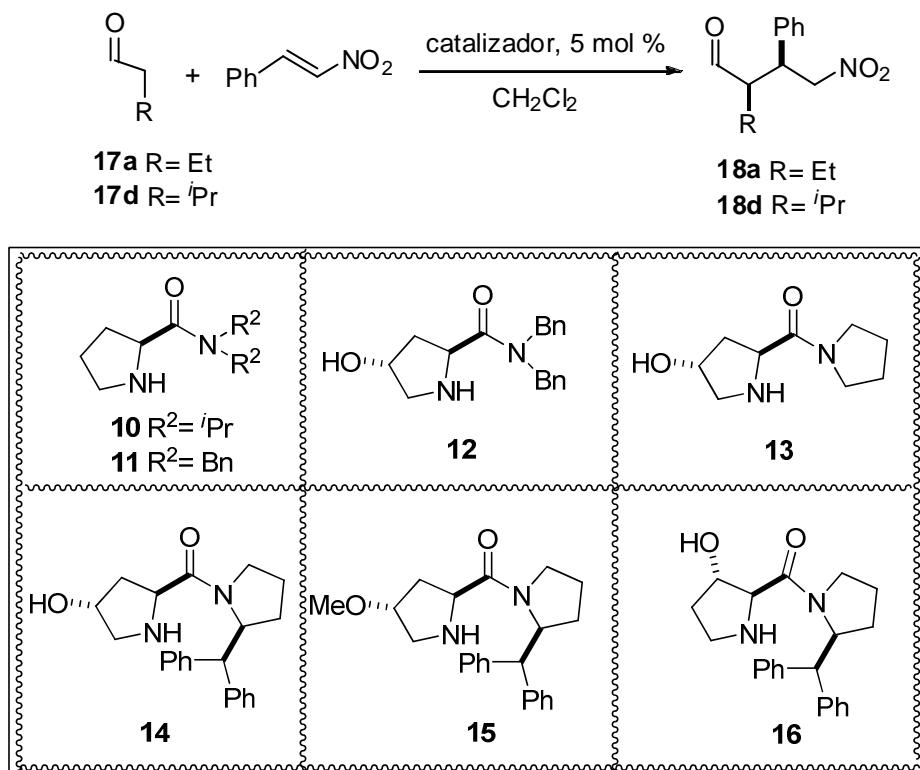
Esquema 2.17

Los catalizadores **12**, **13** y **14** se prepararon por acoplamiento entre la Cbz-*trans*-4-hidroxi-L-Prolina y la amina correspondiente en presencia de BOP-

<sup>53</sup> Rich, D. H.; Moon, B.; Boparai, A. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2288-2290.

Cl<sup>54</sup> [cloruro de bis [(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforodiamina] y de trietilamina. La posterior desprotección de las amidas resultantes condujo a los catalizadores mencionados que se purificaron mediante cromatografía flash en columna. El catalizador **15** fue preparado por metilación del catalizador **14** con MeI, en presencia de NaH. Y el catalizador **16**, fue sintetizado del mismo modo que los catalizadores **12**, **13** y **14** partiendo de la Cbz-*trans*-3-hidroxi-*L*-Prolina.

### 2.2.2.1 Evaluación de los catalizadores



Esquema 2.18. Reacción general de adición de aldehídos a nitroalquenos.

Para obtener una información inicial sobre la viabilidad de la hipótesis planteada, se eligieron para el estudio de la reacción dos aldehídos representativos, el butiraldehído y el isovaleraldehído; y como acceptor de Michael el *trans*-β-nitroestireno. Como puede observarse en la Tabla 2.3, en presencia de los catalizadores **10** y **11**, que carecen de dadores de hidrógeno, la reacción genera los aductos **18a** y **18d** con buena diastereoselectividad aunque con bajas enantioselectividades (Tabla 2.3, entradas 1 y 2). Sin

<sup>54</sup> Bhuniya, D.; Singh, V.K. *Synthetic Communications* **1994**, 24, 375-385. b) Diago-Meseguer, J. Palomo Coll. A. L. *Synthesis* **1980**, 547-551.

embargo, cuando las mismas reacciones se llevan a cabo en presencia de las *trans*-4-hidroxiprolilamidas **12**, **13** y **14** se obtienen los aductos **18a** y **18d** con diastereoselectividades similares pero con un mayor enantiocontrol (entradas 3, 4 y 5), resultando el catalizador **14** claramente superior. En ningún caso se observa el aducto de adición aldólica a pesar del exceso de aldehído utilizado (10 equivalentes).

**Tabla 2.3.** Estudio del catalizador en la reacción de **17a** y **17d** con el *trans*- $\beta$ -nitroestireno.<sup>[a]</sup>

Entr.	Cat.	Producto <b>18a</b> (R: Et, R <sup>1</sup> : Ph)			Producto <b>18d</b> (R: <i>i</i> Pr, R <sup>1</sup> : Ph)		
		Conv. (%) <sup>[b]</sup>	syn:anti <sup>[c]</sup>	ee(%) <sup>[c]</sup>	Conv. (%) <sup>[b]</sup>	syn:anti <sup>[c]</sup>	ee(%) <sup>[c]</sup>
1	<b>10</b>	>99	92:8	60	>99	98:2	40
2	<b>11</b>	>99	92:8	60	99 <sup>d</sup>	98:2	60
3	<b>12</b>	>99	98:2	86	50	96:4	90
4	<b>13</b>	>99 <sup>e</sup>	98:2	92	75	98:2	90
5	<b>14</b>	>99 <sup>e</sup>	98:2	94	>99	95:5	91
6	<b>15</b>	nr	--	--	nr	--	--
7	<b>16</b>	>99 <sup>e</sup>	96:4	40	>99	90:10	70

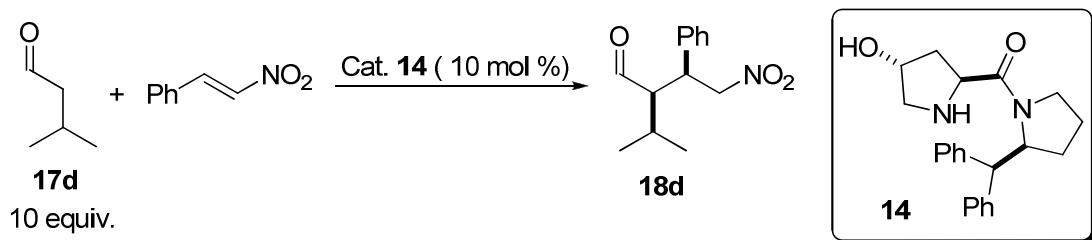
[a] Reacciones realizadas a escala de 0.25 mmol, con 10 equiv. de aldehído, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como disolvente (0.5 mL/mmol) y 10 mol % de catalizador. [b] Determinado por espectroscopía de <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz) después de 20-24h de reacción a temperatura ambiente. [c] Determinado por HPLC. [d] Después de 60h a temperatura ambiente. [e] Después de 2h de reacción a temperatura ambiente. [f] nr: no reacción

Por otro lado, el hecho de que no se observe reacción con el catalizador **15** (Tabla 2.3, entrada 6) establece además, la importancia del grupo hidroxilo, no sólo en el estereocontrol sino también en la actividad del catalizador. Cambiando la posición del grupo hidroxilo de la posición 4 a la posición 3 del anillo pirrolidínico (catalizador **16**) los resultados empeoran (Tabla 2.3, entrada 7), lo que parece indicar que el grupo hidroxilo en posición 4 de la pirrolidina y el grupo amida en posición 2 del catalizador **14** actúan de forma cooperativa.

La determinación de la configuración de los aductos de adición se efectuó por comparación de los datos físicos y espectroscópicos de los productos **18a** y **18b** con los ya descritos en la bibliografía.<sup>55</sup> Dicha configuración así como los valores de enantio- y diastereoselectividad encontrados experimentalmente están en perfecto acuerdo con las predicciones obtenidas a partir de los estudios DFT comentados anteriormente.

<sup>55</sup> Ver parte experimental para más detalles.

### 2.2.2.2 Estudio del efecto del disolvente en la adición de Michael.



Esquema 2.19

Una vez establecido el catalizador óptimo (cat. **14**) nos propusimos efectuar un estudio sobre el efecto del disolvente en la reacción de adición. Para ello se decidió explorar la reacción del isovaleraldehído con el *trans*-β-nitrostireno, utilizando 10 equivalentes de aldehído en presencia de un 10 mol % del catalizador **14**. Los resultados correspondientes se muestran en la Tabla 2.4.

**Tabla 2.4.** Efecto del disolvente en la reacción del isovaleraldehído y el *trans*-nitrostireno en presencia del catalizador **14**.<sup>[a]</sup>

Disolv.	Conv. (%) <sup>[b]</sup>	Syn:anti <sup>[c]</sup>	ee (%) <sup>[c]</sup>
DMSO	15	75:25	60
DMF	nr	--	--
<i>i</i> PrOH	30	92:8	86
CHCl <sub>3</sub>	84	96:4	92
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	100	95:5	91
Tolueno	70	96:4	94
Hexano	63	94:6	94

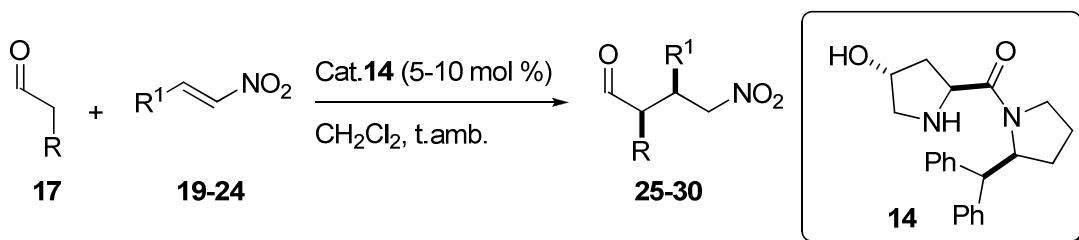
[a] Reacción realizada a escala de 0.25 mmol con 10 equiv. de aldehído, 0.5 mL/mmol de disolvente y 10 mol % de catalizador. [b] Determinado por espectroscopía de <sup>1</sup>H- RMN (500 MHz) después de 20-24h de reacción a temperatura ambiente. [c] Determinado por HPLC.

Como puede observarse en la Tabla 2.4, los mejores resultados se obtuvieron en diclorometano ya que la reacción fue completa tras 20 horas de reacción, con excelente enantio- y diastereocontrol. En cloruro, tolueno y hexano el diastereo- y enantiocontrol fueron del mismo orden pero la reacción resultó ser más lenta en el mismo tiempo. Los disolventes polares apróticos como DMF y DMSO fueron completamente ineficaces.

### 2.2.2.3 Estudio de la reacción con diferentes aldehídos y nitroalquenos

Para comprobar la eficacia de la reacción se procedió a un estudio más exhaustivo con diferentes aldehídos y nitroalquenos en presencia de los catalizadores **12** y **14** (Esquema 2.20). Los resultados de dicho estudio se muestran en la Tabla 2.5. Los mejores resultados se lograron en presencia de un 10 mol % del catalizador **14**, anteriormente seleccionado, para aldehídos con cadenas  $\alpha$ -ramificadas (Tabla 2.5, entradas 7, 8) y 5 mol % de catalizador con aldehídos de cadena lineal. Para investigar el potencial del catalizador diseñado, se realizaron dos experimentos utilizando cantidades casi equimolares de ambos componentes, aldehído y nitroalqueno.

Los resultados fueron satisfactorios ya que la reacción transcurrió sin apenas variaciones en el rendimiento químico y en el estereocontrol (entradas 2 y 5, Tabla 2.5, vs entrada 9, Tabla 2.6). Por otra parte, cuando el isovaleraldehído se sometió a tratamiento con el catalizador **14** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente al cabo de 20 horas de reacción no se observaron productos de condensación aldólica, recuperando el aldehído inalterado.



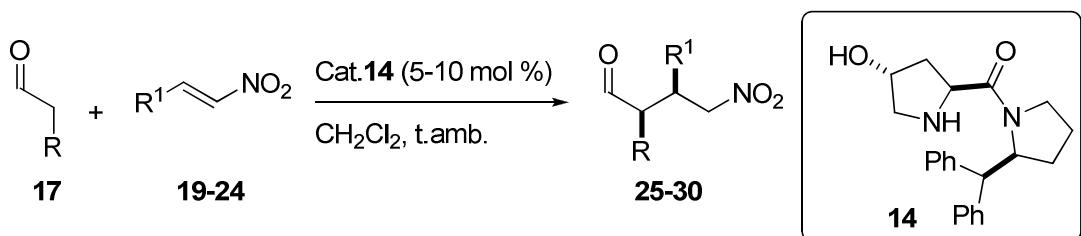
**Esquema 2.20.** Reacción general de adición de Michael con diferentes aldehídos y nitroalquenos.

**Tabla 2.5.** Reacción de adición de Michael entre diferentes aldehídos y el *trans*-β-nitroestireno.<sup>[a]</sup>

Entr.	Cat.(%) <sup>[b]</sup>	R	Produc.	T(°C)	t(h)	Rdto. (%) <sup>[c]</sup>	syn:anti <sup>[d]</sup>	ee(%) <sup>[d]</sup>
1	<b>14</b> (10)	Et	<b>18a</b>	t.amb.	2	75	98:2	94
2	<b>14</b> (5)			0	20	90 <sup>[e]</sup>	99:1	>99
3	<b>14</b> (10)	<i>n</i> Pr	<b>18b</b>	t.amb.	2.5	67	90:10	94
4	<b>14</b> (10)			0	20	72	95:5	96
5	<b>14</b> (5)	<i>n</i> Pent	<b>18c</b>	0	20	70 <sup>[e]</sup>	99:1	96
6	<b>14</b> (5)			0	20	87 <sup>[f]</sup>	90:10	99:1
7	12 (10)	<i>i</i> Pr	<b>18d</b>	t.amb.	20	66 <sup>[g]</sup>	97:3	93
8	<b>14</b> (10)			t.amb.	20	75	95:5	91

[a] Escala de reacción 1 mmol en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL), cuando se utiliza un 10 mol % de catalizador o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) cuando se utiliza 5 mol % del catalizador. [b] El número entre paréntesis se refiere a la carga del catalizador. [c] Rendimiento después de columna cromatográfica. [d] Determinado por HPLC. [e] Reacción realizada a escala de 3 mmol utilizando 1.2 eq. de aldehído. [f] Reacción realizada a escala de 20 mmol. [g] Conversión determinada por  $^1\text{H}$ -RMN.

Para un estudio del alcance de la metodología se efectuaron reacciones con diferentes nitroalquenos tanto  $\beta$ -aromáticos como  $\beta$ -alifáticos. Los aldehídos alifáticos y ramificados reaccionan eficientemente con diferentes nitroalquenos  $\beta$ -aromáticos generando los aductos de Michael con excelente enantio- y diastereocontrol (Tabla 2.6, entradas 9-13). Por otra parte, es importante señalar que en contraste con los procedimientos descritos hasta la fecha, este método tolera nitroalquenos  $\beta$ -alquil sustituidos. En tales casos (Tabla 2.6, entrada 14 y 15) se obtuvieron los aductos con relaciones diastereoméricas superiores a 99:1 y enantioselectividades de hasta un 99% utilizando sólo 1.5-2 equivalentes de aldehído y en presencia de un 5 mol % del catalizador **14**.



**Tabla 2.6:** Reacción de Michael con diferentes aldehídos y nitroestirenos.<sup>[a]</sup>

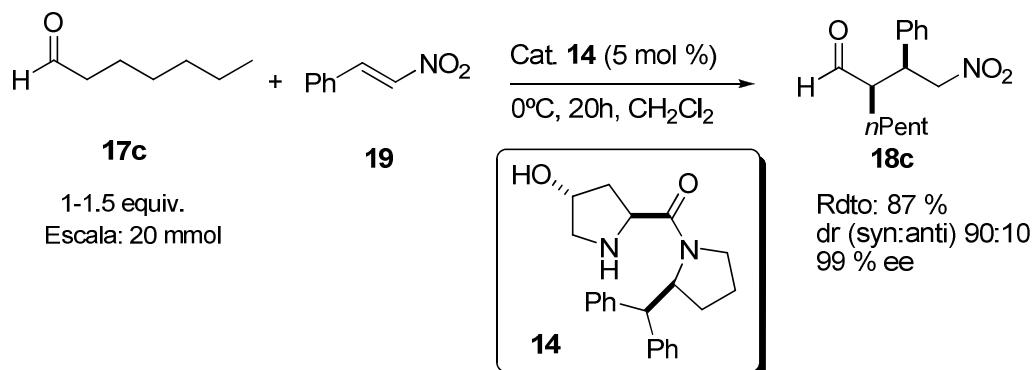
Entr.	Cat. <sup>[b]</sup>	R	R <sup>1</sup>	Produc.	T (°C)	t (h)	Rdto <sup>[c]</sup> (%)	dr <sup>[d]</sup> (syn:anti)	ee <sup>[d]</sup> (%)
9	<b>14(5)</b>	<i>n</i> Pr	4-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>25</b>	0	20	72 <sup>[e]</sup>	96:4	>99
		<i>n</i> Pen	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>26</b>					
10	12(10)	t			0	20	90 <sup>[f]</sup>	92:8	76
11	)				0	20	70	97:3	98
	<b>14(5)</b>								
12	<b>14(5)</b>	<i>n</i> Pr		<b>27</b>	0	20	70	>99:1	94
13	<b>14(10)</b>	<i>i</i> Pr		<b>28</b>	t.amb	14	76	94:6	92
14	<b>14(5)</b>	<i>n</i> Pr	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	<b>29</b>	0	20	72	>99:1	>99
15	<b>14(5)</b>	<i>n</i> Pr	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>30</b>	0	20	75	>99:1	>99

[a] Escala de reacción 1 mmol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) cuando se utiliza un 10 mol % de catalizador y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) cuando se utiliza un 5 mol % del catalizador. [b] El número entre paréntesis se refiere a la carga del catalizador. [c] Rendimiento después de columna cromatográfica. [d] Determinado por HPLC. [e] Reacción realizada a escala de 3 mmol usando 1.2 eq. de aldehído. [f] Conversión determinada por <sup>1</sup>H-RMN.

#### 2.2.2.4 Escalado de la reacción y recuperación del catalizador.

Otro aspecto que también merece ser destacado es la posibilidad de escalado que ofrece el método junto con la recuperación del catalizador. Por ejemplo, la reacción del heptanal con nitroestireno en presencia de un 5 mol % de catalizador se llevó a cabo a una escala de 20 mmol en las condiciones óptimas encontradas previamente y el aducto correspondiente se obtuvo con buen rendimiento, una relación diastereomérica de 90:10 y un exceso enantiomérico del 99%. Posteriormente con un simple tratamiento ácido base se recupera hasta un 80% de catalizador.<sup>56</sup>

<sup>56</sup> El catalizador **14** preparado para este diseño es comercializado por Aldrich desde 2007, ref. 671622.



Esquema 2.21. Escalado de la adición de Michael.

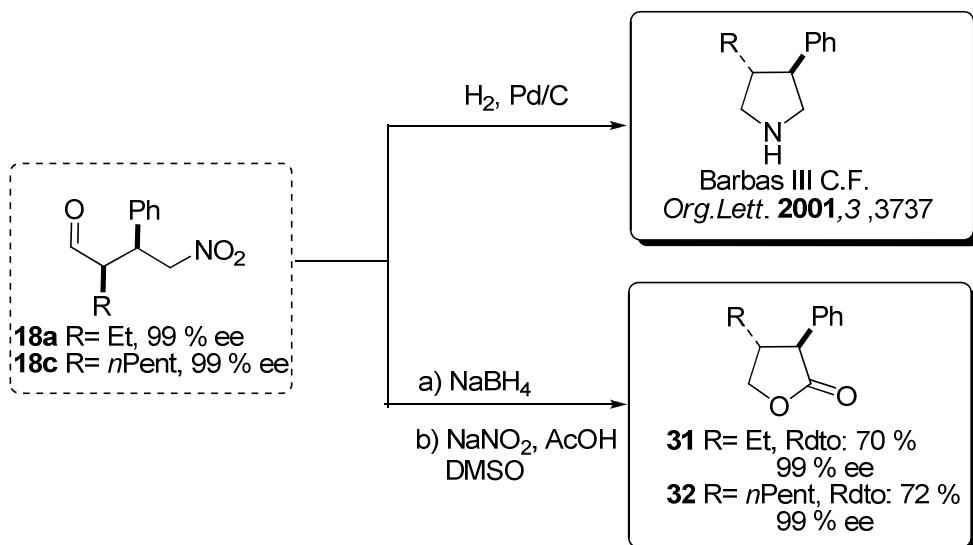
### 2.2.2.5 Aplicaciones: Preparación de $\gamma$ -butirolactonas

Como se ha comentado al comienzo del capítulo, los nitrocompuestos son intermedios muy potentes en síntesis orgánica debido a la gran versatilidad de transformaciones sintéticas que ofrecen. Por ello, los aductos de Michael anteriores pueden ser útiles en transformaciones químicas posteriores. En particular, el grupo nitro de estos aductos puede sufrir una reducción y formar 3,4-pirrolidinas disustituidas,<sup>57</sup> o una oxidación al ácido carboxílico correspondiente. Este último caso permitiría la transformación de los aductos de Michael obtenidos con la metodología descrita, en  $\gamma$ -butirolactonas<sup>58</sup>  $\alpha,\beta$ -sustituidas con un alto grado de estereoselectividad. Este tipo de lactonas son unidades estructurales frecuentes en compuestos biológicamente activos.<sup>59</sup>

<sup>57</sup> Betancort, J. M.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3737-3740.

<sup>58</sup> Para revisiones, véase: a) Koch, S. S.; Chamberlin, A. R. *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 16 (Ed.; Atta-ur-Rachman) Elsevier. Amsterdam, **1995**, pp. 687-725. b) Chhor, R. B. Nosse, B.; Sörgel, S. Böhm, C.; Seitz, M.; Reiser, O. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 260-270. c) Elsner, P.; Jiang, H.; Nielsen, J.; Pasi, F.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2008**, 5827-5829.

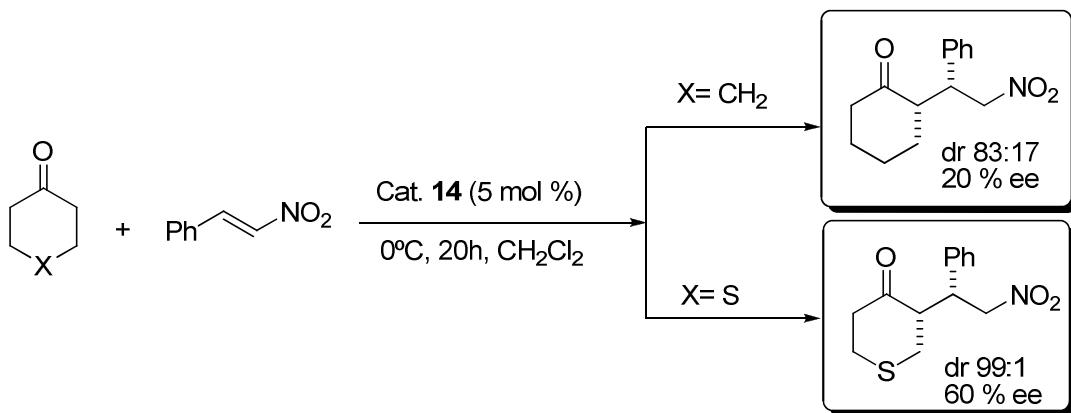
<sup>59</sup> Para más detalles, véase: a) Coluston, F.; Korte, F. W. A. G. K. U. S. Par. Appl. 615 521, **1984**, *Chem. Abstr.* 104, P. 83827q. b) Ikeda, I.; Kanematsu, K. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1995**, 453. c) Linz, G.; Weetman, J.; Hady, A. F. A.; Helmchem, G. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5599.



Esquema 2.22. Aplicación de los aductos de Michael.

Para la preparación de las  $\gamma$ -butirolactonas, los aductos de Michael **18a** y **18c** previamente aislados se transformaron en los nitroalcoholes correspondientes por tratamiento con  $\text{NaBH}_4$  en las condiciones habituales. Seguidamente éstos se trataron con nitrito sódico y ácido acético, a temperatura ambiente durante 16 horas en el caso del aducto **18c** y 6 horas a 40°C para el caso del aducto **18a**, obteniéndose así las correspondientes  $\gamma$ -butirolactonas  $\alpha,\beta$ -sustituidas con rendimientos del orden del 70 % y sin aparente pérdida de pureza óptica.

#### 2.2.2.6 Adición de Michael de cetonas a nitroalquenos



Esquema 2.23

Una vez demostrada la validez del método para la adición de aldehídos a nitroalquenos, se decidió explorar el mismo procedimiento con cetonas

cíclicas. Las cetonas seleccionadas fueron la ciclohexanona y la tetrahidrotiofuran-4-ona, pero lamentablemente los resultados no fueron los esperados. En el caso de la ciclohexanona tanto el diastereo- como el enantiocontrol fueron bajos y en el caso de la tetrahidrotiofuran-4-ona el diastereocontrol fue bueno pero el enantiocontrol moderado.

### 2.2.3 Estudios de los intermedios de reacción mediante ESI-MS

Esta sección ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de Alicante por el profesor Diego Alonso y la profesora Carmen Nájera.

Se seleccionó la reacción entre el butanal y el *trans*-nitroestireno promovida por el catalizador **14** para su estudio por espectroscopia de masas (ESI-MS). Para ello se efectuaron tres análisis: a) uno directamente del catalizador **14** (Experimento 1, Figura 2.20); b) otro de una mezcla del catalizador **14** con butanaldehído (Experimento 2, Figura 2.20); c) finalmente otro de la mezcla de reacción entre el catalizador **14**, el butanaldehído y el nitroestireno (Experimento 3, Figura 2.20) Todos los experimentos se realizaron en MeOH como disolvente.

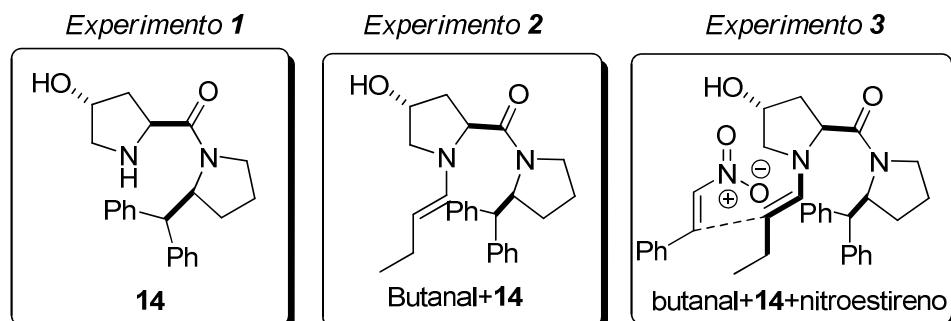


Figura 2.20. Muestras analizadas mediante ESI-MS.

En el espectro de masas correspondiente al Experimento 1 (ver pag. 91) se detecta el pico másico del catalizador ( $M+H=351$ ) con sus fragmentaciones correspondientes.

En el espectro de masas correspondiente al Experimento 2 (ver pag. 92) se aprecian además de la señal de la enamina ( $M+1=405$ ) otras cuatro señales adicionales de valores de masa 477, 509, 634 y 701. La señal de masa  $m=477$  parece corresponder a la enamina más una molécula de butanal. Una opción podría implicar la condensación aldólica entre la enamina y el aldehído. Otra segunda opción menos probable, podría implicar la adición del OH del

catalizador al butiraldehído para dar el hemiacetal. La señal a  $m=509$  correspondería a una especie que contiene la anterior más una molécula de MeOH (disolvente en el que se lleva a cabo el experimento). El pico de valor  $m=634$  parece corresponder a una impureza retenida en la columna y detectada también en análisis de muestras de otra naturaleza. Finalmente también en este espectro aparece otra señal de  $m=701$  que corresponde al dímero del catalizador (formado, por ejemplo, mediante enlaces de hidrógeno). Esto también se ha observado en análisis similares de otros catalizadores. Cabe mencionar que todas estas señales de valor másico superior al de la enamina pueden ser el resultado de especies formadas en las condiciones en las que se efectúa el análisis, puesto que en la práctica ninguna de ellas ha sido detectada por  $^1\text{H-RMN}$ .

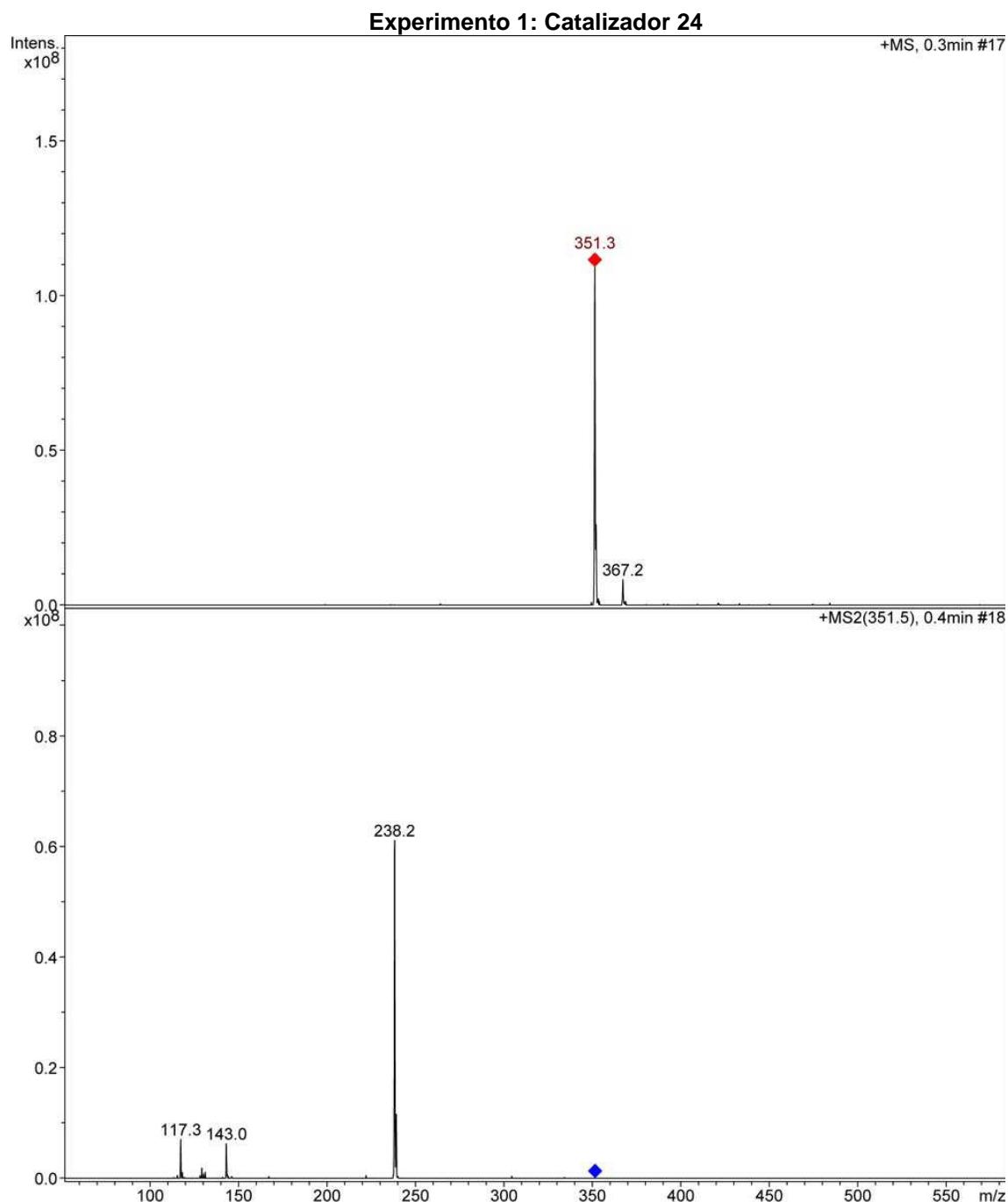
En el espectro de masas correspondiente al Experimento 3 (ver pag.93) cuya muestra contiene butanal, el catalizador **14** y el *trans*-nitroestireno se observa la señal de valor 554 ( $M+1$ ) correspondiente al intermedio resultante de la adición de la enamina al nitroestireno.

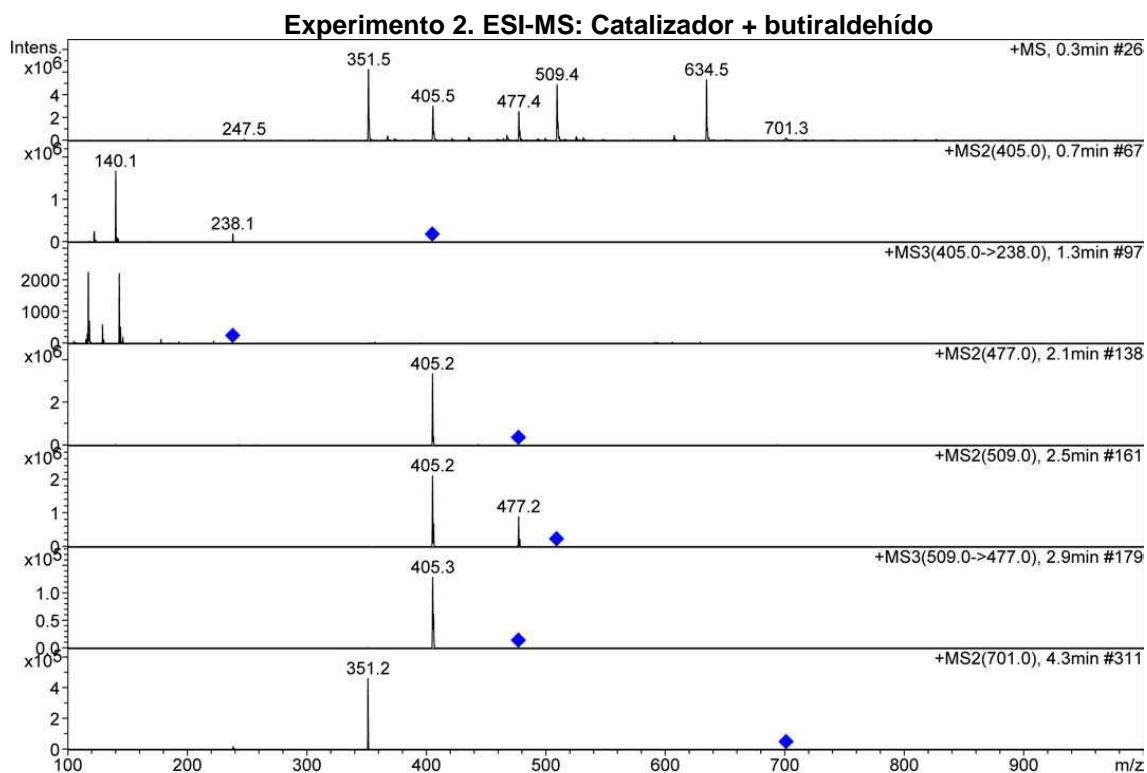
Estos resultados indican que, contrariamente a lo recientemente propuesto por algún autor para reacciones análogas, la presente reacción transcurriría vía enamina.<sup>60</sup>

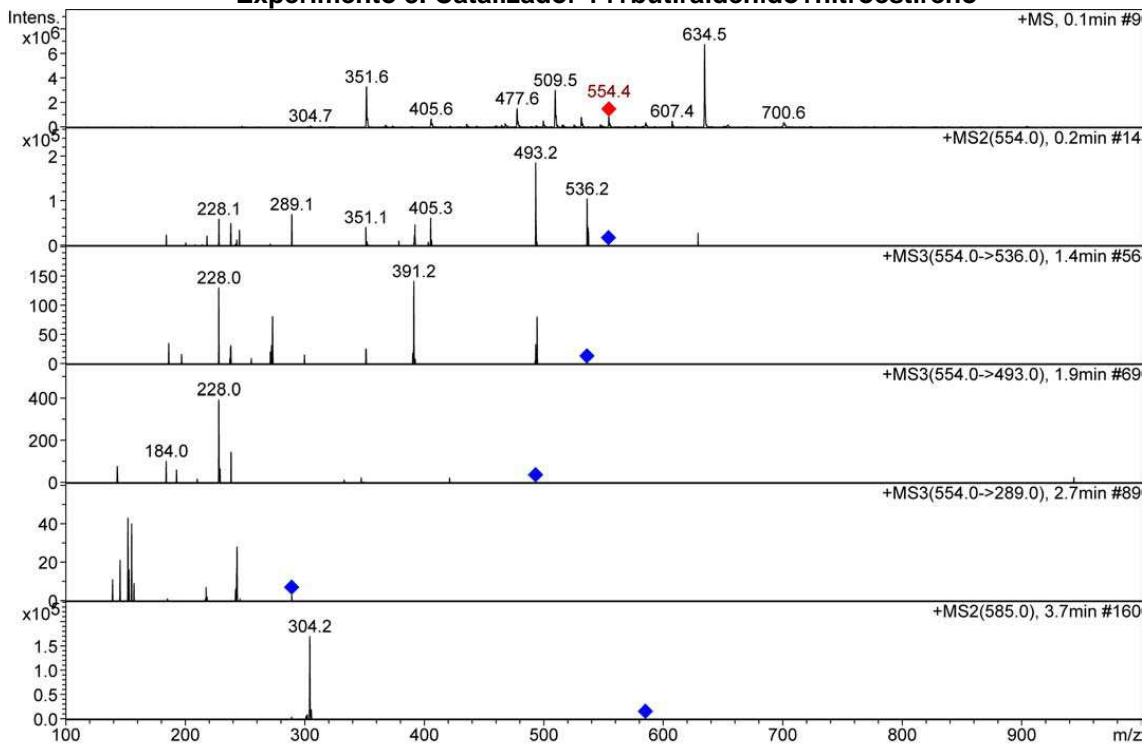
---

<sup>60</sup> Para trabajos recientes que proponen reacciones de  $\alpha$ -heterofuncionalización de aldehídos, incluidas adiciones de Michael, promovidas por  $\alpha,\alpha$ -diarilprolinol trimetilsilil éteres vía mecanismo enólico, ver: a) Wong, C. T. *Tetrahedron* **2009**, 65, 7491-7497. b) Wong, C. T. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 811. Para la caracterización de intermedios tipo enamina por espectroscopía de masas, ver: c) Schraeder, W.; Handayani, P. P.; Zhou, J.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1463-1466. Para caracterización de enaminas por espectroscopía de  $^1\text{H-RMN}$  y/o difracción de Rayos X, ver: d) Peelen, T. J.; Chi, Y.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 11598-11599. e) Seebach, D. S.; Badine, D. M.; Schweizer, W. B.; Bech, A. K.; Krossing, I.; Klose, P.; Uchiman, T. *Helv. Chimica Acta* **2009**, 92, 1225-1259.

### 2.2.3.1 Datos de los estudios mediante ESI-MS





**Experimento 3. Catalizador 14+butiraldehido+nitroestireno**

A modo de conclusión, puede afirmarse que se ha descrito un nuevo sistema catalítico para la adición de aldehídos a nitroalquenos que presenta algunas características particulares: a) Permite obtener los aductos de Michael correspondientes con elevada diastereo- y enantioselectividad y es eficaz para un gran rango de nitroalquenos tanto  $\beta$ -aromáticos como  $\beta$ -alifáticos. b) El catalizador, que en la mayoría de los casos se utiliza sólo en un 5 mol %, es fácilmente asequible y recuperable.<sup>61</sup> c) Se pueden emplear cantidades casi equimoleculares de aldehído.<sup>62</sup>

---

<sup>61</sup> El catalizador **14** preparado para este diseño es comercializado por Aldrich desde 2007, ref. 671622.

<sup>62</sup> Para una selección de trabajos posteriores a nuestro studio que implican adiciones de aldehídos a nitroalquenos, ver: a) Reddy, R. J.; Kuan, H.-H.; Chou, T.-Y.; Chen, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 9294-9298. b) Enders, D.; Wang, C.; Bats, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 7539-7542. c) Belot, S.; Massaro, A.; Tenti, A.; Mordini, A.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4557-4560. d) Chi, Y.; Guo, L.; Kopf, N. A.; Gellman, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5608-5609. e) Wiesner, M.; Revell, J. D.; Wennermers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 545-548. f) Zhu, S.; Yu, S.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 545-548.

## 2.3 Adición de Michael de aldehídos a vinil sulfonas

### 2.3.1 Introducción

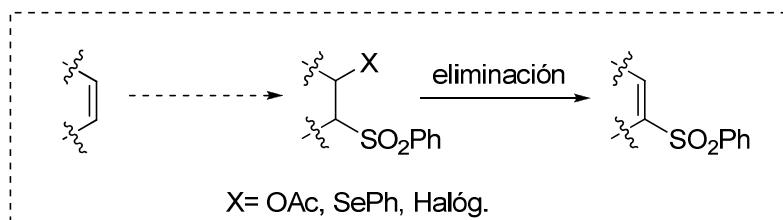
En el apartado anterior se ha descrito la reacción de adición de aldehídos a nitroalquenos cuyos aductos resultantes pueden ser transformados en una gran variedad de compuestos. El grupo sulfona<sup>63</sup> constituye otro grupo de gran relevancia en síntesis orgánica y por ello ha sido parte integral en multitud de síntesis totales para la obtención de diferentes productos naturales. Por ejemplo, las vinil sulfonas<sup>64</sup> o sulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas han demostrado ser reactivos de síntesis muy versátiles ya que la presencia del grupo sulfona activa el doble enlace debido al efecto aceptor de los electrones de la misma, haciendo que las sulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas actúen como buenos aceptores de Michael.<sup>63</sup> En general las sulfonas suelen ser de fácil cristalización y manejo. Además, este grupo funcional se considera un inhibidor potencial de una variedad de procesos enzimáticos; más concretamente, las vinil sulfonas son conocidas por su habilidad de inhibición de algunos tipos de proteasas.<sup>65</sup>

Existen numerosas metodologías para la preparación de vinil sulfonas.<sup>64a</sup> La metodología más general, consiste en la formación de sulfonas  $\beta$ -heterosustituidas seguida de una posterior eliminación tal y como se muestra en la Esquema 2.24.

<sup>63</sup> Para revisiones generales sobre sulfonas, véase: a) *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides* (Eds.; S. Patai, Z. Rapoport, C. Stirling). Wiley, Chichester, **1988**. b) Trost, B. M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, 61, 107. c) Simpkins, N. S. "Sulphones in Organic Synthesis", Pergamon Press, Oxford, **1993**. d) *The Synthesis of Sulphones, Sulphones, Sulfoxides and Cyclic Sulphides* (Eds.; Patai, S.; Rapoport, Z.), Wiley, Chichester, **1994**. e) Rayner, C. M. *Org. Synth.* **1995**, 2, 409-440. f) Rayner, C. M. *Contemp. Org. Synth.* **1996**, 3, 499-533. g) Yus, M. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 155-161. h) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Recent. Res. Dev. Org. Chem.* **1997**, 1, 437-467. i) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Recent. Res. Dev. Org. Chem.* **1998**, 2, 637-683. j) Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 10547-10638.

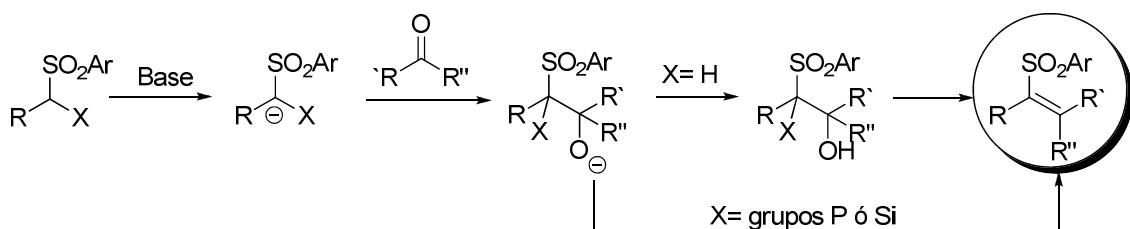
<sup>64</sup> Para revisiones generales sobre vinil sulfonas, véase: a) Simpkins, N. S. *Tetrahedron* **1990**, 46, 6951-6984. b) Supuran C.; Casini, A.; Scozzafava, A. *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 523-558.

<sup>65</sup> Para revisiones sobre vinil sulfonas como inhibidoras de proteasas cisteína, véase: a) Roush, W. R.; Gwaltney II, S. L.; Cheng, J.; Schidt, K. A.; McKerrow, J. H.; Hansell, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 10994-10995. b) Palmer, J. T.; Rasnick, D.; Klaus, J. L.; Bromme, D. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3193-3196.



Esquema 2.24

Otro modo de preparación de vinil sulfonas muy utilizado implica la adición de  $\alpha$ -sulfonil carbaniones a compuestos carbonílicos, seguida de una posterior eliminación (Esquema 2.25). En el caso más simple en que  $\text{X}=\text{H}$  la etapa de deshidratación del intermedio hidroxisulfona es necesaria; sin embargo, cuando se utilizan grupos fosforilados [ej.  $\text{X}=\text{P}(\text{O})(\text{OR})_2$ ] o silitados ( $\text{X}=\text{SiMe}_3$ ) se produce una eliminación *in situ* que conduce a las vinil sulfonas deseadas (Esquema 2.25).

Esquema 2.25. Procedimiento general de preparación de vinil sulfonas mediante  $\alpha$ -sulfonil carbaniones.

Una característica de las sulfonas que las hace particularmente interesantes en procesos sintéticos es que pueden experimentar desulfonación.<sup>66</sup> Aunque existe una gran variedad de métodos, el procedimiento de Brown y Carpino<sup>67</sup> de desulfonación reductiva mediante  $\text{Mg}/\text{MeOH}$  o  $\text{EtOH}$  es el más ampliamente utilizado. Este procedimiento, además compite muy favorablemente con la desnitración de nitrocompuestos mediante hidruros de estaño el cual presenta una alta toxicidad y requiere condiciones muy fuertes. En consecuencia la adición conjugada de compuestos carbonílicos enolizables a sulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturados seguido de desulfonación constituye un procedimiento atractivo para acceder a carbonilos  $\alpha,\beta$ -disustituidos. El resultado final podría considerarse como una  $\alpha$ -alquilación

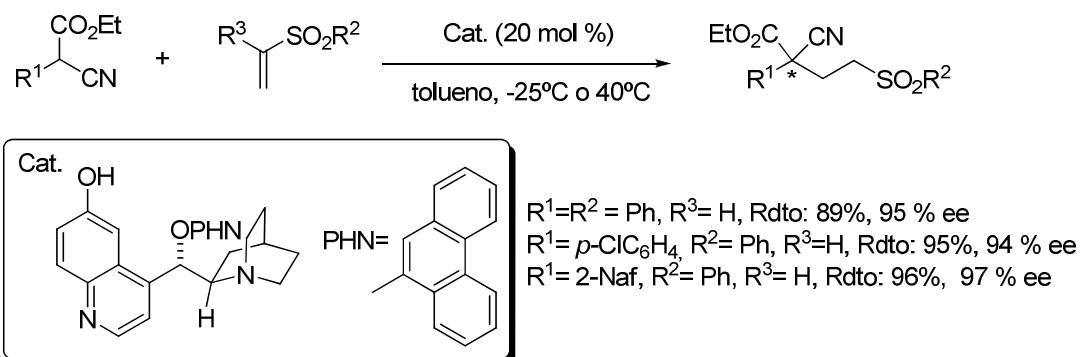
<sup>66</sup> Para más detalles sobre reacciones de desulfonización, véase; Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 10547-10658.

<sup>67</sup> Brown, A. C.; Carpino, L. A. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1749-1750.

formal de carbonilos enolizables, un protocolo que todavía no está bien resuelto desde el punto de vista de la catálisis asimétrica.

En comparación con la extensa bibliografía existente sobre reacciones organocatalíticas de adición conjugada de compuestos carbonílicos enolizables a nitroalquenos, la reacción organocatalítica análoga a sulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas no ha sido tan desarrollada.

Deng y col.<sup>68</sup> describieron en 2005 la primera adición organocatalítica enanatioselectiva de  $\alpha$ -aril y  $\alpha$ -alquil cianoacetatos a vinil sulfonas empleando un alcaloide de tipo cinchona como catalizador y obteniendo muy buenas enantioselectividades (Esquema 2.26).

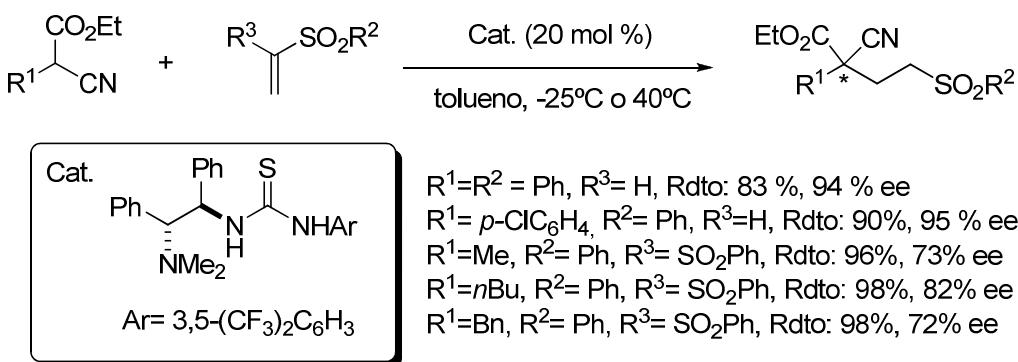


**Esquema 2.26:** Adición de Michael de cianoacetatos a vinil sulfonas promovida por un catalizador tipo cinchona.

Posteriormente, en 2006 Chen y col.<sup>69</sup> describieron para la misma reacción el uso de una amina terciaria bifuncional portadora de un grupo tiourea que conduce a elevadas enantioselectividades y muy buenos rendimientos (Esquema 2.27).

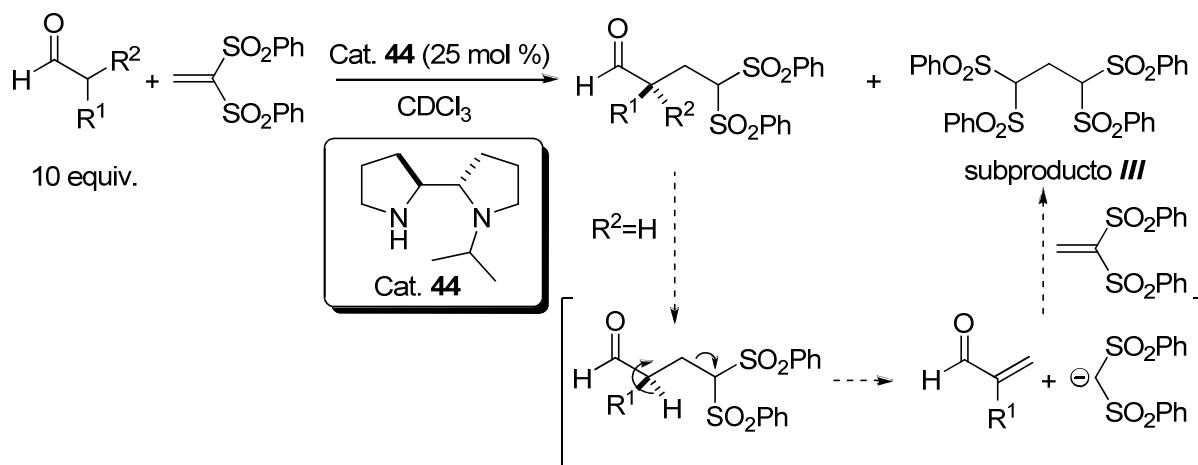
<sup>68</sup> Li, H.; Song, J.; Liu, X.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8948-8949.

<sup>69</sup> Liu, T.-Y.; Long, J.; Li, B.-J.; Jiang, L.; Li, R.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2097-2099.



**Esquema 2.27.** Adición de Michael de cianoacetato a vinil sulfonas promivida por aminas bifuncionales.

La primera adición directa organocatalítica asimétrica de aldehídos a vinil sulfonas vía enamina fue descrita en 2005 por Alexakis.<sup>70</sup> La reacción es promovida por una amina secundaria, la N-<sup>i</sup>Pr-2,2'-bipirrolidina **44** (<sup>i</sup>PBP), que el mismo autor había descrito anteriormente para la adición de cetonas a nitroolefinas.<sup>36a</sup> En este caso, el procedimiento requiere 10 equivalentes del aldehído de partida y los aductos resultantes se obtienen con rendimientos y enantioselectividades moderadas (Esquema 2.28, Tabla 2.7). Los mejores resultados se logran con aldehídos ramificados que conducen a excesos enantioméricos entre el 70-85 % (Tabla 2.7). La reacción transcurre a -60°C para los aldehídos  $\alpha$ -monosustituidos y a temperatura ambiente para los aldehídos  $\alpha$ -disustituidos. Los mejores resultados se obtienen en  $\text{CHCl}_3$  y en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y la reacción no transcurre en disolventes como  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{MeOH}$  o  $\text{THF}$ .



**Esquema 2.28.** Adición conjugada asimétrica de aldehídos a vinil sulfonas.

<sup>70</sup> Mossé, S.: Alexakis, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4361.

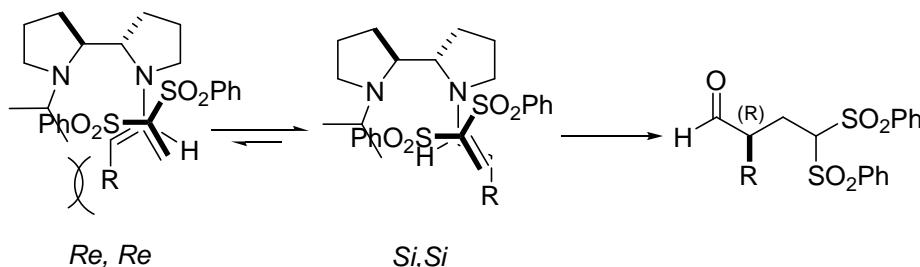
Los autores atribuyen los rendimientos moderados a la formación del subproducto **III** (Esquema 2.28). Este subproducto, proviene de la adición 1,4 del anión del bis (fenilsulfonil)metano a la vinil bis(sulfona) tal y como se muestra en el Esquema 2.28.

**Tabla 2.7.** Adición de diferentes aldehídos a la vinil bis(sulfona) promovida por el catalizador **44**.

Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	T°(°C)/t (h)	Rdto. (%) <sup>[a]</sup>	ee (%) <sup>[b]</sup>
1	'Pr	H	-60°C, 2h	71	75
2	'Bu	H	-60°C, 2h	78	80
3	cHex	H	-60°C, 2h	71	70
4	nPr	H	-60°C, 2h	76	53
5	Me	H	-60°C, 2h	72 <sup>c</sup>	0 <sup>[c]</sup>
6 <sup>[d]</sup>	Me	Me	t.amb., 1h	73	
7	Et	Me	t.amb., 4h	59	12
8	Ph	Me	t.amb., 7h	14 <sup>e</sup>	0

[a] Rendimiento tras purificación por columna cromatográfica de Florisil. [b] Enantioselectividades calculadas mediante cromatografía quiral de fluido supercríticos (SFC). [c] Determinado sobre el aldehído reducido al correspondiente alcohol. [d] Reacción realizada con 0.5 equivalentes de pirrolidina.

Para explicar la estereoquímica de los aductos finales, los autores proponen que el estado de transición favorecido es el *Si, Si* generado por la enamina *anti* (Esquema 2.29), que está más favorecido que el estado de transición *Re, Re*. Esto explicaría la obtención del aducto *R* de forma mayoritaria.

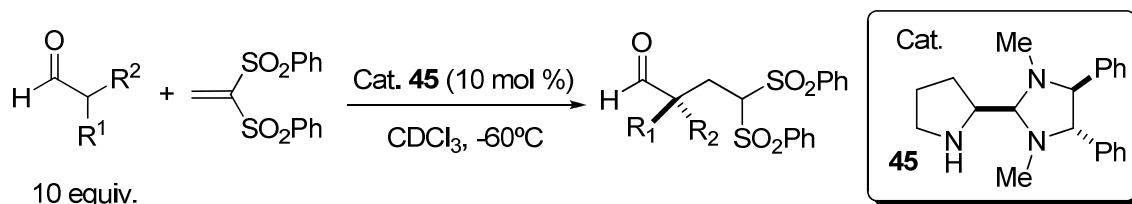


**Esquema 2.29.** Propuesta de estado de transición para la adición de Michael catalizada por la diamina **44**.

En el año 2008 el mismo grupo presentó una mejora de la misma reacción mediante un nuevo diseño de catalizador.<sup>71</sup> Este diseño aumenta el tamaño del grupo en la posición  $\alpha$  al nitrógeno pirrolidínico mediante la introducción de un grupo aminal (catalizador **45**, Esquema 2.30). Con este derivado pirrolidínico realizaron un estudio en distintas reacciones de adición

<sup>71</sup> Quintard, A.; Bournaud, C.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 7504-7507.

de Michael, como la adición de aldehídos a nitroalquenos<sup>71</sup> y la adición a la vinil bis(sulfona) representada en el Esquema 2.30. Los resultados de la adición de diferentes aldehídos a la vinil sulfona se muestran en la Tabla 2.8 (Esquema 2.30).



**Esquema 2.30. Adición de Michael de aldehídos a vinil bis(fenilsulfonas).**

**Tabla 2.8:** Adición conjugada de aldehídos a vinil bis(fenilsulfonas) promovida por el catalizador 45.

Entr.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Equiv. aldehído (%)	T°(°C)/t(h)	Rdto. (%) <sup>[a]</sup>	ee (%) <sup>[b]</sup>
1	<i>n</i> Pr	H	10 equiv.	-60°C, 2h	87	74
2	<i>i</i> Pr	H	10 equiv.	-60°C, 2h	90	85
3	<i>i</i> Pr	H	2 equiv. (5 mol %, Cat.)	-60°C, 2h	86	85
4	<i>t</i> Bu	H	2 equiv.	-60°C, 2h	76	75
5	aril	H	2 equiv.	-60°C, 2h	84	77
6 <sup>d</sup>	cHex	H	10 equiv.	-60°C, 2h	82	91
7	Ph	Me	10 equiv.	t.amb., 4h	84	16

[a] Rendimiento después columna cromatográfica. [b] Valores de determinados mediante cromatografía quiral de fluido supercrítico.

Como puede observarse en la Tabla 2.8, de forma general se puede decir que la metodología genera los aductos de Michael con buenos rendimientos y enantioselectividades de buenas a moderadas. De manera general se requieren 10 equivalentes de aldehído y un 10 mol % de catalizador. Los mejores resultados en lo que concierne al enantiocontrol se obtienen con los aldehídos  $\beta$ -sustituidos. Cuando se utilizan aldehídos  $\alpha,\alpha'$ -disustituidos apenas existe estereocontrol (entrada 7, Tabla 2.8).

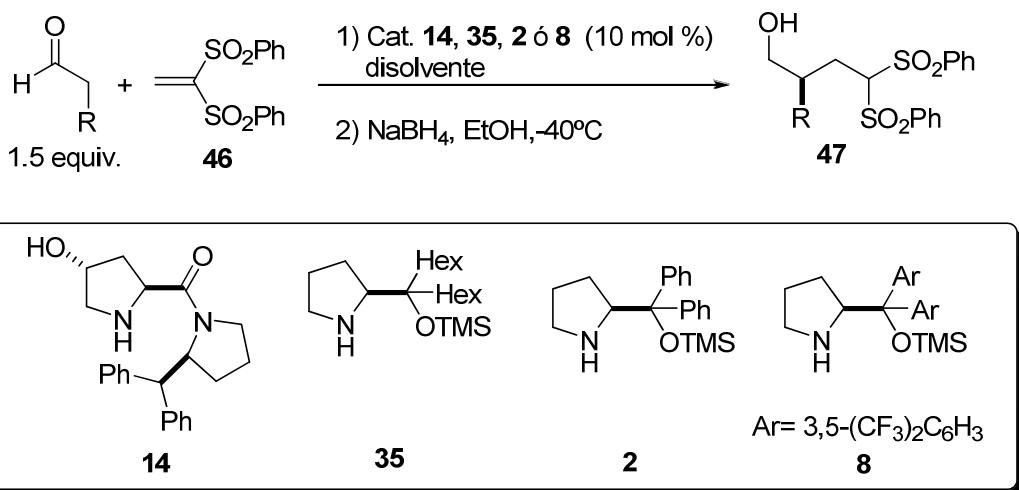
De los precedentes anteriores se puede deducir fácilmente que las metodologías descritas para la adición de aldehídos a vinilsulfonas realizadas con anterioridad a nuestro estudio presentan ciertas limitaciones comunes como los excesos de aldehído requeridos (10 equivalentes) y las modestas selectividades obtenidas. Otro problema adicional, inherente a la utilización de las vinil sulfonas como aceptores de Michael, es la reacción de retro-adición que está favorecida en medio básico, y provoca la formación del dímero como

producto secundario.<sup>70,71</sup> En este sentido, las pirrolidinas **44** y **45** empleadas en las anteriores metodologías tienen como característica común la presencia de grupos amina terciarios básicos que podrían facilitar la formación del dímero. Nuestra propuesta consistió en considerar la utilización de pirrolidinas carentes de grupos amina de este tipo; es decir, pirrolidinas menos básicas.

### 2.3.2 Resultados y discusión

#### 2.3.2.1 Estudio del disolvente y del catalizador

Para el estudio de la reacción se seleccionaron diferentes estructuras pirrolidínicas portadoras de distintos grupos en posición  $\alpha$  al nitrógeno con el fin de estudiar su influencia en el control del proceso. Para tal fin se escogieron la prolilamida **14**, descrita en el apartado anterior y que resultó ser altamente efectiva en la reacción de adición de aldehídos a nitroalquenos, la pirrolidona **35**, descrita en nuestro laboratorio y cuya preparación se comentará en el siguiente capítulo de la presente Tesis, y las pirrolidinas comerciales **2** y **8**. Dichas pirrolidinas se exploraron en la adición de aldehídos a la vinil bis(fenilsulfona) comercial **46** (Esquema 2.31).



Esquema 2.31. Procedimiento general de la adición de aldehídos a vinil bis(fenilsulfonas).

Primeramente, se exploró la reacción de adición del propanal (1.5 equivalentes) a la vinil bis(fenilsulfona) **46** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente y a una temperatura de -20°C, en presencia de un 10 mol % del correspondiente catalizador. Los aductos finales de adición se aislaron en forma de alcoholes

tras reducción *in situ* con NaBH<sub>4</sub>. Los resultados correspondientes se muestran en la Tabla 2.9.

**Tabla 2.9.** Estudio de los catalizadores en la reacción de adición del propanal a la vinil bis(fenilsulfona) **46**.<sup>[a]</sup>

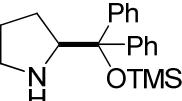
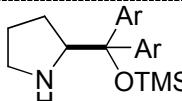
Aldehído, R	Cat.	Disolvente	T(°C)	ee (%) <sup>[b]</sup>
CH <sub>3</sub>	<b>14</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20°C	40
CH <sub>3</sub>	<b>35</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20°C	30
CH <sub>3</sub>	<b>2</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20°C	81
CH <sub>3</sub>	<b>8</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20°C	90

[a] La reacción se llevó a cabo con 1.5 equiv. de aldehído, disolvente 1 mL/mmol, y 10 mol % de catalizador. En todos los casos la conversión total fue del >99% tras 16 h de reacción. [b] Datos del crudo de reacción.

Como se puede observar, en todos los casos, la reacción fue completa tras 16 horas si bien, los productos resultantes mostraron excesos enantioméricos variables. Así, por ejemplo, el catalizador **14**, que había mostrado una efectividad notable en la adición de aldehídos a nitroalquenos, condujo en este caso a una enantioselectividad muy baja (40 % ee) (Tabla 2.9). Por otro lado, el catalizador **35**, aun siendo de estructura similar a los catalizadores comerciales **2** y **8**, parece no bloquear eficientemente una de las caras de la enamina produciendo el producto de adición con tan sólo un ee del 30 %. Los mejores resultados se obtuvieron con los catalizadores **2** y **8** que permitieron obtener el producto **47** con un exceso enantiomérico del 81 % y 90 % respectivamente.

Posteriormente se procedió a evaluar la influencia del disolvente en la reacción anterior (Tabla 2.10). Los ensayos llevados a cabo, primeramente con el catalizador **2**, mostraron que la reacción en disolventes prócticos como el EtOH, MeOH o <sup>1</sup>PrOH no tenía lugar. En DMF la reacción transcurre completamente pero el exceso enantiomérico obtenido es bajo. Aunque el diclorometano parece ser también eficiente, los mejores resultados se consiguen en tolueno. Para cerciorarnos de las condiciones óptimas de reacción se realizó un estudio similar con el catalizador **8**. Igualmente en este caso los mejores resultados se consiguieron en tolueno y a una temperatura de -40°C.

**Tabla 2.10.** Estudio del disolvente en la adición del propanal a la vinil bis(fenilsulfona) **46** promovida por el catalizador **2**.<sup>[a]</sup>

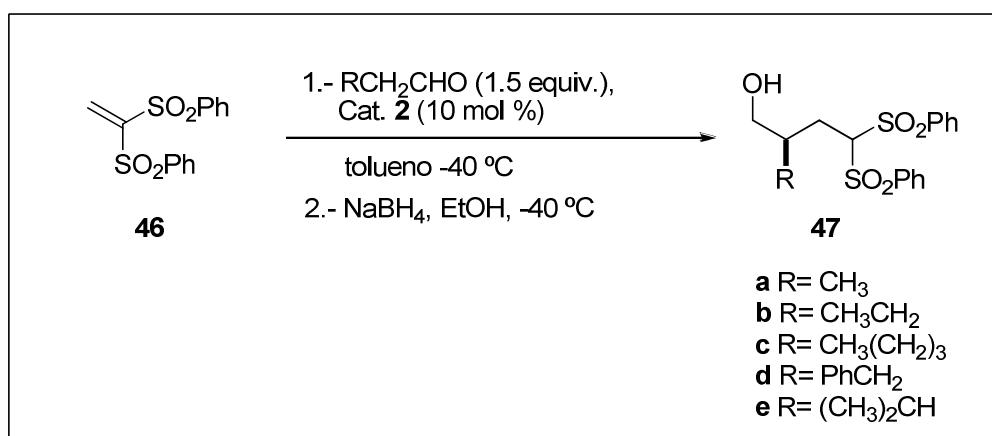
Cat.	Disolvente	T(°C)	ee (%) <sup>[b]</sup>
 <b>2</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-20°C	81
	Tolueno	-20°C	90
		-40°C	95
	CHCl <sub>3</sub>	-40°C	90
	EtOH	-20°C	n.d
 <b>8</b>	DMF	-20°C	63
	 <b>46</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	90
		-40°C	91
		Tolueno	91
		-40°C	96

[a] La reacción se llevó a cabo con 1.5 equiv. de aldehído, disolvente (1 mL/mmol), y 10 mol % de catalizador. En todos los casos la conversión total fue del >99% tras 16 h de reacción. [b] Datos del crudo de reacción.

### 2.3.2.2 Estudio de la reacción con diferentes aldehídos

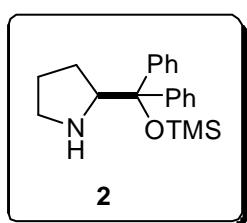
Posteriormente, se decidió explorar el alcance de la reacción con diferentes aldehídos utilizando el catalizador **2** (Esquema 2.32,

Tabla 2.11). En todos los casos se utilizaron 1.5 equivalentes de aldehído y una carga de catalizador de 10 mol %.



Esquema 2.32

**Tabla 2.11.** Adición de diferentes aldehídos a la vinil sulfona **46** promovida por el catalizador **2**. <sup>[a]</sup>



Entrada	Aldehído	Producto	Rdto. (%) <sup>[b]</sup>	e.e. (%) <sup>[c]</sup>
1	CH <sub>3</sub>	<b>47a</b>	95	95
2	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	<b>47b</b>	93	98
3	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	<b>47c</b>	95	96
4	PhCH <sub>2</sub>	<b>47d</b>	92	95
5	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CH	<b>47e</b>	91	99

[a] La reacción se llevó a cabo con 1.5 equiv. de aldehído, disolvente (1 mL/mmol), y 10 mol % de catalizador. [b] Rendimiento total del aducto reducido después de columna cromatográfica. [c] Determinado por HPLC.

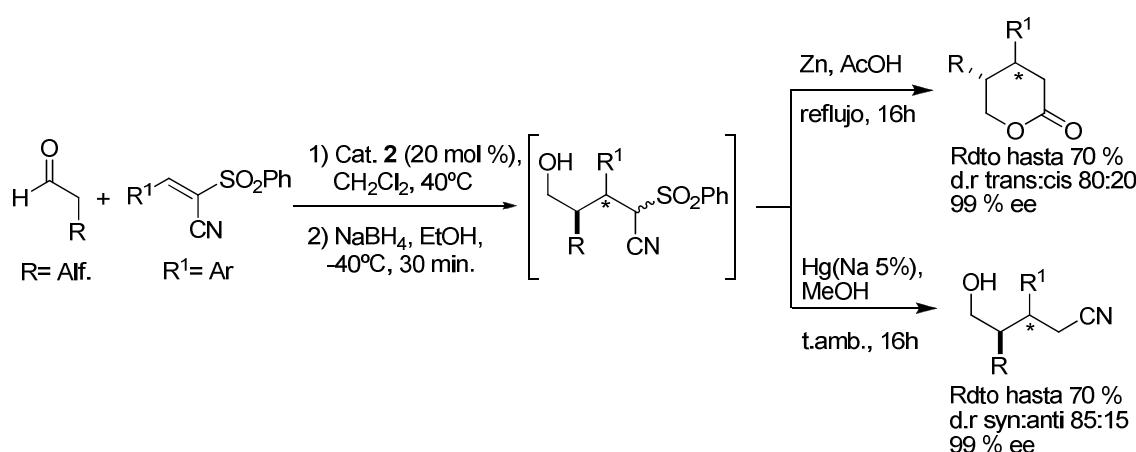
Tal y como se aprecia en la Tabla 2.11, con aldehídos alifáticos de cadena corta como el propanal y el butanal (entradas 1 y 2), y con aldehídos con mayor impedimento estérico, isovaleraldehído, (entrada 5) se obtienen los correspondientes aductos de adición con buenos rendimientos (del orden del 91 % al 95 %) y excelente enantiocontrol (del 95 % al 99 %). Además el doctorando Puente demostró que, con aldehídos alifáticos de cadena larga, heptanal (entrada 3), y con el hidrocinamaldehído (entrada 4), la metodología es igual de eficiente ya que los rendimientos y las enantioselectividades son excelentes. Por otra parte, es importante indicar que en todos los casos la formación del subproducto de dimerización de la vinil (bis)sulfona de partida está por debajo del límite de detección del H<sup>1</sup>-RMN. Estas observaciones revelan que la propuesta de utilizar un catalizador menos básico que los descritos con anterioridad a nuestro estudio, realmente minimiza la retroadición y conduce a los mejores resultados descritos hasta la fecha<sup>72</sup>, además de hacer posible la utilización de menor cantidad de aldehído sin comprometer el enantiocontrol.

<sup>72</sup> Cuando nuestro grupo estaba terminando de realizar el estudio de la adición de aldehídos a las vinil sulfonas el grupo de investigación de Lu<sup>72</sup> publicó un trabajo análogo, con resultados similares a los nuestros. Ver: Zhu, Q.; Lu, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4803-4806.

### 2.3.2.3 Estudio con diferentes vinil sulfonas. Aplicación a la síntesis de $\delta$ -lactonas

Las  $\delta$ -lactonas son unidades estructurales comunes de productos naturales, así como bloques sintéticos versátiles para la preparación de varias clases de compuestos biológicamente activos.<sup>73</sup> La utilización de vinilsulfonas portadoras de otros grupos electronatrayentes como ciano o etoxicarbonilo en la metodología anteriormente desarrollada abriría una nueva vía de acceso directo a  $\delta$ -lactonas enantioméricamente puras.

En este contexto, el doctorando Puente, el Dr. Landa y la Dra. Masdeu desarrollaron en nuestro laboratorio la extensión de la anterior metodología a *E*- $\alpha$ -ciano vinil sulfonas como aceptores de Michael. A partir de los aductos de adición con dichos aceptores se obtienen  $\delta$ -lactonas con una perfecta enantioselectividad, buenos rendimientos y relaciones diastereoméricas del orden del 70:30 a 80:20. Como complemento a tales estudios, nosotros decidimos explorar la adición de aldehídos a *E*- $\alpha$ -etoxicarbonil vinil sulfonas.

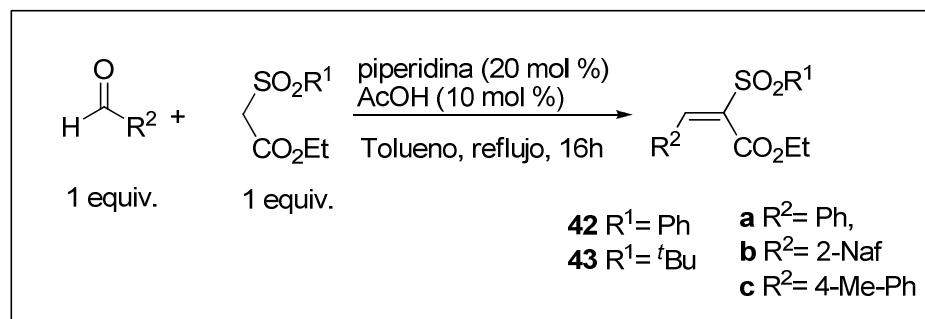


**Esquema 2.33.** Adición de aldehídos a *E*- $\alpha$ -ciano vinil sulfonas promovida por el catalizador 2.

Las *E*- $\alpha$ -etoxicarbonil vinil sulfonas se prepararon de modo convencional<sup>74</sup> a partir de los correspondientes aldehídos aromáticos y el (2-fenilsulfonil)acetato de etilo el o 2-(fenilsulfonil)acetato de *terc*-butilo, comercial en presencia de piperidina y AcOH. De forma mayoritaria se formó la olefina *E* que se aisló tras una simple cristalización en hexano.

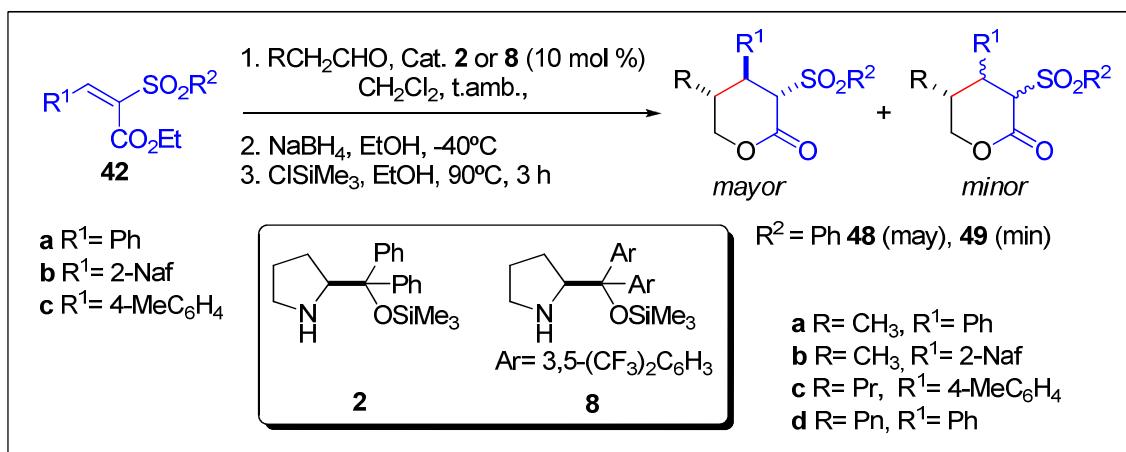
<sup>73</sup> Para más detalles, ver: a) Habel, A.; Boland, W. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1601-1604. b) Dieter, R. K.; Guo, F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4779-4782. c) Pamies, O.; Bäckvall, J-E. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1261-1265.

<sup>74</sup> Adaptado de: Fumoto, Y.; Uno, H.; Tanaka, K.; Tanaka, M.; Murashima, Ono, N. *Synthesis* **2001**, 3, 399-402.



Esquema 2.34

En primer lugar, se evaluó la influencia del aldehído en la reacción de adición en presencia de los catalizadores **2** y **8** (10 % mol) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente, y los aductos se aislaron tras reducción *in situ* con  $\text{NaBH}_4$ . En los crudos de reacción se observó tras la reducción, la presencia de los alcoholes y las  $\delta$ -lactonas correspondientes. La completa ciclación de los aductos a las lactonas se realizó calentando la mezcla anterior a refluxo en etanol y en presencia de  $\text{ClSiMe}_3$ .



Esquema 2.35

Como puede apreciarse en la Tabla 2.12, el catalizador **2** conduce a mejores rendimientos químicos que el catalizador **8**. Si bien ambos dan lugar a los aductos con la misma eficiencia estereoquímica, con el catalizador **8** los rendimientos disminuyen de forma significativa. En lo que respecta al estereocontrol tanto en presencia del catalizador **2** como del **8**, en la mayoría de los casos se observó un casi perfecto enantiocontrol, mientras que la relación diastereomérica encontrada oscila entre el 75:25 a 80:20. Por otro lado, es importante destacar que la presencia del grupo sulfona resulta clave

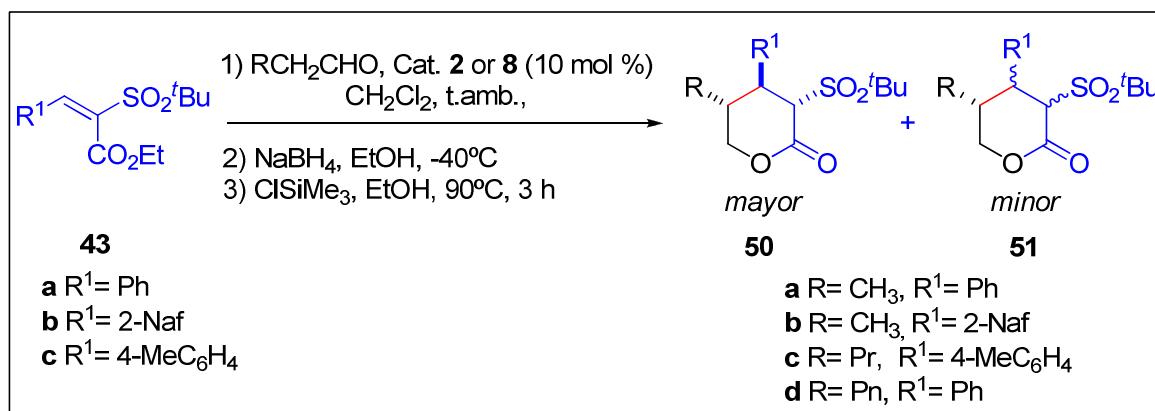
para el éxito en la adición puesto que la reacción con los ariliden malonatos de etilo, que generaría  $\delta$ -lactonas similares no tiene lugar.<sup>75</sup>

**Tabla 2.12.** Adición de diferentes aldehídos a E- $\alpha$ -etoxicarbonil vinil fenilsulfonas.<sup>[a]</sup>

	R	R <sup>1</sup>	Producto	Cat.	t (h)	Rdto. (%) <sup>[b]</sup>	d.r. <sup>[c]</sup>	ee <sup>[d]</sup>
a	Me	Ph	<b>48a</b>	<b>2</b>	3	85	80:20	99
				<b>8</b>	3	54	80:20	98
b	Me	2-Naf	<b>48b</b>	<b>2</b>	3	75	75:25	97
c	Pr	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>48c</b>	<b>2</b>	20	60	75:25	99
				<b>8</b>	20	30	70:30	97
d	<i>n</i> Pent	Ph	<b>48d</b>	<b>2</b>	16	78	75:25	98
				<b>8</b>	16	35	75:25	n.d <sup>[e]</sup>

[a] Reacción llevada a cabo a escala de 0.5 mmol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a t.amb. 16h. Relación de aldehído: vinilsulfona 3:1. [b] Rendimiento total del producto final después de pasar por columna cromatográfica (Hex:AcOEt; 90:10). [c] Determinado por C13-RMN; relación de los compuestos 48/49, la configuración relativa y absoluta del diastereoisómero minoritario no determinada. [d] determinado por HPLC chiral. [e] n.d no determinado.

En vista de que el diastereocontrol de la reacción no fue del todo satisfactorio nos planteamos averiguar si el tamaño del grupo sulfona podría ejercer influencia en el resultado estereoquímico de la reacción. Para tal fin se sintetizaron las E- $\alpha$ -etoxicarbonil vinil *terc*-butilsulfonas **43** y se estudió nuevamente la reacción con los mismos aldehídos en las condiciones previamente encontradas. Los datos obtenidos se muestran en la Tabla 2.13.



<sup>75</sup> Tras 24 horas de reacción del propanal con benciliden malonato de dietilo y 4-metilbenciliden malonato de dietilo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o CH<sub>3</sub>CN a temperatura ambiente y en presencia del catalizador **2** (10-20 mol %), no se produce adición. Ver: Zhao, G.-L.; Vesely, J.; Sun, J.; Chistensen, K. E.; Bonneau, C.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 657-661.

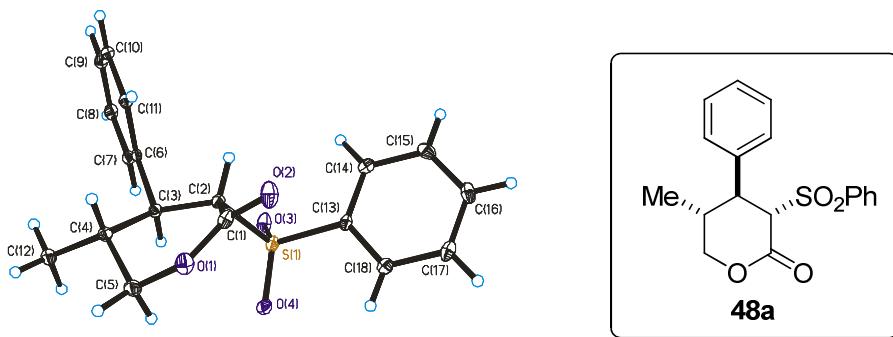
**Tabla 2.13.** Adición de diferentes aldehídos a *E*- $\alpha$ -etoxicarbonil vinil *terc*-butilsulfonas. <sup>[a]</sup>

	R	R <sup>1</sup>	Producto	Cat.	t (h)	Rdto. (%) <sup>[b]</sup>	d.r <sup>[c]</sup>	ee <sup>[d]</sup>
a	Me	Ph	<b>50a</b>	3	16	64	60:40	87
b	Me	2-Naf	<b>50b</b>	3	16	65	75:25	83
c	Pr	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>50c</b>	3	24	60	97:3	99
d	<i>n</i> Pent	Ph	<b>50d</b>	3	16	88	99:1	99

[a] Reacción llevada a cabo a escala de 0.5mmol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a t.amb. durante 16h. Relación de aldehido:vinilsulfona 3:1. [b] Rendimiento total del producto final tras purificación por chromatográfica flash en columna (Hex:AcOEt: 90:10). [c] Relación de los compuestos **50/51** determinado por C13-RMN; Configuración relativa y absoluta del diastereoisómero minoritario no determinada. [d] Determinado por HPLC.

Como puede observarse en la Tabla 2.13, los resultados fueron satisfactorios con el butiraldehídos y valeraldehído (entradas c y d). En el caso del propanal tanto el enantio- como el diastereocontrol resultaron ser inferiores. Si comparamos la Tabla 2.12 y Tabla 2.13 se puede deducir de forma general que el grupo de la sulfona influye en el estereocontrol de la reacción, ya que, salvo para el caso del propanal, con el grupo *terc*-butilo existe un mayor enantio- y esterocontrol.

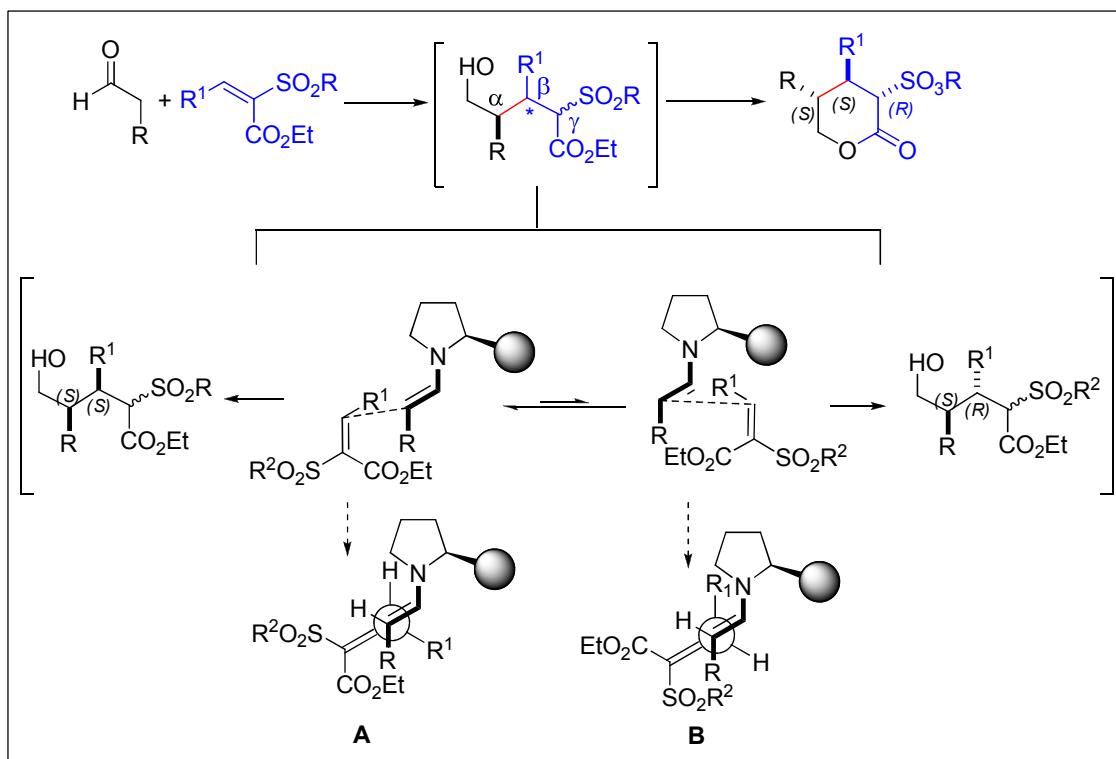
En las lactonas preparadas la configuración absoluta del producto mayoritario (S, S, R) fue establecida por análisis por difracción de rayos X del compuesto **48a**, si bien la configuración absoluta del isómero minoritario no fue determinada.



**Figura 2.21.** Representación ORTEP de **48a**

La configuración del carbono  $\alpha$  (Esquema 2.36) viene establecida por el control estérico ejercido por el catalizador que hace que el aceptor de Michael se aproxime por la cara *Si* de la enamina *E*-anti. La configuración del carbono  $\beta$  viene determinada por el modo de aproximación de la *E*- $\alpha$ -etoxicarbonil vinilsulfona, tal y como se muestra en el Esquema 2.36. De los posibles estados de transición de menor energía, el **A** parece estar favorecido frente al

**B.** La configuración del carbono  $\gamma$  se define en la etapa de ciclación que conduce a la configuración termodinámicamente más estable; es decir, con el sustituyente del carbono  $\gamma$  *trans* con respecto al del carbono  $\beta$ .



Esquema 2.36

Como conclusión, el presente sistema catalítico introduce un protocolo operacionalmente simple para acceder a una variedad de unidades estructurales a partir de vinil sulfonas fácilmente asequibles y aldehídos no modificados, como sustratos de partida. La clave del éxito radica en la utilización de un diarilprolinol sili como promotor de la reacción que conduce a las enantioselectividades más elevadas descritas hasta la fecha para este tipo de aceptores de Michael.



## **Capítulo 3**

---

---

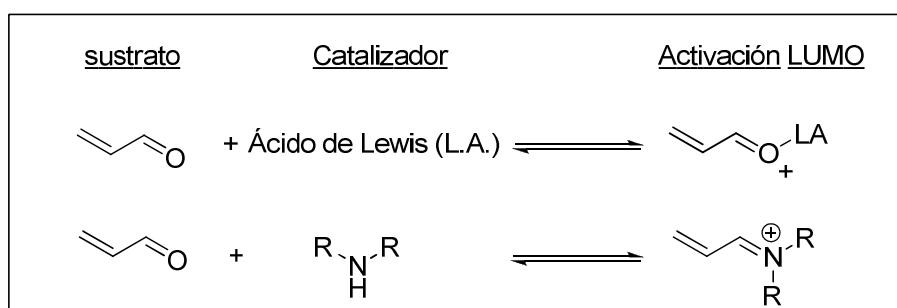
*Reacciones de Michael vía ión iminio*



### 3 Reacciones de Michael vía ión iminio

#### 3.1 Introducción

El concepto catalítico de activación vía ión iminio<sup>1</sup> introducido por MacMillan en el año 2000 proporciona una alternativa organocatalítica a la catálisis convencional por ácidos de Lewis. Esta estrategia utiliza aminas quirales que disminuyen la energía del orbital LUMO por formación de un ión iminio, lo que permite efectuar una serie de transformaciones químicas típicas de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados de forma análoga a como lo hacen los ácidos de Lewis (Esquema 3.1). MacMillan observó que se podían establecer equilibrios dinámicos para la formación de iones iminio entre aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados y aminas.



Esquema 3.1

El ciclo catalítico vía ión iminio se muestra en la Figura 3.1. Un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado **A** reacciona con la amina quiral **B** para formar el correspondiente ión iminio quiral **C** que en presencia de un nucleófilo reacciona transformándose en la enamina quiral **D** que puede reaccionar de dos formas diferentes. Por un lado la especie imínica **E** en equilibrio con **D** puede hidrolizarse en presencia de agua para dar el producto final **F**, con la recuperación de la amina quiral **B**, que puede entrar de nuevo en el ciclo catalítico (Figura 3.1, ciclo 1). Por otro lado, la especie **D** puede reaccionar con un electrófilo, generando el compuesto **G** y después hidrolizarse para dar el producto final **H**, con recuperación de la amina quiral **B**, cerrando así el ciclo catalítico (Figura 3.1, ciclo 2). En los procesos que siguen el ciclo catalítico **1** se

<sup>1</sup> Para revisiones generales sobre catálisis vía ión iminio, véase: a) Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416-5470. b) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **2006**, 39, 79.

genera un estereocentro; mientras que en aquellos en que el ciclo catalítico es de tipo 2 se generan simultáneamente dos estereocentros.

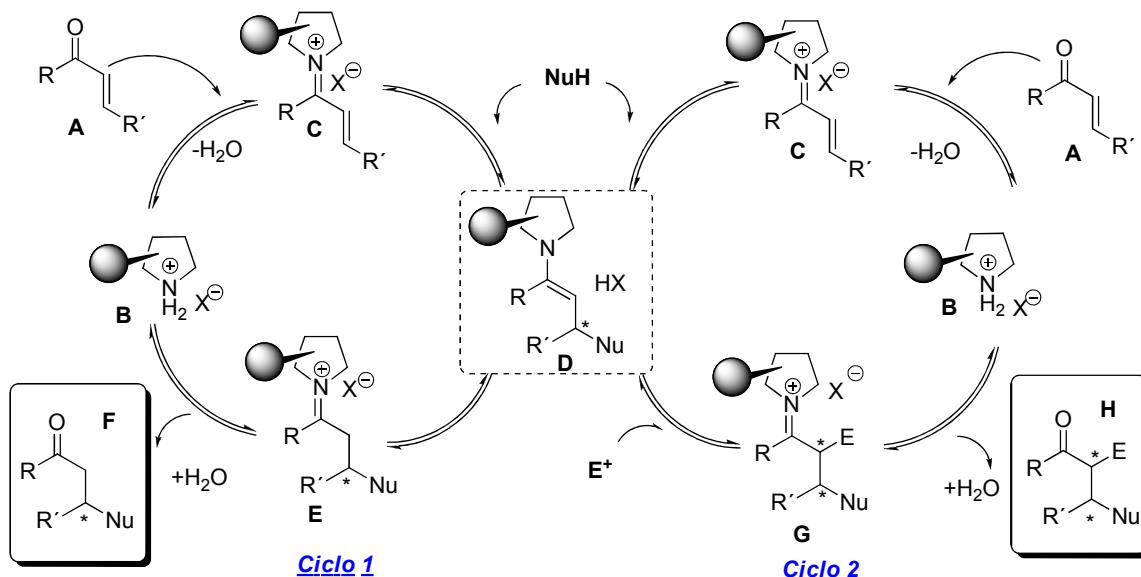


Figura 3.1. Ciclo catalítico vía ión iminio.

MacMillan fue el pionero en determinar los requisitos para la construcción de catalizadores ampliamente versátiles para procesos catalíticos vía ión iminio. Las aminas quirales son candidatos óptimos para ello debido a la facilidad de formación de iones iminio de forma reversible. Además, para la obtención de un alto grado de estereocontrol es imprescindible que el catalizador sea por un lado capaz de controlar la geometría del ión iminio; y por otro, capaz de realizar una discriminación enantiofacial de la caras *Re* y *Si* del sistema  $\pi$ , protegiendo una de ellas frente al ataque nucleofílico. MacMillan divulgó esta nueva estrategia catalítica utilizando imidazolidinonas, a las cuales denominó imidazolidinonas de primera generación<sup>2</sup> (1, Figura 3.2).

Mediante cálculos<sup>3</sup> de tipo DFT y MM3 el autor demostró que el isómero *E* del ión iminio está enérgicamente favorecido con respecto al isómero *Z*

<sup>2</sup> Kateri, A.; Abrendt, C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243-4244

<sup>3</sup> Para más detalles sobre cálculos computacionales relativos a la estabilidad del ión iminio cuando se utilizan las imidazolidinonas como catalizadores, véase: a) Gordillo, R.; Houk, K. N.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3543-3553; b) Gordillo, R.; Carter, J.; Houk, K. N. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1175-1185. c) Jen, W. S.; Wiener, J. M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9874-9875.

debido a que esta disposición evita las interacciones estéricas generadas entre los metilos geminales y la cadena olefínica del ión iminio (Figura 3.2). En términos de discriminación enantiofacial (Figura 3.2, **MM3-1**) el grupo bencílico es el responsable de la enantioselectividad ya que bloquea efectivamente la cara *Si* del ión iminio, dejando expuesta la cara *Re* para la formación de un enlace de forma enantioselectiva.

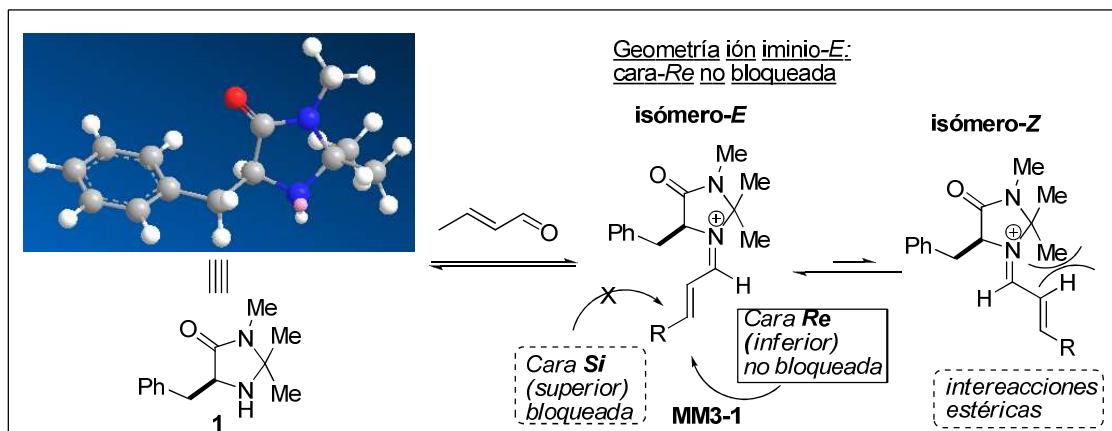
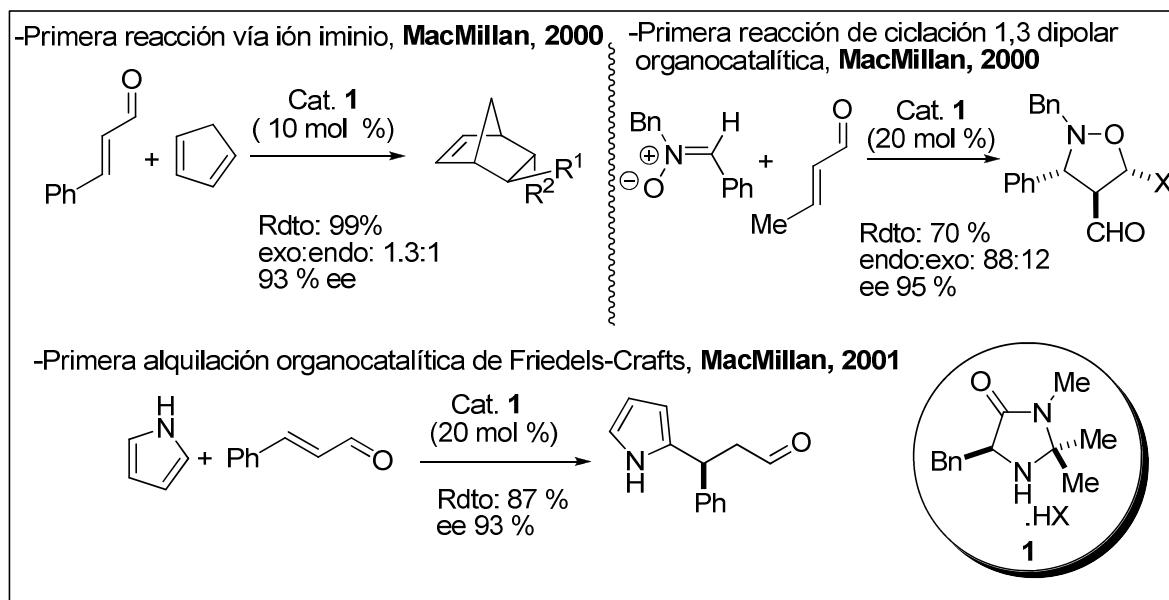


Figura 3.2. Imidazolidinonas de primera generación.

La eficacia de la imidazolidinona **1** se confirmó mediante varias aplicaciones en diferentes reacciones organocatalíticas como la reacción de Diels-Alder,<sup>2</sup> cicloadiciones de nitronatos<sup>4</sup> y alquilación de Friedels Crafts de pirroles<sup>5</sup> tal y como se muestra en el Esquema 3.2.

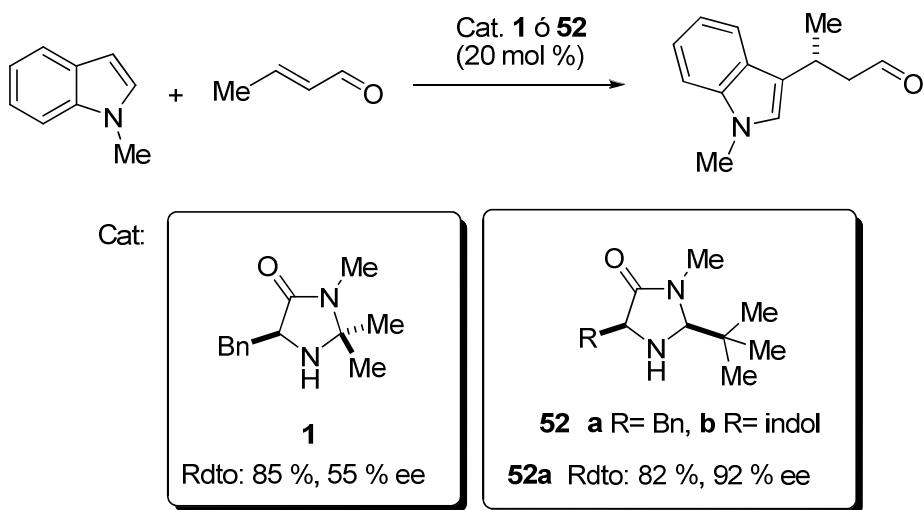
<sup>4</sup> Jen, W. S.; Wiener, J. M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9874-9875.

<sup>5</sup> Paras, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4370-4371.



Esquema 3.2

El autor, sin embargo, observó que con las imidazolidinonas de primera generación se producía una disminución de la enantioselectividad en la reacción de Friedel-Crafts con sistemas menos reactivos que los pirroles como por ejemplo los indoles y furanos (Esquema 3.3).

Esquema 3.3. Comparación de eficacia con las imidazolidinonas **1** y **52**.

Para superar estas limitaciones MacMillan desarrolló los catalizadores de tipo **52** a los que denominó, imidazolidinonas de segunda generación<sup>6</sup> (Esquema 3.3). Estos catalizadores poseen una pequeña modificación con respecto a los anteriores y se trata de la sustitución de los dos metilos

<sup>6</sup> Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1172-1173

geminales por un grupo *terc*-butilo. En el Esquema 3 se muestran los resultados comparativos de la reacción de Friedel-Crafts con la utilización de la imidazolidinona de primera generación, **1**, y la de segunda generación **52** propuesta para aumentar el enantiocontrol.

La mayor eficacia de este catalizador (**52**) se ha atribuido al hecho de que, al eliminar un metilo contiguo al átomo de nitrógeno, éste queda más expuesto (menor congestión estérica) con lo que puede formar más fácilmente iones iminio además de ejercer un mayor bloqueo de la cara *Si* (Figura 3.3).

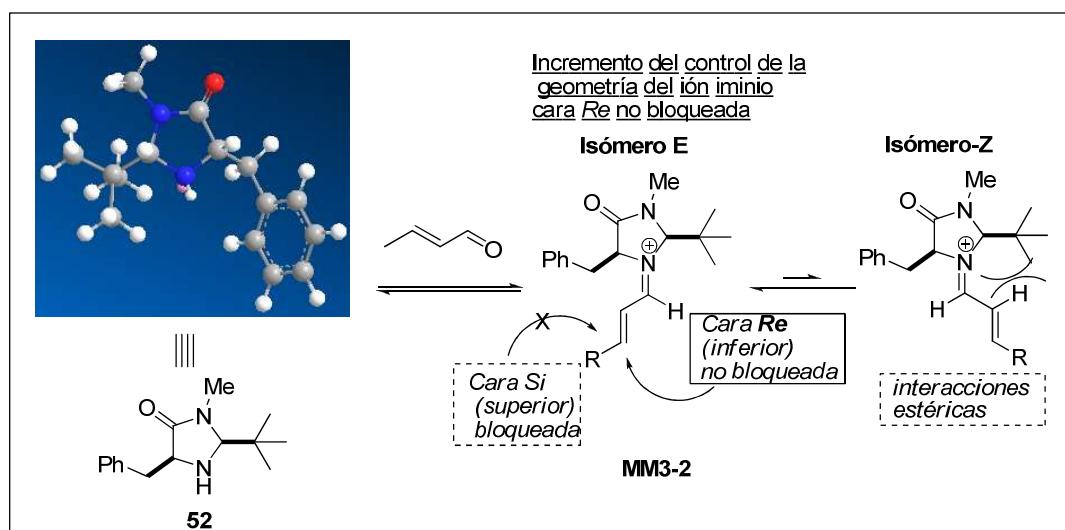


Figura 3.3. Imidazolidinonas de segunda generación.

La efectividad de estas imidazolidinonas de segunda generación fue confirmada mediante sucesivas aplicaciones en un gran rango de transformaciones químicas, incluyendo cicloadiciones,<sup>7</sup> adiciones conjugadas,<sup>8</sup>

<sup>7</sup> Para ejemplos de cicloadiciones, véase: a) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4243-4244. b) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2458-2460. c) Harmata, M.; Ghosh, S. K.; Hong, X. C.; Wacharasindh, S.; Kirchhoefer, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2058-2059.

<sup>8</sup> Para ejemplos de reacciones de adición conjugada organocatalíticas, véase: Adiciones conjugadas de aminas: a) Chen, Y. K.; Yoshida, M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9328-9329.  $\beta$ -hidroxilación de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados: b) Bertelsen, S.; Diner, P.; Johansen, R. L.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 1295, 1536-1537. Primera reacción organocatalítica Mykayama-Michael: c) Brown, S. P.; Goodwin, N. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 125, 1192-1194. Adiciones conjugadas asimétricas de nitroalcanos a cicloalquenonas: d) Hanessian, S.; Pham, V. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2975-2978. Adiciones conjugadas de nitroalcanos a enonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas: e) Halland, N.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8331-8338.

alquilaciones de Friedel-Crafts,<sup>9</sup> epoxidaciones,<sup>10</sup> ciclopropanación<sup>11</sup> y reacciones en cascada.<sup>12</sup>

La simplicidad de las imidazolidinonas de MacMillan y la generalidad de la idea hizo poner en marcha un proceso de investigaciones de catálisis vía ión iminio enantioselectiva. Otro tipo de organocatalizadores que ha resultado eficaz en este tipo de activación son los  $\alpha,\alpha$ -diarilprolinol silil éteres. Estos catalizadores introducidos por Jørgensen<sup>13</sup> y Hayashi<sup>14</sup> independientemente, muestran una elevada capacidad para promover reacciones altamente enantioselectivas.<sup>15</sup> Al igual que las imidazolidinonas el grado de estereocontrol viene determinado por la geometría del ión iminio a favor del isómero *E* y por una enantiodiferenciación de ambas caras de éste mediante el control estérico ejercido por el sustituyente voluminoso en posición  $\alpha$  al nitrógeno pirrolidínico.<sup>16</sup>

<sup>9</sup> Para alquilación de Friedels-Crafts: a) Para, N. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4370-4371. b) Austin, J. F.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1172-1173.

<sup>10</sup> Para ejemplos sobre epoxidaciones, véase: a) Lee, S.; MacMillan, D. W. C. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11413-11424.

<sup>11</sup> Kunz, R.K., MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3240-3241.

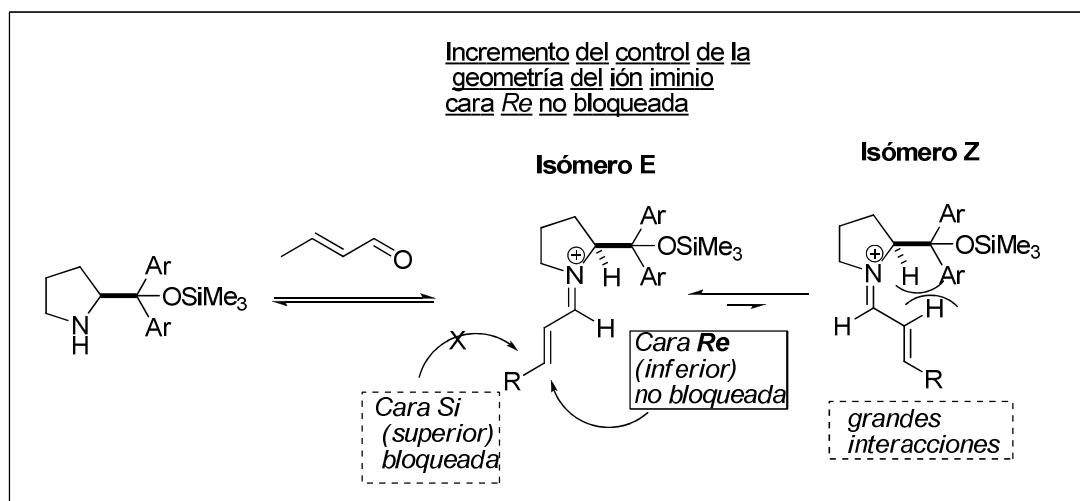
<sup>12</sup> Para ejemplos sobre catálisis enantioselectiva en cascada con imidazolidinonas como catalizadores, véase: a) Huang, Y.; Walji, A. M.; Larsen, C. H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15051-15053. b) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **2006**, 39, 76-87. c) Walji, A. M.; MacMillan, D. W. C. *Synlett* **2007**, 10, 1477-1489.

<sup>13</sup> Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fienlenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 794.

<sup>14</sup> Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4212.

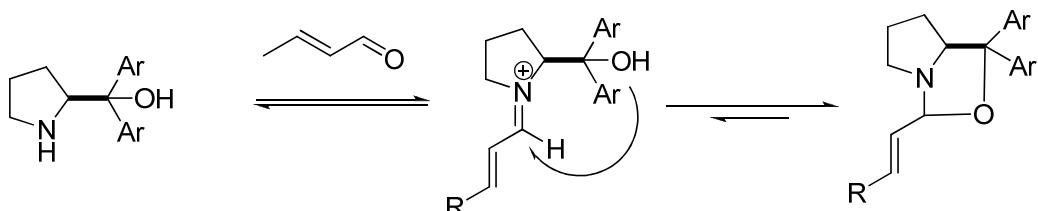
<sup>15</sup> a) Marigo, M.; Frnazén, J.; Poulsen, T. B.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6964-6965. b) Zhuang, W.; Marigo, M.; Jørgensen, K.A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3883-3889.

<sup>16</sup> Para más detalles sobre cálculos computaciones relativos a la estabilidad del ión iminio cuando se utilizan los diarilprolinol trimetilsilil éteres, véase: a) Groselj, U.; Seebach, D.; Badine, D. M.; Schweizer, W. B.; Beck, A. *Helv. Chim. Acta* **2009**, 92, 1225-1259. b) Seebach, D.; Groselj, U.; Badine, D. M.; Schweizer, W. B.; Beck, A. *Helv. Chim. Acta* **2008**, 91, 1999-2033. c). Seebach, D.; Beck, A.; Badine, D. M.; Limbach, M.; Eschenmoser, A.; Treasurywala, A. M.; Hobi, R. *Helv. Chim. Acta* **2007**, 90, 425-471 d).Dinés, P.; Nielsen, M.; Marigo, M. Jørgensen K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1983-1987. e) Ibrahim, I.; Hammar, P.; Vesely, J.; Rios, R.; Eriksson, L.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1875-1884.



Esquema 3.4

De forma análoga a lo que ocurre con estos catalizadores en la catálisis vía enamina comentado en el capítulo anterior, la protección del grupo hidroxilo como silil éter tiene como finalidad evitar la adición del hidroxilo al ión iminio intermedio lo que provocaría la formación de un hemiaminal estable que generaría el consumo del catalizador y su salida del ciclo catalítico (Esquema 3.5).

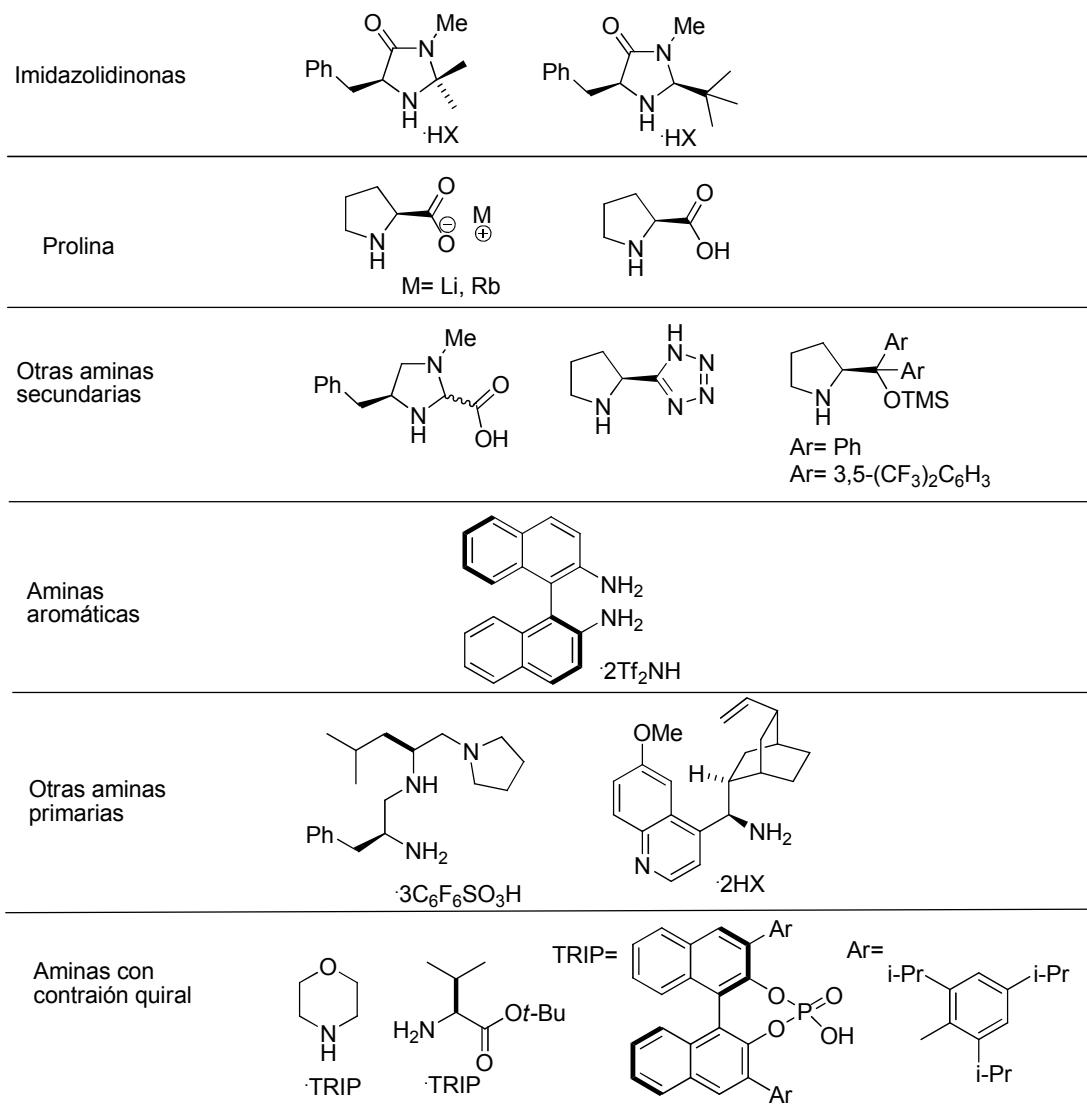


Esquema 3.5

Además de las imidazolidinonas y de los diarilprolinol silil éteres, existen numerosos catalizadores que se han utilizado en catálisis vía ión iminio. En la Figura 3.1 se muestran las aminas y sales más relevantes en este tipo de activación, como son aminas cíclicas, principalmente secundarias, la prolina y sus derivados, aminas aromáticas, y algunas aminas primarias. Por último, también es importante mencionar una familia de aminas cuyo contraión quiral es el responsable de inducir la enantioselectividad en el proceso, como es el caso de la sal de la morfolina con el ácido fosfórico quiral TRIP.<sup>17</sup>

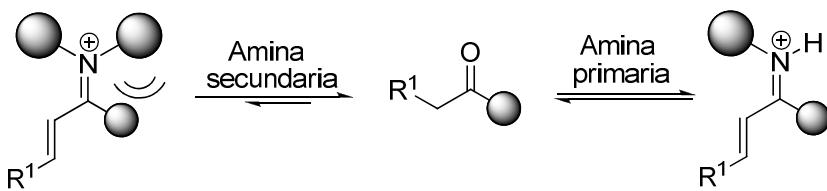
<sup>17</sup> a) Mayer, S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4193. b) Martin, N. J. A.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13368.

Figura 3.4. Catalizadores más representativos en catálisis vía ión iminio.



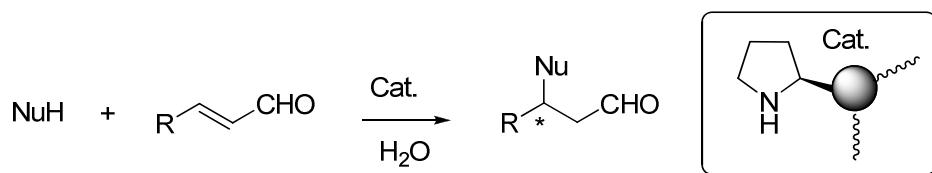
De manera análoga a lo que ocurre en la catálisis vía enamina, son numerosas las aminas secundarias que han proporcionado resultados excelentes con aldehídos como sustratos de partida. Sin embargo, generalmente, su uso como catalizadores en reacciones con aldehídos impididos y cetonas ha sido más escaso. También aquí, y por las mismas razones, el empleo de aminas primarias ha aportado una solución a este problema (Figura 3.5).<sup>18</sup>

<sup>18</sup> Para revisiones de organocatálisis promovidas por aminas primarias, véase: a) Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Synlett* **2008**, 12, 1759. b) Peng, F.; Shao, Z. *Journal of Molecular Catalysis A; Chemical* **285** (2008), 1-13. c) Xu, L-W.; Luo, J.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 1807-1821.



**Figura 3.5.** El equilibrio entre la cetona y el ión iminio con la amina primaria no se encuentra desfavorecido.

Otro problema inherente a la catálisis vía ión iminio es la utilización de disolventes acuosos. En el año 2007 se habían descrito algunos ejemplos exitosos en catálisis vía enamina en sistemas que contenían cantidades variables de agua. Sin embargo se conocían pocos ejemplos relativos a la catálisis vía ión iminio y todos ellos con unos problemas comunes como la ineficiencia en la formación de enlaces carbono-carbono, enantioselectividades bajas y falta de generalidad. Por ello se propusimos investigar un nuevo sistema catalítico que permitiera compatible con medios acuosos.



### 3.2 Adición de Michael de nucleófilos carbonados a aldehídos $\alpha,\beta$ -insaturados en medios acuosos

El empleo de disolventes medioambientalmente benignos y sistemas sin disolventes son áreas de gran interés cuya investigación se está desarrollando notablemente en los últimos años. Los disolventes orgánicos se utilizan en grandes cantidades en la síntesis, separación y purificación de productos químicos. La mayoría de ellos se consideran inflamables, tóxicos o cancerígenos. Una alternativa consiste en el uso de agua como disolvente, que es el disolvente benigno por naturaleza. La catálisis en agua suprime la toxicidad y peligrosidad de los disolventes orgánicos usados en múltiples procesos industriales, además de reducir el impacto ambiental.

En reacciones organocatalíticas,<sup>19</sup> sin embargo, el uso del agua como disolvente presenta sus dificultades porque el agua puede inhibir la actividad del catalizador o alterar la enantioselectividad interfiriendo en interacciones iónicas y en enlaces de hidrógeno críticos para la estabilización de estados de transición de la reacción. En catálisis vía enamina e ión iminio se presenta además un inconveniente adicional ya que se forman especies imínicas intermedias, cuya hidrólisis puede estar favorecida en presencia de agua.

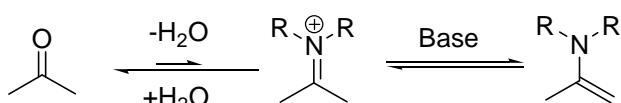


Figura 3.6. Formación de la enamina en agua.

#### 3.2.1 Precedentes de reacciones en medios acuosos promovidas por aminas secundarias

En el año 2007 y tras un análisis de la bibliografía existente hasta aquel momento relativa a reacciones organocatalíticas vía enamina e ión iminio en

<sup>19</sup> Para monografías sobre reacciones orgánicas en agua, ver: a) "Organic Reaction in Water: Principles, Strategies and Applications". U. Marcus Lindaron, **2007**, (Ed. Hardcover, Wiley-Blackwell). b) "Organic Reaction in Aqueous Media", Chao-Jun, Li, Tak-Hang, Chan, **2004**, Wiley, John & Sons. Para revisiones sobre reacciones orgánicas en agua, ver: c) Li, C-J.; Chen, L. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 68. d) Li, C-J. *Chem Rev.* **2005**, 105, 3095. d) Lindstrom, U. M. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2751. Para revisiones recientes sobre reacciones organocatalíticas en agua, véase: e) Raj, M.; Singh, V. *Chem. Commun.* **2009**, 6687-6703. f) Gruttaduria, M.; Giacalone, F.; Noto, R. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 33-57.

medios acuosos, constatamos que mientras para los procesos vía enamina se habían descrito algunos procedimientos exitosos, sobre catálisis vía iminio existían sólo ejemplos puntuales y todos ellos con unas limitaciones comunes.

En este contexto el concepto de reacciones organocatalíticas vía enamina o ión iminio en sistemas acuosos ha sido objeto de discusión.<sup>20</sup> El foco de debate se plantea a la hora de considerar dónde tiene realmente lugar la reacción: en la fase acuosa (*in water*), en la fase orgánica (*on water*) o en la interfase; y por tanto en la determinación de la terminología adecuada. La razón del debate está en el hecho de que la mayoría de los aminocatalizadores descritos para estas reacciones poseen una parte hidrofóbica, lo que teóricamente provoca una separación de los intermedios de reacción del sistema acuoso. En la presente Tesis Doctoral, sin olvidar estos matices y la controversia suscitada por esta semántica, de manera general, nos referiremos a estas reacciones como “reacciones en agua”.

### 3.2.1.1 Catálisis vía enamina

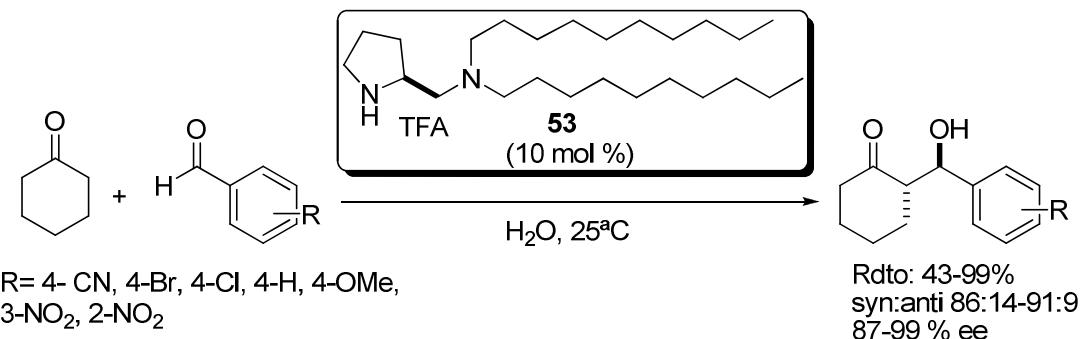
El primer trabajo de reacción catalítica enantioselectiva en agua vía enamina fue descrito en el año 2006 por Barbas III y Takabe<sup>21</sup> para la reacción aldólica. La reacción aldólica organocatalítica normalmente se realiza en disolventes orgánicos como pueden ser DMSO, DMF o cloroformo. Aunque la adición de pequeñas cantidades de agua normalmente acelera la reacción y mejora la enantioselectividad, la adición de grandes cantidades de agua o tampones acuosos como disolvente de reacción suele provocar que el rendimiento y, a veces la enantioselectividad, disminuyan.<sup>22</sup> La hipótesis que plantean los autores es que un pequeño catalizador orgánico portador de un grupo hidrofóbico apropiado debería agruparse con los reactivos hidrofóbicos y

<sup>20</sup> Para discusiones sobre el papel del agua, véase: a) Brogan, A.; Dickerson, T.; Janda, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8100-8102. b) Hayashi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 8103-8104. c) Blackmond, D.; Armstrong, A.; Coobe, V.; Wells, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3798-3800.

<sup>21</sup> Mase, N.; Nakai, Y.; Ohora, N.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas C. P. III, J. *Am. Soc. Chem.* **2006**, 128, 734-735.

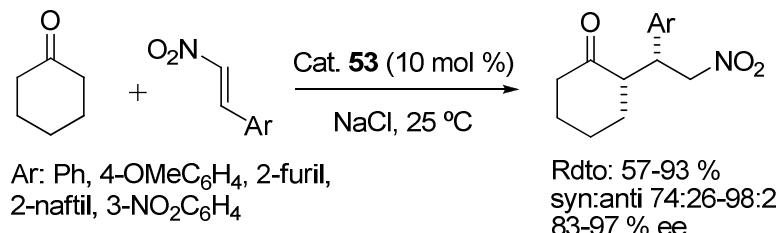
<sup>22</sup> Para más detalle sobre la influencia de agua en la reacción aldólica promovida por la *L*-Prolina, ver: a) Nyberg, A. L.; Usano, A.; Pihko, P. M. *Synlett* **2004**, 11, 1891. b) Pihko, P. M.; Laurikainen, K. M.; Usano, A.; Nyberg, A.; Kaavi, J. A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 317. c) Zotoba, N.; Franzke, A.; Armstrong, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15100-15101. d) Angelici, G.; Correa, R. J.; Garden, S.; Tomasini, C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 814-817.

aislar el estado de transición del agua. En base a esta idea se diseñó la amina quiral **53** (Esquema 3.6), en cuya presencia la reacción en agua entre la ciclohexanona y benzaldehídos para-sustituidos conduce a aductos finales con buenos rendimientos y altas diastereo- y enantioselectividades.



**Esquema 3.6.** Reacción aldólica en presencia de agua.

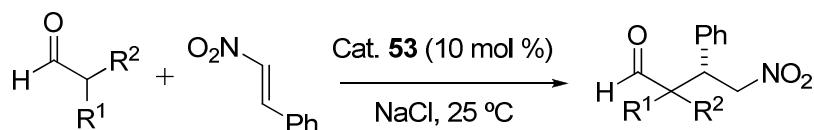
Pocos meses después de la publicación de este trabajo, el mismo grupo describió la utilización del mismo catalizador en la reacción de Michael tanto de cetonas cíclicas y alifáticas, como de aldehídos, a nitroalquenos<sup>23</sup> en disolución acuosa saturada de NaCl. En este medio la ciclohexanona reacciona con diferentes nitroestirenos con buenos rendimientos y enantio- y diastereoselectividades de buenas a moderadas (Esquema 3.7).



**Esquema 3.7**

Sin embargo, cuando se utilizan aldehídos como dadores los resultados no son tan satisfactorios. Los correspondientes aductos de Michael se obtienen con buenos rendimientos, pero con diastereo- y enantiocontrol inferiores (Tabla 3.1).

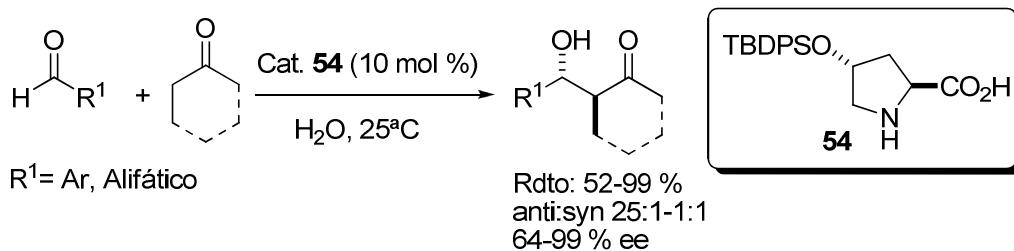
<sup>23</sup> Mase, N.; Watanabe, K.; Yoda, H.; Takabe, K.; Tanaka, F.; Barbas C. P. III. *J. Am. Soc. Chem.* **2006**, 128, 4966-4967.



**Tabla 3.1.** Adición de aldehídos a nitroestireno en disolución acuosa saturada de NaCl.

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	t(h)	Rdto(%)	syn:anti	ee(%)
H	Et	24	99	65:35	38
Me	Me	30	76	---	76
Me	Et	72	74	59:41	74
Me	Pr	96	97	61:39	64

Hayashi,<sup>24</sup> paralelamente al trabajo de Barbas III, describió el catalizador **54** derivado de la *trans*-4-hidroxi-*L*-Prolina y demostró que es capaz de promover la reacción aldólica de diferentes aldehídos aromáticos y alifáticos como aceptores y cetonas cíclicas y alifáticas como dadores, en ausencia de disolventes orgánicos y en medio acuoso, conduciendo a los aldoles correspondientes con buen enantiocontrol y diastereoseletividades del orden de 25:1 a 1:1 (Esquema 3.8).



**Esquema 3.8.** Reacción aldólica organocatalítica en agua.

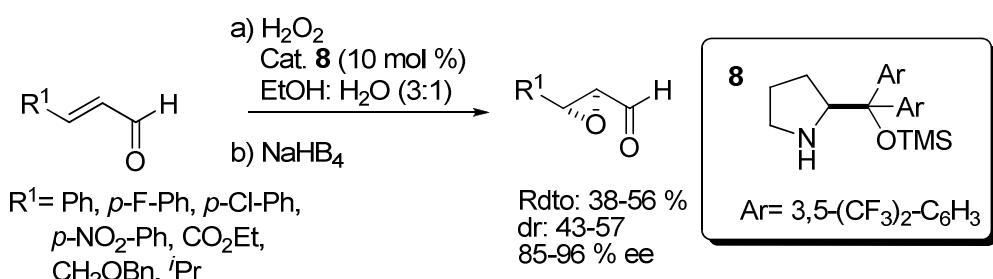
El autor explica sus resultados en base a la solubilidad del catalizador utilizado en el proceso de reacción. La 4-*tert*-butildifenilsilil prolina **54** es parcialmente soluble en agua y forma una fase orgánica junto con el aldehído o la cetona en la cual se da la reacción aldólica eficientemente.

### 3.2.1.2 Catálisis vía ión iminio

Con anterioridad a nuestro estudio, solamente existían ejemplos puntuales de sistemas organocatálicos vía ión iminio compatibles con medios

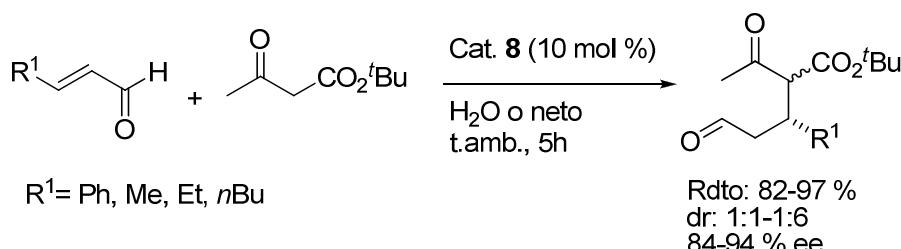
<sup>24</sup> Hayashi, Y.; Sumiya, T.; Takahashi, J.; Gotoh, H.; Urushima, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 958-961.

acuosos. Más concretamente, en el año 2005 Jørgensen<sup>25</sup> demostró que la epoxidación de enales promovida por el prolinol trimetilsilil éter **8** es compatible con mezclas de EtOH:agua en una relación 3/1 (Esquema 3.9). Los epóxidos correspondientes se obtienen con rendimientos y diastereoselectividades moderadas y excelentes enantioselectividades.



Esquema 3.9

Otra reacción de adición conjugada compatible con el agua ha sido descrita también por Jørgensen<sup>26</sup> y consiste en la adición de  $\beta$ -cetoésteres a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados promovida por el catalizador **8**, que conduce a los aductos correspondientes con excelentes rendimientos y enantioselectividades, pero diastereoselectividades moderadas.



Esquema 3.10

Sin embargo, experimentos puntuales de adición conjugada a enales de otro tipo de nucleófilos carbonados, tales como los malonatos<sup>27</sup> y malonitrilos<sup>28</sup> no ha conducido a resultados satisfactorios. Así, tal y como se recoge en el Esquema 3.11, en medios acuosos el malonato de dibencilo reacciona con el cinamaldehído en presencia del catalizador **8**, y tras 4 días a 0°C la conversión

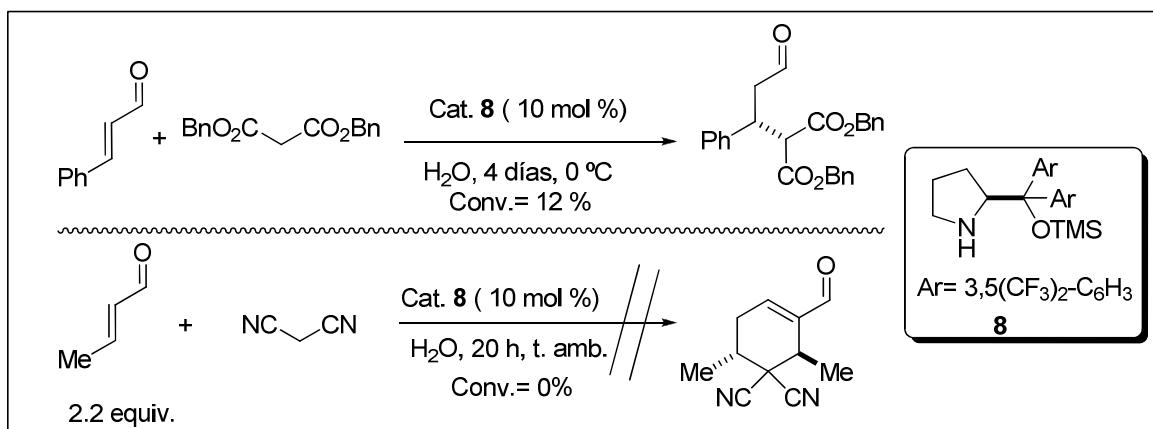
<sup>25</sup> a) Marigo, M.; Franzén, J.; Poulsen, T. B.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 6964-6965. b) Zhuang, W.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 3883-3889.

<sup>26</sup> Carbone, A.; Marigo, M.; North, C.; Landa, A.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2006**, 4928-4930.

<sup>27</sup> Brandau, S.; Landa, A.; Franzén, J.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4305-4309.

<sup>28</sup> Carbone, A.; Cabrera, S.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1101-1104.

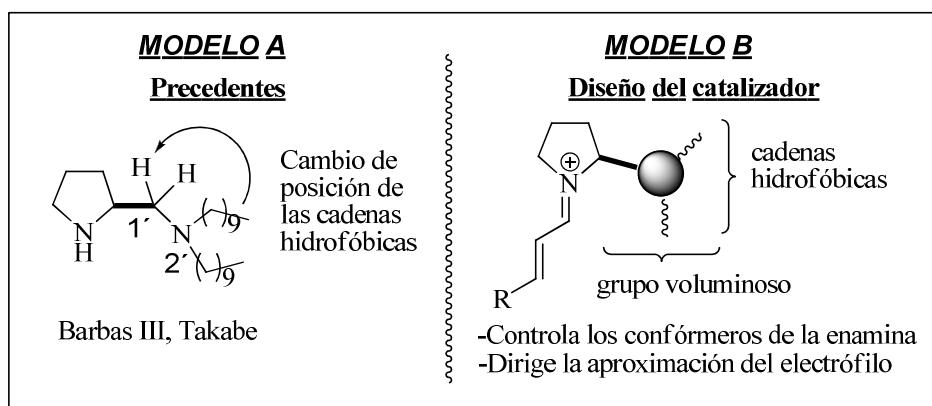
es tan sólo de 12 %. Cuando se trata el crotonaldehído con el malonitrilo en las mismas condiciones no se observa reacción (Esquema 3.11).



### Esquema 3.11

### 3.2.2 Propuesta

En vista de que existían pocos ejemplos de adiciones conjugadas vía ión iminio en agua, y los ejemplos existentes presentaban ciertos problemas tales como ineficiencia en la formación de enlaces carbono-carbono, enantioselectividades bajas y falta de generalidad, nos planteamos el diseño de una nueva familia de catalizadores que pudiesen crear un entorno hidrofóbico que favoreciera las reacciones vía ión iminio en medios acuosos. Tomando como referencia el diseño del catalizador para la reacción vía enamina en agua realizado por Barbas III y Takabe<sup>3</sup> (modelo **A**, Figura 3.7), se planteó el desplazamiento de las cadenas voluminosas alquílicas hidrofóbicas del modelo **A** de la posición 2` a la posición 1` del anillo pirrolidínico. Así surgió el nuevo modelo **B**. Con este planteamiento se asume, *a priori*, que el desplazamiento del grupo voluminoso producirá un control más efectivo de los confórmeros de la enamina, dirigiendo a su vez la aproximación del electrófilo y creando al mismo tiempo un entorno hidrofóbico.



**Figura 3.7.** Diseño de una familia nueva de catalizadores para reacciones vía ión iminio compatibles con sistemas acuosos.

Una vez diseñado el catalizador decidimos investigar su eficiencia en la reacción de adición de nucleófilos carbonados a enales en agua. Para tal fin se seleccionaron el nitrometano y los malonatos como nucleófilos debido a que hasta la fecha de nuestro estudio estas reacciones no habían sido eficaces en medios acuosos (ver Esquema 3.11, pag.127) y además presentaban una serie de limitaciones en disolventes orgánicos que se exponen a continuación.

Aunque existen numerosos ejemplos en la bibliografía de adiciones de Michael de nitroalcanos a enonas,<sup>29</sup> con anterioridad a nuestro estudio no se habían descrito muchas metodologías para la adición conjugada análoga a enales de forma enantioselectiva y organocatalítica. Diversos autores atribuyen esta ausencia de ejemplos representativos al hecho de que los enales pueden sufrir fácilmente la adición 1,2 en vez de la adición selectiva deseada 1,4. Los escasos ejemplos descritos para la adición de forma directa de nitroalcanos a enales mediante catálisis vía ión iminio se muestran en la Tabla 3.2.<sup>30</sup> Casi todos ellos implican el uso de nitroalcanos  $\alpha$ -sustituidos y todos los casos presentan limitaciones tanto de eficacia como de estereocontrol.

<sup>29</sup> Para ejemplos de adición de nitroalcanos a enonas, véase: a) Yamaguchi, M.; Shiraishi, T.; Igarashi, Y.; Hirama, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8233. b) Hanessian, S.; Pham, V. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2975. c) Halland, N.; Hazell, R. G.; Jorgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8331. d) Mitchell, C. E. T.; Brenner, S. E.; Ley, S. V. *Chem. Commun.* **2005**, 5346. e) Mitchell, C. E. T.; Brenner, S. E.; García-Fortanet, J.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2039. f) Hanessian, S.; Shao, Z.; Warrier, J. S.; *Org. Lett.* **2006**, 8, 4787.

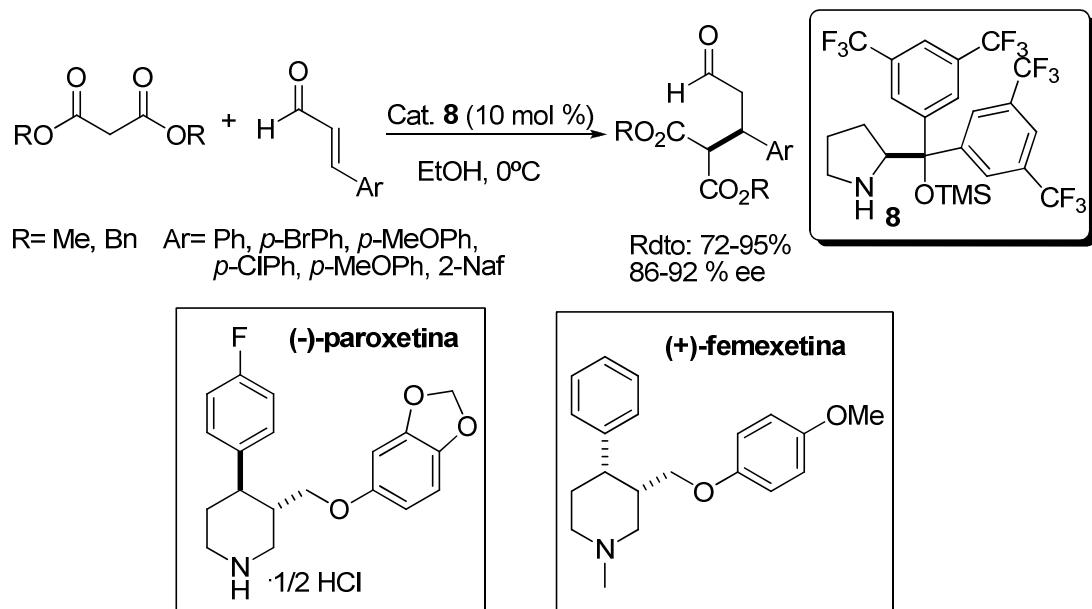
<sup>30</sup> a) Yamaguchi, M.; Igarashi, Y.; Reddy, R. S.; Shiraishi, T.; Hirama, M. *Tetrahedron* **1997**, 53, 11223-11236. b) Mitchell, C. E. T.; Brenner, S. E.; Ley, S. V. *Chem. Commun.* **2005**, 5346. c) Mitchell, C. E. T.; Brenner, S. E.; García-Fortanet, J.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2039. d) Hojabri, L.; Hartikka, A.; Moghaddam, F. M.; Arvidsson, P. I. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 740.

**Tabla 3.2.** Adición conjugada de nitroalcanos a enales descritos con anterioridad a nuestro trabajo.

Grupo	Catalizador	Aceptor (R)	Nucleófilo ( $R^1$ y $R^2$ )	Nº ejemplos	Rdto(%)	ee(%)	Esquema 3.11
							Yamaguchi 1997
Yamaguchi 1997		$R=(CH_2)_2CH_3$	$R^1=R^2=CH_3$	1	61	29	
Ley 2005 y 2006		$R=Me$ $R=Ph$	$R^1=R^2=CH_3$ $R^1=R^2=CH_3$	1 1	39 67	46 0	
Arvidsson 2007		$R=Ar, Alif.$ $R=Ph$	$R^1=H, Me, Et$ $R^2=H, Me$ $CH_3NO_2$	4 1	36-74 36	19-48 47	

Otro tipo de nucleófilos carbonados escogidos para el estudio de adición a enales en presencia de agua fueron los malonatos. El primer trabajo de adición de malonatos a enales vía ión iminio fue descrito en 2006 por Jørgensen.<sup>31</sup> En presencia del catalizador **8** los malonatos de dimetilo y dibencílico reaccionan con enales  $\beta$ -aromáticos en EtOH generando los aductos de Michael con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (Esquema 3.12). Sin embargo, otros malonatos como el de etilo e isopropilo no reaccionan en estas condiciones. El uso de etanol como disolvente parece imprescindible para la eficiencia de la reacción (4 días a 0°C), puesto que en agua y en otros alcoholes las conversiones son significativamente menores; mientras que en diclorometano y dietil éter la reacción no transcurre. El autor demostró la eficiencia de la metodología en la síntesis total de dos antidepresivos como son la (-)-paroxetina y de la (+)-femexotina (Esquema 3.12).

<sup>31</sup> Brandau, S.; Landa, A.; Franzén, J.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4305-4309.



Esquema 3.12. Adición conjugada asimétrica de malonatos a enales.

### 3.2.3 Preparación de catalizadores

De acuerdo con el diseño del catalizador inicialmente propuesto, procedimos a la preparación de catalizadores portadores de cadenas hidrofóbicas de diferente longitud con el fin de estudiar su influencia en adiciones de nucleófilos carbonados a enales en medios acuosos. Más concretamente se prepararon los catalizadores mostrados en la Figura 3.8. Para ello se siguieron métodos diferentes, partiendo bien de la *L*-Prolina o de la *trans*-4-hidroxi-*L*-Prolina.

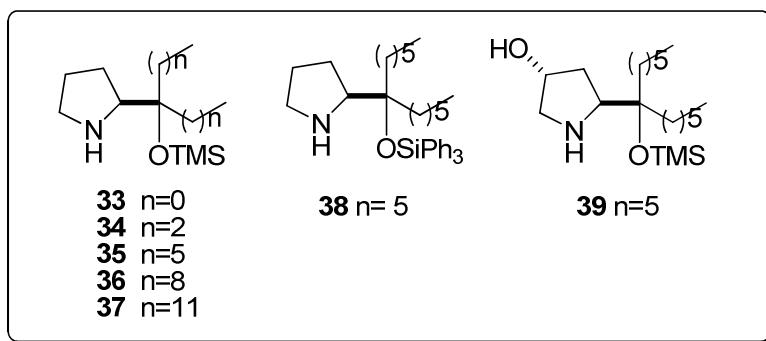
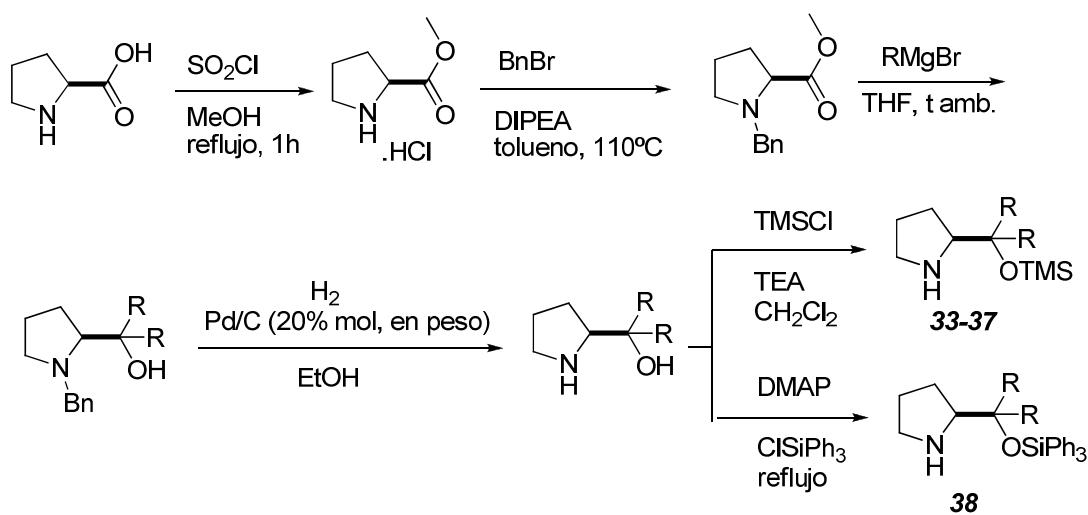


Figura 3.8

#### Método A: Derivados de la *L*-Prolina (33-38):

La secuencia sintética seguida en estos casos se recoge en el Esquema 3.13. Primeramente se forma el clorohidrato del éster metílico de la *L*-Prolina, y seguidamente se bencila el grupo amino. Posteriormente se adiciona el

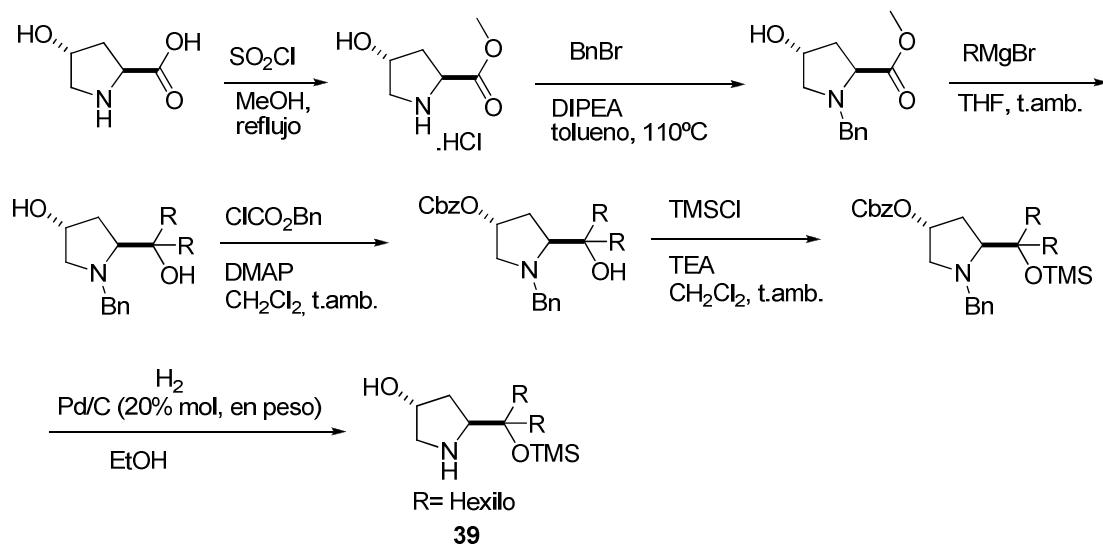
correspondiente bromuro de alquilmagnesio, y tras la hidrogenación y silylación se obtienen los catalizadores **33-38**.



Esquema 3.13. Preparación de los derivados de la *L*-prolina **33-38**.

### Método B: Derivados de la *trans*-4-hidroxi-*L*-Prolina (39)

La metodología seguida para la preparación de los derivados de la *trans*-4-hidroxi-*L*-Prolina es análoga a la del método A pero utilizando como material de partida la *trans*-4-hidroxi-*L*-Prolina, y con una etapa adicional de protección del grupo hidroxilo de la posición 4 del anillo pirrolidínico tal y como se muestra en el Esquema 3.14.



Esquema 3.14. Preparación del derivado de la *trans*-4-hidroxi-*L*-Prolina **39**.

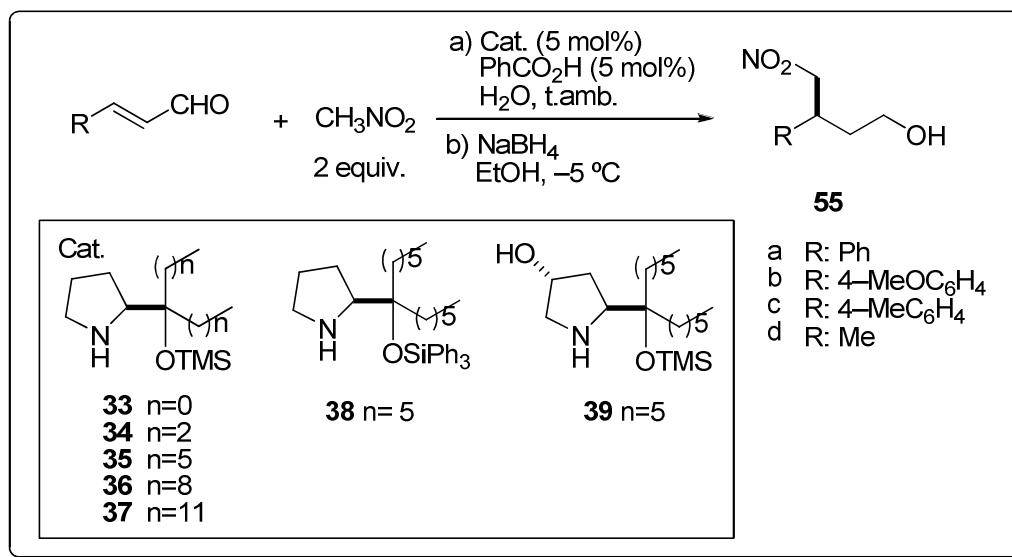
Siguiendo estos procedimientos, se pueden preparar estos catalizadores de forma rutinaria a una escala de 50 mmol con rendimientos globales que oscilan entre el 40-60%.

### 3.2.4 Adición de Michael de nitrometano y malonatos a aldehídos $\alpha,\beta$ -insaturados en agua

#### 3.2.4.1 Resultados y discusión

Una vez preparados los catalizadores anteriormente mencionados y siguiendo el planteamiento inicial se procedió a su evaluación en adiciones conjugadas de nitrometano y malonatos a enales en agua.

La primera reacción explorada fue la adición de nitrometano a diferentes enales. Para evaluar los efectos de los catalizadores diseñados, se seleccionó la adición de nitrometano al cinamaldehído en presencia de un 5 mol % de la correspondiente pirrolidina (**33-39**) y utilizando agua como único disolvente a temperatura ambiente. El producto de reacción se aisló en forma de nitroalcohol tras la posterior reducción del aducto de Michael por tratamiento *in situ* con borohidruro sódico en etanol (Esquema 3.15). Los resultados se recogen en la Tabla 3.3.



**Esquema 3.15.** Adición conjugada de nitrometano a enales.

**Tabla 3.3.** Estudio de la estructura del catalizador en la reacción entre el nitrometano y el cinamaldehído.<sup>[a]</sup>

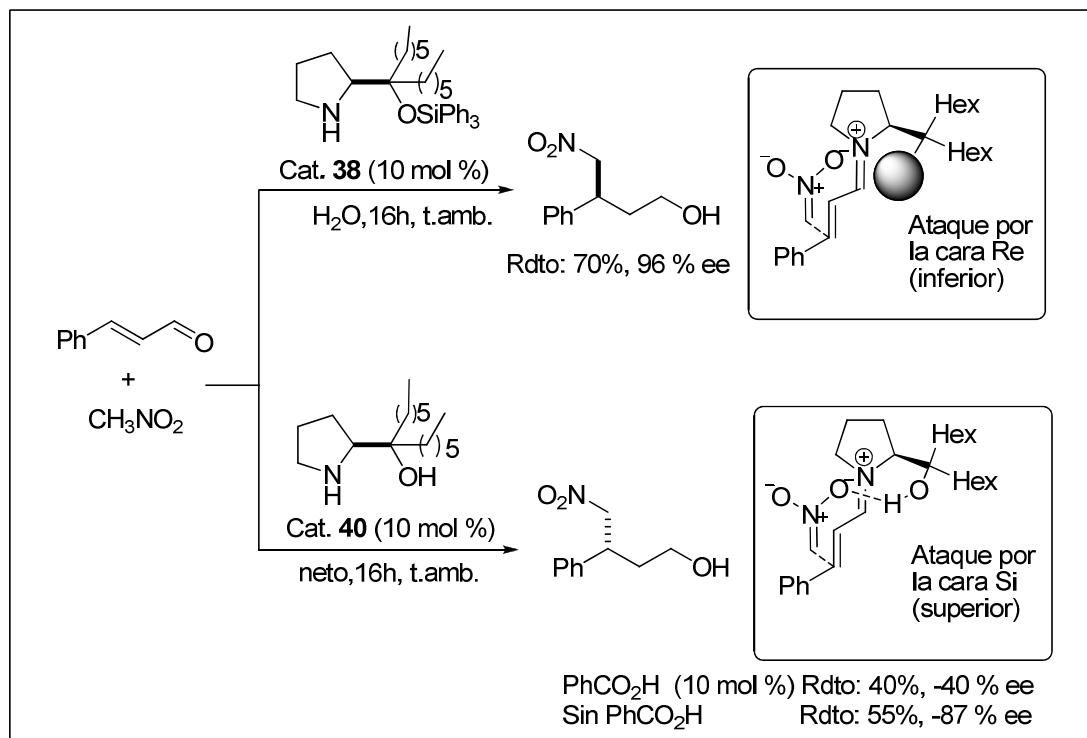
Entrada	Cat.	Tiempo(h)	Conv(%) <sup>[b]</sup>	Rdto(%) <sup>[c]</sup>	ee(%) <sup>[d]</sup>
1		<b>33 (n=0)</b>	3	>99	41
2		<b>34 (n=2)</b>	6	>99	43
3		<b>35 (n=5)</b>	16	>99	65
4		<b>36 (n=8)</b>	16	60	n.d <sup>[g]</sup>
5			32	>99	65
6		<b>37 (n=11)</b>	16	50	n.d <sup>[g]</sup>
7			32	80	30
8		<b>38</b>	16	>99	70
9 <sup>[e]</sup>			32	>99	66
10		<b>39</b>	16	>99	59
11		<b>40</b>	16	--	40
12 <sup>[f]</sup>			16	--	55
					-87

[a] Reacciones efectuadas a escala de 1 mmol a temperatura ambiente usando 5 mol% del catalizador **33-40**, ácido benzoico (5 mol %), nitrometano (2 equiv.), y agua (1 mL). [b] Medido en el crudo de reacción por espectroscopia de <sup>1</sup>H-RMN. [c] Rendimiento obtenido después de cromatografía tras reducción al correspondiente alcohol. [d] Determinado por HPLC (Daicel-Chiraldak IB; eluyente: hexano/isopropanol 90:10). [e] En ausencia de ácido benzoico. [f] Reacción realizada en neto utilizando un 10 mol % de catalizador en ausencia de ácido benzoico. [g] n.d= No determinado.

Todos los catalizadores utilizados dieron lugar al aducto esperado, pero los resultados fueron variables en función de la longitud de la cadena alifática de la pirrolidina utilizada (entradas del 1 a 7). Los dimetil y dipropil derivados **33** y **34** catalizaron la reacción pero condujeron a bajos rendimientos y enantioselectividades moderadas. El dihexil derivado **35** exhibió una reactividad satisfactoria promoviendo la reacción para dar lugar al producto con un excelente enantiocontrol del 91 %. Un aumento de la longitud de las cadenas laterales (nonil y dodecil derivados **36** y **37**, respectivamente), ralentizaba el tiempo de reacción y la selectividad (entradas 4-6 vs 3). Una vez determinada la longitud óptima de la cadena (hexilo) se procedió al estudio de los diferentes

grupos protectores (grupo trialquilsililo). El catalizador **38** portador del grupo trifenilsilil éter, proporcionó los mejores resultados, conduciendo a buenos rendimientos y buenas selectividades (entrada 8). En este caso la realización del mismo experimento en ausencia de ácido benzoico conduce a iguales resultados pero con un ligero descenso en el rendimiento. Por otro lado, el derivado de la *trans*-4-hidroxipirrolidina **39** (Tabla 3.4, entrada 10) proporcionó peores resultados.

Un aspecto interesante de esta reacción es la posibilidad de obtener el otro enantiómero utilizando el catalizador **40** portador del grupo hidroxilo libre<sup>32</sup> como se recoge en el Esquema 3.16. Se realizaron dos experimentos con este catalizador; uno en presencia de ácido benzoico, y el segundo en las mismas condiciones pero en ausencia de ácido. En ambos casos los rendimientos fueron moderados y la enantioselectividad encontrada fue la contraria a la obtenida con el catalizador **38** portador del grupo hidroxilo protegido.



Esquema 3.16

Una explicación razonable a este hecho está en considerar que el OH libre se puede coordinar con el oxígeno del grupo nitro induciendo el ataque del

<sup>32</sup> Para una revisión sobre los  $\alpha,\alpha$ -diariplrolinoles, véase: Lattanzi, A. *Chem. Commun.* **2009**, 1452-1463.

nucleófilo por la cara *Si* (superior) del ión iminio (control por enlace de hidrógeno); mientras que si el OH se encuentra protegido bloquea la cara superior y el ataque se da por la cara inferior *Re* generando el enantiómero contrario (control estérico) (Figura 3.9). Una prueba adicional sobre estas suposiciones es que cuando la reacción se realiza en presencia de ácido benzoico, el rendimiento y el exceso enantiomérico disminuyen, lo que puede atribuirse a la posible coordinación del ácido benzoico al nitrometano que competiría con la coordinación con el hidroxilo libre (Tabla 3.3, entrada 11 vs. 12, Esquema 3.16).

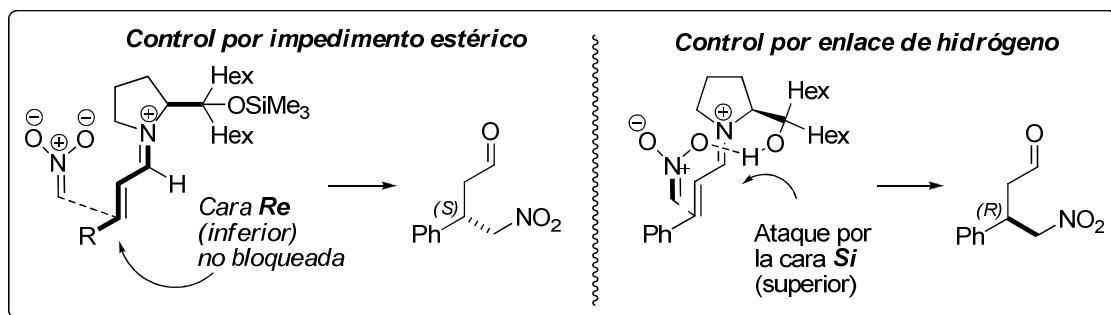
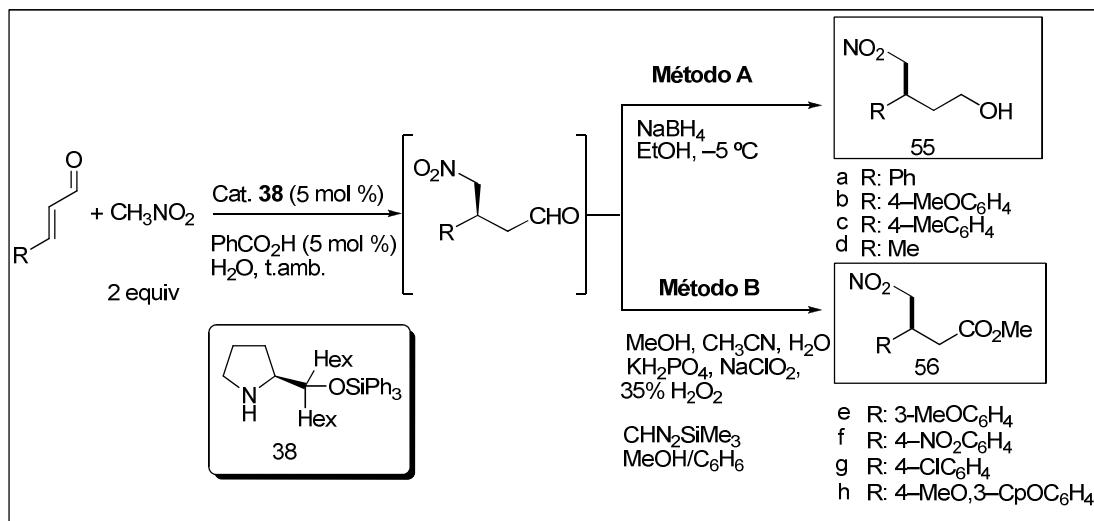


Figura 3.9

Una vez seleccionado el catalizador y optimizada la metodología se procedió a un estudio más exhaustivo de la reacción y para ello se realizó una selección representativa de diferentes enales y se estudiaron las reacciones correspondientes bajo las condiciones óptimas encontradas. Los aductos finales se aislaron tanto en forma de nitroalcoholes (método **A**, Esquema 3.17), como en forma de ésteres carboxílicos<sup>33</sup> (método **B**) tal y como se muestra en el Esquema 3.17. La transformación de los aductos en ésteres carboxílicos se realizó en colaboración con el Dr. Landa quien puso a punto el procedimiento para los aductos **56f** y **56h**. Los resultados obtenidos tanto con los nitroalcoholes como con los ésteres carboxílicos se muestran en la Tabla 3.4.



Se obtuvieron buenos rendimientos después de dos o tres etapas (dependiendo si se aislaban los aductos en forma de alcoholes o de ésteres) y una alta enantioselectividad tanto con cinamaldehídos pobres en electrones como ricos en electrones. Con el crotonaldehído (entrada 7) se observó una disminución de la enantioselectividad, pero realizando la reacción a 0°C mejoraban los resultados lográndose un exceso enantiomérico del 90% (entrada 7 vs. 8). Otro factor importante es que la carga del catalizador se puede disminuir hasta un 2% sin pérdida aparente de enantioselectividad ni de rendimiento (entrada 3).

**Tabla 3.4.** Reacción del nitrometano con aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados catalizada por **38**.

Entrada	R	Producto	Rdto., % <sup>[b]</sup>	ee % <sup>[c]</sup>
1	Ph	<b>55a</b>	70	96
2 <sup>[d]</sup>			65	96
3 <sup>[e]</sup>			61	95
4	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>55b</b>	71	96
5 <sup>[d]</sup>			68	94
6 <sup>[f]</sup>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>55c</b>	66	97
7 <sup>[g]</sup>	Me	<b>55d</b>	60	87
8			42	91 <sup>[g,h]</sup>
9	3-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>56e</b>	57	95
10 <sup>[f]</sup>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>56f</b>	60	98
11	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>56g</b>	69	95
12	4-MeO,3-CpOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>56h</b>	62	98

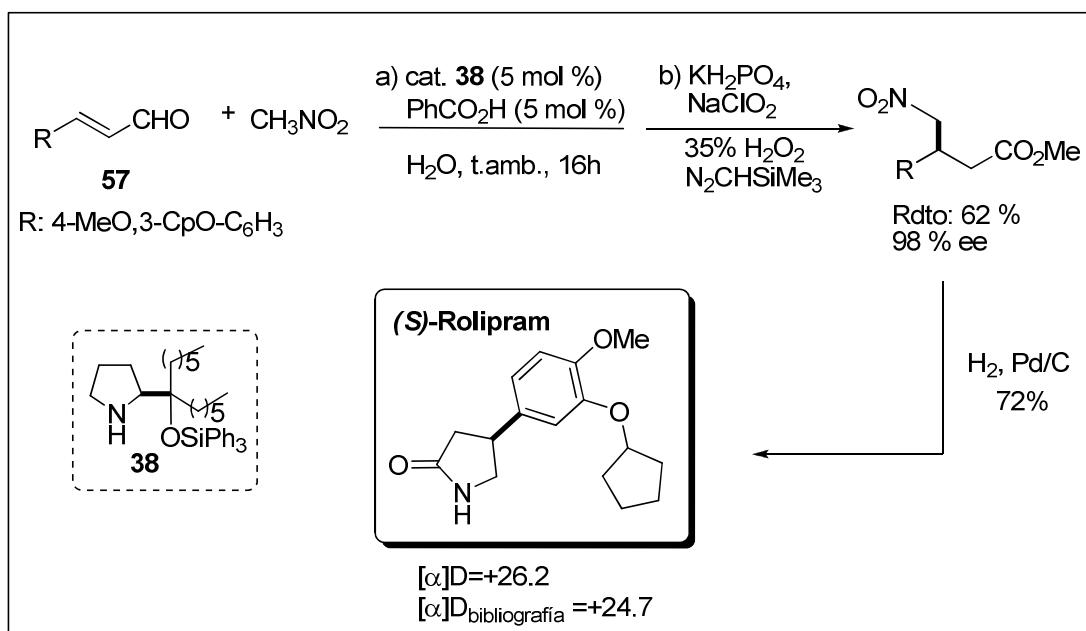
[a] Reacción realizada en 16h con 2 equiv. de nitrometano, 5 mol % de **38**, 5 mol % de ácido benzoico, y 1 mL H<sub>2</sub>O a menos que se indique lo contrario.

[b] Rendimiento del correspondiente alcohol o éster tras cromatografía en columna. [c] Determinado por HPLC. [d] Usando 1mL de EtOH:H<sub>2</sub>O (1:1) como disolvente. [e] Reacción llevada a cabo a escala de 5 mmol, usando 2 mol% de catalizador. [f] Conversión total después de 6 h. [g] Se utilizaron 5 mmol de nitrometano. [h] Reacción a 0 °C.

La preparación del isómero (S) del Rolipram,<sup>34</sup> un inhibidor de tipo IV fosfodiesterasa,<sup>35</sup> realizada por el Dr. Landa refleja el potencial sintético de nuestra metodología. La primera etapa de la síntesis consiste en la adición de nitrometano al enal **57** (Esquema 3.18), en las condiciones anteriores, para dar un aducto que tras ser oxidado y esterificado conduce al ester metílico representado en el esquema, percusor inmediato del Roliplam.

<sup>34</sup> Para datos sobre el valor de rotación específica del (S)-Rolipram, véase: Barluenga, J.; Fernández-Rodríguez M. A.; Aguilar, E.; Fernandez-Marí, F.; Salinas, A.; Olano, B. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 3533-3544.

<sup>35</sup> Para más información sobre este tema, véase: García, A. L. L. Carpés, M. J. S.; de Oca, A. C; dos Santos, M. A. G.; Santana, C. C. Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1050-1053.



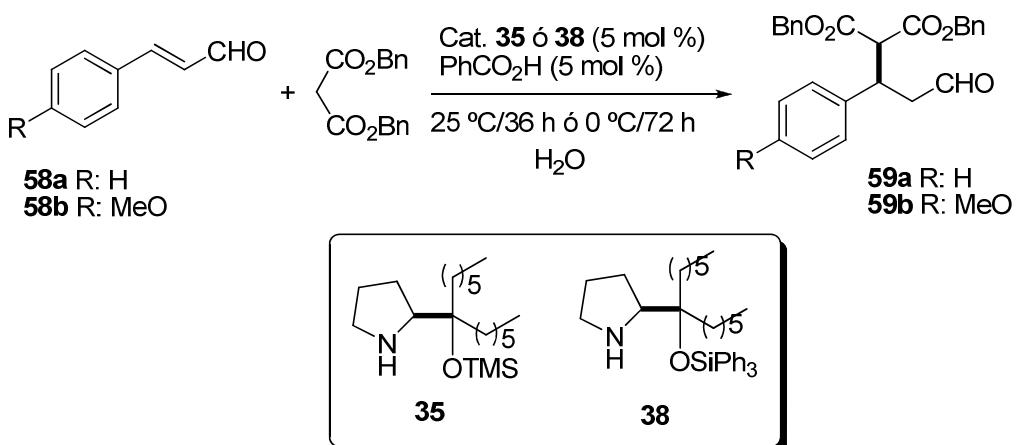
Esquema 3.18. Preparación del (S)-Rolipram.

El Rolipram así obtenido mostró un valor de rotación específica concordante con los datos bibliográficos descritos para el S-Rolipram. La configuración del aducto de Michael resultante (S) es coherente con la propuesta planteada en el diseño del catalizador (Figura 3.9, pag 135); es decir, el ataque del nitrometano se debe producir por la cara Re de la especie imínica activada.

Para realizar un estudio más completo sobre el alcance de la metodología y de acuerdo con el planteamiento inicial se investigó la adición del malonato de dibencílo a enales.

Jørgensen había previamente demostrado que este malonato y el de dimetilo reaccionaban eficientemente con enales en etanol en presencia del difenilprolinol trimetilsilil éter **8**. Sin embargo, la misma reacción llevada a cabo en agua no daba lugar al aducto esperado.

Para realizar este estudio se escogieron el cinamaldehído y el *p*-metoxi-cinamaldehído como aceptores y para promover la reacción se utilizaron los catalizadores **35** y **38** previamente diseñados. Se emplearon las mismas condiciones de reacción que las utilizadas en la adición de nitrometano a enales y los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 3.5.



Esquema 3.19. Adición de malonatos a enales en agua.

Tabla 3.5. Adición de malonatos de dibencílo a enales promovida por los catalizadores 35 y 38.<sup>[a]</sup>

Entrada	Aldehído	R	Comp.	Cat.	T(°C)	Rdto. (%) <sup>[b]</sup>	ee (%) <sup>[c]</sup>
1	<b>58a</b>	H	<b>59a</b>	<b>35</b>	25	83	82
2		H	<b>59a</b>	<b>35</b>	0	74	88
3		H	<b>59a</b>	<b>38</b>	25	77	96
4	<b>58b</b>	MeO	<b>59b</b>	<b>35</b>	0	69	92
5		MeO	<b>59b</b>	<b>38</b>	25	74	99

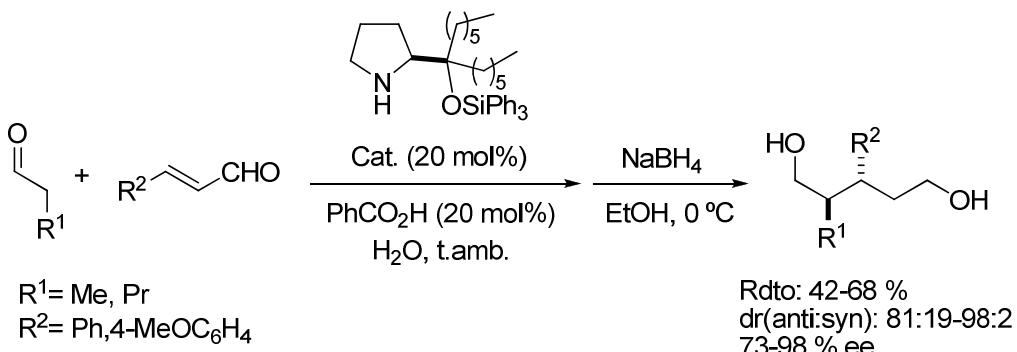
[a] Condiciones de reacción: enal (1 mmol), **35** or **38** (5 mol%), ácido benzoico (5 mol%), malonato de dibencílo (0.8 mmol), agua (1 mL). [b] Rendimiento de los aductos **59** después de cromatografía. [c] Determinado por HPLC después de su conversión en el correspondiente éster metílico

Como puede observarse en la Tabla 3.5, en todos los casos se obtuvieron los aductos correspondientes con buenos rendimientos y excesos enantioméricos comprendidos entre el 82 % y el 99 %. La determinación de la configuración absoluta asignada a los productos de adición (*R*) se corroboró por comparación con los datos descritos en la Bibliografía.<sup>36</sup> El catalizador **38**, que incorpora el grupo trifenilsililo, conduce de nuevo a resultados mejores que el catalizador **35**.

Por otra parte, la generalidad de este catalizador para llevar a cabo reacciones en agua vía ión iminio se puso de manifiesto en la adición de

<sup>36</sup> Brandau, S.; Landa, A.; Franzén, M.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 4305-4309.

aldehídos a enales.<sup>37</sup> En todos los casos se obtuvo mayoritariamente el aducto *anti*, con buen enantiocontrol y rendimientos moderados tal y como se muestra en el Esquema 3.20. Esta reacción, además, tiene un interés adicional, ya que podría implicar un proceso de doble activación enamina/imino.<sup>38</sup>



### Esquema 3.20

Finalmente, es importante comentar que la apariencia física de la mezcla de reacción en todos los casos ensayados fue en general el de una emulsión de fácil agitación. Como consecuencia, se plantea la pregunta, aún sin respuesta, sobre dónde se produce la reacción en realidad (en la fase acuosa, en la fase orgánica, o en la interfase). En este sentido, lo que parece evidente es la compatibilidad de la metodología de activación ión iminio descrita con medios acuosos.

<sup>37</sup> A. Puente Tesis Doctoral en curso. Para un trabajo relacionado, posterior al nuestro, ver: Hong, B.-C.; Nimie, R. Y.; Sadani, A. A.; Liao, J.-H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2345-2348.

<sup>38</sup> Para una discusión teórica sobre este aspecto, ver: Patil, M. P.; Sunoj, R. B. *Chem. Asian. J.* **2009**, *4*, 714-724.

### 3.3 **$\beta$ -Alquilación formal de enales vía adición de Michael**

En el apartado anterior se ha descrito el desarrollo de un nuevo sistema catalítico para la adición de nucleófilos carbonados a enales en medios acuosos siguiendo una estrategia de activación vía ión iminio. Esta estrategia de activación podría resultar también interesante para el desarrollo de una nueva metodología formalmente equivalente a la  $\beta$ -alquilación de enales.

Una de las estrategias habitualmente utilizadas para la introducción de unidades alquilo en el carbono  $\beta$  de aldehídos o similares implica una adición conjugada asimétrica de un compuesto organometálico a un aceptor de Michael. Entre los organometálicos más utilizados para tal fin se encuentran los organolíticos,<sup>39</sup> organomagnésicos,<sup>40</sup> y los organozíncquicos<sup>41</sup> en combinación con un catalizador metálico de cobre y ligandos quirales adecuados (Esquema 3.21). Para la introducción de grupos arilo o vinilo, la alternativa más atractiva ha consistido en la adición conjugada asimétrica que utiliza catalizadores de rodio en combinación con organoboranos,<sup>42</sup> organosilanos<sup>43</sup> u organoestannanos<sup>44</sup> (Esquema 3.21).

<sup>39</sup> a) Villacorta, G. M.; Rao, C. P; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3175. b) Ahn, K.-H.; Klassen, R. B.; Lippard, S. J. *Organometallics* **1990**, *9*, 3178.

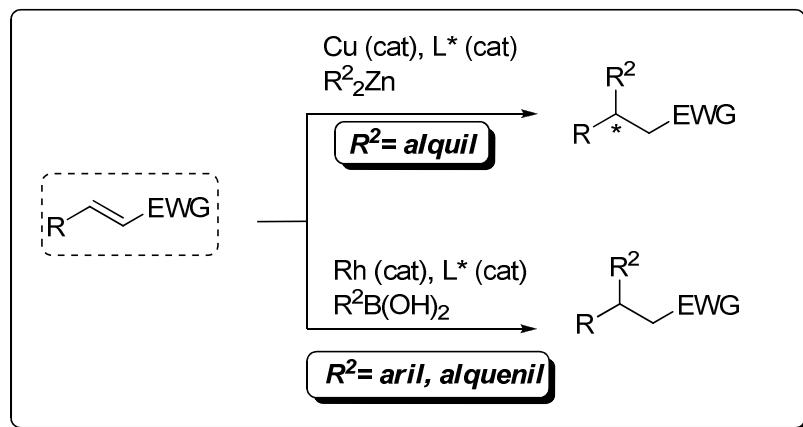
<sup>40</sup> a) Zhou, Q.-L.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4467. b) Kanai, M.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4275. c) Stangeland, E. L.; Sammakia, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16503.

<sup>41</sup> a) Shintani, R.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3699. b) Degrado, S. J.; Mizutani, H.; Hoveida, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 755. c) Escher, I. H.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2879.

<sup>42</sup> Para ejemplos que utilizan ácidos aril borónicos en catálisis asimétrica, ver: a) Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T.; Sakai, M.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579. b) Wu, T. R.; Chong, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4908. c) Paquin, J.-F.; Defoeber, C.; Stephenson, C. R. J.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10850. Para más detalles sobre adición de organoboranos a aldehídos e iminas, véase: d) Fürstner, A.; Krause, H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343. e) Ueda, M.; Saito, A.; Miyaura, N. *Synlett* **2000**, 1637. f) Ueda, M.; Miyaura, N. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 595, 31. Para más detalles sobre adición 1,4 de organoboranos a enonas, véase: g) Hayashi, T.; Takahashi, M.; Takaya, Y.; Ogasawara, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5052. h) Kuriyama, M.; Nagai, K.; Yamada, K.; Miwa, Y.; Taga, T.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8932. i) Sakuma, S.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8944. j) Reetz, M. T.; Moulin, D.; Gosberg, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4083. k) Kuriyama, M.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 921. l) Senda, T.; Ogawara, M.; Hayashi, T. *J. Org. Lett.* **2001**, *66*, 6852.

<sup>43</sup> Para más detalles sobre la adición de organosilanos a enonas y alquinos, véase: a) Murata, M.; Shimazaki, R.; Ishikura, M.; Watanabe, S.; Masuda, Y. *Synthesis* **2002**, 717. b) Fujii, T.; Koike, T.; Mori, A.; Osakada, K. *Synlett* **2002**, 301. d) Oi, S.; Honma, Y.; Inoue, Y. *Org. Lett.* **2002**, 667. e) Huang, T.-S; Li, C.-J. *Chem. Commun.* **2001**, 2348.

<sup>44</sup> Para más detalles sobre la adición de organoestannanos a enonas, véase: a) Oi, S.; Moro, M.; Ito, H.; Honma, Y.; Miyano, S.; Inoue, Y. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 91. b) Huang, T.; Meng, Y.; Venkatraman, S.; Wang, D.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7451. c) Oi, S.; Moro, M.; Ono, S.; Inoue, Y. *Chem. Lett.* **1998**, 83.

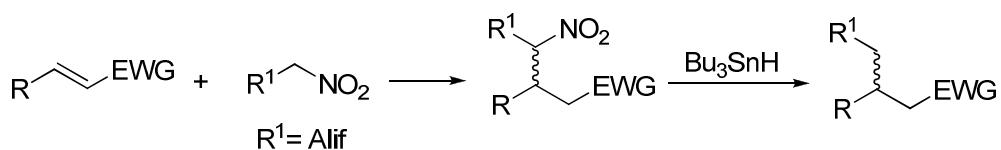


A pesar de las ventajas de las metodologías que no utilizan metales, las estrategias sintéticas organocatalíticas apenas se han desarrollado para este fin. Una de las razones puede estar en el hecho de que mientras el aceptor de Michael puede ser eficientemente activado por aminas y ácidos de Brønsted mediante la formación del ión iminio<sup>45</sup> o enlaces de hidrógeno,<sup>46</sup> respectivamente, la activación del reactivo dador sin la ayuda de metales presenta una mayor dificultad. Las reacciones típicas de adiciones conjugadas implican la utilización de un sistema C-H activado como pronucleófilo, el cual posee un grupo adyacente electronatrayente (EWG), que posteriormente se incorpora en el producto final. La utilización en esta etapa de grupos EWG adecuados y fácilmente eliminables tras la adición conjugada permitiría el desarrollo de nuevas estrategias organocatalíticas que conducirían a la  $\beta$ -alquilación formal de aldehídos y análogos. Un grupo que podría cumplir estas expectativas es el grupo nitró. Pero la limitación fundamental que presenta esta estrategia es que la etapa de eliminación del grupo nitró implica necesariamente la utilización de un reactivo de estaño<sup>47</sup> (tributilestannano).

<sup>45</sup> a) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **2006**, 39, 79. b) Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5416–5470.

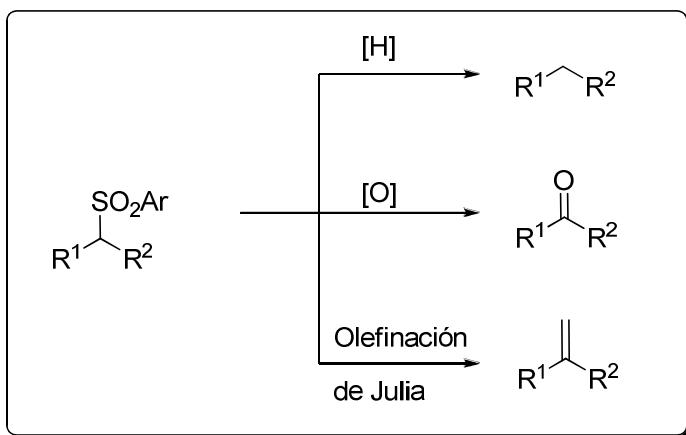
<sup>46</sup> a) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* 2007, 107, 5713–5743. b) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744–5758.

<sup>47</sup> Para más detalles sobre la eliminación del grupo nitró, véase: a) Ono, N.; Kamimura, a.; Miyake, H.; Hamamoto, I.; Kaji, A. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3692–3698. Para más detalles sobre la eliminación de grupos nitró bencílicos, véase: b) Fessard, T.; Motoyoshi, H.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2078–2081. Para el uso de hidruro de tributilestaño como catalizador en desoxigenación de alcoholes, véase: c) López, R. M.; Hays, D. S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6949–6950.



**Esquema 3.22.** Alternativa sintética para la  $\beta$ -alquilación formal de aldehídos: adición conjugada de nitroalcanos.

Otro grupo funcional adecuado para este objetivo es el grupo sulfona.<sup>48</sup> Las alquilsulfonas pueden funcionar como carbonos nucleófilos debido a la estabilización del carbanión en  $\alpha$  ejercida por el grupo electronatrayente sulfonilo, y posteriormente el grupo sulfona puede sufrir diferentes transformaciones<sup>49</sup> además de desulfonación reductiva (transformación en C-H), como pueden ser la oxidación a cetonas o la olefinación de Julia para dar alquenos (Figura 3.10).



**Figura 3.10.** Ejemplos de la versatilidad del grupo sulfona.

En consecuencia, los alkanos que poseen dos grupos geminales sulfonilo [gem-bis(sulfonas)] pueden ser considerados equivalentes sintéticos de unidades alquilo nucleofílicas. Durante años, la materialización de este concepto se ha basado principalmente en: 1) la generación irreversible del carbanión- $\alpha$  sulfonilo, mediante el tratamiento con una base estequiométrica en distintas etapas, 2) la reacción posterior con el electrófilo correspondiente y 3) eliminación reductiva final del grupo sulfonilo por la acción de sodio metálico o

<sup>48</sup> Simpkins, N. S. *Sulfones In Organic Synthesis* Pergamon Press, Oxford, **1993**; Carretero, J. C.; Gómez-Arrayás, R.; Adrio, J. *Organosulfur Chemistry in Asymmetric* (Eds.: Toru, T.; Bolm, C.), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, pp. 291-320.

<sup>49</sup> Para una revisión general sobre desulfonación, véase: Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 10547.

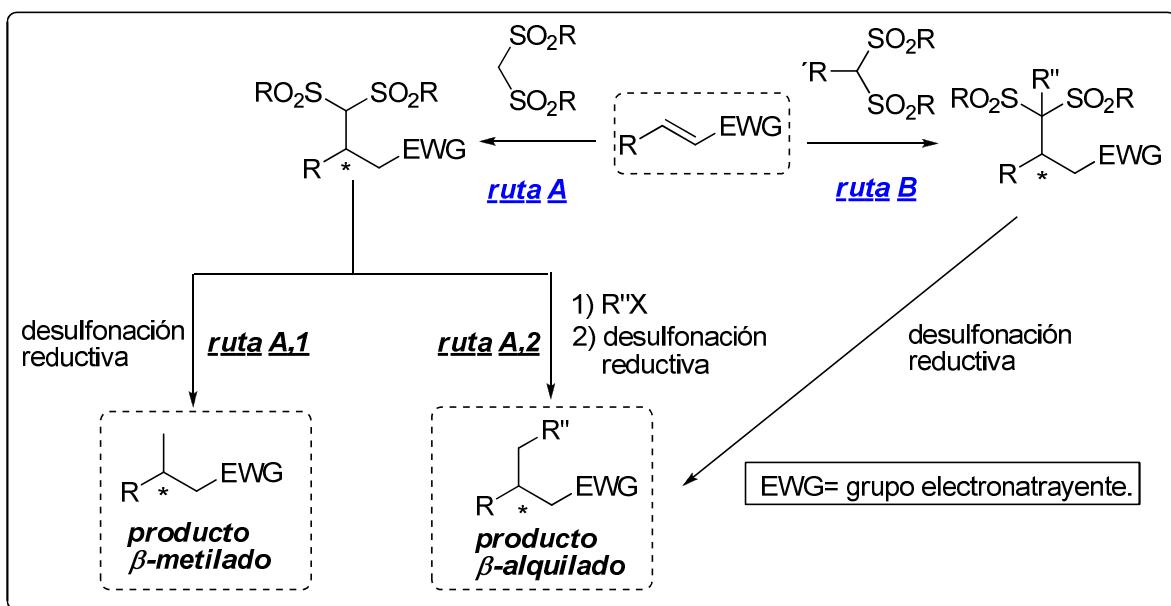
magnesio.<sup>50</sup> Aunque dicho proceso ha sido extensamente investigado todavía sigue siendo difícil el diseño de procesos directos capaces de fusionar los pasos 1 y 2 por medio de una activación catalítica de los sustratos.

### 3.3.1 Planteamiento y Precedentes

A la vista de estos hechos nos planteamos la utilización de metilenos activados por la presencia de dos grupos sulfona para el desarrollo de una metodología catalítica eficiente de adición conjugada a enales vía ión iminio que formalmente fuera equivalente a la  $\beta$ -alquilación de aldehídos (Esquema 3.23).

La utilización de metilenos activados de este tipo conllevaría, tras la desulfonación, la introducción de un grupo metilo en el aducto de Michael, obteniéndose así la metilación formal (Esquema 3.23, ruta A, 1). Para la obtención de un mayor rango de compuestos  $\beta$ -alquilados se pueden seguir dos rutas sintéticas diferentes. Por un lado, puede realizarse la adición conjugada del metileno activado seguida de la alquilación del aducto resultante y desulfonación (ruta A, 2, Esquema 3.23). Otra opción consiste en alquilar previamente el metileno activado y utilizarlo después en la adición conjugada seguida de la posterior desulfonación (Esquema 3.23, ruta B).

<sup>50</sup> Para ejemplos sobre reacciones catalíticas con carbaniones  $\alpha$ -sulfonilo preformados, véase: a) Nakamura, S.; Hirata, H.; Kita, T.; Yamada, R.; Nakane, D.; Shibata, N.; Toru, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7648-7650. b) Nakamura, S.; Hirata, N.; Yamada, R.; Kita, T.; Shibata, N.; Toru, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5519-5527. c) Ni, C.; Zhang, J.; Hu, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5699-5713.



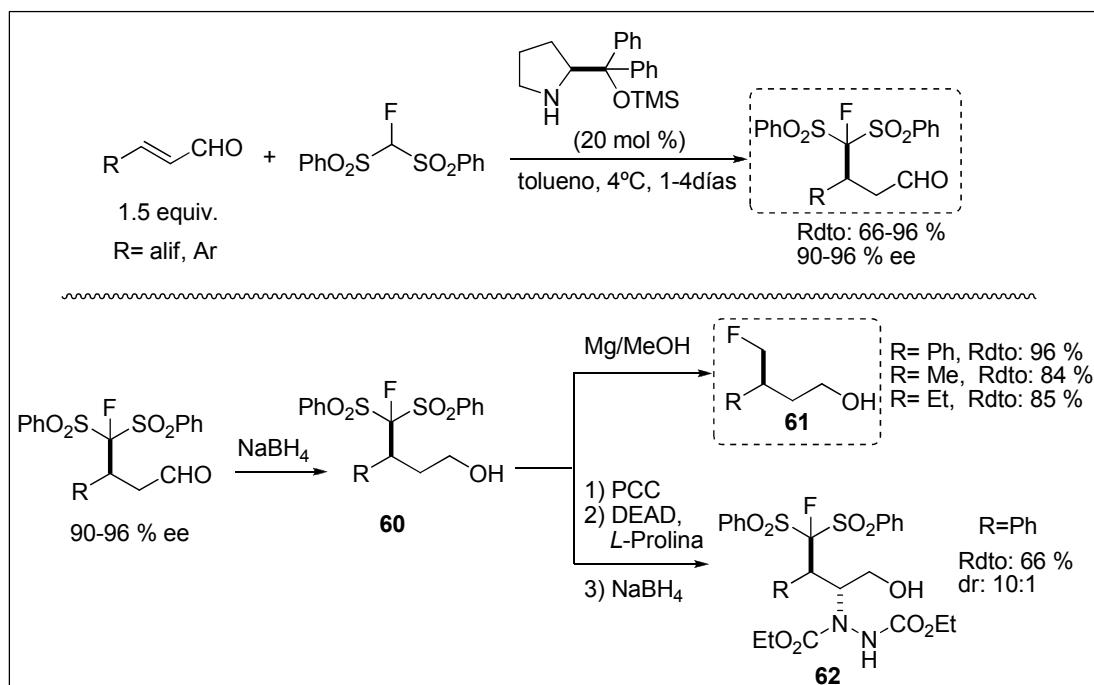
Esquema 3.23

Con anterioridad a nuestros estudios sobre este tema Rios<sup>51</sup> y Wang<sup>52</sup> paralelamente y de manera independiente describieron la utilización del  $\alpha$ -fluoro bis(fenilsulfonil)metano<sup>53</sup> como dador de Michael en reacciones de adición a enales. Ambos autores utilizan el difenilprolinol trimetilsilil éter como catalizador tanto en presencia de ácido benzoico (Wang) como en ausencia de ácido (Rios). En ambos casos los aductos correspondientes se obtienen con excelentes rendimientos y enantioselectividades.

<sup>51</sup> Alba, A.-N.; Compayó, X.; Moyano, A.; Ríos, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 7035-7038.

<sup>52</sup> Zhang, S.; Zhang, Y.; Ji, Y.; Li, H.; Wang, W. *Chem. Comun.* **2009**, 4886-4888

<sup>53</sup> Para ejemplos que utilizan catalizadores organobifuncionales, véase: a) Prakash, G. K. S.; Wang, F.; Stewart, T.; Mathew, T.; Olah, G. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, 106, 4090-4094. Para catálisis PTC y uso de base estequiométrica: b) Mizuta, S.; Shibata, N.; Goto, Y.; Furukawa, T.; Nakamura S.; Toru, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6394-6395. c) Furukawa, T.; Shibata, N.; Mizuta, S.; Shibata, N.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8051-8054. Para catálisis de Pd y base estequiométrica, véase: d) Fukuzumi, T.; Shibata, N.; Sugiura, Yasui, H.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4973-4977. Para revisiones sobre fluoroalquilaciones, véase: h) Prakash, G. K. S.; Hu, J. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 921-930. Para ejemplos recientes de catálisis vía ión iminio, véase: i) Alba, A.-N.; Companyó, X.; Moyano, A.; Ríos, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 11095-11099. Para ejemplos de adición a enonas con catalizadores bifuncionales, véase: j) Moon, H. W.; Cho, M. J.; Kim, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 4896-4898

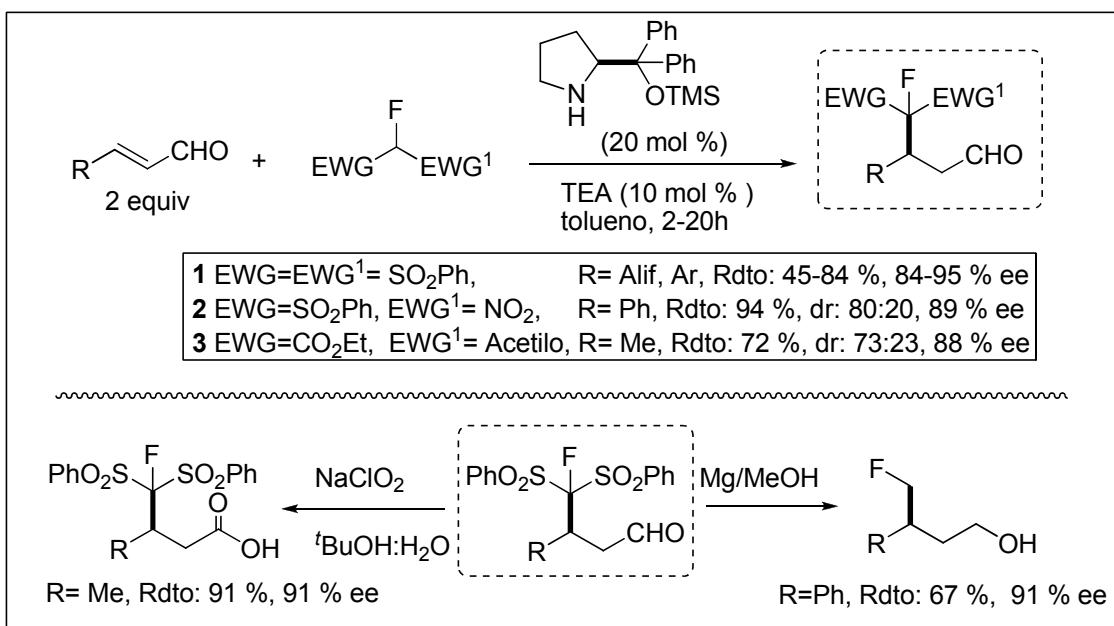


Esquema 3.24

Los aldehídos resultantes de la adición de Michael pueden ser reducidos *in situ* por tratamiento con NaBH<sub>4</sub> para generar los correspondientes δ-fluorooctan-2-olos **60**, que tras las condiciones de desulfonación mostradas en el Esquema 3.24, conducen a los compuestos **61** sin pérdida aparente de pureza óptica. Los alcoholes **60** pueden también ser oxidados mediante PCC para generar los aldehídos y reaccionar así con el azodicarboxilato de dietilo en presencia de *L*-Prolina. Los aminoderivados correspondientes **62** se obtienen con buen diastereocontrol tal y como se muestra en el Esquema 3.24.

Paralelamente Córdova<sup>54</sup> describió una metodología similar a la desarrollada por Ríos y Wang (Esquema 3.25). En este caso utiliza una cantidad de trietilamina (10 mol%), reduciendo así los tiempos de reacción. Los rendimientos y enantioselectividades son del mismo orden y los autores utilizan la misma metodología (Mg y MeOH) para la desulfonización.

<sup>54</sup> Ullah, F.; Zhao, G.-L.; Deiana, L.; Zhu, M.; Dziedzic, P.; Ibrahem, I.; Hammar, P.; Sun, J.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 100013-10017.

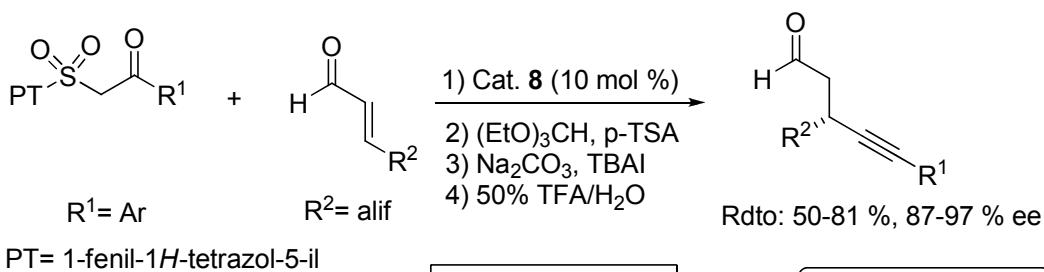
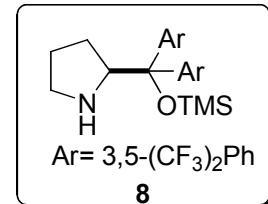
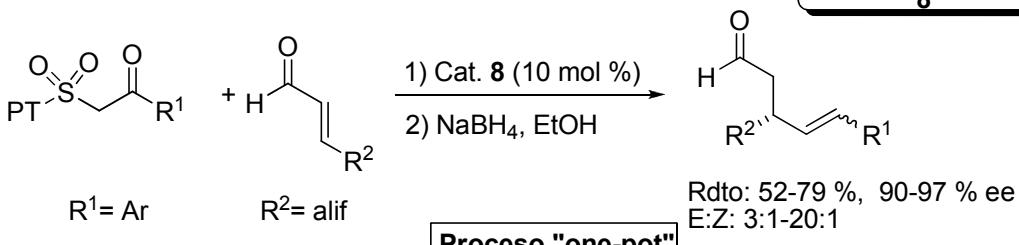


Esquema 3.25

En el mismo trabajo, además de las sulfonas se describe el uso de otros grupos electronatrayentes tales como el grupo nitro, éster o acetilo en diferentes combinaciones como se muestra en el Esquema 3.25. En todos los casos los rendimientos obtenidos son buenos pero el enantio- y diastereocontrol de la reacción son moderados.

Jørgensen<sup>55</sup> paralelamente a nuestro estudio ha desarrollado un protocolo organocatalítico “one-pot” para la adición formal de grupos alquinil y alquenil a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados con la utilización de una sulfona  $\beta$ -ceto heterocíclica (Esquema 3.26). La primera etapa consiste en la adición organocatalítica enantioselectiva de esta sulfona promovida por el catalizador **8**. Seguidamente, mediante las condiciones mostradas se elimina el grupo sulfona, accediendo a los aductos alquenil y alquinil correspondientes con buenos rendimientos y excelente enantioselectividad. Lo relevante de este trabajo posiblemente es que se han conseguido fusionar, como se comentaba anteriormente, las etapas de generación del carbánion- $\alpha$  sulfonilo, la reacción posterior con el electrófilo correspondiente y eliminación reductiva final del grupo sulfonilo, en un proceso “one-pot”.

<sup>55</sup> Nielsen, M.; Jacobsen, C. B.; Paixao, M. W.; Holub, N.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10581-10586. Ver también: Lee, S.; MacMillan, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15438-15439.

**a) Adición formal de grupos alquinil a enales****Proceso "one-pot"****b) Adición formal de grupos alquenil a enales****Esquema 3.26**Propuesta

Con anterioridad a nuestro estudio no se había descrito ningún trabajo que implicara la  $\beta$ -alquilación formal de aldehídos mediante organocatálisis.<sup>56</sup> Como se ha mencionado los métodos organocatalíticos descritos se limitaban al  $\alpha$ -fluoro bis (fenilsulfonil)metano<sup>53</sup> o monosulfonas portadoras de un grupo electronatrayente adicional en  $\alpha$  de tipo éster o nitrilo.<sup>57</sup>

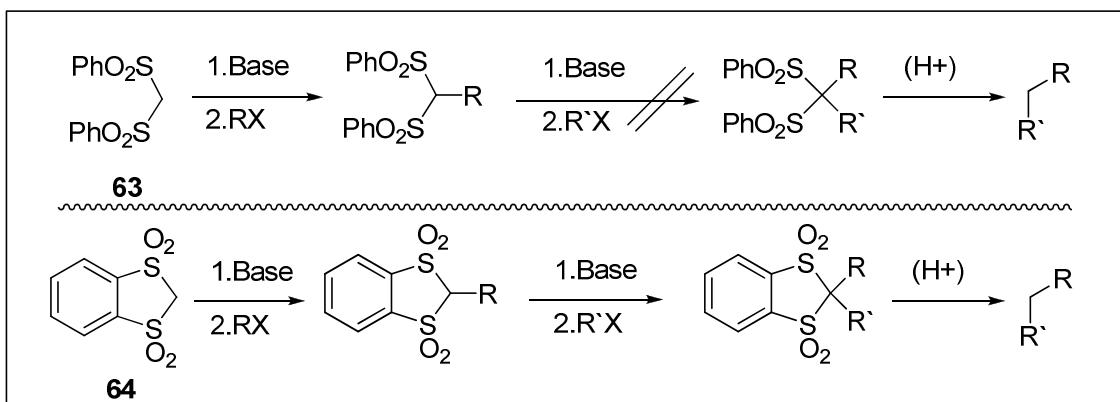
El planteamiento de nuestro trabajo se fundamenta en un precedente descrito en 1988 por Kündig y colaboradores<sup>58</sup> quienes realizaron un estudio

<sup>56</sup> Los resultados de este trabajo fueron enviados el 5 de junio del 2009 a una revista para su publicación. Una semana más tarde (12 de junio) se publicó un trabajo que emplea la pirrolidina **8** como catalizador en la reacción de adición del bis(fenilsulfonil)metano a enales alifáticos en presencia de 100 mol % de LiOAc como aditivo. Los aductos se obtienen con excesos enantioméricos comprendidos entre el 80 y el 96 %, y el método está limitado a enales  $\beta$ -alquil sustituidos y es por tanto aplicable únicamente a la  $\beta$ -metilación formal. Para más detalles, ver: García-Ruano, J. L.; Marcos, V.; Alemán, J. *Chem. Commun.* **2009**, 4435-4437.

<sup>57</sup> Para ejemplos de sulfonas  $\alpha$ -funcionalizadas, véase:  $\alpha$ -aril cetonas (fenacil) mediante catálisis ión iminio: a) Pulkkinen, J.; Aburel, P. S.; Halland, N.; Jørgensen, K. A. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1077-1080. b) Nielsen, M.; Jacobsen, C. B.; Paixao, M. W.; Holub, N.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10581-10586;  $\alpha$ -aril  $\alpha$ -nitrilos mediante catálisis con alcaloides de tipo cinchona: c) Cid, M. B.; López-Cantarero, J.; Duce, S.; Ruano, J. L. G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 431-434.  $\alpha$ -ésteres por catálisis PTC: d) Cassani, C.; Bernardi, L.; Fini, F.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 5694-5697.

<sup>58</sup> Kündig, E. T.; Cunningham, A. F. *Tetrahedron* **1988**, 44, 6855-6860.

comparativo de reactividad química de las sulfonas **63** y **64** mostradas en el Esquema 3.27.



Esquema 3.27

De este estudio se concluye que el bis(bencenosulfonil)metano **63** bajo la acción de la base y el haluro de alquilo correspondiente evoluciona eficientemente. Cuando se somete a la segunda alquilación los rendimientos disminuyen drásticamente y en algunos casos la reacción no transcurre. En el caso de la bis(sulfona) cíclica **64**, la monoalquilación transcurre de manera eficiente y, lo significativo del estudio, cuando se somete a la segunda reacción alquilación, conduce también a buenos resultados, incluso en el caso de cadenas alifáticas con mayor impedimento estérico.

De acuerdo con estos precedentes decidimos estudiar el comportamiento de **64** en reacciones de adición de Michael. Los aductos resultantes tras ser sometidos a alquilación y eliminación de los grupos sulfona conducirían a una  $\beta$ -alquilación formal de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados (Figura 3.11).

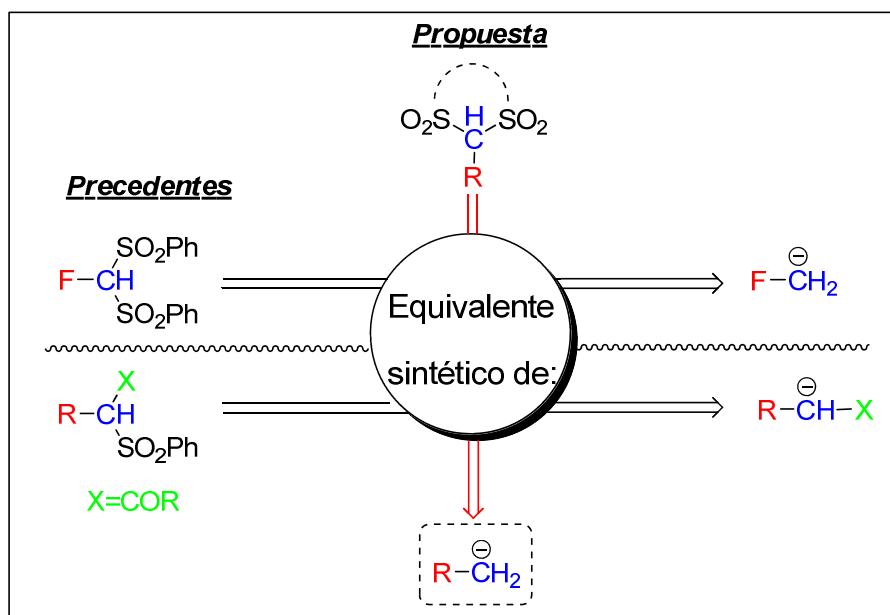
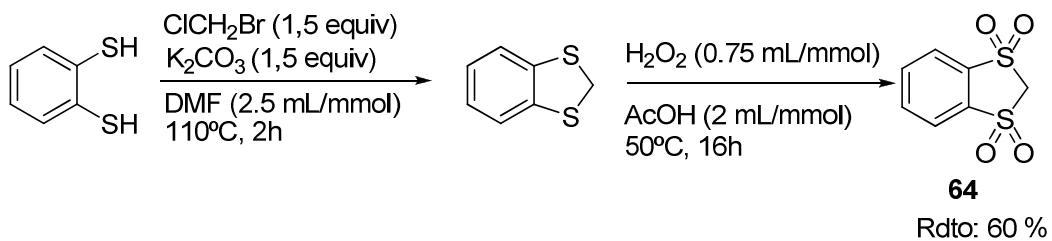


Figura 3.11. Propuesta para la adición de unidades alquilo.

### 3.3.2 Resultados y discusión

En base a la propuesta planteada, en primer lugar se procedió a la preparación de la bis(sulfona) cíclica **64**.<sup>58</sup> Dicho compuesto se obtiene con un rendimiento global del 60 % mediante la alquilación con clorobromometano y posterior oxidación del tioéter resultante con  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$ .

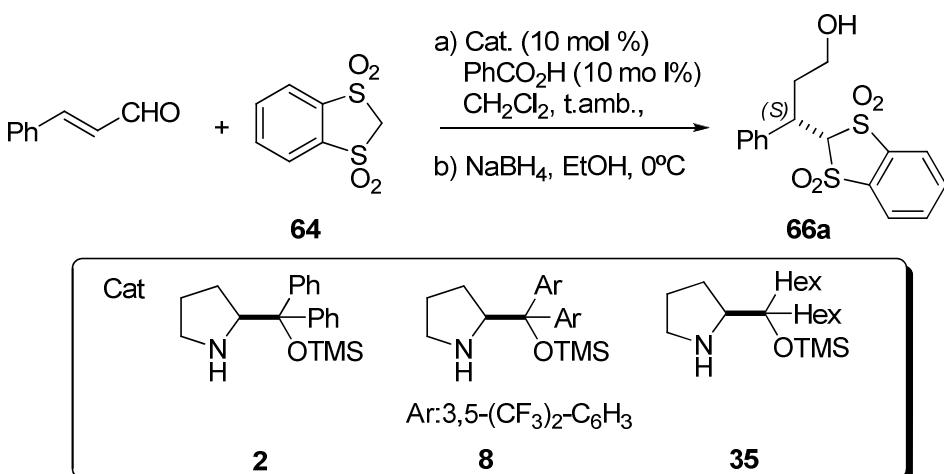


Esquema 3.28. Preparación de la bis(sulfona) cíclica.

Una vez preparada la sulfona cíclica **64** y siguiendo el planteamiento inicial se procedió a la exploración de la estrategia que implica primeramente la adición de la bis(sulfona) cíclica seguida de la posterior alquilación de los aductos de Michael resultantes.

### Estudio del catalizador

Para la adición conjugada de la bis(sulfona) **64** se seleccionaron el cinamaldehído y los catalizadores **2**, **8** y **35** mostrados en el Esquema 3.29. Los correspondientes resultados se recogen en la Tabla 3.6.



Esquema 3.29

Tabla 3.6. Selección del catalizador en la reacción de adición de la bis(sulfona) cíclica al cinamaldehído.<sup>[a]</sup>

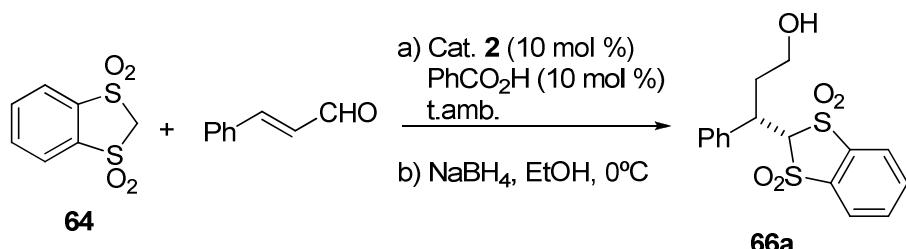
Cat.	Tiempo(h)	Conv. (%)	Rdto. (%) <sup>[b]</sup>	ee (%) <sup>[c]</sup>
<b>2</b>	24	99	80	98
<b>8</b>	24	60	n.d	n.d <sup>d</sup>
	48	71	n.d	96
<b>35</b>	24	87	n.d	87

[a] Condiciones de reacción: enal (2 mmol), cat. (10 mol %), ácido benzoico (10 mol %), bis(sulfona) cíclica **64** (1 mmol). [b] Rendimiento de los aductos después de cromatografía. [c] Determinado por HPLC. [d] n.d.=no determinado.

Como se puede apreciar en la Tabla 3.6, el catalizador más efectivo resultó ser el difenilprolinol trimetilsilil éter **2**, ya que tras 24 horas de reacción en las condiciones señaladas la conversión fue completa y el exceso enantiomérico excelente. El catalizador **8** proporcionó también un excelente exceso enantiomérico pero la reacción resultó ser más lenta; mientras que el catalizador **35** condujo a una conversión ligeramente inferior y a una menor enantioselectividad. A la vista de los resultados el catalizador **2** fue el seleccionado para los siguientes estudios.

### Estudio del disolvente

Seguidamente se efectuó un estudio de la reacción de adición de la bis(sulfona) cíclica **64** con el cinamaldehído en diferentes disolventes (Tabla 3.7). La reacción se efectuó en presencia de 2 equivalentes de aldehído, y un 10 mol % tanto de catalizador como de ácido benzoico. Los correspondientes aductos de Michael se aislaron en forma de alcohol, tras la reducción *in situ* con NaBH<sub>4</sub> de los aldehídos intermedios.



Esquema 3.30

**Tabla 3.7.** Estudio del disolvente en la adición de la bis(sulfona) cíclica al cinamaldehído promovida por catalizador **2**.<sup>[a]</sup>

Disolv.	Tiempo (h)	Conv. (%)	Rdto. (%) <sup>[b]</sup>	ee (%) <sup>[c]</sup>
tolueno	24	60	60	80
THF	24	80	n.d	96
CHCl <sub>3</sub>	24	99	n.d <sup>d</sup>	97
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	24	99	80	98
MeOH	24	71	n.d	65
DMF	24	70	n.d	97

[a] Condiciones de reacción: enal (2 mmol), cat. (10 mol%), ácido benzoico (10 mol%), bis(sulfona) cíclica (1 mmol). [b] Rendimiento de los aductos después de cromatografía. [c] Determinado por HPLC. [d] n.d= no determinado.

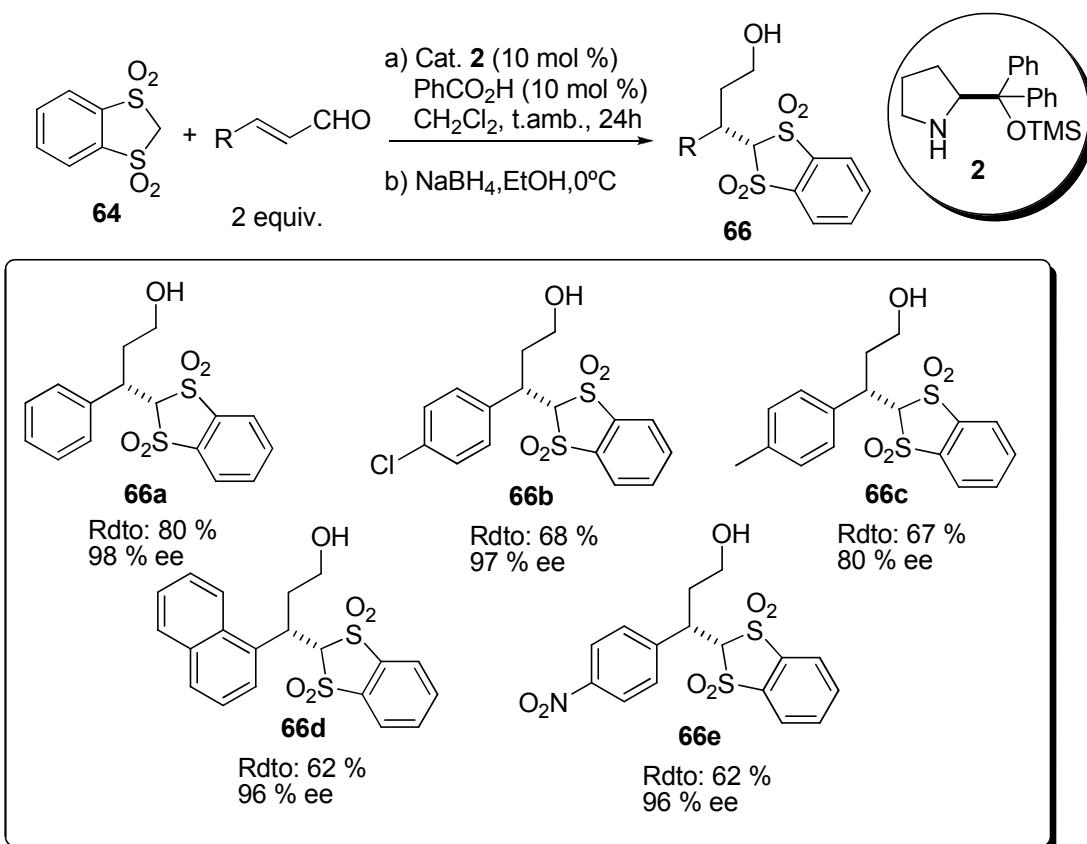
Como puede apreciarse en la Tabla 3.7 los mejores resultados se obtienen en diclorometano y en cloroformo en los que la conversión es total y el enantiocontrol excelente. En disolventes como THF y DMF se consiguen excelentes excesos enantioméricos pero conversiones inferiores; mientras que en MeOH y tolueno se observa además un descenso significativo de la enantioselectividad.

Por otro lado, se realizaron varios experimentos con bis(sulfonas) acíclicas comerciales tales como el bis(fenilsulfonil)metano **63** y el bis [(3,5-(bistrifluorometil)fenilsulfonil)]metano **65** en presencia del difenilprolinol

trimetilsilil éter **2**, como catalizador y en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente. Tras 16 horas de reacción no se observó producto de adición. Este resultado pone de manifiesto una vez más la clara diferencia de reactividad entre estos substratos **63**, **65**, y el reactivo **64**.



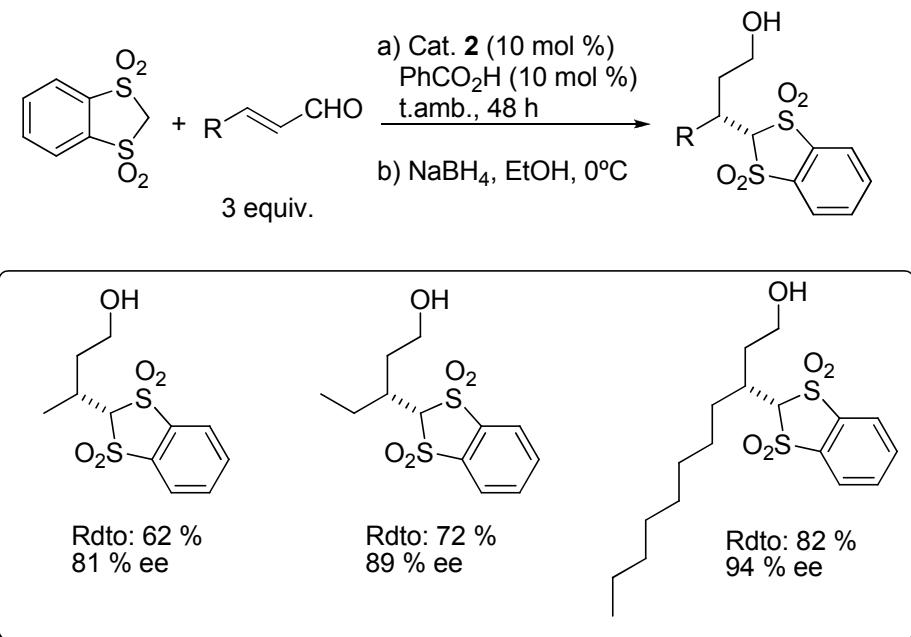
Una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción se procedió a determinar la generalidad del método utilizando diversos aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Los resultados se muestran en el Esquema 3.31.



Esquema 3.31. Estudio de la reacción de adición a enales  $\beta$ -aromáticos.

Como puede observarse el alto enantiocontrol se mantiene con diferentes enales  $\beta$ -aril sustituidos independientemente de la naturaleza electrónica de los sistemas aromáticos. Una característica importante a destacar es que la mayoría de los aductos finales son sólidos lo que permite que mediante una simple cristalización o un simple lavado con éter etílico, se obtengan los productos 100 % enantiopuros en la mayoría de los casos.

Para un estudio sobre el alcance de la metodología, el Dr. Landa exploró la reacción con enales  $\beta$ -alifáticos y los resultados correspondientes se muestran en el Esquema 3.32.

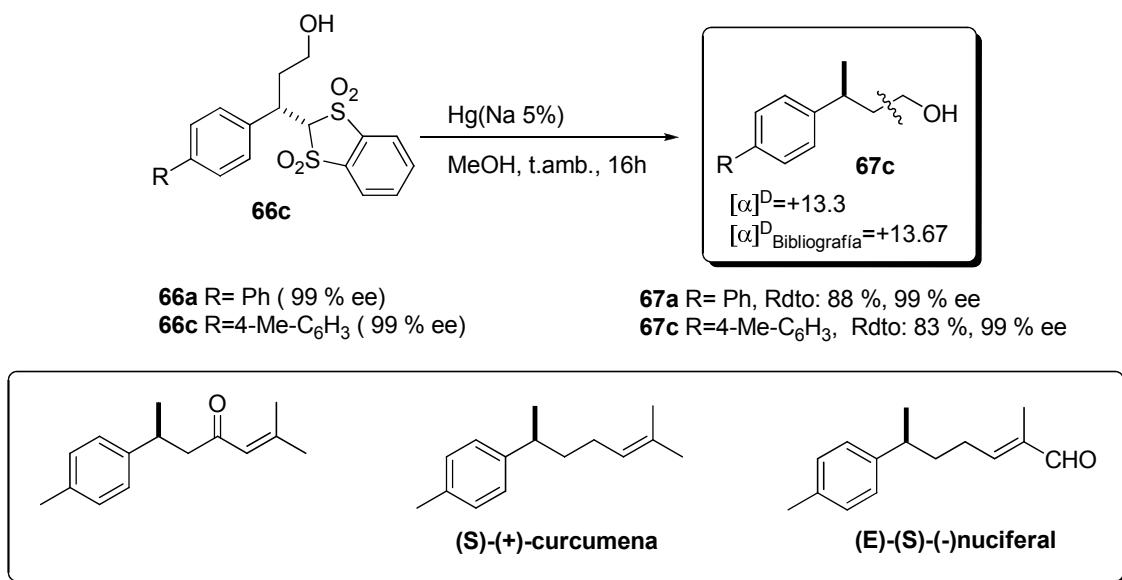


Esquema 3.32. Estudio de la reacción de adición a enales alifáticos.

En estos casos se observaron tiempos más largos de reacción que fueron razonablemente acortados a 48 horas utilizando tres equivalentes del aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado correspondiente. Por otra parte, los excesos enantioméricos son en algunos casos ligeramente inferiores si se comparan con los enales  $\beta$ -aromáticos.

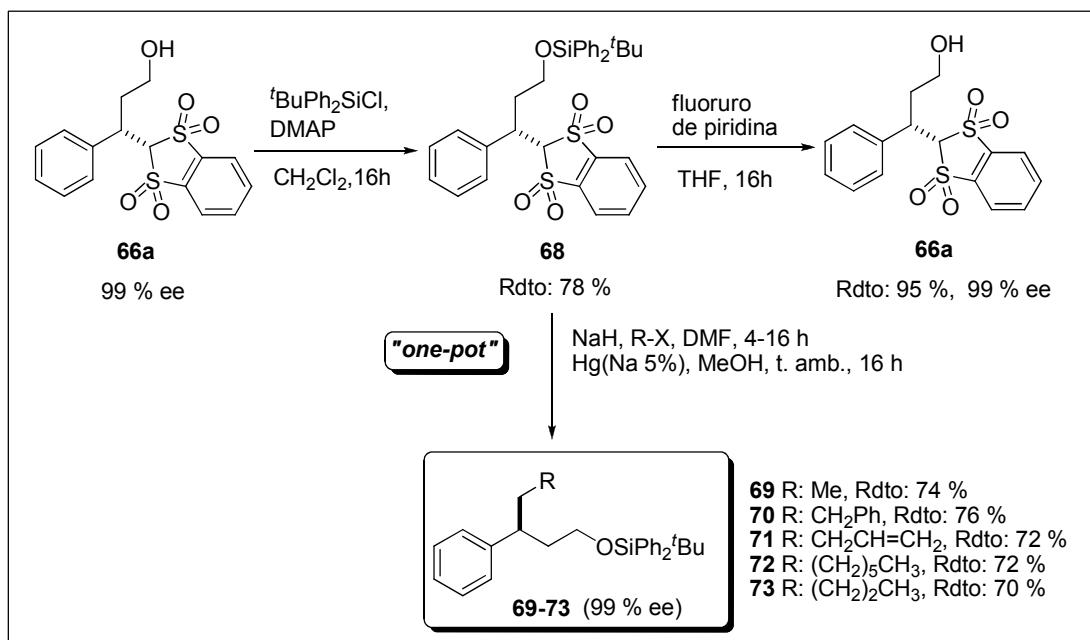
La desulfonación de los aductos **66a** y **66c** en presencia de amalgama de Hg (Na 5%) condujo a los aductos **67a** y **67c** con buenos rendimientos y sin pérdida de pureza óptica (Esquema 3.33). Los valores de rotación óptica de estos derivados coincidieron con los descritos en la bibliografía<sup>59</sup> lo que permitió confirmar el curso esteroquímico de la reacción. Por otra parte, es interesante destacar que el aducto **67c** es un precursor clave de varios sesquiterpenos tales como la (S)-(+)-arturmerona, (S)-(+)-curcumena y (E)-(S)-(-)-nuciferal (Esquema 3.33).

<sup>59</sup> a) Ito, H.; Nagahara, T.; Ishihara, K.; Saito, S.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 994-997. b) Kamal, A.; Shareer Malik, M.; Ali Sheik, A.; Azeeza, S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 2547-2553.



Esquema 3.33

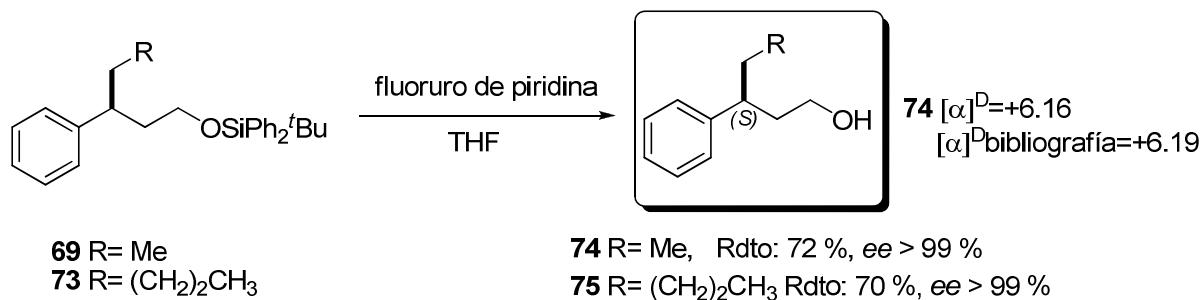
Finalmente, y como era de esperar el aducto **66a** (ópticamente puro) pudo ser transformado en los aductos **69-73**, lo que implica una secuencia de alquilación-desulfonación de los aductos de Michael obtenidos con una etapa previa de protección del grupo hidroxilo en forma de *tert*-butildifenilsilanol (Esquema 3.34).



Esquema 3.34

Para cerciorarnos de que no se producía pérdida de pureza óptica en la etapa de silitación, se realizó la correspondiente desprotección en presencia de fluoruro de piridina, comprobando que el exceso enantiomérico del aducto desprotegido se mantenía inalterado.

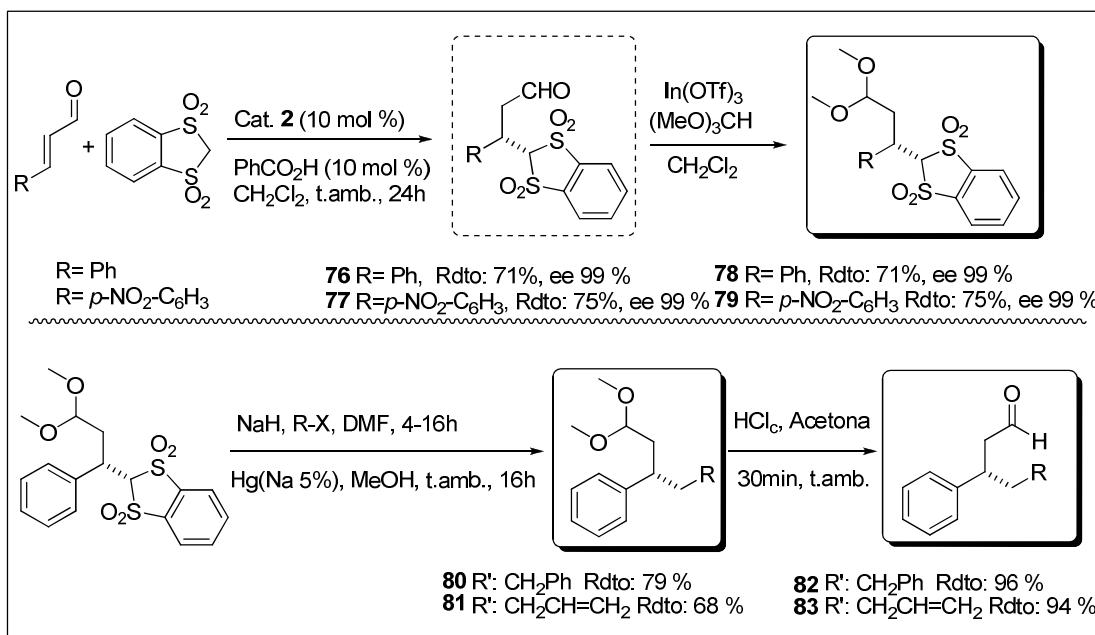
La reacción de alquilación y desulfonación de los aductos se realizó “one-pot”. Para ello el aducto **66a** se trató con NaH y el haluro de alquilo correspondiente seguido de la adición de la amalgama de Hg(Na %) y MeOH para acceder a los compuestos **69-73**. Los rendimientos obtenidos tras dos etapas son buenos en todos los casos. Lo más significativo es que la etapa de alquilación funciona bien no sólo con agentes alquilantes más reactivos como pueden ser el ioduro de metilo y los bromuros de bencilo, sino también con los menos reactivos, como el ioduro de hexilo. Los valores de rotación óptica de estos derivados se compararon con los valores descritos en la bibliografía<sup>60</sup> de los correspondientes alcoholes. Así se determinó que los aductos **74** y **75** se obtenían prácticamente en forma enantioméricamente pura; y que por tanto en las etapas de alquilación y desulfonación transcurren sin pérdida de integridad configuracional.



**Esquema 3.35.** Desprotección de grupo hidroxilo.

Otro punto importante de este trabajo es que el proceso de  $\alpha$ -alquilación-desulfonación es también aplicable en los estados de oxidación del carbaldehído (en forma de acetal) lo que permite tras la hidrólisis correspondiente acceder a aductos del tipo **82** y **83** (Esquema 3.36).

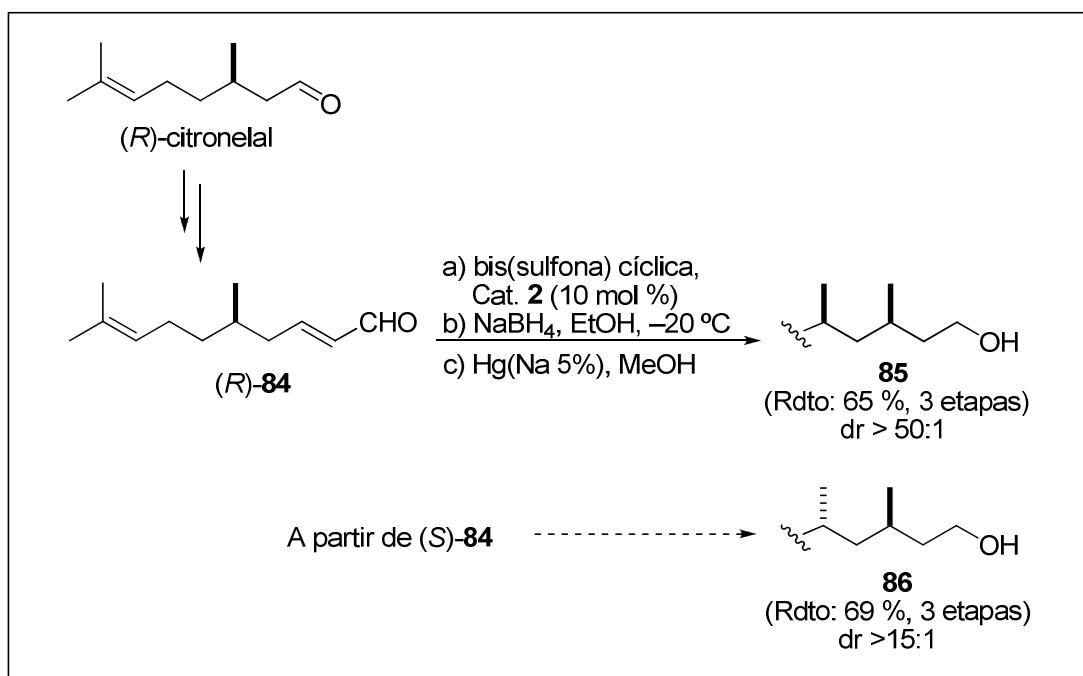
<sup>60</sup> Soeta, T.; Kuriyama, M.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 297-300.



Esquema 3.36

Finalmente, hay que señalar que este estudio fue completado por el Dr. Landa con la realización, con un enfoque nuevo y estereoquímicamente predecible, de matrices 1,3-dimetilo, unidades que se encuentran comúnmente en Policétidos,<sup>61</sup> una familia de productos naturales con diversa actividad biológica y propiedades farmacológicas (Esquema 3.37). Por ejemplo, a partir del (*R*) y (*S*) citronelal comercial se sintetizaron los derivados (*R*)-84 y (*S*)-84 mediante una reacción de Wittig-Horner, seguida de reducción en presencia de DIBAL y posterior oxidación al aldehído. Sobre estos aductos se realizó la adición de la bis(sulfona)cíclica, en las condiciones descritas, siendo la configuración absoluta de los estereocentros formados totalmente controlada por la quiralidad del catalizador **2**. En estos casos, la desulfonación del aducto respectivo condujo a los alcoholes con un estereoisómero de manera casi exclusiva, y un rendimiento del 65 % y del 69 % respectivamente, después de tres etapas.

<sup>61</sup> Hanessian, S.; Giroux, S.; Mascitti, V. *Synthesis* **2006**, 1057-1076.



Esquema 3.37

En conclusión, podemos afirmar que la bis(sulfona) **64** se adiciona eficientemente a aldehídos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados vía ión iminio. Los aductos sulfonados obtenidos permiten la  $\alpha$ -alquilación, seguida de desulfonación lo que hace que la metodología sea formalmente equivalente a la  $\beta$ -alquilación de aldehídos. La alta enantioselectividad y la generalidad en la etapa de  $\alpha$ -alquilación hacen de la metodología un protocolo complementario al descrito con los ya conocidos catalizadores metálicos.



---

---

*Conclusiones*

## 4 Conclusiones

Se ha diseñado un nuevo catalizador bifuncional que ha demostrado ser altamente eficiente en la adición de Michael de aldehídos a nitroalquenos y que conduce a los correspondientes aductos de adición con un alto grado de diastereo- y enantiocontrol, tanto con nitroalquenos  $\beta$ -aromáticos como  $\beta$ -alifáticos. El sistema ha permitido disminuir las cargar de catalizador (5-10 mol %) así como el exceso de aldehído (1-1.5 equiv) que se utilizaban hasta el momento de nuestro estudio. Una característica importante de la metodología descrita en que una vez finalizada la reacción el catalizador es recuperable. La adecuada elaboración de los aductos permite el acceso a  $\gamma$ -butirolactonas con una estereoquímica definida.

Se ha diseñado una nueva familia de catalizadores altamente eficaces para efectuar adiciones conjugadas de nucleófilos carbonados a enales vía ión iminio compatibles en medios acuosos. La metodología descrita ha resultado ser altamente eficiente en la síntesis de (S)-Rolipram.

Se ha descrito una metodología catalítica para la síntesis de  $\delta$ -lactonas, creando tres centros estereogénicos consecutivos de forma altamente estereoselectiva. Mediante dicha metodología se introduce un protocolo operacional simple a partir de vinil sulfonas fácilmente asequibles y aldehídos no modificados, como sustratos de partida, con la utilización del diarilprolinol trimetilsilil éter como promotor de la reacción.

Se ha desarrollado una ruta sintética organocatalítica para la  $\beta$ -alquilación formal de enales con una utilización de una bis(sulfona) cíclica. Ésta se adiciona eficientemente a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados mediante activación vía ión iminio, y tras una alquilación-sulfonación “one-pot” permite acceder a una gran diversidad de compuestos como son alcoholes, aldehídos y acetales de forma altamente enantioselectiva. La metodología descrita es de gran utilidad en la síntesis de sesquiterpenos y en la obtención de productos 1,3-dimetilados.







## **Capítulo 5**

---

*Parte experimental*



## 5 Parte experimental general

### 5.1 Materiales y métodos

#### *Disolventes*

Los disolventes utilizados como eluyentes en cromatografía de columna fueron de calidad industrial y fueron previamente purificados por destilación. Los disolventes anhidros empleados en las reacciones se prepararon mediante técnicas habituales<sup>1</sup>: El tetrahidrofurano (THF) y el éter etílico se secaron mediante calefacción a reflujo sobre sodio y con benzofenona como indicador. La *N,N* dimetilformamida (DMF) se secó por destilación sobre  $MgSO_4$  anhidro y se almacenó sobre tamiz molecular de 4 Å. El acetonitrilo se secó por destilación sobre  $CaH_2$  en el momento de ser utilizado. El tolueno y hexano se destilaron sobre sodio y se almacenaron sobre sodio hilado.

#### *Reactivos*

Los reactivos químicos de partida ordinarios se adquirieron a diferentes casas comerciales (Aldrich, Acros, Merck, Sigma, Fluka, etc.) y se utilizaron sin purificación previa a no ser que se especifique lo contrario. Los catalizadores una vez preparados se conservaron en la nevera a -30°C. El catalizador  $\alpha,\alpha$ -difenilprolinol trimetil siliéter (**2**) y análogos se basificaron con  $NaHCO_3$  (sol. sat.) y fueron extraídos con diclorometano previamente a su utilización.

#### *Condiciones de reacción*

De forma general las reacciones asimétricas se llevaron a cabo en condiciones anhidras y bajo atmósfera de nitrógeno en viales con fondo redondo y septum.

#### *Resonancia Magnética Nuclear (RMN)*

Los espectros de  $^1H$ -RMN con observación de protones a 200, 300 y 500 MHz fueron registrados en espectrómetros Varian Gemini y Bruker Advence

<sup>1</sup> D. D. Perrin, D. R. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: Oxford. 2<sup>a</sup>Ed., 1989.

DPX-300, y los de  $^{13}\text{C}$ -RMN en los mismos espectrómetros a 50, 75 y 125 MHz respectivamente. Los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN con observación de protones a 500 MHz fueron registrados en un espectrómetro Bruker Advance Ultrasield-500. El disolvente utilizado fue cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) salvo que se especifique lo contrario; los valores de los desplazamientos químicos se expresan en unidades de  $\delta$  (ppm) respecto a la señal interna del  $\text{CHCl}_3$  residual,  $\delta=7.27$  ppm, para el protón y  $\delta=77.0$  ppm, para el carbono.

Para la descripción de los espectros se han empleado las siguientes abreviaturas: m (multiplete), s (singlete), d (doblete), dd (doble doblete), t (triplete), c (cuadruplete).

### **Cromatografía**

El seguimiento de las reacciones se efectuó por cromatografía en capa fina utilizando gel de sílice soportada sobre placas de aluminio (Merck, Kieselgel 60 F-254). El revelado se realizó con luz ultravioleta ( $\lambda=254$ ) y/o por calefacción en contacto con una disolución preparada a partir de agua (94 mL), ácido fosfomolíbdico (2.5 g), nitrato de cerio y amonio (1 g), y ácido sulfúrico concentrado (6 mL).

La purificación de productos mediante cromatografía de columna se realizó bajo presión, empleando gel de sílice Merck 230-400 mesh (0.040-0.063 mm) como fase estacionaria, y mezclas de disolventes en proporciones adecuadas (acetato de etilo, hexano, diclorometano metanol, etc) como eluyentes.

La cromatografía líquida analítica de alta resolución (HPLC) se realizó en los cromatógrafos Hewlett Packard 1050 y Waters 600E, con detector de arreglo de diodos (DAD) y monocromador respectivamente. Las columnas empleadas fueron Chiralpack AD, IA, IB, IC, OD-H.

### **Polarímetro**

Los valores de rotación óptica fueron medidos en un polarímetro Perkin-Elmer 243B con un baño termostático Frifitem 6000382 y se expresan como valores específicos  $[\alpha]$ , con indicación del disolvente y la concentración utilizados (g/mL).

## Otros

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Büchi SMP-20 y no están corregidos. Las microdestilaciones se llevaron a cabo en un destilador de bolas Kügelrohr Büchi GKR-50. Las destilaciones de los disolventes a presión reducida se efectuaron en rotavapores Büchi R110. Los análisis elementales se realizaron en un aparato Leo CHNS-932. Los espectros de Masa se registraron en un espectrómetro de masas ESI-trampa de iones (Agilent serie 1100 LC/MSD, modelo SL).

## Estudios mecanísticos mediante métodos computacionales

Todos los cálculos se han llevado a cabo con el programa Gaussian 03<sup>2</sup> utilizando el funcional B3LYP.<sup>3</sup> Se ha utilizado la función de base estándar 6-31G\* para describir los átomos de carbono, hidrógeno, oxígeno y nitrógeno. Todos los puntos estacionarios se han caracterizado analizando sus frecuencias armónicas al mismo nivel de teoría, encontrándose que todos los reactivos, intermedios y productos poseen Hessianos positivos mientras que todos los estados de transición (TS) localizados muestran un único autovalor negativo. Mediante los cálculos IRC (Intrinsic Reaction Coordenate)<sup>4</sup> se verificaron los perfiles de energía que conecta correctamente a cada estado de transición con los mínimos locales asociados. Las energías de vibración en el punto cero (ZPVE) también se han calculado al mismo nivel de teoría.

<sup>2</sup> Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A. Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. Gaussian 03, Revision C.02, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

<sup>3</sup> Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648-5652. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785-789.

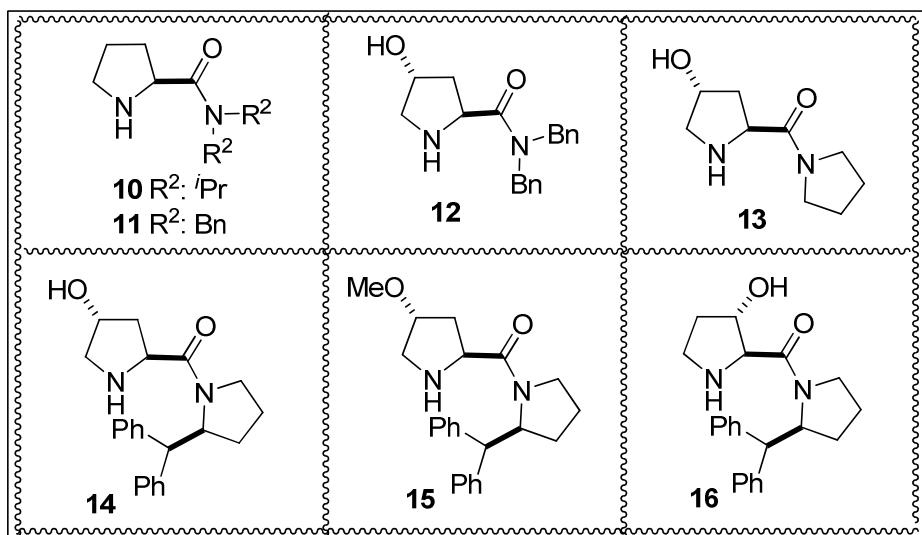
<sup>4</sup> Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 5523.

## 5.2 Preparación de catalizadores

### 5.2.1 Prolilamidas

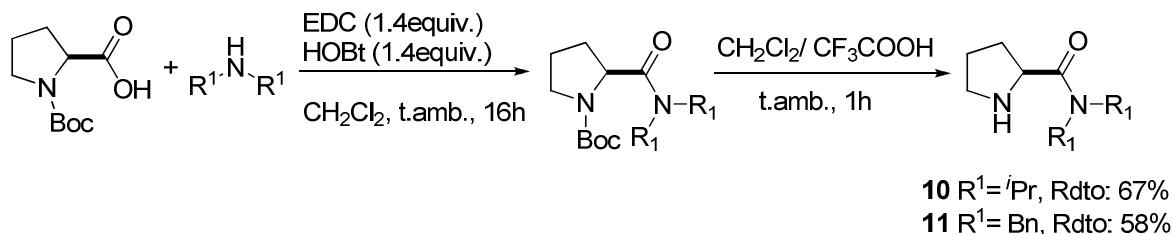
Las prolilamidas se prepararon a partir de los productos comerciales *L*-Prolina y *trans* 3 ó 4-hidroxi-*L*-Prolina siguiendo las secuencias que se detallan a continuación.

Las prolilamidas **10** y **11** carentes del grupo dador de hidrógeno, se prepararon a partir de la *L*-Prolina, y los catalizadores **12**, **13** y **14** se prepararon a partir de la *trans*-4-hidroxi-*L*-Prolina. El catalizador **16** se sintetizó a partir de la *trans*-3-hidroxi-*L*-Prolina. El derivado **15** carente de dador de hidrógeno en la posición 4, se preparó por metilación del derivado **14**.



#### 5.2.1.1 *Método A: Derivados de la L-Proline:*

##### *Procedimiento general en la preparación de los catalizadores 10 y 11*



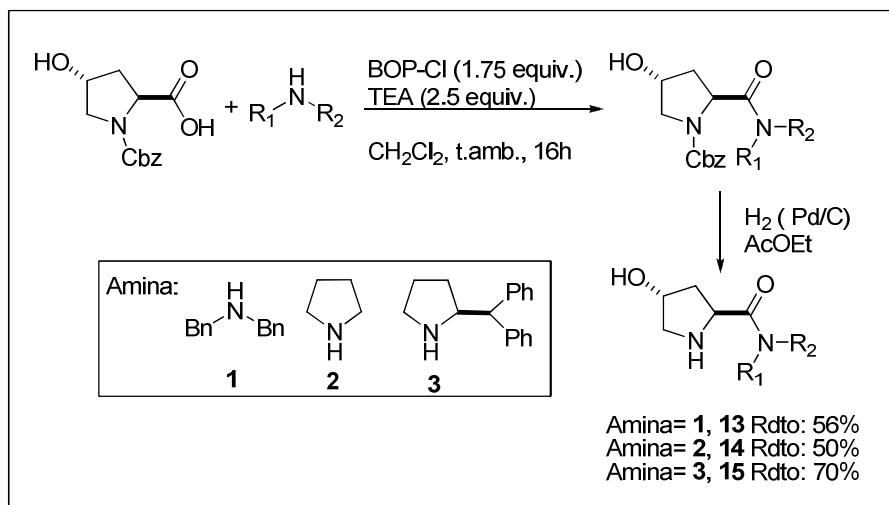
Sobre una disolución de la amina correspondiente (4 mmol, 1 equiv) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (32 mL) se adicionó la Boc-*L*-Prolina (0.861 g, 4 mmol, 1 equiv.) y la

mezcla se enfrió a 0°C. Posteriormente, se adicionaron EDC (1.08 g, 5.6 mmol, 1.4 equiv) y HOBt (0.76 g, 5.4 mmol, 1.4 equiv), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0°C y 16 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se adicionó AcOEt (40 mL) y la fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 0.1M (2 x 25 mL), con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 x 25mL) y una disolución de NaCl saturada (1 x 25mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida.

El residuo resultante se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (13.2 mL) y sobre la disolución previamente enfriada a 0°C, se adicionó CF<sub>3</sub>COOH (13.2 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez finalizada la reacción se adicionó NaHCO<sub>3</sub> (sol. sat.) y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. El crudo así obtenido se purificó mediante cromatográfica flash en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 90:10).

### 5.2.1.2 Método B: Derivados de la trans-4-hidroxi-L-Proline

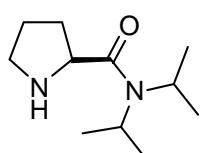
#### Procedimiento general en la preparación de los catalizadores 12, 13 y 14



Sobre una disolución de la *trans*-N-(benciloxicarbonil)-4-hidroxi-L-Prolina (5.2 mmol) y trietilamina (1.8 mL, 13.5 mmol) en diclorometano anhídrico (12 mL) y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó el cloruro de *N,N*-bis(2-oxo-3-

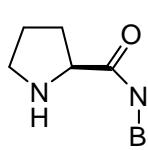
oxazolidinil) fosforo diamida<sup>5</sup> (BOP-Cl, 1.3 g, 5.2 mmol) a 0°C. Tras 30 minutos de agitación se añadió la correspondiente amina (4 mmol) y la mezcla se mantuvo en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionaron 10 mL de diclorometano y la fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1N (15 mL), H<sub>2</sub>O (15 mL) y NaCl (sol. sat., 15 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida obteniéndose un residuo que se purificó mediante cromatografía flash en columna. El producto así obtenido se disolvió en AcOEt (6 mL) y sobre la disolución resultante se adicionó Pd/C (20 % en peso). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de H<sub>2</sub> (P=1 atmósfera) durante 16 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente a presión reducida para obtener el crudo, que se purificó mediante cromatografía flash en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 90:10).

### Catalizador 10: (S)-N,N-Diisopropilpirrolidina-2-carboxamida



El catalizador **10** se preparó siguiendo el método general A a partir de la diisopropilamina. Rendimiento: 67 %. Aceite amarillento.  $[\alpha]^{25}_D = -31.8$  (c=1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz),  $\delta$ : 4.04-3.96 (m, 2H, NHCHCO, NCHMe<sub>2</sub>); 3.51-3.31 (m, 1H, NCHMe<sub>2</sub>); 3.05-2.97 (m, 1H, HCHNH); 2.18-2.11 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1.93-1.84 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.80-1.67 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.40 (d, 3H,  $J=6.8$  Hz, Me), 1.38 (d, 3H,  $J=6.9$  Hz, Me) 1.22 (d, 3H,  $J=4.6$  Hz, Me), 1.21 (d, 3H,  $J=4.7$  Hz, Me). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz),  $\delta$ : 171.7, 59.2, 47.8, 46.1, 31.15, 26.3, 20.84, 20.5, 20.4.

### Catalizador 11: (S)-N,N-Dibencilpirrolidina-2-carboxamida

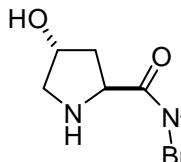


El catalizador **11** se preparó siguiendo el método general A a partir de la dibencilamina. Rendimiento: 58 %. Aceite amarillento.  $[\alpha]^{25}_D = -57.3$  (c=1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz),  $\delta$ : 7.40-7.16 (m, 10H, arom); 4.82 (d, 1H,  $J=15.0$  Hz, NHCHPh); 4.57-4.45 (m, 2H, NHCHPh, HCH-Ph); 4.42-4.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph); 3.37-3.32 (m, 1H, NHCH-CH<sub>2</sub>); 2.25-2.18 (m, 1H, CHHCHCH<sub>2</sub>); 1.88-1.81 (m, 1H, CH-HCHCH<sub>2</sub>).

<sup>5</sup>a) J.Diego-Meseguer, A. L. Palomo-Coll *Synthesis* **1980**, 547. b) D. Bhuniya, V. K. Singh *Synthetic Communications*, **1994**, 24,375-385.

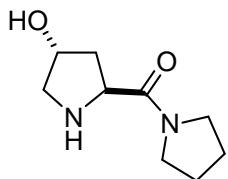
<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz), δ: 169.8, 135.6, 134.4, 129.3, 128.9, 128.4, 128.2, 128.0, 126.97, 58.3, 49.8, 49.7, 49.72, 46.5, 30.3, 25.4.

**Catalizador 12: (2S, 4R) -N,N-Dibencil-4-hidroxipirrolidina-2-carboxamida**



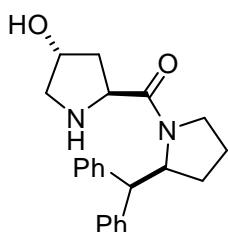
El catalizador **12** se preparó siguiendo el método general B a partir de la dibencilamina. Rendimiento: 56 %. Sólido blanco. p.f.=130-131°C. [α]<sup>25</sup><sub>D</sub>=-32.6 (c=1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), δ: 7.39-7.16 (m, 10H, arom); 4.81 (d, 1H, J=15.0Hz, NHCHPh); 4.57-4.49 (m, 2H, NHCHPh, CHOH); 4.44-4.37 (m, 2H, NHCHPh, NHCHPh); 4.27 (t, 1H, NHCHCO); 3.36 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=4.6Hz, J<sub>2</sub>=11.6Hz, NHCHCHCHOH); 2.93 (d, 1H, NHCHCHCHOH); 2.05-1.94 (m, 2H, OHCHCH<sub>2</sub>CH). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 174.4, 136.9, 135.9, 129.0, 128.7, 128.2, 127.8, 127.5, 126.7, 73.0, 56.9, 55.6, 49.2, 48.3, 40.7. Masa exacta calculado para C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 311.39. Encontrada 311.3.

**Catalizador 13: ((2S,4R)-4-Hidroxipirrolidin-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona.**



El catalizador **13** se preparó siguiendo el método general B a partir de la pirrolidina. Rendimiento: 50 %. Aceite amarillento. [α]<sup>25</sup><sub>D</sub>=-53.0 (c=1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), δ: 4.49-4.47 (m, 1H, NHCON); 4.03 (1H, t, J=8.0Hz, CHOH); 3.58-3.36 (m, 4H, CHNCO); 3.32 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=4.6Hz, J<sub>2</sub>=11.6Hz, HCHNH); 2.09 (d, 1H, J=11.5Hz, HCHNH); 2.36-2.12 (m, 1H, HCHCON); 2.00-1.94 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N); 1.90-1.83 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, HCHCON). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ: 1716.1, 120.9, 112.1, 109.8, 72.6, 57.61, 55.2, 46.2, 46.1, 39.3, 26.1, 24.1.

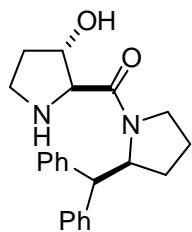
**Catalizador 14: ((S)-2-Bencidrilpirrolidin-1-il)((2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-il)metanona**



El catalizador **14** se preparó siguiendo el método general B a partir de la (S)-(+)-2(difenilmetil)pirrolidina. Rendimiento: 70%. Sólido blanco. p.f.=58-59°C. [α]<sup>25</sup><sub>D</sub>=-63.3 (c=1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), δ: 7.31-7.14 (m, 10H, arom); 5.15 (t, 1H, J=7.4Hz, CHPh<sub>2</sub>); 4.35-4.31 (m, 2H, CHCHPh<sub>2</sub>,

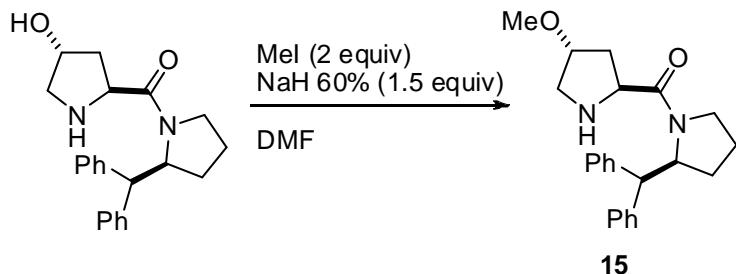
NHCHCON); 4.07 (1H, t,  $J=8.0$ Hz, CHOH); 3.54-3.49 (m, 1H, HCHNCO); 3.20-3.16 (m, 1H, HCHNCO); 3.09 (dd, 1H,  $J_1=4.2$ Hz,  $J_2=11.5$ Hz, HCHNH); 2.92 (d, 1H,  $J=11.4$ Hz, HCHNH); 2.08-1.82 (m, 4H, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCO); 1.65-1.59 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1.45-1.40 (m, 1H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 172.1, 142.0, 141.7, 129.3, 128.9, 128.4, 127.9, 126.8, 126.3, 72.6, 60.1, 57.8, 55.2, 53.2, 45.9, 39.5, 27.7, 23.7. Masa exacta calculada para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H<sup>+</sup>] 351.46. Encontrada, 351.4.

**Catalizador 16: ((S)-2-Bencidrilpirrolidin-1-il-)((2S,3R)-3-hidroxipirrolidin-2-il)metanona**



El catalizador **16** se preparó siguiendo el método general B a partir de la (S)-(+)-2(difenilmetil)pirrolidina y la *trans*-3-hidroxi-Boc-L-prolina. Rendimiento 37 %. Sólido blanco.  $[\alpha]_D^{25}=+26.4$  (c=1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz),  $\delta$ : 7.38-7.14 (m, 10H, arom); 5.20 (t, 1H,  $J=7.6$ Hz, NCH<sub>2</sub>CHPh<sub>2</sub>); 4.23 (d, 1H,  $J=8.3$ Hz, CHPh<sub>2</sub>); 3.90-3.83 (m, 2H, CHOH, NHCHCON); 3.71-3.66 (m, 1H, HCHNCO); 3.50-3.44 (m, 1H, HCHNCO); 3.10-2.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH); 1.95-1.79 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NCO, CH<sub>2</sub>CHCHPh<sub>2</sub>); 1.69-1.62 (m, 1H, HCHNH); 1.50-1.43 (m, 1H, HCHNH). <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 169.7, 142.0, 141.6, 129.1, 128.9, 128.5, 127.3, 126.9, 126.4, 76.1, 68.0, 60.4, 53.9, 46.4, 45.0, 34.6, 27.9, 23.7.

**Preparación del catalizador 15**

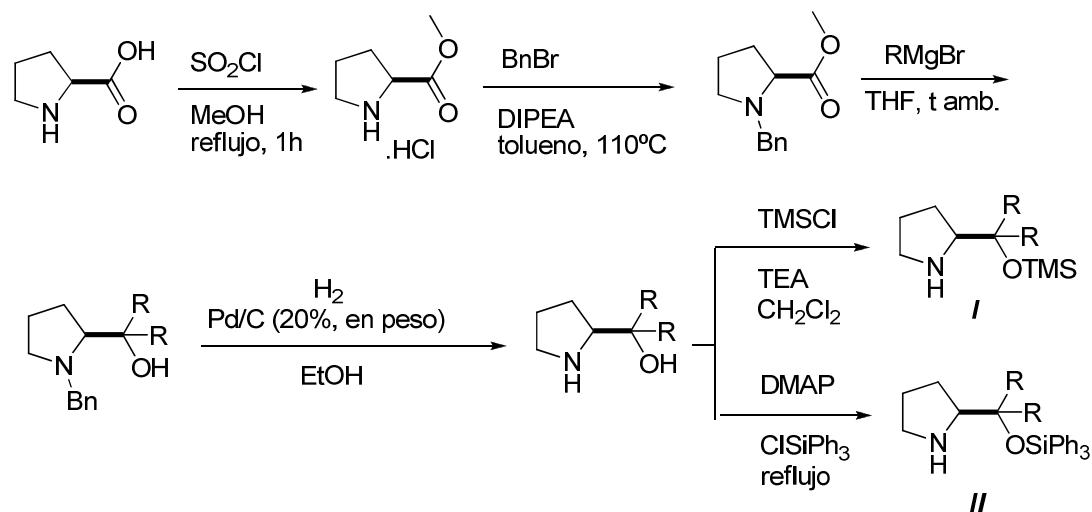


Sobre una suspensión de NaH (0.6 g, 1.5 mmol) en DMF anhidra (3 mL) previamente enfriada a 0°C, se adicionaron el catalizador **14** (0.484 g, 1 mmol) y Mel (0.18 mL, 3 mmol). Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara

lentamente temperatura ambiente y se mantuvo a dicha temperatura en agitación durante 16 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla se enfrió, se adicionó lentamente una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2 mL) y se extrajo con  $\text{AcOEt}$  (3 x 5 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con  $\text{NaCl}$  (sol. sat., 2 x 5 mL), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en  $\text{MeOH}$  (4 mL) y se adicionó  $\text{Pd/C}$  (20% en peso, 40 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de  $\text{H}_2$  ( $P=1$  atmósfera) durante 16 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose el crudo, que se purificó mediante cromatográfica flash en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ , 90:10). Rendimiento: 0.17g, 0.46mmol (42 %). Aceite amarillento.  $[\alpha]^{25}_D=-10.0$  ( $c=1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ );  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$ : 7.31-7.16 (m, 10H, arom); 5.16 (t, 1H,  $J=9.7\text{Hz}$ ,  $\text{CHPh}_2$ ); 4.36 (d, 1H,  $J=7.4\text{Hz}$ ,  $\text{CHCHPh}_2$ ); 3.99 (t, 1H,  $J=7.9\text{Hz}$ ,  $\text{NHCHCON}$ ); 3.83-3.80 (m, 1H,  $\text{CHOMe}$ ); 3.53 (m, 1H,  $\text{HCHNCO}$ ); 3.23 (s, 3H,  $\text{OMe}$ ); 3.21-3.18 (m, 2H,  $\text{HCCHNCO}$ ,  $\text{HCHNH}$ ); 2.97 (dd, 1H,  $J_1=3.1\text{Hz}$ ,  $J_2=11.9\text{Hz}$ ,  $\text{HCHNH}$ ); 2.04-1.65 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 1.52-1.47 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ); 1.43-1.28 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz),  $\delta$ : 171.5, 142.0, 141.7, 129.3, 128.9, 128.4, 127.9, 126.8, 126.3, 81.4, 60.1, 58.1, 56.8, 53.1, 51.6, 46.0, 36.5, 27.7, 23.6.

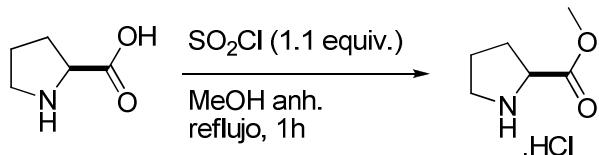
## 5.2.2 Preparación de $\alpha,\alpha$ -dialquilprolinol silyl éteres

### 5.2.2.1 Esquema general:



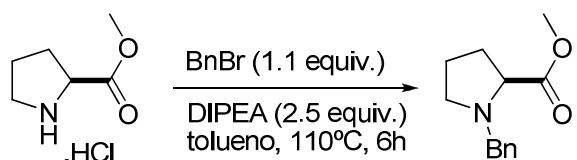
### Preparación de $\alpha,\alpha$ -dialquil prolinoles. Método general

#### 1) Preparación del éster metílico<sup>6</sup>



Sobre una mezcla de *L*-Prolina (5.757 g, 50 mmol) en MeOH anhidro se adicionó a 0°C durante 5 minutos cloruro de tionilo (4.0 mL, 55 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora a reflujo. Transcurrido este tiempo, el exceso de cloruro de tionilo y el metanol se evaporaron a presión reducida obteniéndose así un aceite amarillento que se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación. Rdto: 8.275 g (100 %).

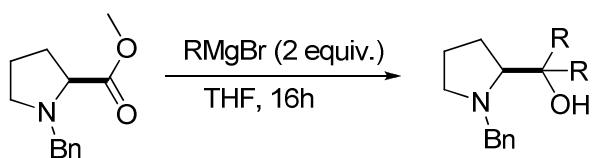
#### 2) Bencilación<sup>7</sup>



Sobre una mezcla de reacción previamente enfriada a 0-5°C, del clorohidrato de carboxilato de metilo de 2-(S)-pirrolidina (8.275 g, 50 mmol), y diisopropiletilamina (26.1 mL, 150 mmol) en tolueno (50 mL), se adicionó lentamente bromuro de bencilo (26.2 mL, 55 mmol). La reacción se agitó durante 6 horas a 110°C. Posteriormente la mezcla se trató con NaHCO<sub>3</sub> (sol. sat., 40 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida obteniéndose un aceite marrón. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación. Rdto: 10.298 g (94 %). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ: 7.34 (m, 5H), 5.15 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.86-3.40 (m, 5H), 2.30-1.80 (m, 4H).

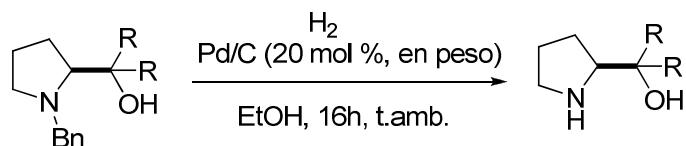
<sup>6</sup> Confalone, P. N.; Huie, E. H.; Ko, S. S.; Cole, G. H. *J. Org. Chem.* **1998**, 53, 482-487.

<sup>7</sup> Adaptado de: Kunabashi, K.; Jachman, M.; Kanai, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 42, 5489-5492.

3) Reacción de Grignard<sup>8</sup>

Sobre una disolución del carboxilato de (S)-metil 1-bencilpirrolidina (4.38 g, 20 mmol) en THF (40 mL) enfriada a 0°C se adicionó gota a gota el correspondiente bromuro de alquilmagnesio (60 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción se adicionó una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (30 mL). El líquido sobrenadante se separó dejando un precipitado blanco que fue extraído con diclorometano (3 x 30 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl (sol. sat., 3 x 30 mL) y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Tras evaporación de los disolventes a presión reducida se obtuvo el producto que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación previa.

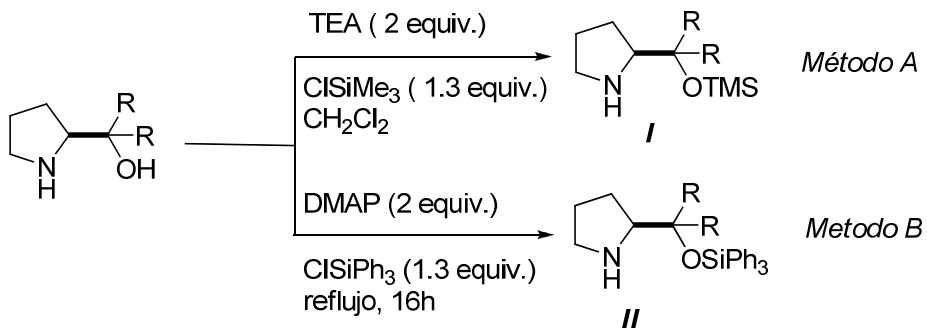
## 4) Desprotección del grupo amino



Sobre una disolución del crudo resultante de la etapa anterior en 4 mL de EtOH se adicionó Pd (10 wt. % sobre carbono activado, 20 % en peso). La mezcla de reacción resultante se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm.) a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se filtró sobre celita, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna.

<sup>8</sup> Adaptado de: Soai, K.; Hachida, H.; Yokota, N. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans I* **1987**, 1909-1914.

## 5) Protección del grupo hidroxilo:

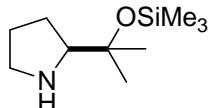


## Método A:

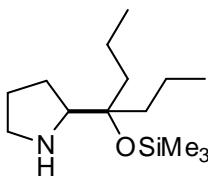
Sobre una disolución del dialquil-(S)-pirrolidin-2-il-metanol (30 mmol) y trietilamina (8.4 mL, 60 mmol) en diclorometano anhídrico (60 mL) a 0°C se adicionó trimetil clorosilano (39 mmol, 7.06 mL, 1.3 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez finalizada la reacción la mezcla se lavó con agua (2 x 100 mL) y con NaHCO<sub>3</sub> (sol. sat., 1 x 100 mL), y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 95:5) y posteriormente se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (sol. sat.) o se purificó mediante destilación simple.

## Método B:

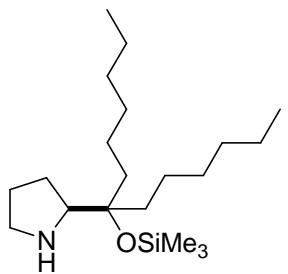
Sobre una solución de DMAP (1.46 g, 12 mmol) y cloruro de trifenilsililo (3.11 g, 10.5 mmol) en THF (12 mL), se adicionó una disolución del dialquil-(S)-pirrolidin-2-il-metanol (6 mmol) en THF anhídrico. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 horas. Transcurrido este tiempo de reacción se lavó con agua (2 x 25 mL) y NaHCO<sub>3</sub> (sol. sat., 1 x 25 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 25 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 95:5) y posteriormente se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (sol. sat.) o se purificó mediante destilación simple.

**Catalizador 33: (S)-2-((2-Trimetilsiloxi) propan-2-ol)pirrolidina**

El catalizador **33** se preparó a partir del éster metílico de la *L*-Prolina siguiendo el procedimiento general y utilizando bromuro de metilmagnesio (solución 3.0M en Et<sub>2</sub>O). La etapa de sililación se efectuó siguiendo el procedimiento general A. El rendimiento total de tres etapas fue 53 %. Aceite incoloro.  $[\alpha]_D^{25}=+10.4$  (c=1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz),  $\delta$ : 3.07-2.98 (m, 1H, -CH-CH<sub>2</sub>-), 2.88-2.77 (m, 2H, -HCH-NH), 1.75-1.65 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-HCH-CH<sub>2</sub>-CH-), 1.54-1.47 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-HCH-CH<sub>2</sub>-CH), 1.30(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.12 (s, 9H, -OSiMe<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 74.87, 69.30, 47.25, 28.24, 27.47, 26.56, 26.12, 2.45. Masa exacta calculada para C<sub>10</sub>H<sub>23</sub>NOSi [M+H]<sup>+</sup> 201, 15. Encontrada: 202.0.

**Catalizador 34: (S)-2-((2-Trimetilsiloxi) heptan-4-il)pirrolidina**

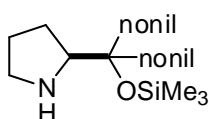
El catalizador **34** se preparó a partir del éster metílico de la *L*-Prolina siguiendo el procedimiento general y utilizando bromuro de propilmagnesio (solución 3.0M en Et<sub>2</sub>O). La etapa de sililación se efectuó siguiendo el procedimiento general A. El rendimiento total de tres etapas fue 55%. Aceite amarillento.  $[\alpha]_D^{25}=-20.8$  (c=1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz),  $\delta$ : 3.05-3.00 (m, 1H, -CH-CH<sub>2</sub>-), 2.91-2.88 (m, 1H, -HCH-NH), 2.77-2.72 (m, 1H, -HCH-NH), 1.74-1.61 (m, 5H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.57-1.49 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.47-1.40 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.33-1.23 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-), 0.90 (t, 6H, J=7.2 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0.12 (s, 9H, -OSiMe<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 79.69, 66.09, 47.10, 40.56, 40.38, 26.09, 26.03, 17.51, 17.36, 14.77, 14.68, 2.88. Masa exacta calculada para C<sub>14</sub>H<sub>31</sub>NOSi 258.1 [M+H]<sup>+</sup> 257.22. Encontrada: 258.1.

**Catalizador 35: (S)-2-((7-Trimetilsiloxi) tridecan-7-il)pirrolidina**

El catalizador **35** se preparó a partir del éster metílico de la *L*-prolina siguiendo el procedimiento general y utilizando bromuro de hexilmagnesio (solución 2.0M en Et<sub>2</sub>O). La etapa de sililación se efectuó siguiendo el procedimiento general A. El rendimiento total tras 3

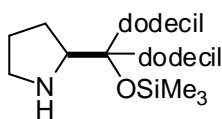
etapas fue 59%. Aceite amarillo. b.p.=175° (0.8 torr).  $[\alpha]_D^{25}=-15.6$  (c=1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$ : 3.01-2.98 (m, 1H, -CH-CH<sub>2</sub>-): 2.88-2.85 (m, 1H, -HCH-NH), 2.72-2.70 (m, 1H, -HCH-NH), 1.66-1.58 (m, 5H, C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-HCH-), 1.54-1.38 (m, 3H, -CH<sub>2</sub>-HCH-CH-), 1.30-1.24 (m, 16H,), 0.87-1.86 (m, 6H), 0.09 (s, 9H, -OSiMe<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 79.84, 66.14, 47.17, 38.12, 37.89, 31.12, 30.00, 26.14, 26.08, 24.23, 24.06, 22.66, 22.62, 14.02, 2.97. Masa exacta calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{43}\text{NOSi}$  341.31 [M+H]<sup>+</sup> Encontrada: 342.3.

**Catalizador 36: (S)-2-((7-Trimetilsiloxi) nonadecan-10-il)pirrolidina**

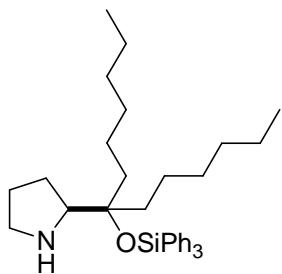


El catalizador **36** se preparó a partir del éster metílico de la *L*-Prolina siguiendo el procedimiento general y utilizando bromuro de nonilmagnesio (solución 1.0M en  $\text{Et}_2\text{O}$ ). La etapa de sililación se efectuó siguiendo el procedimiento general A. El rendimiento total tras tres etapas fue 48%. Aceite amarillo.  $[\alpha]_D^{25}=-20.2$  (c=1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$ : 3.19-3.16 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 3H), 1.70-1.59 (m, 4H), 1.52-1.39 (m, 1H), 1.38-1.21 (m, 20H), 0.92-0.88 (m, 6H), 0.15 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 79.65, 66.29, 47.19, 38.14, 37.78, 31.90, 30.37, 30.38, 29.62, 29.56, 29.53, 29.29, 26.09, 25.88, 24.18, 24.10, 22.67, 14.07, 2.97. Masa exacta calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{55}\text{NOSi}$  425.41 [M+H]<sup>+</sup>. Encontrada: 426.4.

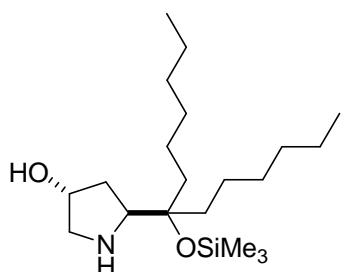
**Catalizador 37: (S)-2-((13-Trimetilsiloxi) pentacosan-13-il)pirrolidona**



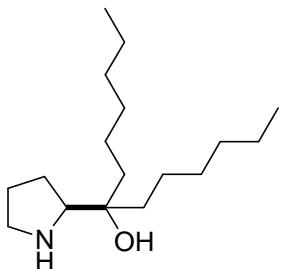
El catalizador **37** se preparó a partir del éster metílico de la *L*-Prolina siguiendo el procedimiento general y utilizando bromuro de dodecilmagnesio (solución 1.0M en  $\text{Et}_2\text{O}$ ). La etapa de sililación se efectuó siguiendo el procedimiento general A. El rendimiento total tras tres etapas fue 63%. Aceite amarillo.  $[\alpha]_D^{25}=-9.0$  (c=1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$ : 3.04-3.00 (m, 1H), 2.90-2.88 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 1.68-1.27 (m, 48H), 0.92-0.88 (t, 6H,  $J=7.0$  Hz), 0.12 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 79.84, 66.1, 47.2, 38.1, 37.9, 31.9, 30.3, 29.6, 29.5, 29.3, 26.1, 26.0, 24.2, 24.0, 22.7, 14.8, 3.

**Catalizador 38: (S)-2-((7-Trifenilsiloxi) tridecan-7-il)pirrolidina**

El catalizador **38** se preparó a partir del éster metílico de la *L*-Prolina siguiendo el procedimiento general y utilizando bromuro de hexilmagnesio (solución 2.0M en Et<sub>2</sub>O). La etapa de silylación se efectuó siguiendo el procedimiento general B. El rendimiento total tras tres etapas fue 74%. Aceite amarillo. p.eb.=295°C (0.28 torr).  $[\alpha]_D^{25}=-2.5$  (c=1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), δ: 7.73,-7-67 (m, 6H, Ar): 7.45-7.31 (m, 9H, Ar), 3.17-3.01 (m, 1H, -CH-CH<sub>2</sub>-), 2.95-2.78 (m, 1H, -HCH-NH-), 2.77-2.63 (m, 1H, -HCH-NH-), 1.74-1.53 (m, 4H), 1.38-0.96 (m, 20H), 0.84 (t, 6H, J=6.4 Hz). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ: 135.57, 129.45, 127.58, 82.51, 66.03, 46.96, 38.36, 37.54, 31.70, 29.77, 26.40, 25.88, 24.10, 23.77, 22.62, 14.06. Masa exacta calculada para C<sub>35</sub>H<sub>49</sub>NOSi 527.36 [M+H]<sup>+</sup>. Encontrada: 528.3.

**Catalizador 39: (3R, 5S)-5-((7-Trimetilsiloxi) tridecan-7-il)pirrolidina**

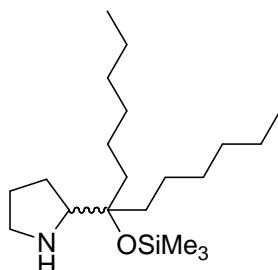
El catalizador **39** se preparó a partir de la 4-hidroxi-*L*-Prolina de acuerdo con el procedimiento general. La etapa de silylación se efectuó siguiendo el procedimiento general A y utilizando bromuro de hexilmagnesio (solución 2.0M en Et<sub>2</sub>O). El rendimiento total tras tres etapas fue 26%. Aceite amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), δ: 4.42 (m, 1H), 3.36 (dd, J=10.0, 5.0 Hz, 1H), 3.21 (dd, J=15.0, 5.0 Hz), 2.90 (d, J=15 Hz, 1H), 1.80-1.25 (m, 22H), 0.91 (m, 6H), 0.14 (s, 9H). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ: 79.24, 71.7, 64.1, 55.2, 38.1, 37.4, 35.8, 31.8, 31.6, 29.9, 29.8, 24.0, 23.9, 22.6, 22.5, 14.0, 2.91. Masa exacta calculada para C<sub>20</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>2</sub>Si 357.31 [M+H]<sup>+</sup>. Encontrada: 358.3.

**Catalizador 40: (S)-7-(Pirrolidin-2-il)tridecan-7-ol**

El catalizador **40** se preparó a partir del éster metílico de la *L*-Prolina siguiendo el procedimiento general y utilizando bromuro de hexilmagnesio (solución 2.0M en Et<sub>2</sub>O). El rendimiento total tras dos etapas fue

85%. Aceite amarillo.  $[\alpha]_D^{25} = -11.4$  ( $c=0.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$ : 3.11-3.08 (m, 1H, -CH-CH<sub>2</sub>-): 3.00-2.90 (m, 2H, -HCH-NH-), 1.81-1.65 (m, 4H), 1.51-1.37 (m, 20H), 0.89 (t, 6H,  $J=6.5\text{Hz}$ ).  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 73.44, 64.15, 46.55, 37.84, 35.07, 31.82, 31.75, 30.06, 30.03, 26.00, 25.25, 23.63, 23.38, 22.60, 13.99. Masa exacta calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{43}\text{NO}_2\text{Si}$  269.27  $[\text{M}+\text{H}]^+$ . Encontrada: 270.2.

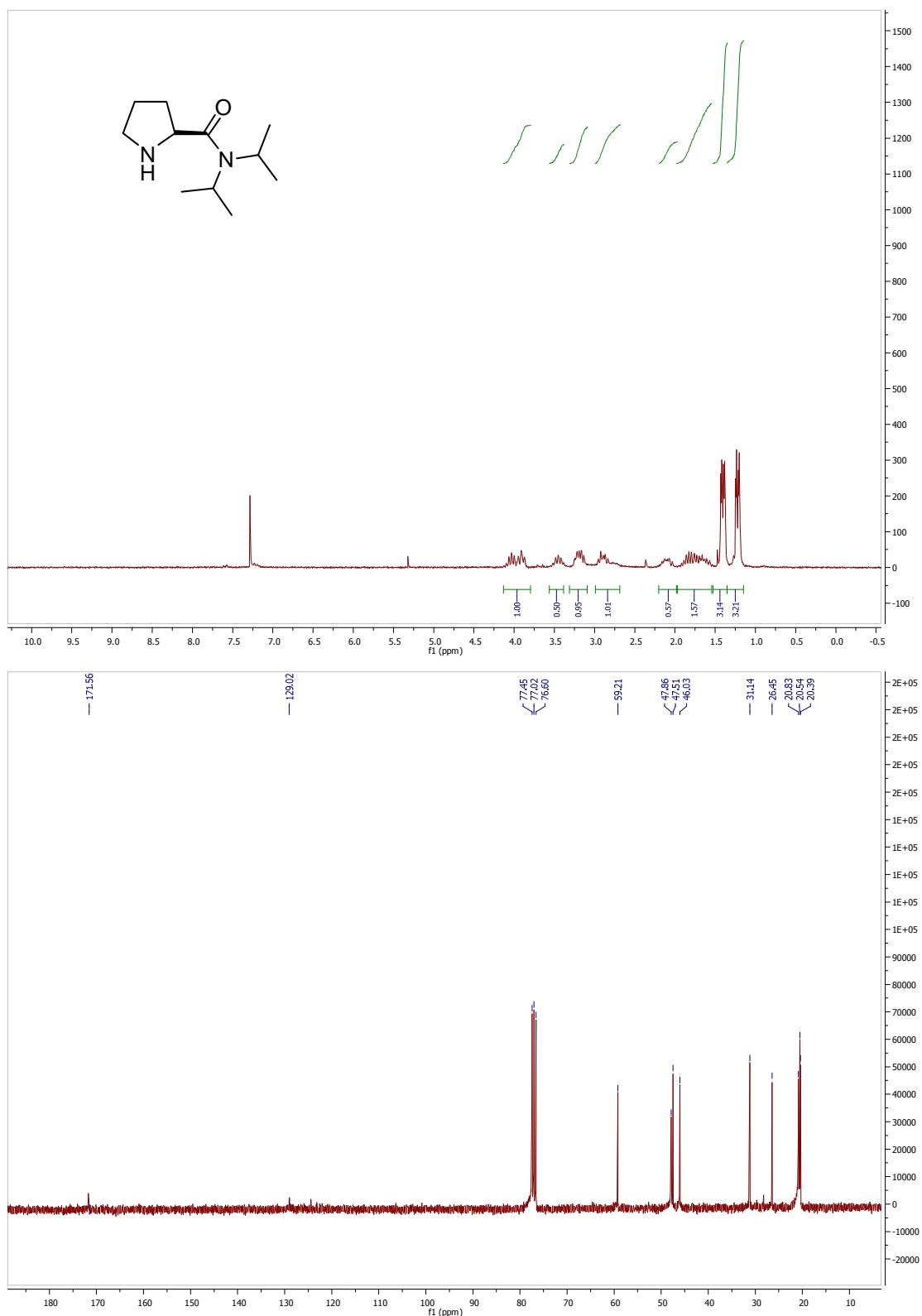
**Catalizador 41: Rac-2-(Pirrolidin-2-il)tridecan-7-ol**



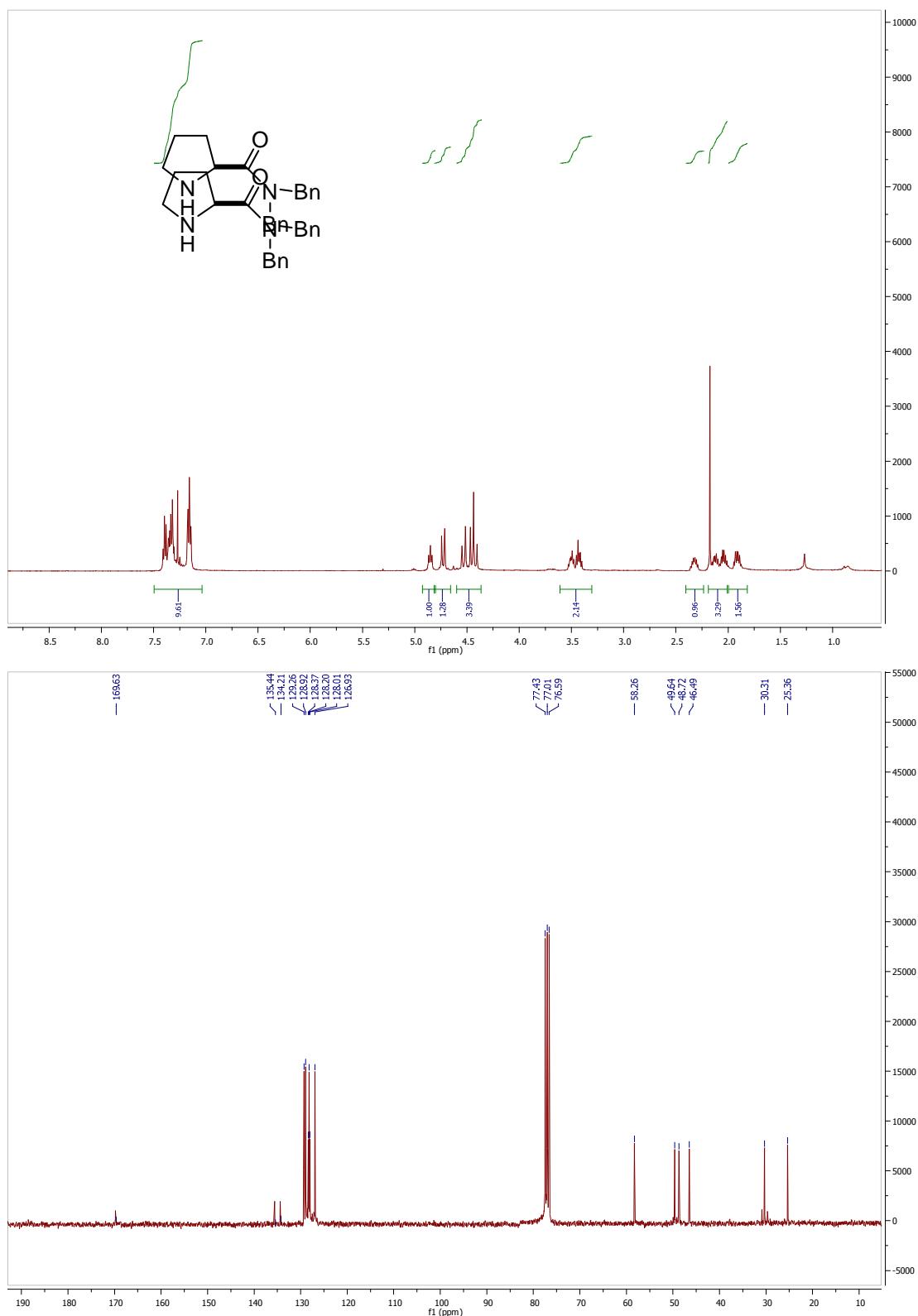
El catalizador **41** racémico se preparó siguiendo el mismo procedimiento experimental general que el seguido para el catalizador **35** pero usando la *D,L*-Prolina como material de partida.

### 5.3 Espectros de RMN catalizadores

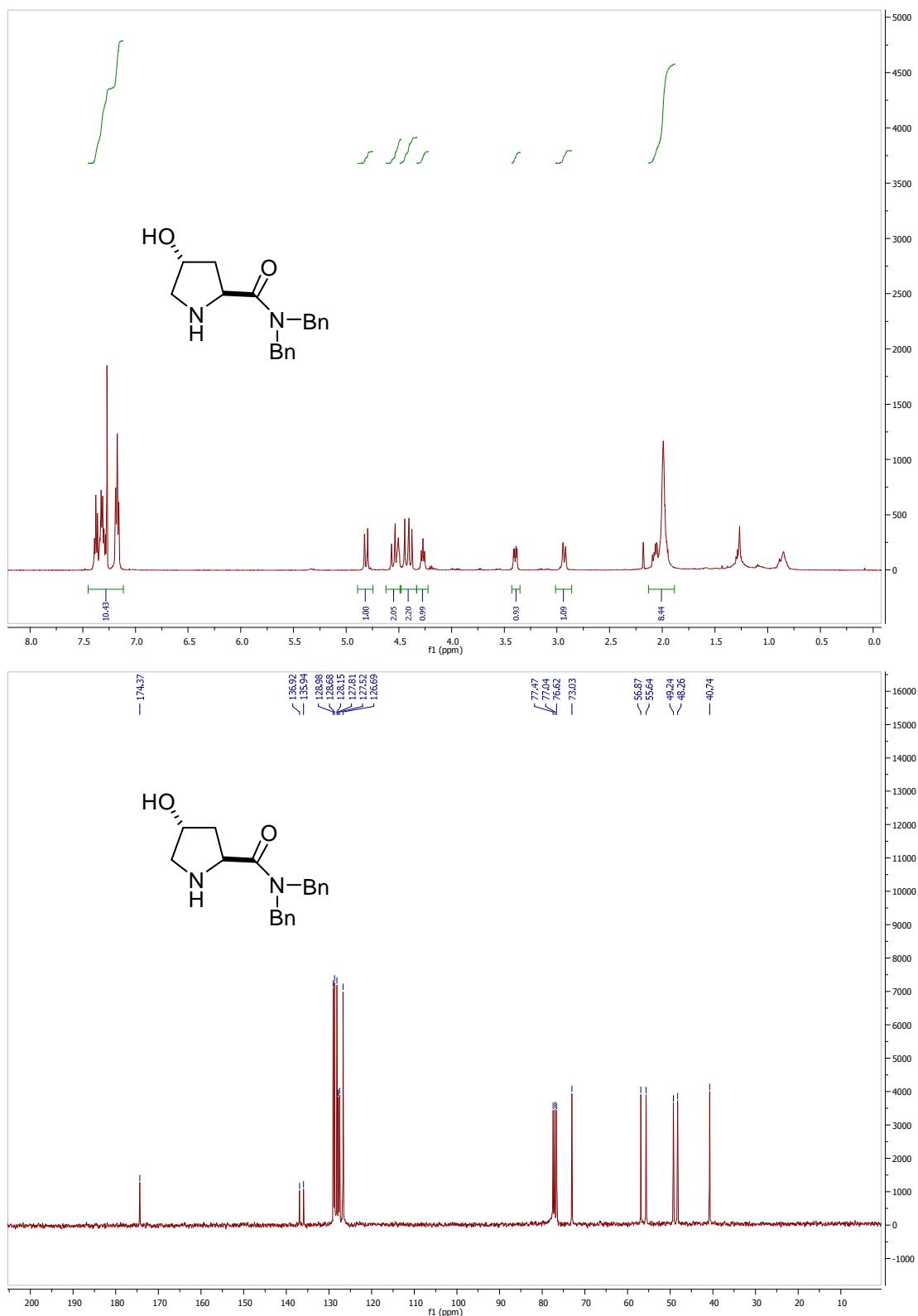
#### Catalizador 10



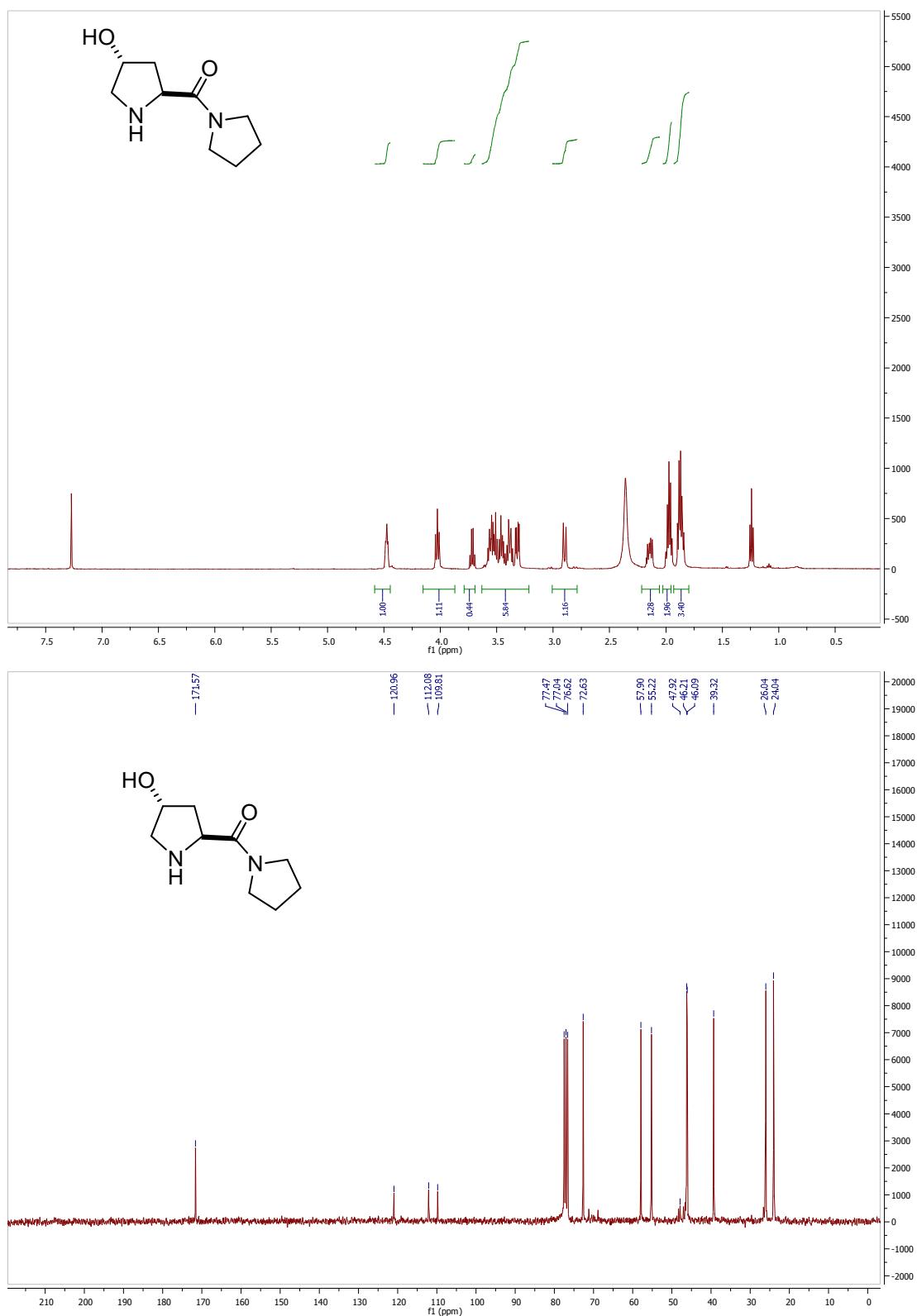
## Catalizador 11



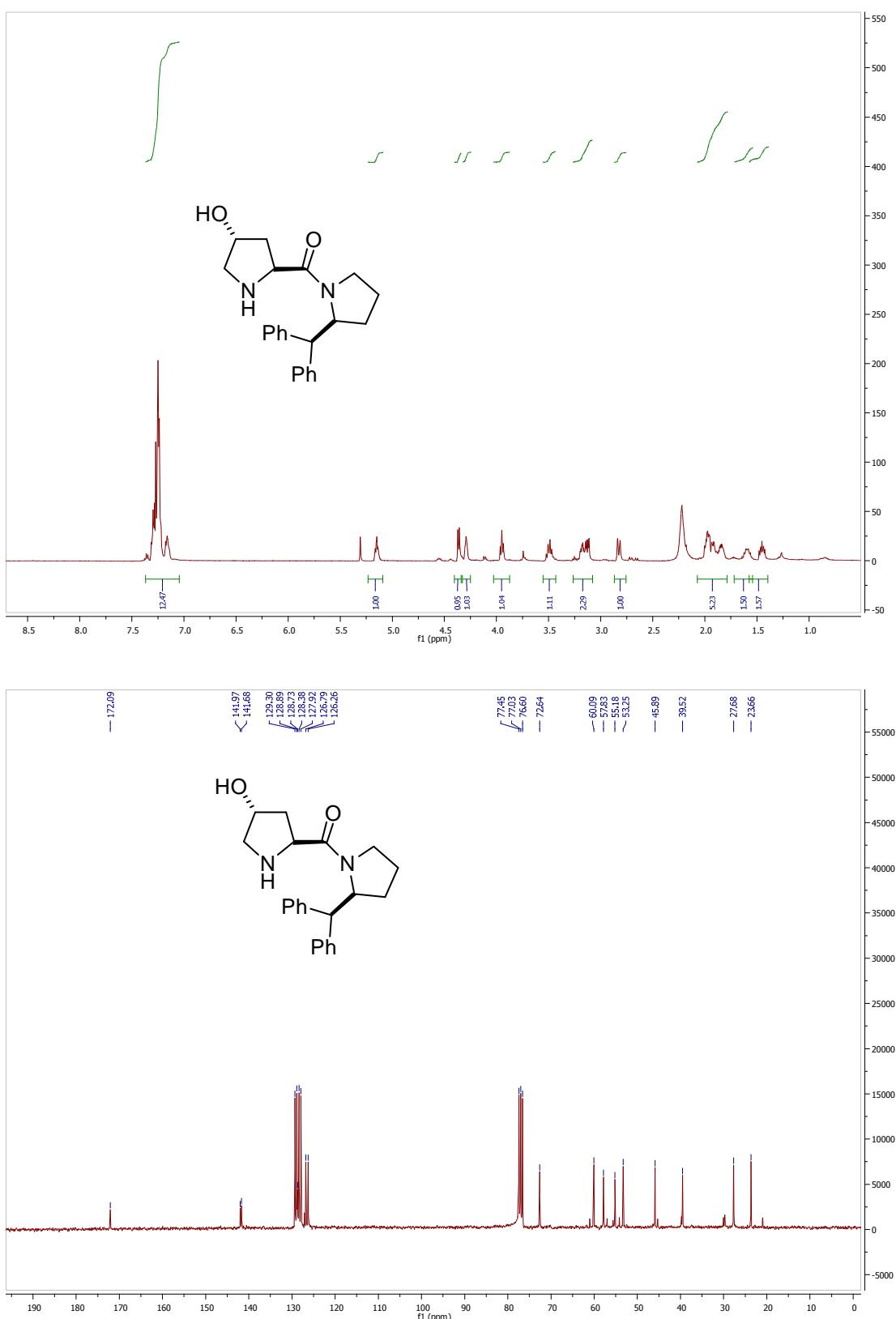
## Catalizador 12



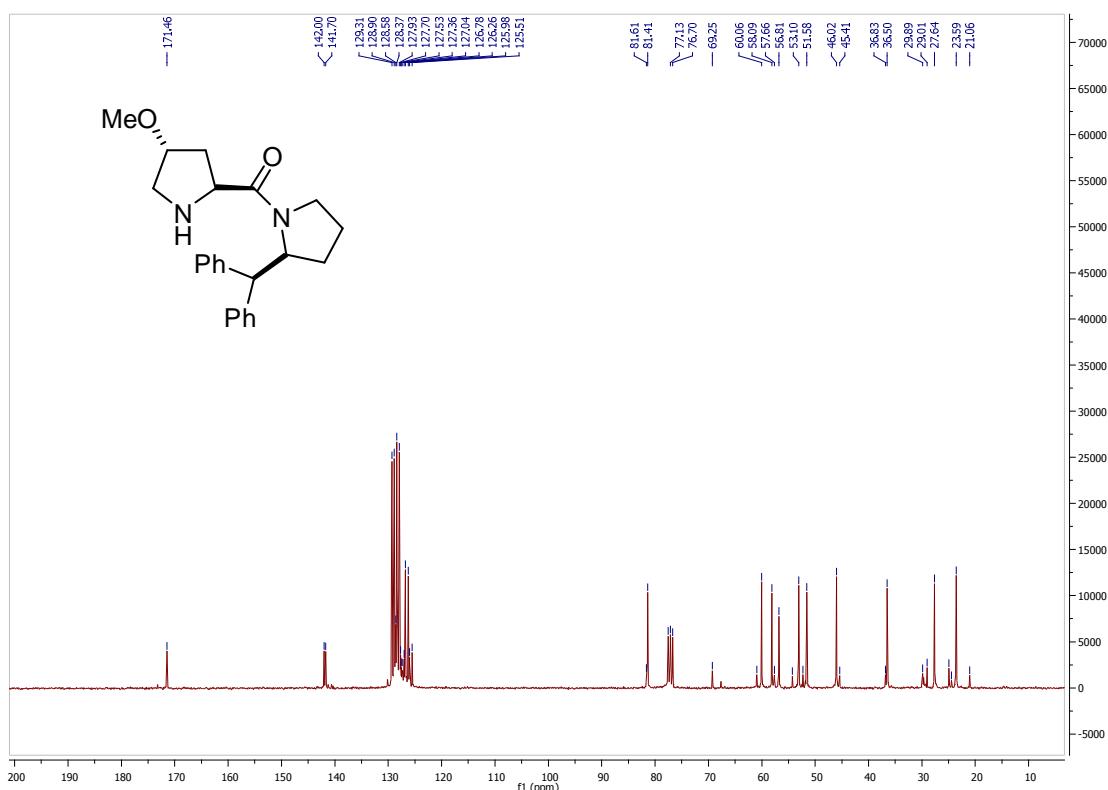
**Catalizador  
13**



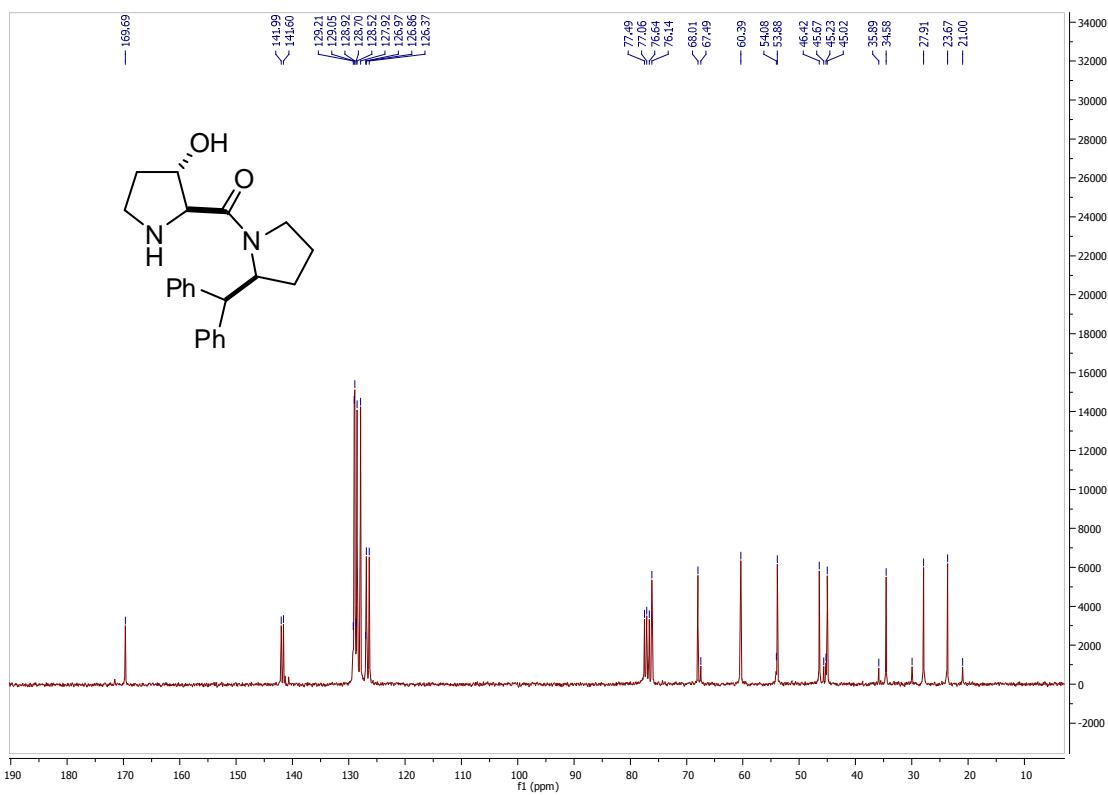
Catalizador  
14



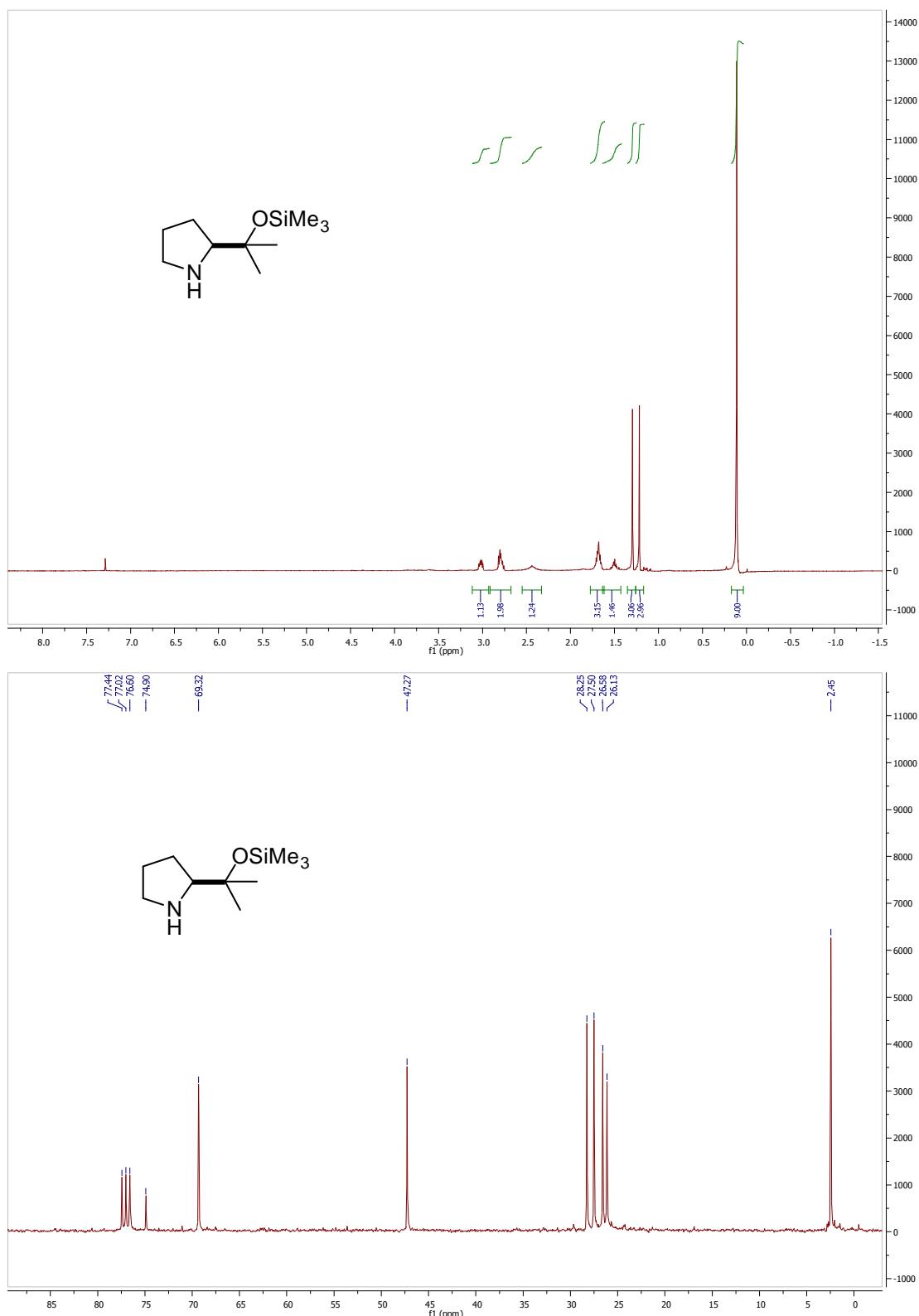
## Catalizador 15



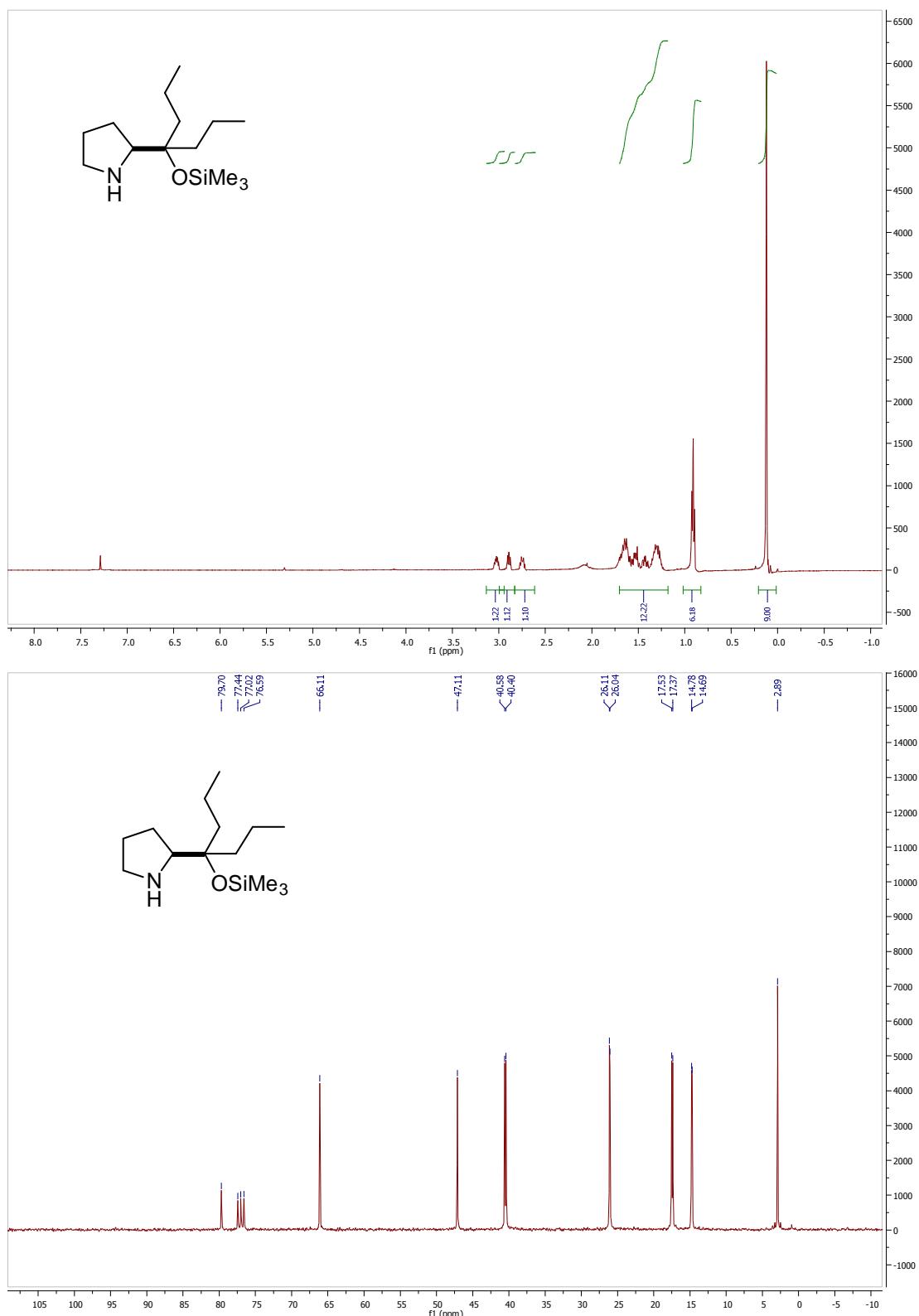
## Catalizador 16



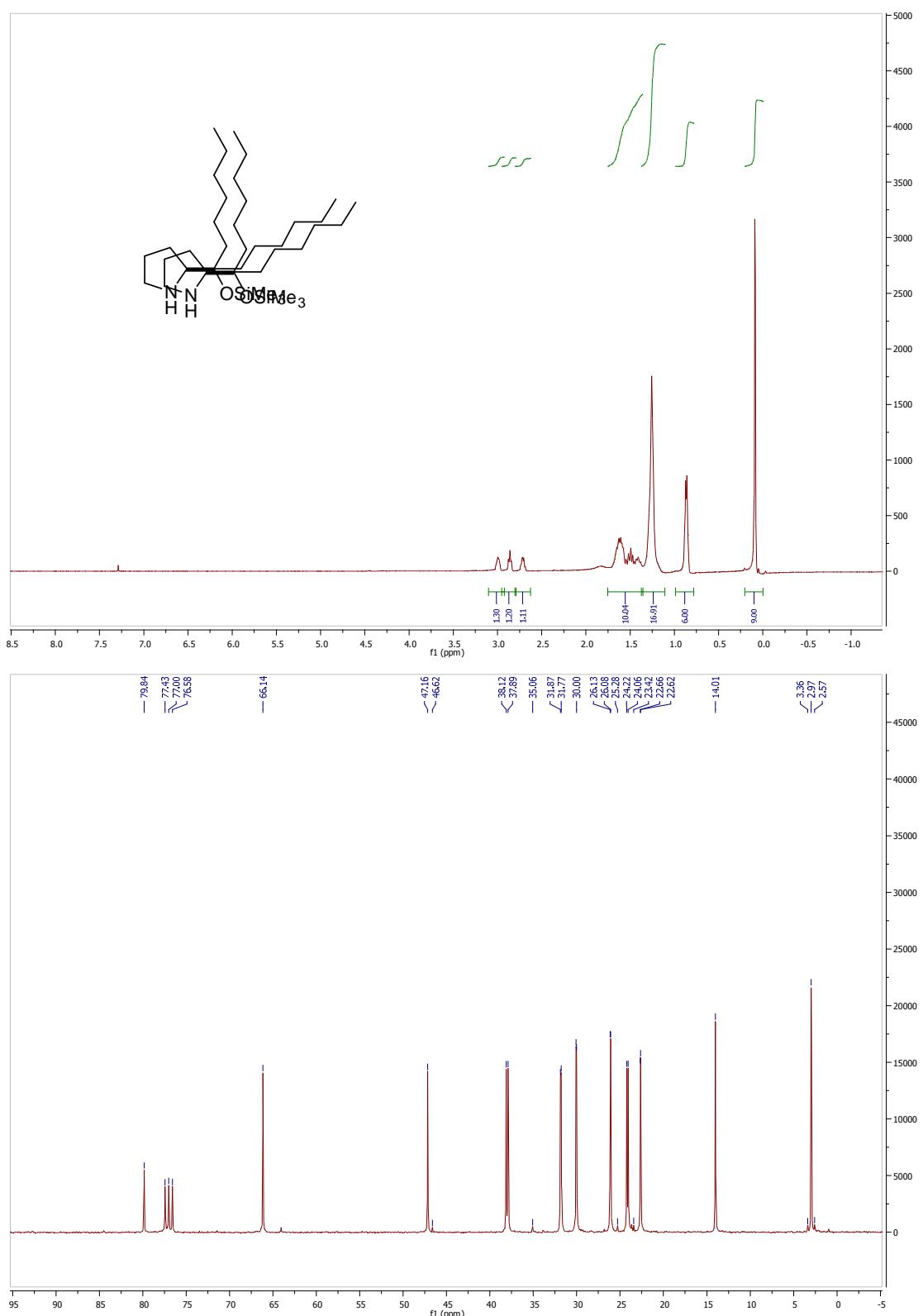
## Catalizador 33



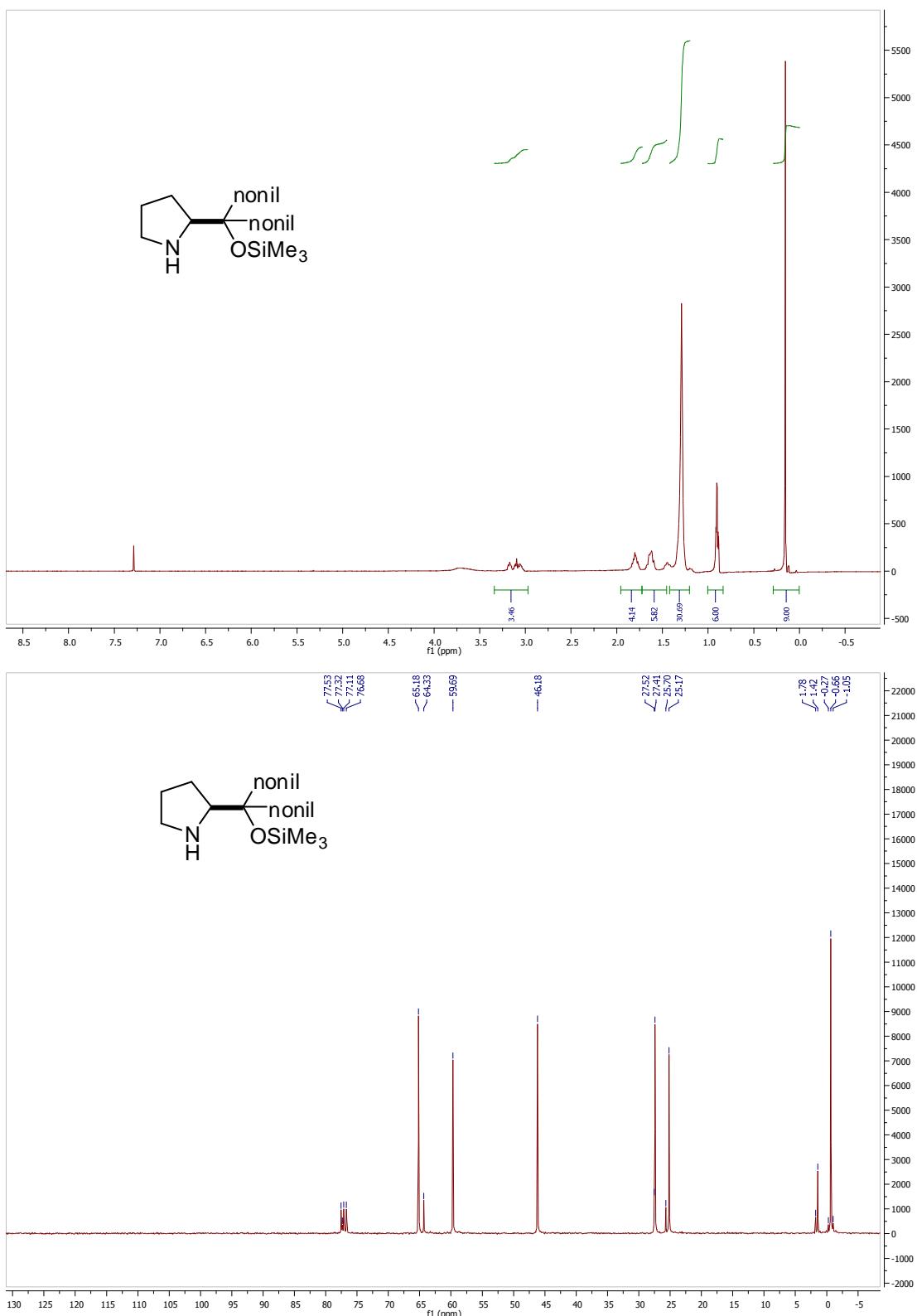
## Catalizador 34



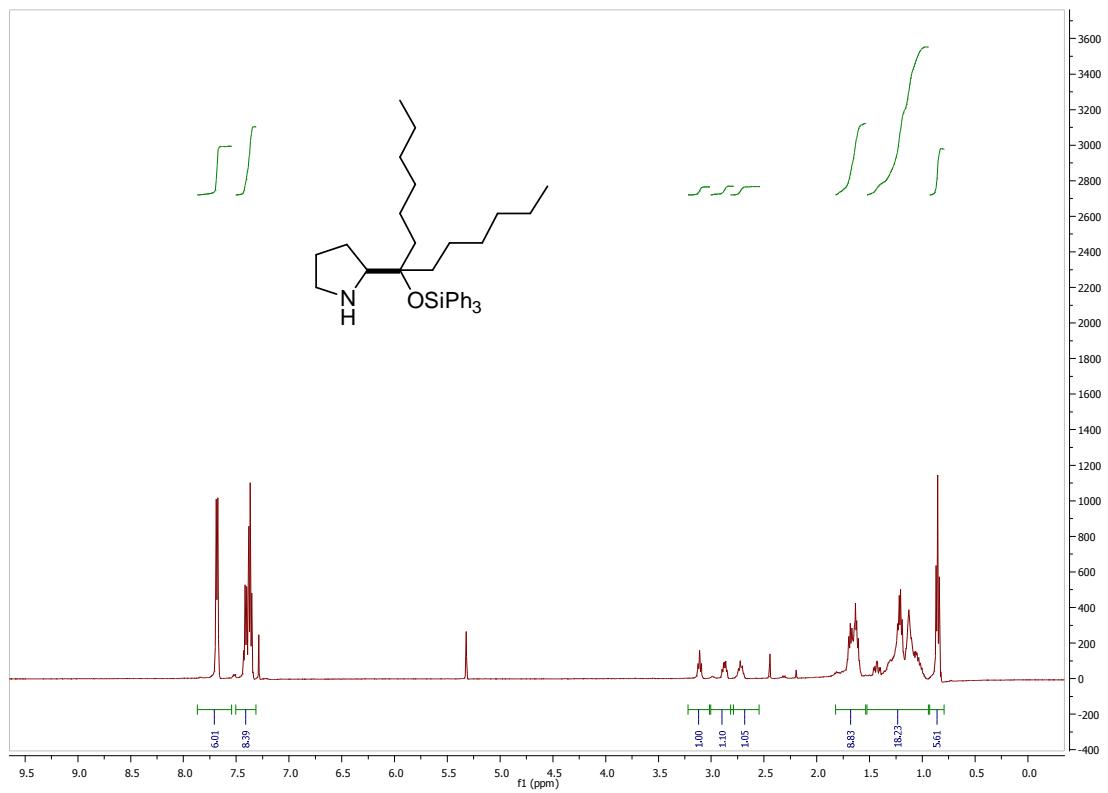
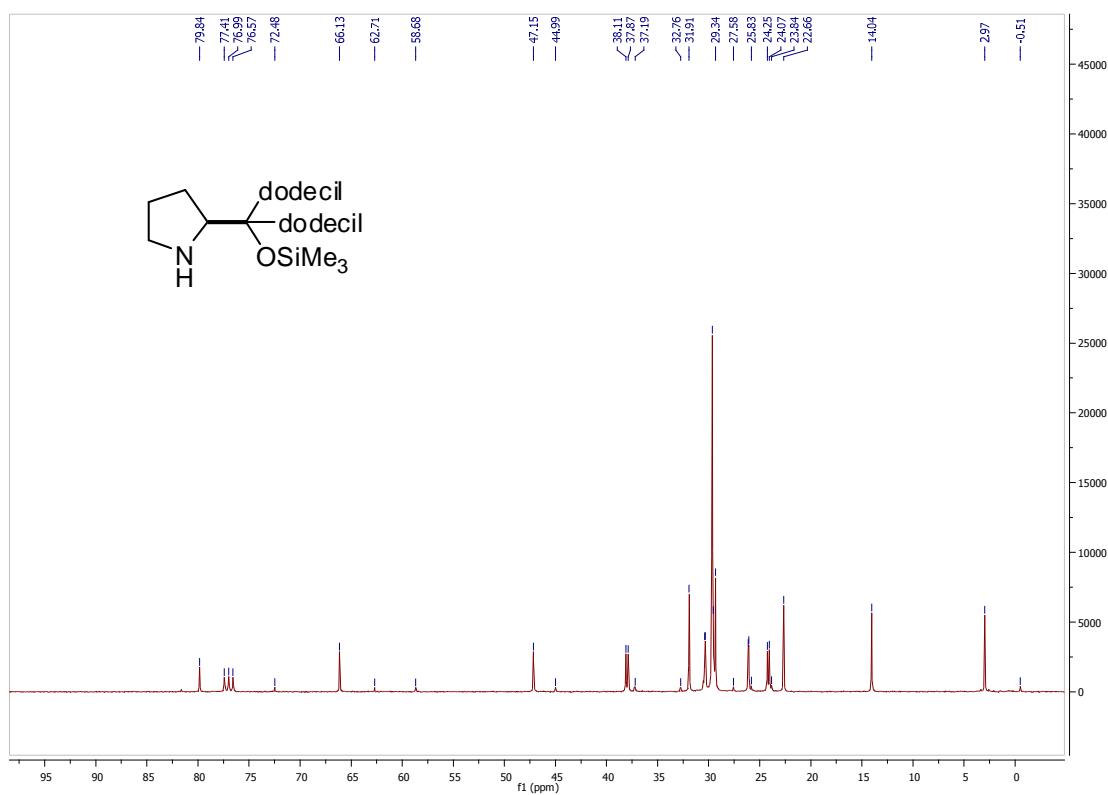
## Catalizador 35

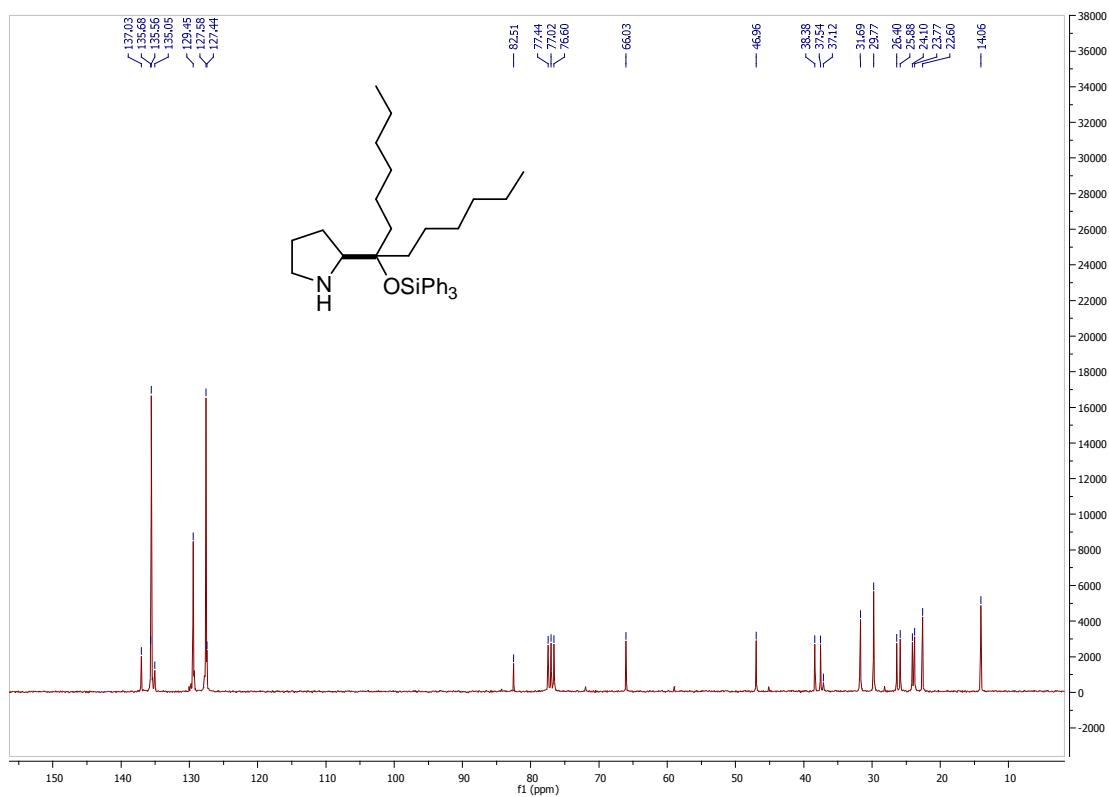


## Catalizador 36

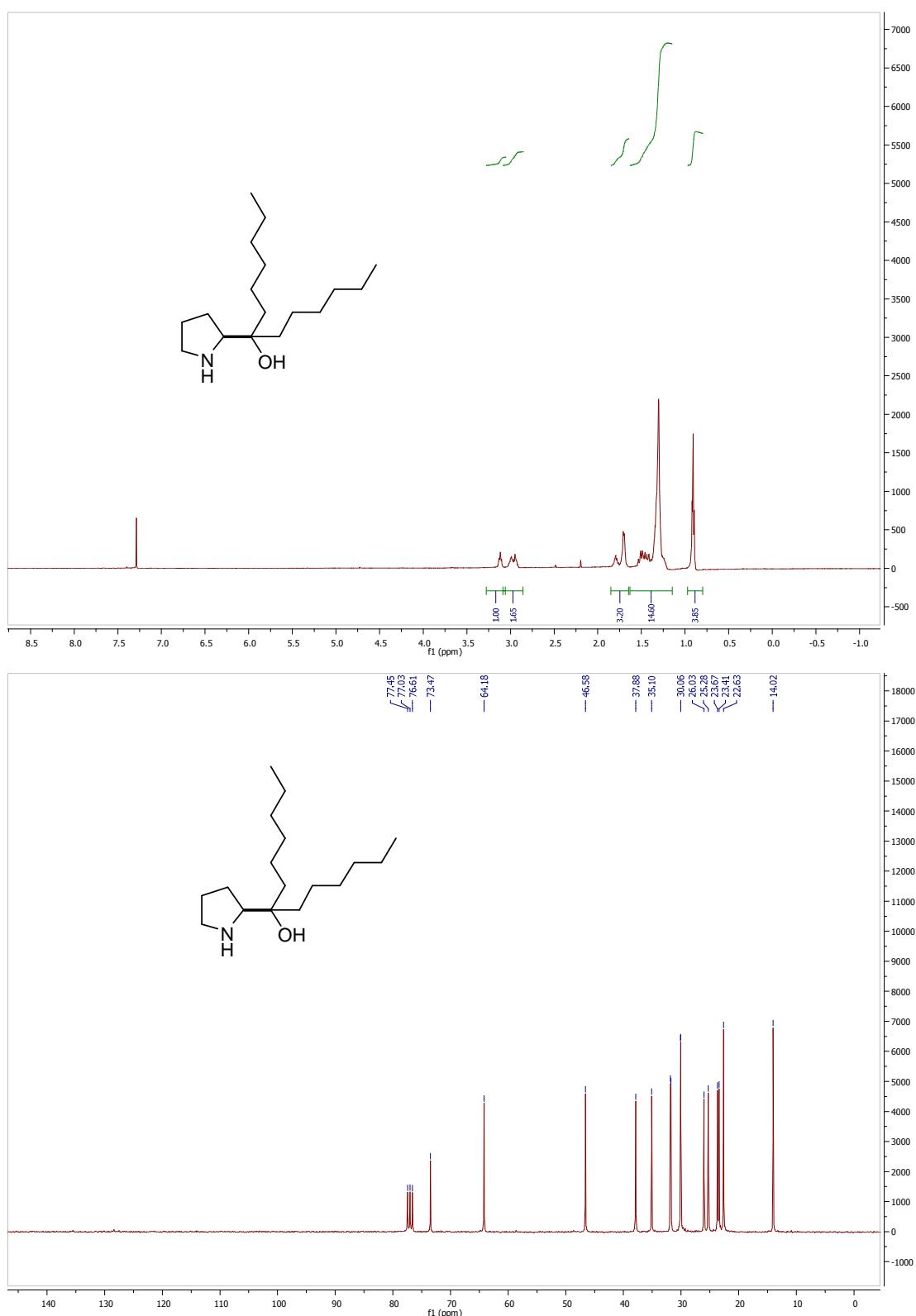


## Catalizador 37





Catalizador  
**40**



## 5.4 Parte experimental del Capítulo 2

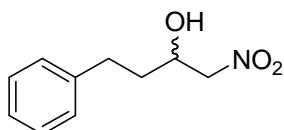
### 5.4.1 Adición de aldehídos a nitroalquenos

#### 5.4.1.1 Preparación de nitroalquenos

##### Procedimiento general de formación de $\beta$ -nitroalcoholes<sup>1</sup>

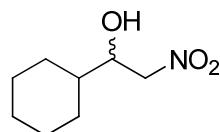
A una disolución del aldehído correspondiente (40 mmol) y nitrometano (2.2 mL, 40 mmol) en EtOH (10 mL) enfriada a 0°C se le añadió gota a gota (agitando vigorosamente para prevenir la formación de una masa sólida) una disolución acuosa de NaOH 10 M (4 mL, 40 mmol). Tras agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente, se añadió ácido acético (2.2 mL, 40 mmol). La fase acuosa se extrajo con Et<sub>2</sub>O (2 x 500 mL), las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua hasta pH=6 de los lavados. Despues de secar sobre MgSO<sub>4</sub> y eliminar el disolvente a presión reducida se obtuvo el  $\beta$ -nitroalcohol correspondiente.

##### ( $\pm$ )-4-Fenil- 2-hidroxi-1-nitrobutano<sup>2</sup>



Se siguió el procedimiento general partiendo del hidrocinamaldehído (5.3 mL, 40 mmol), obteniéndose el 4-fenil-2-hidroxibutano que fue recristalizado en EtOAc:Hexano. Rendimiento: 6 g, 77 %.

##### ( $\pm$ )-1-Ciclohexil-2-nitroetanol<sup>2</sup>



Se siguió el procedimiento general partiendo del ciclohexanocarboxialdehido (2 g, 17.8 mmol) obteniéndose el ( $\pm$ )-1-ciclohexil-2-nitroetanol. Rendimiento: 1.9 g, 62%.

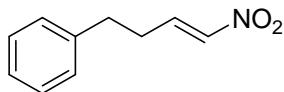
<sup>1</sup> D.Lucet; S. Sabelle; O. Kostelitz; T. Le Gall; C.Mioskowski, *Eur.Joc.Chem.* **1999**, 2583

<sup>2</sup> Kato, K.; Gustavsson, S.; Langstroem, B. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5837-5839.

### Procedimiento general de deshidratación de $\beta$ -nitroalcoholes<sup>3</sup>

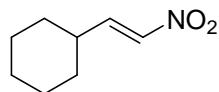
A una disolución del  $\beta$ -nitroalcohol correspondiente (40 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y a 0°C, se adicionó cloruro de metanosulfonilo (3.10 mL, 40 mmol) seguido de trietilamina (22 mL, 160 mmol). Tras agitar la mezcla durante 45 minutos a 0°C se adicionó agua (40 mL). La fase orgánica se separó y se lavó primeramente con una disolución acuosa de HCl 1M (3 x 60 mL) y posteriormente con una disolución acuosa de NaCl (sol. sat., 60mL). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose el nitroalqueno deseado.

#### Compuesto 22: (*E*)-4-Fenilnitrobut-1-eno<sup>4</sup>



Se siguió el procedimiento general de deshidratación partiendo del ( $\pm$ )-4-fenil-2-hidroxi-1-nitrobutano. El crudo fue purificado mediante cromatografía flash en columna con sílica previamente basificada con  $\text{NaHCO}_3$  (Hex:AcOEt, 80:20). Rendimiento: 1.65 g, 62 %. <sup>1</sup>H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz),  $\delta$ : 7.38-7.17 (m, 6H,  $\text{C}=\text{CHNO}_2$ , y arom.), 7.01-6.93 (m, 1H,  $\text{CH}=\text{CNO}_2$ ), 2.66-2.65 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 2.62-2.54 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{CNO}_2$ )

#### Compuesto 23: (*E*)-2-Nitrovinilciclohexano<sup>4</sup>



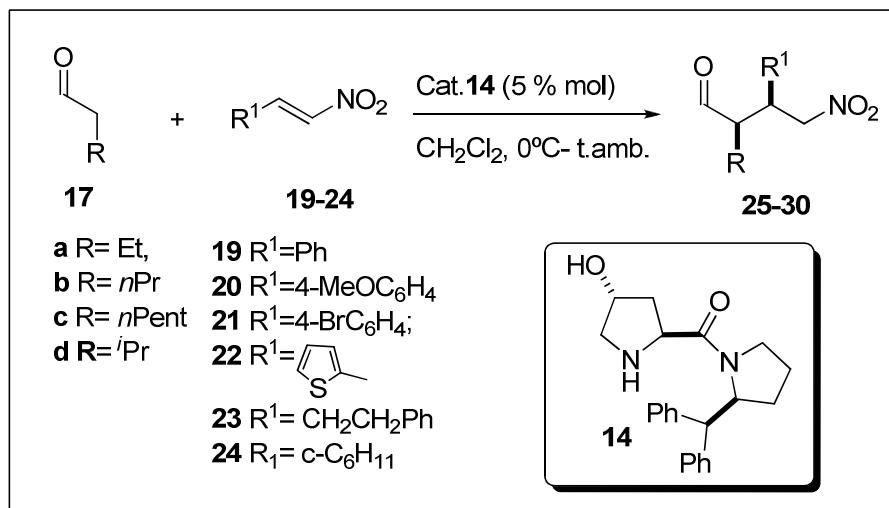
Se siguió el procedimiento general de deshidratación partiendo del ( $\pm$ )-1-ciclohexil-2-nitroetanol. El crudo fue purificado mediante cromatografía flash en columna (Hexano:AcOEt, 80:20), obteniéndose un aceite amarillo.

<sup>3</sup> Taylor, C.E.; Liu, B.; *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9938-9947.

<sup>4</sup> Sreekumar, R.; Padmakumar, R.; Rugmini, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2695-2696.

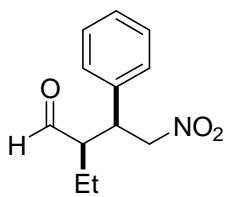
Rendimiento: 1.2 g, 60 %.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz),  $\delta$ : 7.22 (dd,  $J=13.5, 7.3$  Hz, 1H), 6.93 (dd,  $J=13.5$  Hz, 1.4 Hz, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.83-1.68 (m, 5H), 1.39-1.15 (m, 5H).

#### 5.4.1.2 Procedimiento general para la adición de Michael



Sobre una disolución del nitroalqueno (1 mmol) y del compuesto carbonílico (1.5 mmol, 1.5 equiv.) en diclorometano (0.5 mL) en atmósfera de nitrógeno, se adicionó el catalizador **14** (17 mg, 0.05 mmol) a la temperatura correspondiente. La disolución resultante se agitó a la misma temperatura durante 20 horas. Transcurrido este tiempo se adicionó HCl 1M (3 mL), y la mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 4 mL). Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . Tras eliminación del disolvente a presión reducida el crudo se purificó resultante mediante cromatografía flash en columna para obtener el aducto de Michael correspondiente.

#### Compuesto 18a: (2*R*, 3*S*)-2-Etil-4-nitro-3-fenilbutanal<sup>5</sup>

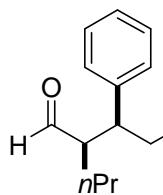


El compuesto del título se preparó a partir de *trans*- $\beta$ -nitroestireno y butanal siguiendo el procedimiento general. Rendimiento 75-90%. Aceite amarillento.  $[\alpha]_D^{25}=+9.04$  ( $c=0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$ : 9.74 (s, 1H), 7.47-7.18 (m, 5H, Ar), 4.80-4.59 (m, 2H), 3.95-3.65 (m, 1H), 2.76-2.53

<sup>5</sup> a) Bentancort, J. M.; Barbas III, C. F. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3737. b) Alexakis, A.; Andrey. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3611.

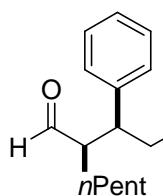
(m, 1H), 1.57-1.49 (m, 2H), 0.85 (t,  $J=7.5$ , 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz),  $\delta$ : 203.3, 136.9, 129.2, 128.22, 128.1, 78.6, 55.1, 44.2, 42.8, 36.7, 29.8, 20.4, 10.7. El exceso enantiomérico y la relación diastereomérica se determinaron por HPLC con una columna Chiralpack IA,  $\lambda=210\text{nm}$ ; hexano: $^i\text{PrOH}$ , 99:1; flujo 0.75 mL; enantiomero *syn* mayoritario  $tr=27.3$  min; enantiomero *anti* minoritario  $tr=33.9$  min.

**Compuesto 18b: (2*R*)-[(*S*)-2-Nitro-1-feniletil]-pentanal<sup>6</sup>**



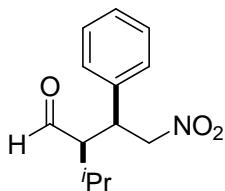
El compuesto del título se preparó a partir de *trans*- $\beta$ -nitroestireno y pentanal de acuerdo con el procedimiento general. Aceite amarillento. Rendimiento: 67-72 %.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$ : 9.73 (s, 1H), 7.37-7.17 (m, 5H, Ar), 4.71-4.66 (m, 2H), 3.81-3.78 (m, 1H), 2.86-2.62 (m, 1H), 1.62-1.09 (m, 4H), 0.81 (t,  $J=6.8$ , 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz),  $\delta$ : 203.0, 136.7, 128.7, 127.5, 78.5, 53.6, 43.2, 29.2, 20.0, 13.8. El exceso enantiomérico y la relación diastereomérica se determinaron por HPLC con una columna Chiralpack IA,  $\lambda=210\text{nm}$ ; hexano: $^i\text{PrOH}$ , 99:1; flujo 0.75 mL; enantiomero *syn* mayoritario  $tr=20.7$  min; enantiomero *anti* minoritario  $tr=25.1$  min.

**Compuesto 18c: (2*R*)-[(*S*)-2-Nitro-1-feniletil]-heptanal<sup>7</sup>**

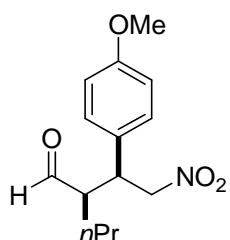


El compuesto del título se preparó a partir del *trans*- $\beta$ -nitroestireno y heptanal siguiendo el procedimiento general. Aceite amarillento. Rendimiento: 66-75 %.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$ : 9.53 (s, 1H), 7.24-7.09 (m, 5H), 4.71-4.52 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 1.34-1.09 (m, 8H), 0.75-0.71 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz),  $\delta$ : 144.6, 138.6, 128.4, 127.7, 126.3, 114.5, 102.9, 52.8, 52.5, 41.1, 39.6, 36.1. El exceso enantiomérico y la relación diastereomérica se determinaron por HPLC con una columna Chiralpack IA,  $\lambda=210\text{nm}$ ; hexano: $^i\text{PrOH}$ , 99:1; flujo 0.75 mL; enantiomero *syn* mayoritario  $tr=19.9$  min; enantiomero *anti* minoritario  $tr=21.9$  min.

<sup>6</sup>Wang,W.; Wang, J.; Li, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1369

**Compuesto 18d: [(S)-1-(Feniletil)-2R-nitro]-heptanal<sup>7</sup>**

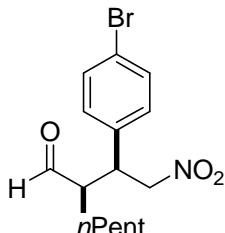
El compuesto del título se preparó a partir de *trans*-β-nitroestireno e isovaleraldehído de acuerdo con el procedimiento general. Aceite amarillento. Rendimiento: 70-75 %. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), δ: 9.95 (s, 1H), 7.38-7.19 (m, 5H), 4.74-4.53 (m, 2H), 4.00-3.86 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 1.12 (d, J=7.2, 3H), 0.91 (d, J=7.2, 3H). <sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz), δ: 204.5, 137.2, 129.3, 128.2, 128.1, 79.1, 58.8, 42.0, 28.4, 21.7, 17.6. El exceso enantiomérico y la relación diastereomérica se determinaron por HPLC con una columna Chiralpack IA, λ=210nm; hexano: iPrOH, 95:5; flujo 0.5 mL; enantiomero *syn* mayoritario tr=20.9 min; enantiomero *anti* minoritario tr=24.0min).

**Compuesto 25: (R)-2-[(S)-1- (4Metoxifenil)-2-nitroetil]-pentanal<sup>7</sup>**

El compuesto del título se preparó a partir de *trans*-4-metoxi-β-nitroestireno y pentanal de acuerdo con el procedimiento general. Rendimiento: 72%. Aceite amarillento. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=+27.6 (c=1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 15% de isómero *anti*). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), δ: 9.71 (s, 1H, CHO); 7.49 (d, 2H, J=8.37Hz, arom); 7.07 (d, 2H, J=8.37Hz, arom); 4.70 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=4.82Hz, J<sub>2</sub>=12.85Hz, HCHNO<sub>2</sub>); 4.60 (dd, 1H, J<sub>1</sub>=9.8Hz, J<sub>2</sub>=12.82Hz, HCHNO<sub>2</sub>); 3.87-3.74 (m, 1H, CHPh); 2.71-2.66 (m, 1H, CHCHO); 1.58-1.11 (m, 8H, CH<sub>2</sub>); 0.82 (t, 3H, J=6.84Hz, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz) δ: 203.5, 136.1, 132.6, 130.1, 122.1, 78.3, 53.9, 42.7, 31.6, 27.3, 26.0, 22.3, 14.2. El exceso enantiomérico y la relación diastereomérica se determinaron por HPLC con una columna Chiralpack AD, λ=210nm; hexano: iPrOH, 98:2; flujo 0.75 mL; enantiomero *syn* mayoritario tr=21.6 min; enantiomero *anti* minoritario tr=25.5 min.

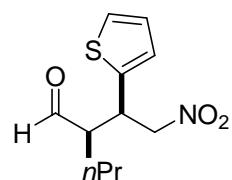
<sup>7</sup>Wang,W.; Wang, J.; Li, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1369

### Compuesto 26: (R)-2-[(S)-1-(4-Brofenil-2-nitroetil)heptanal



El compuesto del título se prepara a partir de *trans*-4-bromo- $\beta$ -nitroestireno y heptanal siguiendo el procedimiento general. Rendimiento: 70 %  $[\alpha]_D^{25}=+27.6$  ( $c=1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 15% del isómero *anti*).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$ : 9.71 (s, 1H, CHO); 7.49 (d, 2H,  $J=8.37\text{Hz}$ , arom); 7.07 (d, 2H,  $J=8.37\text{Hz}$ , arom); 4.70 (dd, 1H,  $J_1=4.82\text{Hz}$ ,  $J_2=12.85\text{Hz}$ ,  $\underline{\text{HCHNO}_2}$ ); 4.60 (dd, 1H,  $J_1=9.8\text{Hz}$ ,  $J_2=12.82\text{Hz}$ ,  $\underline{\text{HCHNO}_2}$ ); 3.87-3.74 (m, 1H,  $\underline{\text{CHPh}}$ ); 2.71-2.66 (m, 1H,  $\underline{\text{CHCHO}}$ ); 1.58-1.11 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ); 0.82 (t, 3H,  $J=6.84\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 203.5, 136.1, 132.6, 130.1, 122.1, 78.3, 53.9, 42.7, 31.6, 27.3, 26.0, 22.3, 14.2. El exceso enantiomérico y la relación diastereomérica se determinaron por HPLC con una columna Chiralpack AD,  $\lambda=210\text{nm}$ ; hexano: $^i\text{PrOH}$ , 98:2; flujo 0.75 mL; enantiomero *syn* mayoritario  $tr=21.6\text{min}$ ; enantiomero *anti* mayoritario  $tr=25.5\text{min}$ .

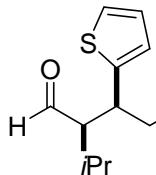
### Compuesto 27: (R)-2-[(S)-2-Nitro-1-(tiofen-2-il) etil]-pentanal<sup>8</sup>



El compuesto del título se preparó a partir del nitroviniltiopheno y pentanal siguiendo el procedimiento general. Aceite amarillento. Rendimiento: 70%.  $[\alpha]_D^{25}=+10.3$  ( $c=1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , el isómero *anti*).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$ : 9.74 (s, 1H, CHO), 7.28-6.93 (m, 3H, arom.), 4.74 (dd, 1H,  $J_1 = 5.4\text{Hz}$ ,  $J_2 = 12.8\text{Hz}$ ,  $\underline{\text{HCHNO}_2}$ ), 4.69 (dd, 1H,  $J_1 = 9.0\text{Hz}$ ,  $J_2 = 12.8\text{Hz}$ ,  $\underline{\text{HCHNO}_2}$ ), 4.21-4.18 (m, 1H,  $\underline{\text{CHCH}_2\text{NO}_2}$ ), 2.77-2.73 (m, 1H,  $\underline{\text{CHCHO}}$ ), 1.67-1.26 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ), 1.09-0.89 (t, 3H,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 202.5, 127.3, 126.7, 125.3, 78.8, 54.5, 38.8, 29.3, 20.0, 14.0. El exceso enantiomérico y la relación diastereomérica se determinaron por HPLC con una columna Chiralpack AD,  $\lambda=254\text{nm}$ ; hexano: $^i\text{PrOH}$ , 98:2; flujo 0.75 mL; enantiomero *syn* mayoritario  $tr=41.7$  min; enantiomero *anti* minoritario  $tr=49.6$  min).

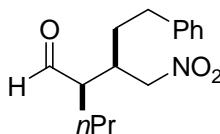
<sup>8</sup> Okuyama, Y.; Nakaro, H.; Watanabe, Y.; Makaba, M.; Takashita, M.; Kwai, K.; Karbuto, L.; Kwon, E. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 193-197.

**Compuesto 28: (2*R*, 3*S*)-2-Isopropil-4-nitro-3-(tiofen-2-il)butanal<sup>9</sup>**



El compuesto del título se preparó a partir de nitroviniltifeno de isovaleraldehído de acuerdo con el procedimiento general. Aceite amarillento. Rendimiento: 76%. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), δ: 9.91 (s, 1H), 7.26-6.96 (m, 3H), 4.76-4.54 (m, 2H), 4.23-4.05 (m, 1H), 2.89-2.72 (m, 2H), 1.17 (d, *J*=7.2, 3H), 0.94 (d, *J*=7.2, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ: 203.8, 140.2, 127.1, 126.74, 125.2, 79.3, 60.15, 37.7, 28.4, 21.7, 17.5. El exceso enantiomérico y la relación diastereomérica se determinó por HPLC con una columna Chiralpack AD,  $\lambda$ =254nm; hexano:PrOH, 95:5; flujo 1 mL; enantiomero *syn* mayoritario tr=12.0 min, enantiomero *anti* minoritario tr=13.1min.

**Compuesto 29: *R*-2-[(*R*)-1-Nitro-4-fenilbutan-2-il]-pentanal<sup>10</sup>**

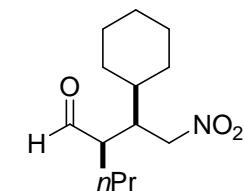


El compuesto del título se preparó a partir del nitroestireno **22** y pentanal siguiendo el procedimiento general. Rendimiento: 72-90%. Aceite amarillento. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), δ: 9.67 (s, 1H, CHO), 7.31-7.14 (m, 5H, Ph), 4.53 (dd, *J*<sub>1</sub>=12.5 Hz, *J*<sub>2</sub>=7.0 Hz, 1H, CH), 4.46 (dd, *J*<sub>1</sub>=12.5 Hz, *J*<sub>2</sub>=6.5Hz, 1H, CH), 2.69-2.61 (m, 3H), 2.55-2.50 (m, 1H, CH), 1.80-1.65(m, 3H), 1.45-1.30 (m, 3H), 0.94 (t, *J*=6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz), δ: 202.9, 140.4, 128.6, 128.1, 126.3, 52.0, 36.5, 33.0, 30.9, 27.5, 20.7, 14.0. El exceso enantiomérico y la relación diastereomérica se determinaron por HPLC con una columna Chiralpack AD, ( $\lambda$ =254nm, hexano:PrOH; 95:5, flujo 1 mL, el enantiomero *syn* mayoritario tr=33.7 min, el enantiomero *anti* minoritario tr=37.7 min).

<sup>9</sup> Kotrusz, P.; Toma, H.-G, Aldler, A. *Eur.J. Org. Chem.* **2004**, 1577-1583

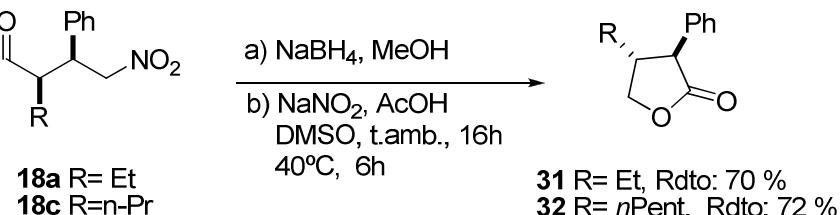
<sup>10</sup> Wang, W.; Wang, J.; Li, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1369-1371.

**Compuesto 30: *R*-2-[(*R*)-1-Nitro-4-ciclohexilbutan-2-il]-pentanal<sup>11</sup>**



El compuesto del título se preparó a partir del nitroalqueno **23** y pentanal siguiendo el procedimiento general. Rendimiento: 75%. Aceite amarillento.  $[\alpha]_D^{25}=+21.9$  ( $c=1.0$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$ : 9.70 (s, 1H, CHO); 4.57 (dd, 1H,  $J_1=6.68\text{Hz}$ ,  $J_2=13.62\text{Hz}$ ,  $\underline{\text{HCHNO}_2}$ ); 4.39 (dd, 1H,  $J_1=5.38\text{Hz}$ ,  $J_2=13.62\text{Hz}$ ,  $\underline{\text{HCHNO}_2}$ ); 2.52-2.48 (m, 1H,  $\underline{\text{HCHO}}$ ); 1.81-1.28 (m, 4H,  $\text{CH}_2$ ); 0.97 (t, 3H,  $J=7.1\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz),  $\delta$ : 203.6, 75.7, 51.4, 43.3, 39.0, 31.3, 30.2, 29.2, 26.4, 26.3, 26.1, 21.0, 14.0. El exceso enantiomérico y la relación diastereomérica se determinaron por HPLC con una columna Chiralpack IB,  $\lambda=254\text{nm}$ ; hexano: $^i\text{PrOH}$ ; 98:2; flujo 0.75 mL; enantiomero *syn* mayoritario;  $\text{tr}=10.6$  min, el enantiomero *anti* minoritario  $\text{tr}=11.2$  min.

#### 5.4.1.3 Síntesis de $\gamma$ -butirolactonas

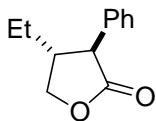


Sobre una disolución del nitroalqueno correspondiente (1 mmol) en EtOH (2 mL) previamente enfriada 0°C se adicionó  $\text{NaBH}_4$  (1 mmol, 37.84 mg). La mezcla se agitó durante 15 minutos a la misma temperatura y tras adicionar  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL) la mezcla se agitó durante 5 min adicionales. Se evaporó el disolvente a presión reducida, se adicionó  $\text{HCl}$  1M (2 mL), y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 3 mL). Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . La evaporación del disolvente a presión reducida condujo al nitroalcohol que se redisolvió en DMSO (1.7 mL). A esta disolución se adicionaron nitrito sódico (2.55 mmol) y ácido acético (0.34 mL, 8.5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y posteriormente a

<sup>11</sup> Zhu, S.; Yu, S.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 545-548.

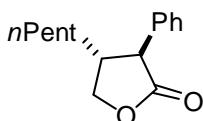
40 °C durante 6 horas.<sup>12</sup> Una vez finalizada la reacción se permitió que la mezcla se enfriara, se adicionó HCl 1M (20 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 mL). Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La evaporación del disolvente a presión reducida permitió la obtención de las γ-butirolactonas que se purificaron mediante cromatografía flash en columna.

**Compuesto 31: (3S,4R)-4-Etil-3-fenil-dihidrofuran-2(3H)-ona**



El producto del título se preparó siguiendo el procedimiento general y se purificó mediante cromatografía flash en columna (hexano:AcOEt, 80:20) obteniéndose un aceite amarillento. Rendimiento: 70%.  $[\alpha]_D^{25}=+33.9$  (c=1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dr. 99:1, ee > 99 %). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz), δ: 7.39-7.21 (m, 5H, arom.); 4.55 (t, 1H, J=7.7Hz, H<sub>CHO</sub>); 3.97 (t, 1H, J=9.2Hz, H<sub>CHO</sub>); 3.38 (d, 1H, J=10.7Hz, H<sub>Ph</sub>); 2.63-2.51 (m, 1H, H<sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub></sub>); 1.75-1.67 (m, 1H, H<sub>CHCH<sub>3</sub></sub>); 1.55-1.46 (m, 1H, H<sub>CHCH<sub>3</sub></sub>); 0.90 (t, 3H, J=7.5Hz, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ: 117.6, 136.4, 129.3, 128.1, 127.5, 71.9, 52.9, 46.8, 24.9, 11.7. Masa exacta calculada para C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 190.0994. Encontrada: 190.0976.

**Compuesto 32: (3S,4R)-4-Pentil-3-fenil-dihidrofuran-2(3H)-ona**<sup>13</sup>



El producto del título se preparó siguiendo el procedimiento general y se purificó mediante cromatografía flash en columna (hexano:AcOEt, 80:20) separándose así del diastereómero minoritario. Aceite amarillento. Rendimiento: 72%. Los datos físicos y espectroscópicos resultaron coincidentes con los publicados.<sup>13</sup>  $[\alpha]_D^{25}=+43.1$  (c=1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ee > 99%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ: 8.08-7.99 (m, 5H, Ar), 4.88-4.83 (m, 1H, H<sub>CH-O-CO</sub>), 4.30-4.24 (m, 1H, m, 1H, H<sub>CH-O-CO</sub>), 3.75-3.78 (m, 1H, H<sub>CH-Ph</sub>), 3.07-2.94 (m, 1H, H<sub>CH-CH<sub>2</sub>-O-CO</sub>), 2.30-1.97 (m, 8H), 1.61 (t, J=7.13, H<sub>3-CH<sub>2</sub></sub>). Masa exacta calculada para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>O<sub>2</sub>[M+H]<sup>+</sup> 232.1463. Encontrada: 232.1456.

<sup>12</sup> Procedimiento adaptado de: C. Matt, A. Wagner, C. Mioskowski *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 234-235.

<sup>13</sup> Brunner, M.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7565-7568

#### 5.4.1.4 Recuperación del catalizador

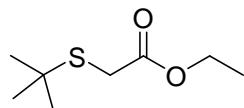
Sobre las fases acuosas ácidas procedentes de la reacción y enfriadas a 0°C, se adicionó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). La mezcla se basificó goteando lentamente NaOH (40% w/v) hasta obtener un pH >10. La mezcla alcalina resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL) el catalizador. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a presión reducida. Tras una purificación por cromatografía flash en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH, 90:10), el rendimiento del catalizador **14** recuperado (ópticamente puro) fue del orden del 70-80%.

#### **Síntesis de los nitrocompuestos racémicos**

Las derivados racémicos de los nitrocompuestos se prepararon siguiendo el procedimiento general de adición, con la utilización del catalizador **11** racémico sintetizado a partir de la partida la *D,L*-Prolina racémica y la dibencilamina.

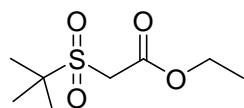
### 5.4.2 Adición de aldehídos a vinil sulfonas Preparación de vinilsulfonas

#### **terc-Butiltioacetato de etilo<sup>14</sup>**



Sobre una disolución de *terc*-butilmercaptano (2.14 mL, 20 mmol) en THF (40 mL) a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó DBU (14.9 mL, 100 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionó lentamente 2-bromoacetato de etilo (4.43 mL, 40 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se adicionó agua (2 x 50 mL) y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (3 x 50 mL). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con HCl 0.1M (2 x 50 mL) y con NaHCO<sub>3</sub> (sol. sat., 50 mL). Seguidamente se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente fue eliminado a presión reducida. El residuo resultante se utilizó en la siguiente etapa sin previa purificación. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz), δ: 4.18 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.27 (t, *J*=7.2Hz, 3H).

#### **2-(*terc*-Butilsulfonil) acetato de etilo<sup>14</sup>**



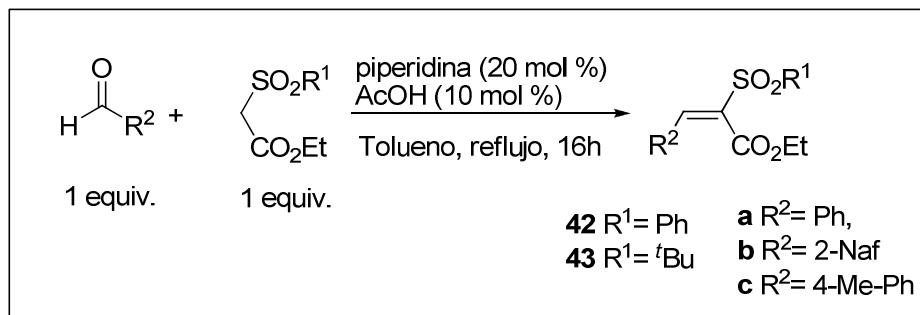
Sobre una disolución del *terc*-butiltioacetato (20 mmol) en CHCl<sub>3</sub> (60 mL) a 0°C y bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se adicionó *m*-CPBA (70-75% agua), (4.88 g, 40.4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Una vez transcurrido este tiempo la mezcla se filtró, se lavó con NaOH 0.1M (4 x 50 mL), y se extrajo con CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (2 x 50 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evaporaron a presión reducida, obteniéndose el producto puro. Rendimiento: 3.2g, 79%. El producto se utilizó sin previa purificación. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz), δ: 4.28 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H),

<sup>14</sup> Toutchkine, A.; Aebissher, D.; Clennan, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4966-4973.

1.45 (s, 9H), 1.32 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H).  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 162.89, 62.84, 61.91, 53.06, 23.68, 14.19.

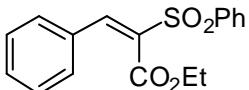
### Preparación de $\alpha$ -etoxicarbonil vinil sulfonas<sup>15</sup>

#### Procedimiento general



Sobre una disolución del correspondiente arilaldehído (12 mmol, 1 equiv.) y 2-(terc-butilsulfonil) acetato de etilo o 2-(fenilsulfonil) acetato de etilo (12 mmol, 1 equiv.) en benceno (10 mL) se añadieron piperidina (0.2 mL) y HOAc (0.1 mL). La mezcla resultante de calentó a refluxo durante 16 horas. Transcurrido este tiempo se adicionó agua (20 mL), se separaron las fases orgánicas de las acuosas y éstas fueron extraídas con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 20 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua (2 x 20 mL) y NaCl (sol. sat., 1 x 20 mL) y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . Tras eliminación del disolvente a presión reducida y trituración con hexano se obtuvo la vinil sulfona pura.

#### Compuesto 42a: (*E*)-3-Fenil-2-(fenilsulfonil)acrilato de etilo<sup>16</sup>

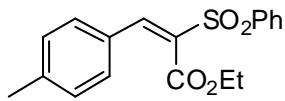

 Se siguió el procedimiento general utilizando benzaldehído (1.2 mL, 12 mmol), y 2-(fenilsulfonil) acetato de etilo (2.73 g, 12 mmol). El crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (hexano:AcOEt, 90:10). Sólido blanco. p.f=70-72°C. Rendimiento: 1.8g (70%).  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz),  $\delta$ : 8.00 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.67-7.45 (m, 9H), 4.29-4.19 (q,  $J_1=7.15$ ,  $J_2=7.13$ , 2H), 1.16 (t,  $J=7.14$ ,

<sup>15</sup> Fumoto, Y.; Uno, H.; Tanaka, K.; Tanaka, M., Musashima, Ono, N. *Synthesis*, **2001**, 3, 399-402.

<sup>16</sup> Mitra, R.; Muthusubramanian, L. *Synthetic Communications* **1989**, 19, 2515-2521.

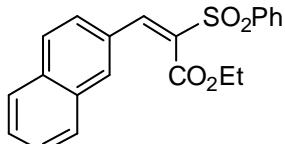
3H). Masa exacta calculada para  $C_{17}H_{16}O_4S[M+H]^+$  316.0769. Encontrada: 316.0787.

**Compuesto 42b: (*E*)-2-(Fenilsulfonil)-3-*p*-tolilacrilato de etilo<sup>17</sup>**



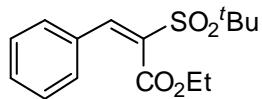
Se siguió el procedimiento general utilizando 4-metil-benzaldehído (1.41 mL, 12 mmol), y 2-(fenilsulfonil) acetato de etilo (2.73 g, 12 mmol). 71-73°C. El crudo se purificó por cromatografía flash en columna (hexano:AcOEt, 90:10). Sólido blanco. Rendimiento: 2.6g, (68%).  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 200MHz),  $\delta$ : 7.99 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.56-7.19 (m, 8H), 4.26-4.19 (q,  $J=7.15, J_1=7.13$ , 2H), 2.40 (s, 3H), 1.18 (t,  $J=7.14$ , 3H).

**Compuesto 42c: (*E*)-2-(Naftalen)-2-(Fenilsulfonil)-2-il acrilato de etilo**



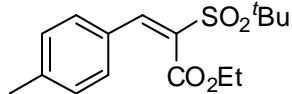
Se siguió el procedimiento general utilizando 2-naftaldehído (1.87 g, 12 mmol), y 2-(fenilsulfonil) acetato de etilo (2.73 g, 12 mmol). El crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (hexano:AcOEt, 90:10). Sólido amarillento. p.f=80-82°C. Rendimiento: 3.1g, (72%).  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 200MHz),  $\delta$ : 8.14 (s, 1H), 7.98-7.26 (m, 12H), 4.28-4.21 (q,  $J=7.15, J_1=7.13$ , 2H), 1.15 (t,  $J=7.14$ , 3H).

**Compuesto 43a: (*E*)-2-(terc-Butilsulfonilfenil)-3-fenilacrilato de etilo**

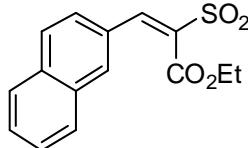


Se siguió el procedimiento general utilizando benzaldehído (0.5 mL, 5 mmol), y 2-(terc-butilsulfonil) acetato de etilo (1.1 g, 5 mmol). El crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (hexano:AcOEt, 90:10). Sólido blanco. Rendimiento: 0.88g, (60%). p.f=84-86°C.  $^1H$ -RMN ( $CDCl_3$ , 200MHz),  $\delta$ : 7.66 (s, 1H), 7.45 (s, 5H), 4.39-4.28 (q,  $J=J_1=7.13$ , 2H), 1.55 (s, 9H), 1.26 (t,  $J=7.13$ , 3H). Masa exacta calculada para  $C_{15}H_{20}O_4S[M+H]^+$  296.1082. Encontrada: 296.1096.

<sup>17</sup> Bagavant, G.; Choudhari, S. P. *J. Indian Chem. Soc.* **1987**, 64, 442-443.

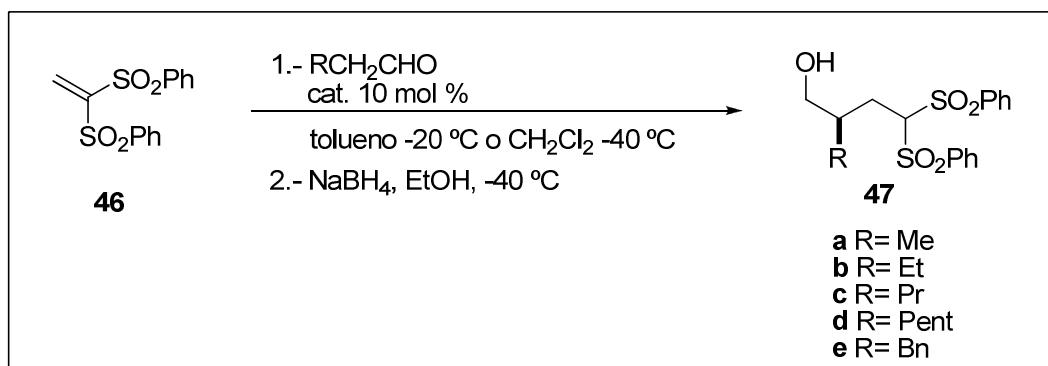
**Compuesto 43b: (*E*)-2-(terc-Butilsulfonil)-3-*p*-tolilacrilato de etilo**

Se siguió el procedimiento general utilizando 4-metil-benzaldehído (1.18 mL, 10 mmol), y 2-(terc-butilsulfonil) acetato de etilo (2.2 g, 10 mmol). El crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (hexano:AcOEt, 90:10). Sólido Blanco. Rendimiento: 1.98 g, (64%). p.f.=90-92°C.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz),  $\delta$ : 7.61 (s, 1H), 7.38-7.21 (m, 4H), 4.36-4.29 (q,  $J=J_1=7.13$ , 2H), 2.41(s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.26 (t,  $J=7.13$ , 3H).

**Compuesto 43c: (*E*)-Etil-2-(terc-butilsulfoni)-3-(naftalen-2-il) acrilato**

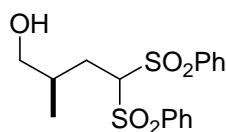
Se siguió el procedimiento general utilizando 2-naftaldehído (1.2 g, 8 mmol), y 2-(terc-butilsulfonil) acetato de etilo (1.66 g, 8 mmol). El crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (hexano:AcOEt, 90:10). Sólido amarillento. Rendimiento: 1.71 g, (62%). p.f.=94-96°C.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz),  $\delta$ : 7.99 (s, 1H), 7.89-7.49 (m, 7H), 4.39-4.35 (q,  $J=J_1=7.13$ , 2H), 1.54 (s, 9H), 1.27 (t,  $J=7.13$ , 3H). Masa exacta calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$  346.1239. Encontrada: 346.1256.

**5.4.2.2 Procedimiento general de adición de aldehídos a la vinil bis(sulfona)**



Sobre una mezcla del catalizador (20 mol %), y la vinil bis(sulfona) **46** (1 mmol, 1 equiv.) en tolueno (1 mL) a -20°C o en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a -40°C se adicionó el correspondiente aldehído (1,5 equiv.) y la mezcla se agitó a la correspondiente temperatura durante 16 horas. Una vez finalizada la reacción, la mezcla se diluyó con EtOH (1 mL) y sobre ella se goteó a la misma temperatura una suspensión de  $\text{NaBH}_4$  (2 equiv.) en EtOH (2 mL). Tras 30 minutos en agitación se adicionó  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna (hexano:EtOAc, 60:40).

**Compuesto 47a: (R)-2-Metil-4,4-bis(fenilsulfonil)butan-1-ol<sup>18</sup>**



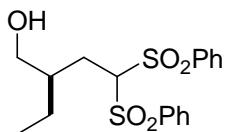
El compuesto **47a** se preparó a partir del bis(fenilsulfonil)etileno comercial (126.4 mg, 0.41 mmol) y propanal (47.63 mg, 59.7  $\mu\text{L}$ , 0.62 mmol, 1.5 equiv.) de acuerdo con el procedimiento general. Aceite amarillento.

Rdto: 143 mg, 0.39 mmol, (95%).  $[\alpha]_D^{25}=-3.2$  ( $c=1.04$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 95% ee).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 8.04-7.52 (m, 10H, Ar), 5.00-4.95 (dd, 1H,  $J_1=4.8$  Hz,  $J_2=5.8$  Hz,  $\text{CH}(\text{SO}_2\text{Ph})_2$ ), 3.63-3.55 (dd,  $J_1=4.2$  Hz,  $J_2=11.0$  Hz, 1H,  $\text{HCHOH}$ ), 3.42-3.33 (dd,  $J_1=7.3$  Hz,  $J_2=11.0$  Hz, 1H,  $\text{HCHOH}$ ), 2.36-2.24 (m, 1H,  $\text{HCHCH}(\text{SO}_2\text{Ph})_2$ ), 2.12-1.94 (m, 2H,  $\text{HCHCHCH}(\text{SO}_2\text{Ph})_2$ ), 1.86 (s, 1H, OH),

<sup>18</sup> Mossé, S.; Alexakis, A.; Mareda, J.; Bollot, G.; Barnardinelli, G.; Filinchuk, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 3204-3220.

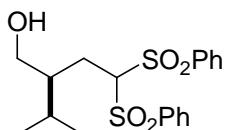
0.85-0.81 (d,  $J=6.7$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 137.6, 134.5, 129.6, 129.1, 81.5, 67.8, 34.1, 30.0, 16.7. El exceso enantiomérico obtenido fue del 95% y se determinó mediante HPLC con la columna Chiralpack IC,  $\lambda=270\text{nm}$ ; hexano: $^i\text{PrOH}$ , 50:50; flujo=0.5 mL/min;  $tr=42.13$  min (may.);  $tr=56.71$  min (min.). Masa exacta calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  369.0824. Encontrada: 369.0847.

**Compuesto 47b: (*R*)-2-Metil-4,4-bis(fenilsulfonil)butan-1-ol**



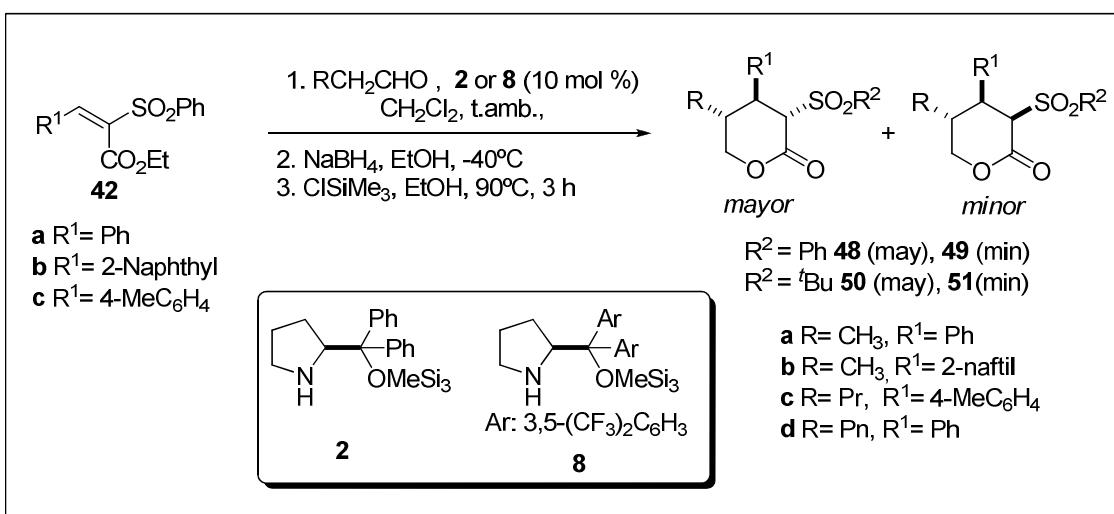
El compuesto **47b** se preparó a partir del bis(fenilsulfonil)etileno comercial (126.4 mg, 0.41 mmol) y butanal (44.7 mg, 55.88  $\mu\text{L}$ , 0.62 mmol, 1.5 eq) de acuerdo con el procedimiento general. Aceite amarillento. Rdto: 146 mg, 0.38 mmol, 93%.  $[\alpha]_D^{25}=-7.38$  ( $c=0.89$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 98% ee).  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 8.00-7.52 (m, 10H, Ar), 5.09-5.04 (dd, 1H,  $J_1=4.0$  Hz,  $J_2=6.7$  Hz,  $\text{CH}(\text{SO}_2\text{Ph})_2$ ), 3.74-3.65 (dt,  $J_1=3.9$  Hz,  $J_2=3.0$  Hz,  $J_3=11.1$  Hz, 1H,  $\text{HCHOH}$ ), 3.50-3.40 (m, 1H,  $\text{HCHOH}$ ), 2.32-2.10 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{SO}_2\text{Ph})_2$ ), 1.87-1.68 (m, 2H,  $\text{HCCH}_2(\text{SO}_2\text{Ph})_2$ , OH), 1.37-1.14 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$ ), 0.89-0.80 (t,  $J_1=7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 137.9, 137.7, 134.5, 129.7, 129.6, 129.1, 129.0, 81.6, 65.5, 40.5, 28.2, 24.4, 11.2. El exceso enantiomérico obtenido fue del 98% y se determinó mediante HPLC con la columna Chiralpack IC,  $\lambda=270$  nm; hexano: $^i\text{PrOH}$ , 50:50; flujo=0.5 mL/min;  $tr=40.25$  min (may.);  $tr=47.51$  min (minor.). Masa exacta calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  382.0909. Encontrada: 369.0917.

**Compuesto 47e: (*S*)-2-Isopropil-4,4-bis(fenilsulfonil)butan-1-ol (47e)<sup>18</sup>**



El compuesto **47e** se preparó a partir del bis(fenilsulfonil)etileno comercial (126.4 mg, 0.41 mmol) e isovaleraldehído (50.92 mg, 62.86  $\mu\text{L}$ , 0.62 mmol, 1.5 eq) de acuerdo con el procedimiento general. Aceite amarillento. Rdto: 148 mg, 0.37 mmol, 91%.  $[\alpha]_D^{25}=-13.2$  ( $c=1.02$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 84% ee).  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 7.99-7.52 (m, 10H, Ar), 5.24-5.20 (dd,  $J_1=3.32$  Hz,  $J_2=7.25$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{SO}_2\text{Ph})_2$ ), 3.76-3.69 (dd,  $J_1=3.40$  Hz,  $J_2=11.12$  Hz, 1H,  $\text{HCHOH}$ ), 3.55-3.47 (dd,  $J_1=7.89$  Hz,  $J_2=11.10$  Hz, 1H,  $\text{HCHOH}$ ), 2.36-2.13 (m, 2H,

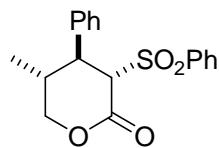
CH<sub>2</sub>CH(SO<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>), 1.90-1.76 (m, 3H, HCCH<sub>2</sub>(SO<sub>2</sub>Ph)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OH), 0.86-0.84 (d, *J*= 3.24 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) 0.84-0.81 (d, *J*= 3.24Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ: 138.0, 137.8, 134.5, 129.7, 129.5, 129.1, 129.0, 81.7, 64.7, 44.4, 29.8, 26.1, 19.4, 19.2. El exceso enantiomérico obtenido fue del 84% y se determinó mediante HPLC con la columna Chiralpack IA,  $\lambda$ =270 nm; hexano:<sup>i</sup>PrOH, 50:50; flujo= 0.5 mL/min; tr=28.80 min (may.); tr=42.76 min (min.). Masa exacta calculada para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 396.1065. Encontrada: 369.1077.



Esquema 38

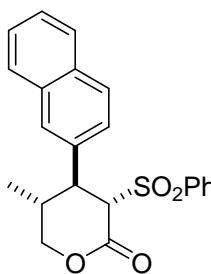
Sobre una mezcla del catalizador **2** (16.5 mg, 0.05 mmol, 10 % cat, 0.1 equiv.) o del catalizador **8** (29.9 mg, 0.05 mmol, 10 mol %, 0.1 equiv.) y de la correspondiente  $\alpha$ -etoxi-carbonil vinil sulfona (1.5 mmol, 3 equiv.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) a temperatura ambiente se adicionó el aldehído (1.5 mmol, 3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el tiempo especificado. Transcurrido este tiempo la mezcla se diluyó con EtOH (2 mL) y sobre ella se adicionó a  $-40^\circ\text{C}$  una suspensión de  $\text{NaBH}_4$  (20 mg, 0.5 mmol, 1 equiv.) en EtOH (2 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Seguidamente se adicionó agua (10 mL), y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 10 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en EtOH (1 mL), se adicionó  $\text{ClSiMe}_3$  (0.5 mL) y la mezcla se agitó a  $90^\circ\text{C}$  durante 3 horas. La eliminación del disolvente a presión reducida permitió obtener un crudo que se purificó mediante cromatografía flash en columna (hexano:AcOEt, 95:5) para obtener el producto puro.

**Compuesto 48a: (3S, 4S, 5R)-5-Metil-4-fenil-3-(fenilsulfonil)-tetrahidropiran-2-ona**



El compuesto mayoritario **48a** se preparó a partir del (*E*)-2-fenil-(fenilsulfonil)acrilato de etilo (160mg, 0.5mmol) y propanal (89.81mg, 112  $\mu$ l, 1.5 mmol, 3 equiv.) de acuerdo con el procedimiento general utilizando el catalizador **2**. El diastereoisómero mayoritario se separó por precipitación con EtOH. Se obtuvo un sólido blanco. p.f=104-106°C. Rendimiento: 140 mg, 0.42 mmol, 85%. Datos del diastereoisómero mayoritario,  $[\alpha]_D^{25}=-8.1$  ( $c=0.50$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 99% ee).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 7.85-7.24 (m, 10H, Ar), 4.60 (t,  $J=11.3$  Hz, 1H, O-HCH-CH), 4.32 (dd,  $J_1=3.7$  Hz,  $J_2=11.1$  Hz, 1H, O-HCH-CH), 4.28 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H, -CHSO<sub>2</sub>Ph), 3.65 (dd,  $J_1=4.9$  Hz,  $J_2=11.3$  Hz, 1H, -CH-Ph), 2.20 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-CH), 0.98 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH-).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 163.5, 141.9, 137.0, 134.6, 129.2, 129.2, 128.9, 128.6, 127.8, 72.3, 46.3, 36.4, 14.6. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC utilizando una columna chiralpack IB;  $\lambda=254$  nm; hexano:<sup>1</sup>PrOH, 90:10; flujo=0.5ml/min; tr=40.27 min (may), tr= 34.67 min (min). Anal. Elem. Calc. para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}$  (330.09): C, 65.43; H, 5.49; O, 19.37. Encontrado: C, 65.51; H, 5.55.

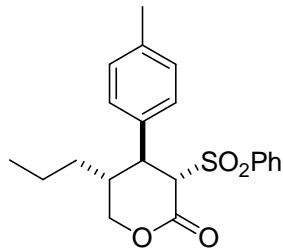
**Compuesto 48b: (3S, 4S, 5R)-5-Metil-4-(naftalen-2-il)-3-(fenilsulfonil)-tetrahidropiran-2-ona**



El compuesto **48b** se preparó a partir del (*E*)-3-(naftilen-2-il)-2-(fenilsulfonil)acrilato de etilo (90 mg, 0.25 mmol) y propanal (50  $\mu$ l, 0.75 mmol, 3 equiv.) de acuerdo con el procedimiento general usando el catalizador **2**. El diastereoisómero mayoritario se separó por precipitación con EtOH. Se obtuvo un sólido blanco. p.f=110-112°C. Rendimiento: 71 mg, 0.18 mmol, 75%. Datos del diastereoisómero mayoritario.  $[\alpha]_D^{25}=+26.2$  ( $c=0.50$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 97 % ee).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 8.02-7.32 (m, 12H, Ar), 4.65 (t,  $J=11.3$  Hz, 1H, O-HCH-CH), 4.39-4.35 (m, 2H, O-HCH-CH, -CH-SO<sub>2</sub>Ph), 3.83 (dd,  $J_1=4.9$  Hz,  $J_2=11.3$  Hz 1H, -CH-Nf), 2.43-2.21 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-CH), 1.01 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH-).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 163.6, 139.0, 137.0, 132.8, 129.4, 129.2, 128.6, 127.9, 127.7, 127.2, 126.7, 126.0, 72.4, 44.5, 36.4, 14.7. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC utilizando una columna chiralpack IB,  $\lambda=254$  nm; hexano:<sup>1</sup>PrOH, 90:10;

flujo=0.75 ml/min; tr=47.99 min(mayor); tr=42.86 min(min); Masa exacta calculada para  $C_{22}H_{21}O_4S[M+H]^+$  381.1161. Encontrada: 381.1178.

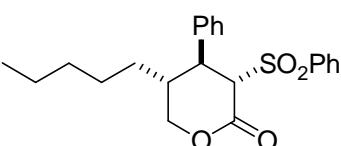
**Compuesto 48c: (3*S*,4*S*,5*R*)-3-(Fenilsulfonil)-5-propil-4-*p*-tolil-tetrahidropiran-2-ona**



El compuesto **48c** se preparó a partir del (*E*)-2-(fenilsulfonil)acrilato de etilo (165mg, 0.5mmol) y pentanal (160  $\mu$ l, 1.50 mmol, 3 equiv.) de acuerdo con el procedimiento general utilizando el catalizador **2**. El diastereoisómero mayoritario se separó por precipitación con EtOH. Se obtuvo un sólido blanco. p.f=107-109°C. Rendimiento: 87 mg, 0.26 mmol, 60 %.  $[\alpha]_D^{25}=-0.8$  ( $c=0.25$ ,  $CH_2Cl_2$ , 99% ee).  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 7.87-7.11 (m, 9H, Ar), 4.60 (t,  $J=11.2$  Hz, 1H, O-HCH-CH), 4.43 (dd,  $J_1=3.6$  Hz,  $J_2=11.0$  Hz, 1H, O-HCH-CH), 4.22 (d,  $J=4.4$  Hz, 1H, -CHSO<sub>2</sub>Ph), 3.71 (dd,  $J_1=4.4$  Hz,  $J_2=11.1$  Hz, 1H, -CH-Ar), 2.28 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>Ar), 2.21-2.08 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-CH), 1.44-1.17 (m, 4H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-), 0.86-0.82 (m, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 163.7, 139.2, 137.4, 137.1, 134.5, 129.1, 127.7, 127.7, 127.7, 73.7, 71.6, 44.5, 40.7, 31.7, 19.8, 14.0. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC utilizando una columna chiralpack IB;  $\lambda=254$  nm; hexano:*i*PrOH, 90:10; flujo=1ml/min; tr= 19.62 min (may), tr=31.99 min(min). Masa exacta calculada para  $C_{21}H_{25}O_4S[M+H]^+$  373.1474. Encontrada: 373.1476.

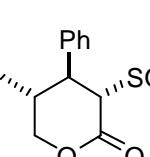
**Compuesto 48d: (3*S*, 4*S*, 5*R*)- 4-Fenil-5-Pentil-3-(fenilsulfonil)-tetrahidropiran-2-ona**

El compuesto **48d** se preparó a partir del (*E*)-2-(fenilsulfonil)acrilato de etilo (165 mg, 0.5 mmol) y heptanal (200  $\mu$ l, 1.50 mmol, 3 equiv.) de acuerdo con el procedimiento general utilizando el catalizador **2**. El diastereoisómero mayoritario se separó por precipitación con EtOH. Se obtuvo un sólido blanco. p.f= 132-134°C. Rendimiento: 140 mg, 0.42 mmol, 85%.  $[\alpha]_D^{25}=-3.7$  ( $c=0.50$ ,  $CH_2Cl_2$ , 98% ee).  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 7.85-7.24 (m, 10H, Ar), 4.60 (t,



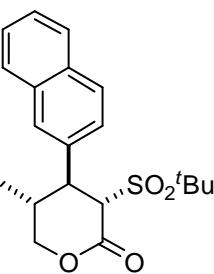
$J=11.3$  Hz, 1H, O-HCH-CH), 4.32 (dd,  $J_1=3.7$  Hz,  $J_2=11.1$  Hz, 1H, O-HCH-CH), 4.28 (d,  $J=4.9$  Hz, 1H, -CH-SO<sub>2</sub>Ph), 3.65 (dd,  $J_1=4.9$  Hz,  $J_2=11.3$  Hz 1H, -CH-Ph), 2.20 (m, 1H, -CH<sub>2</sub>-CH), 0.98 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH-). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz),  $\delta$ : 163.5, 141.9, 137.0, 134.6, 129.2, 129.2, 128.9, 128.6, 127.8, 72.3, 46.3, 36.4, 14.6. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC utilizando una columna chiralpack IB;  $\lambda=254$  nm, hexano:<sup>t</sup>PrOH, 90:10; flujo=0.5ml/min; tr=40.27 min (may); tr=34.67 min (min). Anal. Elem. Calc. para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>S (386.15): C, 68.37; H, 6.78; O, 16.56. Encontrado: C, 68.39; H, 6.83.

**Compuesto 50a: (3S, 4S, 5R)-3-(terc-butilsulfonil)-4-fenil-5-metil-tetrahidro-2H-piran-2-ona**



El compuesto **50a** se obtuvo a partir del (E)-2-(terc-butilsulfonil)acrilato de etilo **43a** (173mg, 0.5mmol) y propanal (100  $\mu$ l, 1.50 mmol, 3 equiv.) de acuerdo con el procedimiento general utilizando el catalizador **2**. El diastereoisómero mayoritario se separó por precipitación con EtOH. Se obtuvo un sólido blanco. p.f=82-84°C. Rendimiento: 99.2 mg, 0.32 mmol, 64 %. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz),  $\delta$ : 7.92-7.30 (m, 5H, Ar), 4.55 (t,  $J=11.4$  Hz, 1H, O-HCH-CH), 4.46 (d,  $J=3.4$  Hz, 1H, -CH-SO<sub>2</sub>Ph), 4.31 (m, 1H, O-HCH-CH), 3.83 (dd, 1H,  $J_1=3.36$  Hz,  $J_2=10.4$  Hz, -CH-Ph), 2.29 (m, 1H, CH-CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.06 (d, 3H,  $J=6.7$  Hz, CH-CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz),  $\delta$ : 165.27, 142.3, 129.3, 128.8, 127.8, 72.4, 65.9, 46.9, 37.1, 23.8, 14.8. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC utilizando una columna chiralpack IA;  $\lambda=220$  nm, hexano:<sup>t</sup>PrOH, 99:1; flujo=0.75 ml/min; tr=42.39 min (may); tr =54.73 min (min). Masa exacta calculada para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>S[M+H]<sup>+</sup> 310.1239. Encontrada: 310.1266.

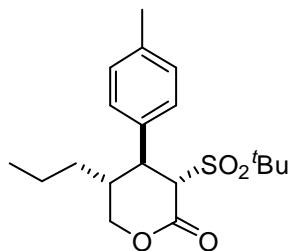
**Compuesto 50b: (3S, 4S, 5R)-3-(terc-Butilsulfonil)-5-metil-4-naftalen-2-il)tetrahidro-2H-piran-2-ona**



El compuesto **50b** se preparó a partir del (E)-2-(naftalen-2-il)-2-(terc-butilsulfonil) acrilato de etilo **43b** (163mg, 0.5mmol) y propanal (100  $\mu$ l, 1.50 mmol, 3 equiv.) de acuerdo con el procedimiento general utilizando el catalizador **2**. El diastereoisómero mayoritario se separó por precipitación con

EtOH. Se obtuvo un sólido blanco. p.f=97-99°C Rendimiento: 117.1 mg, 0.32 mmol, 65%.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 7.95-7.30 (m, 7H, Ar), 4.57 (t,  $J=11.4$  Hz, 1H, O-HCH-CH), 4.46 (d,  $J=3.4$  Hz, 1H, -CHSO<sub>2</sub>Ph), 4.33 (dd, 1H,  $J_1=3.9$  Hz,  $J_2=11.2$  Hz, O-HCH-CH), 3.83 (dd, 1H,  $J_1=3.36$  Hz,  $J_2=10.4$  Hz, -CH-Ph), 2.29 (m, 1H, CH-CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.06 (d, 3H,  $J=6.8$  Hz, CH-CH<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 172.0, 165.3, 146.3, 142.3, 133.7, 131.4, 129.3, 128.8, 127.8, 74.6, 65.9, 46.9, 34.4, 23.5, 14.3. El exceso enantiomérico se calculó mediante HPLC utilizando una columna chiralpack IA;  $\lambda=235$  nm, hexano:<sup>t</sup>PrOH, 90:10; flujo=0.5 ml/min;  $tr=43.20$  min (may);  $tr=39.81$  min (min). Masa exacta calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$  360.1395. Encontrada: 360.1398.

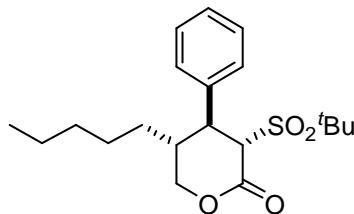
**Compuesto 50c: (3S, 4S, 5R)-3-(terc-Butilsulfonil)-5-propil-4-p-toliltetrahidro-2H-piran-2-ona**



El compuesto **50c** se preparó a partir del (E)-2-terc-butilsulfonil) 3-p-tolilacrilato de etilo **43b** (158 mg, 0.5mmol) y pentanal (158  $\mu\text{l}$ , 1.50 mmol, 3 equiv.) de acuerdo con el procedimiento general utilizando el catalizador **2**. Se obtuvo un sólido blanco. p.f=115-117°C

El diastereoisómero mayoritario se separó por precipitación con EtOH. Rendimiento: 105.7 mg, 0.30 mmol, 60%.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz),  $\delta$ : 7.25-7.01 (m, 4H, Ar), 4.49 (t,  $J=11.5$  Hz, 1H, O-HCH-CH), 4.39 (dd, 1H,  $J_1=4.3$  Hz,  $J_2=11.3$  Hz, O-HCH-CH), 4.3 (d,  $J=2.8$  Hz, 1H, -CHSO<sub>2</sub>Ph), 3.68 (dd, 1H,  $J_1=2.8$  Hz,  $J_2=9.9$  Hz, -CH-Ph), 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ph), 2.29 (m, 1H, CH-CH<sub>3</sub>), 1.44 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.94 (m, 4H), 0.83 (t,  $J=6.9$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 171.8, 136.5, 134.9, 128.5, 128.0, 74.2, 73.3, 72.3, 37.5, 31.9, 30.5, 23.1, 21.6, 20.2. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC utilizando una columna chiralpack IA;  $\lambda=254$  nm, hexano:<sup>t</sup>PrOH, 95:5; flujo=0.5 ml/min;  $tr=17.67$  min (may);  $tr=21.53$  min (min). Masa exacta calculada para  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$  352.1708. Encontrada: 352.1736.

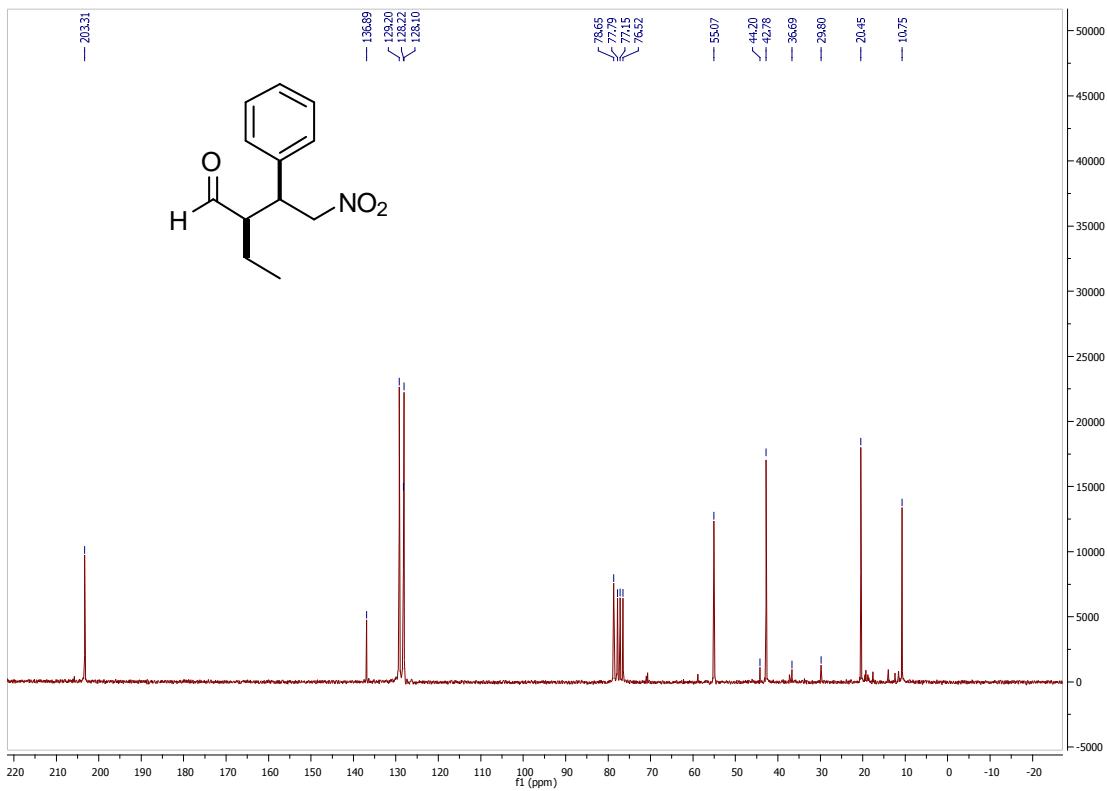
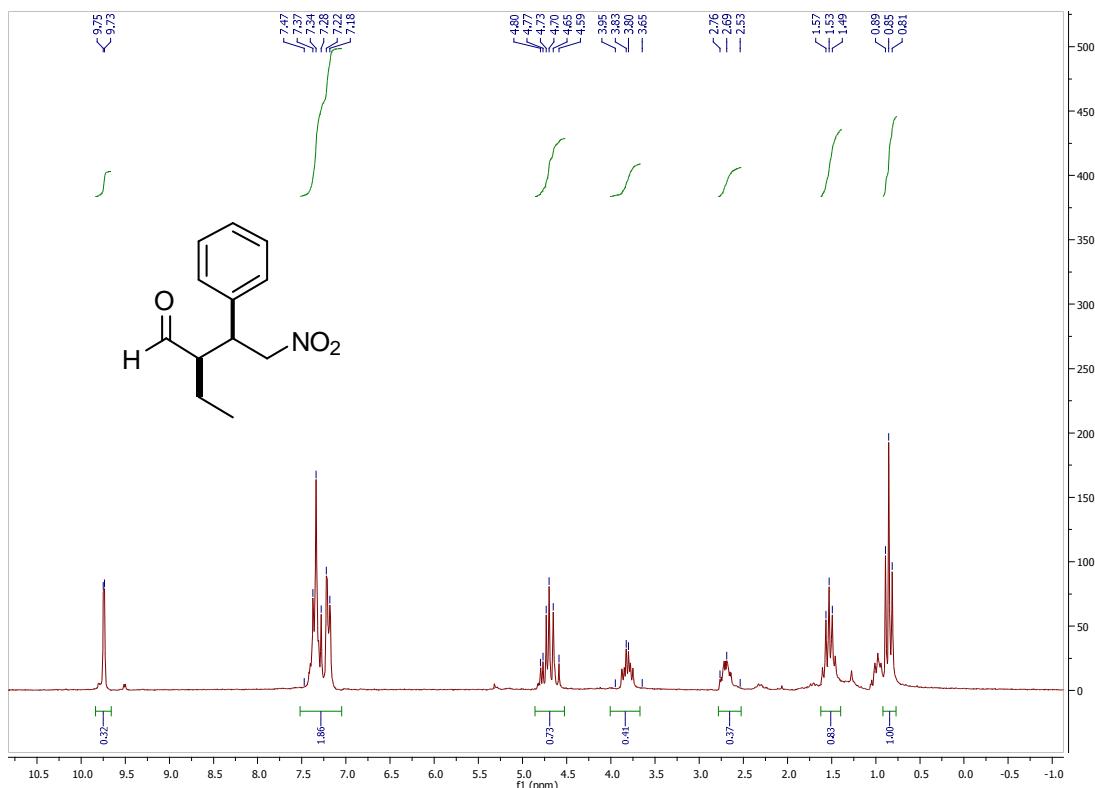
**Compuesto 50d: (3*S*, 4*S*, 5*R*)-3-(*terc*-Butilsulfonil)-5-pentil-4-feniltetrahidro-2*H*-piran-2-ona**



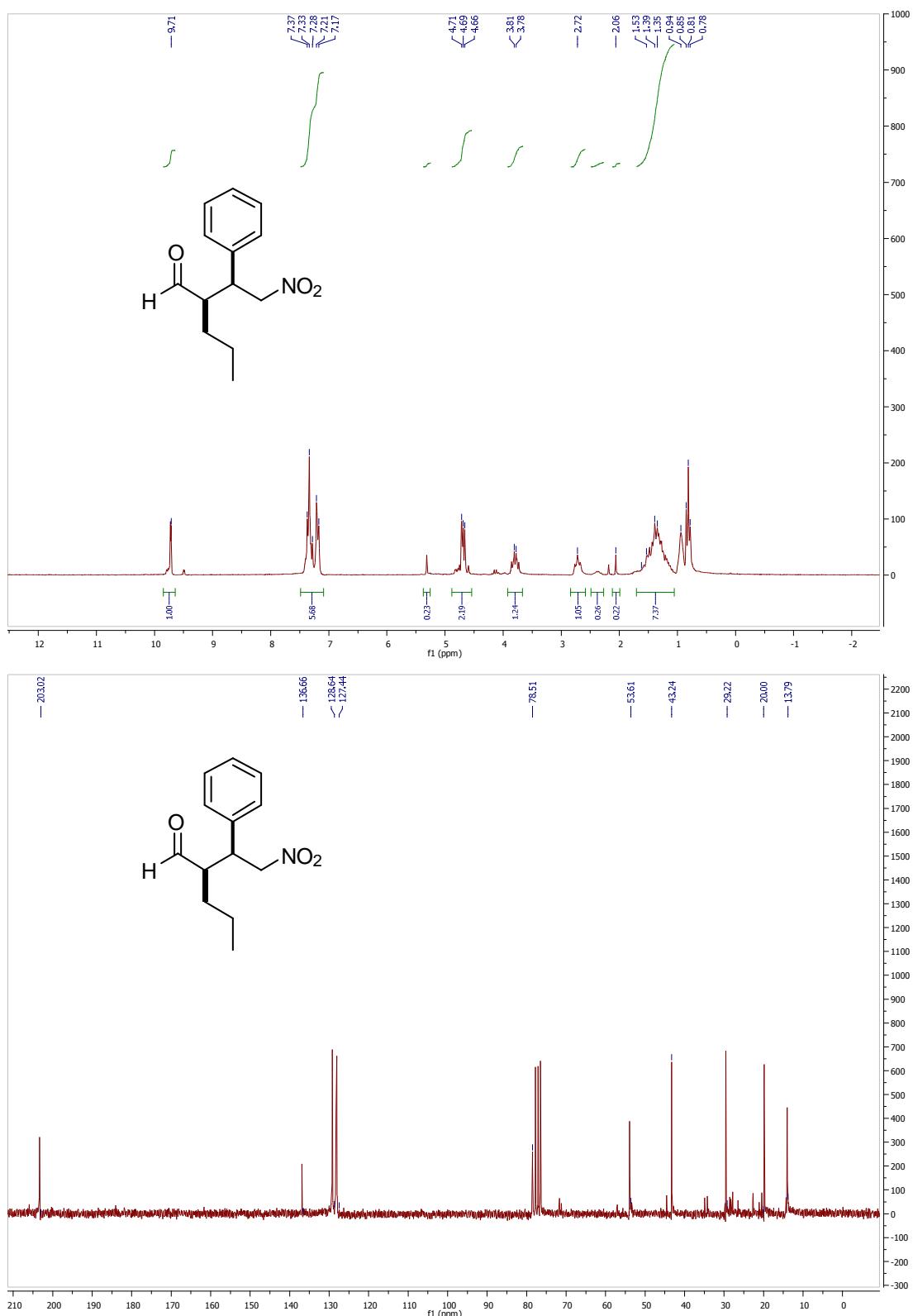
El compuesto **50d** se preparó a partir del (*E*)-2-(*terc*-butilsulfonil)acrilato de etilo **43a** (173mg, 0.5mmol) y heptanal (200  $\mu$ l, 1.50 mmol, 3 equiv.) de acuerdo con el procedimiento general utilizando el catalizador **2**. Se obtuvo un sólido blanco. p.f=122-124°C El diastereoisómero mayoritario se separó por precipitación con EtOH. Rendimiento: 162.1 mg, 0.44 mmol, 88%.  $^1$ H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz),  $\delta$ : 7.41-7.15 (m, 5H, Ar), 4.51 (t, *J*=11.5 Hz, 1H, O-HCH-CH), 4.39 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=4.2 Hz, *J*<sub>2</sub>=11.4 Hz, O-HCH-CH), 4.3 (d, *J*=2.9 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>Ph), 3.73 (dd, 1H, *J*<sub>1</sub>=2.9 Hz, *J*<sub>2</sub>=10.1 Hz, -CH<sub>2</sub>-Ph), 2.21 (m, 1H, CH-CH<sub>2</sub>-), 1.44 (s, 9H, tBu), 1.27 (m, 8H), . 0.84 (t, *J*=6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-).  $^{13}$ C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz),  $\delta$ : 172.0, 139.2, 128.3, 128.1, 125.5, 74.2, 73.1, 72.8, 37.5, 31.9, 28.5, 27.1, 23.2, 22.1, 14.1. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC utilizando una columna chiralpack IB;  $\lambda$ =224 nm, hexano:<sup>3</sup>PrOH, 90:10; flujo=0.5 ml/min; tr=12.43 min (may); tr=14.95 min (min). Masa exacta calculada para C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>4</sub>S[M+H]<sup>+</sup> 366.1865. Encontrada: 366.1879.

### 5.4.3 Selección de espectros de RMN

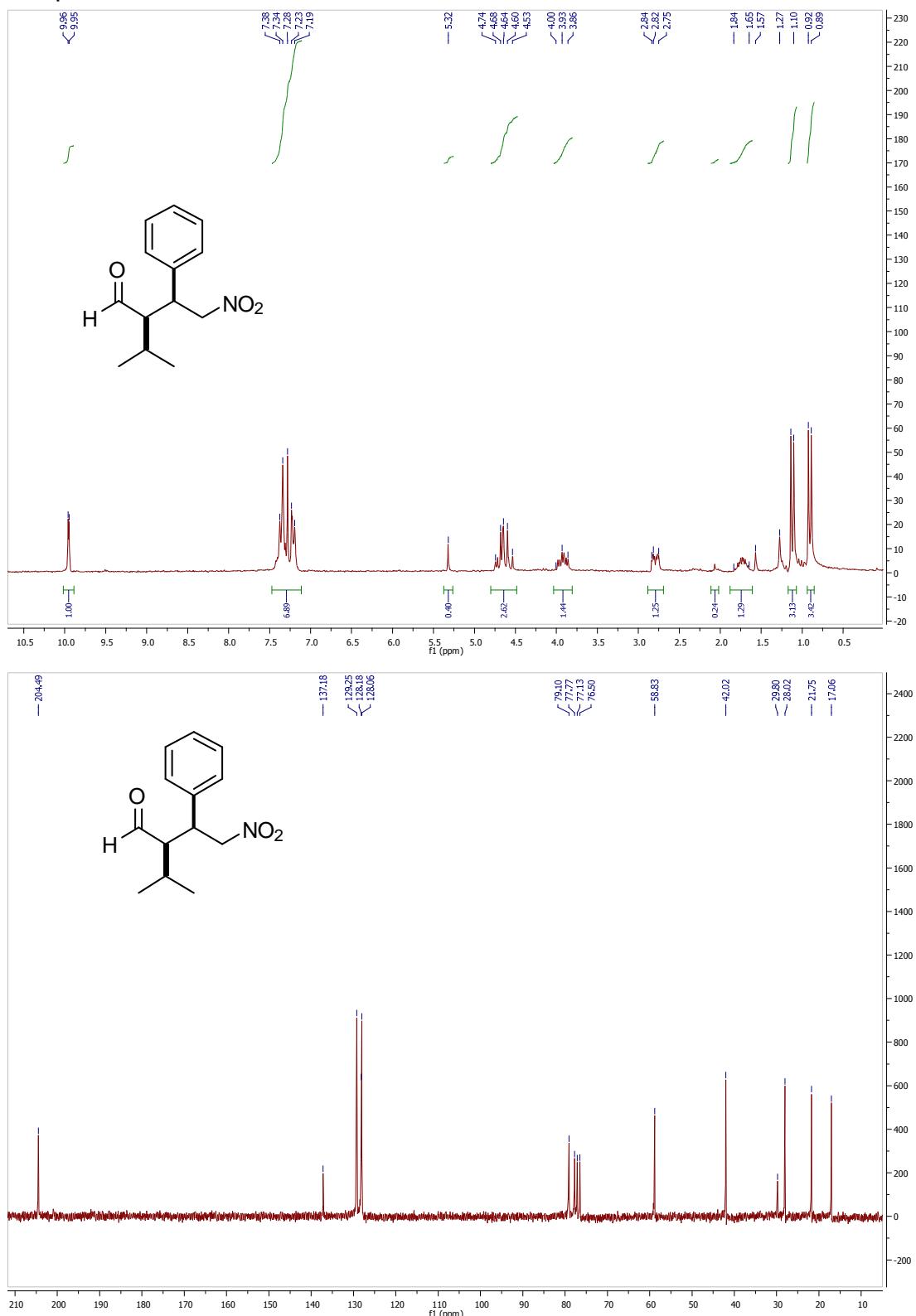
#### Compuesto 18a



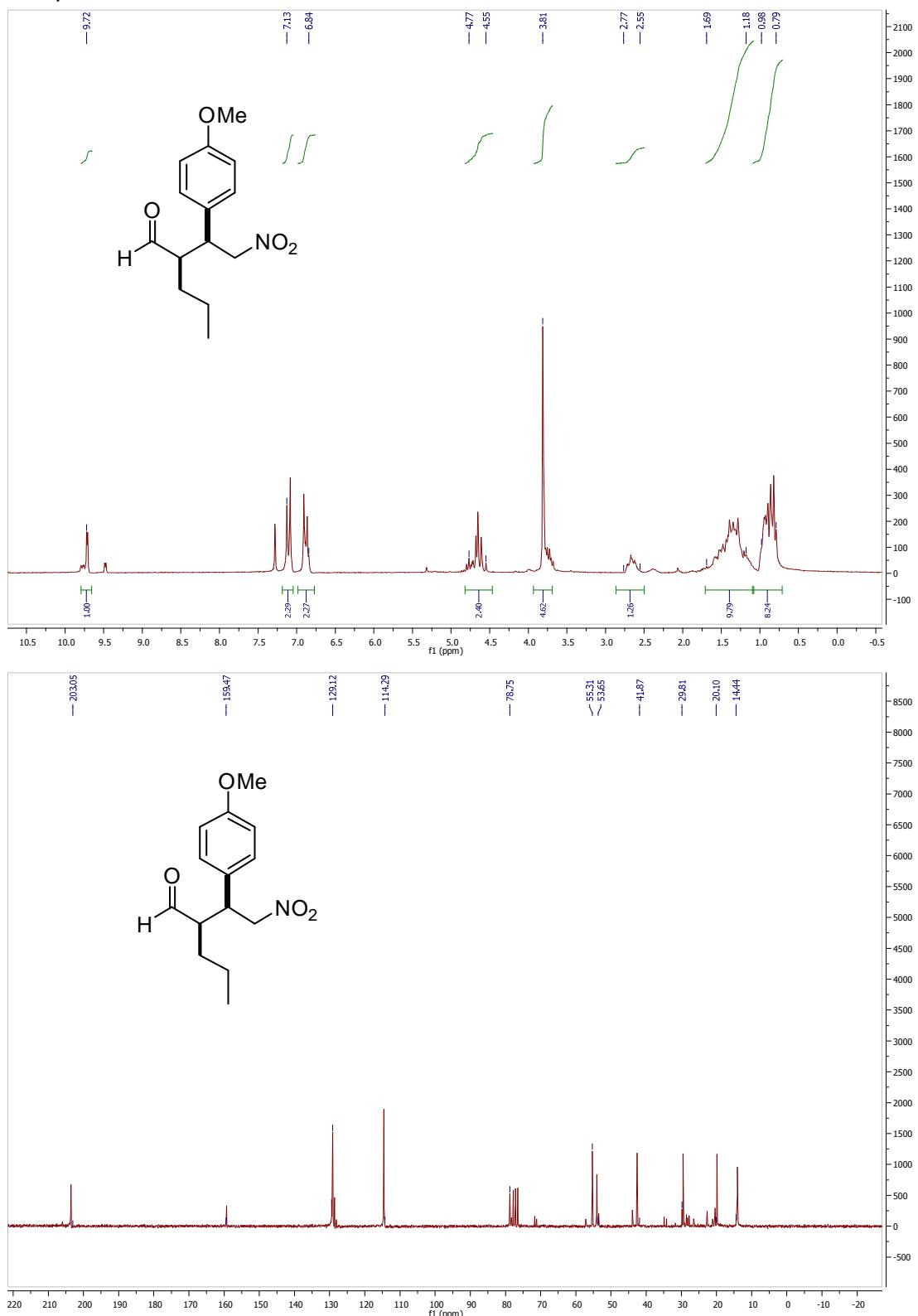
## Compuesto 18b

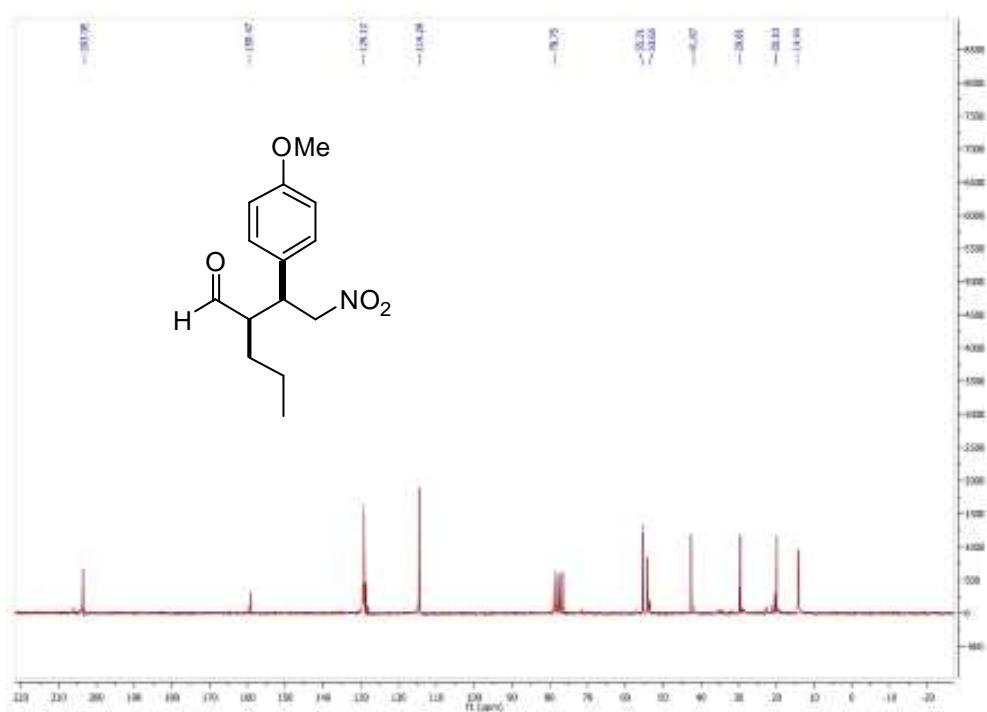


## Compuesto 18d

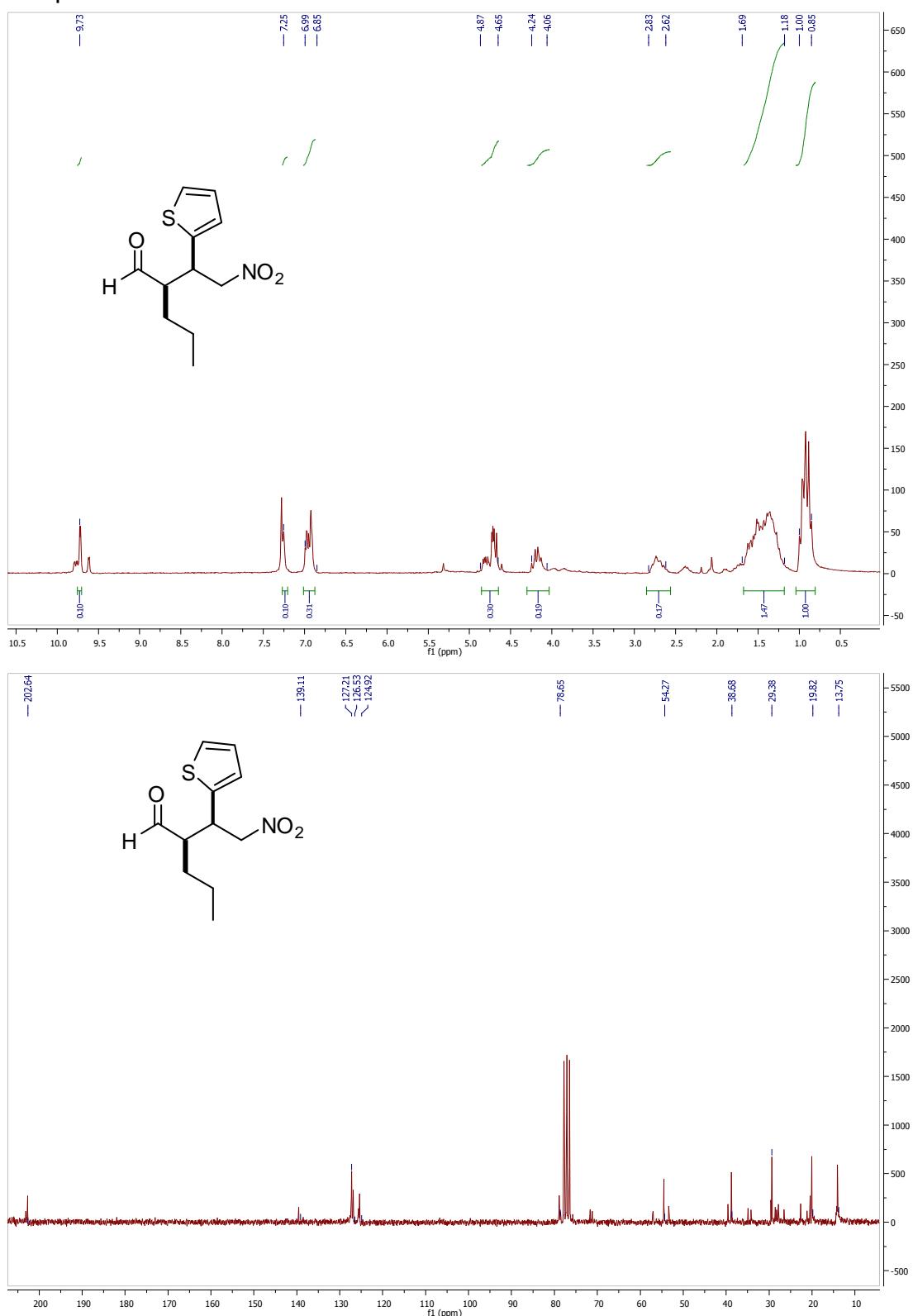


## Compuesto 25

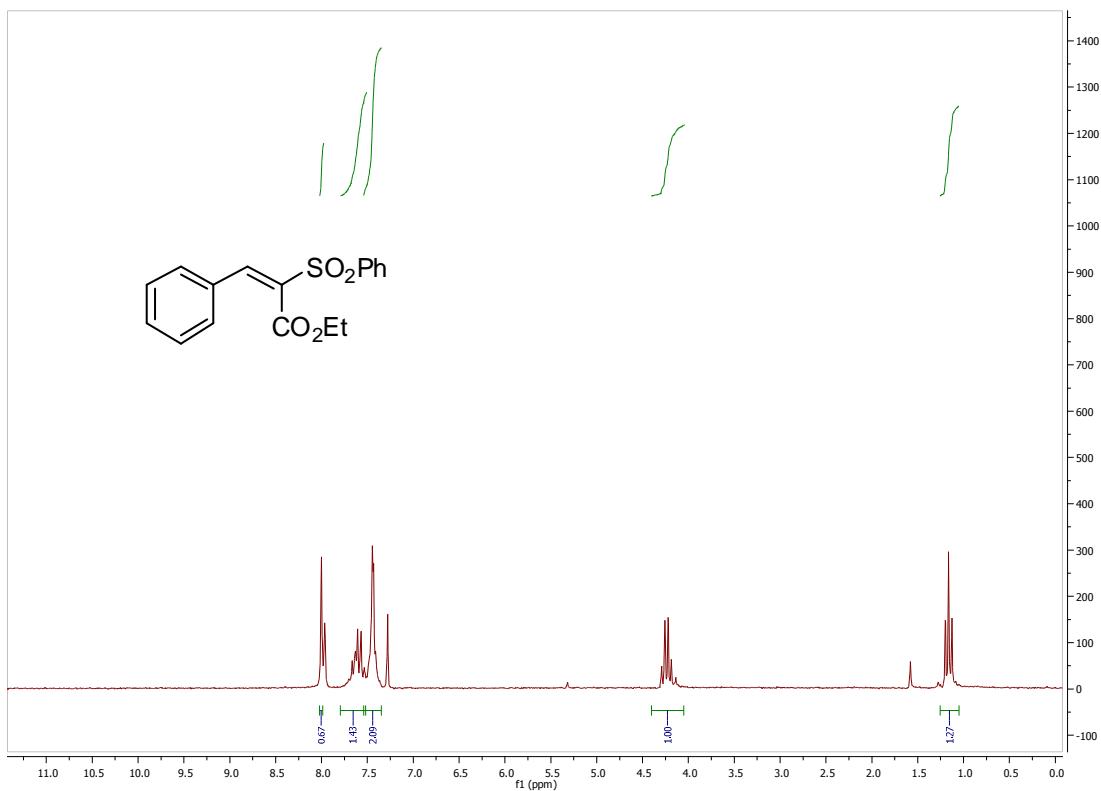




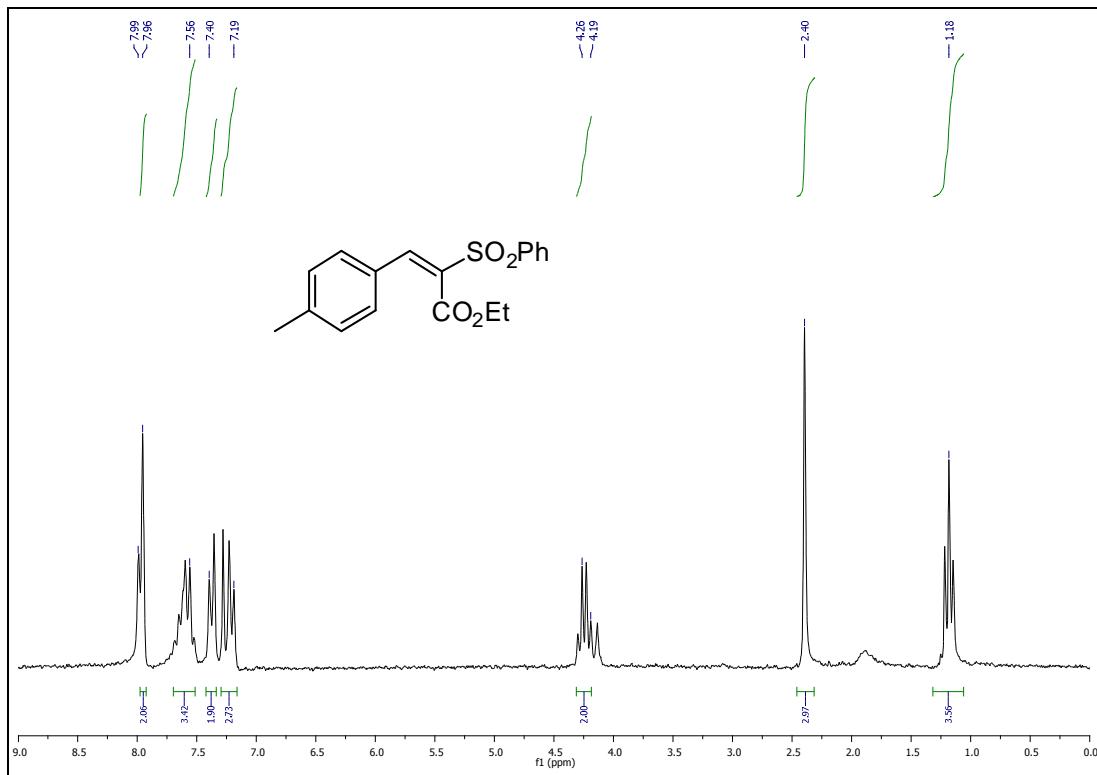
## Compuesto 27



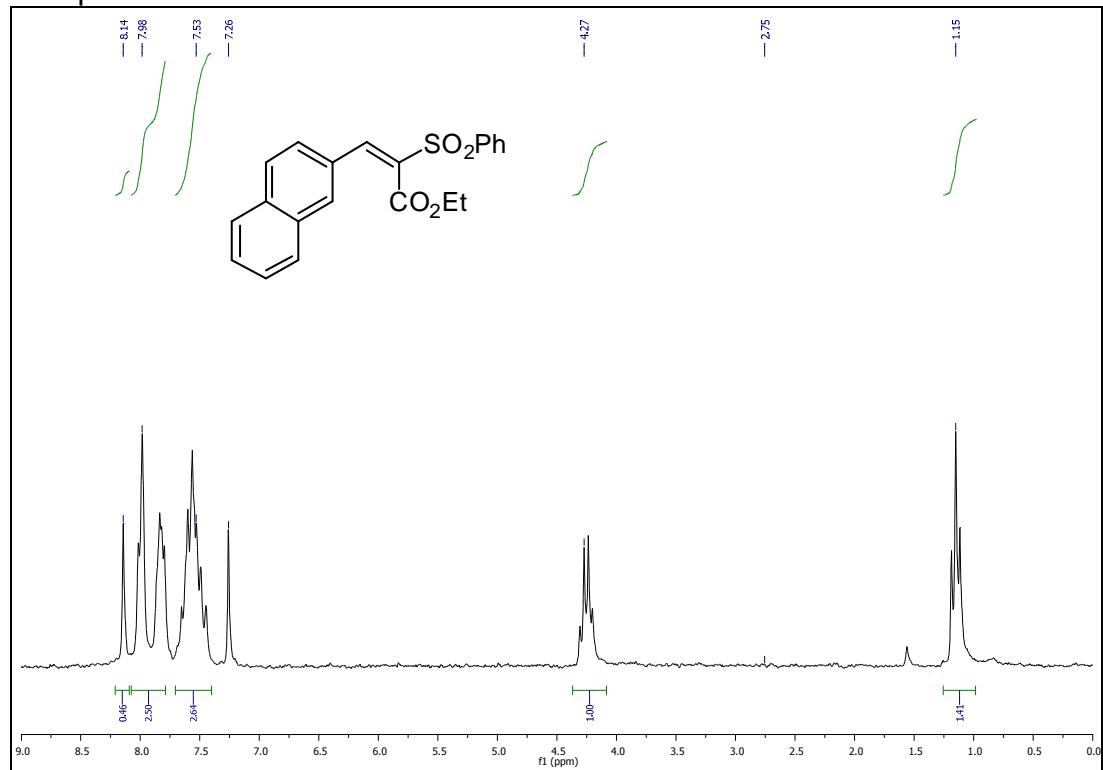
## Compuesto 42a



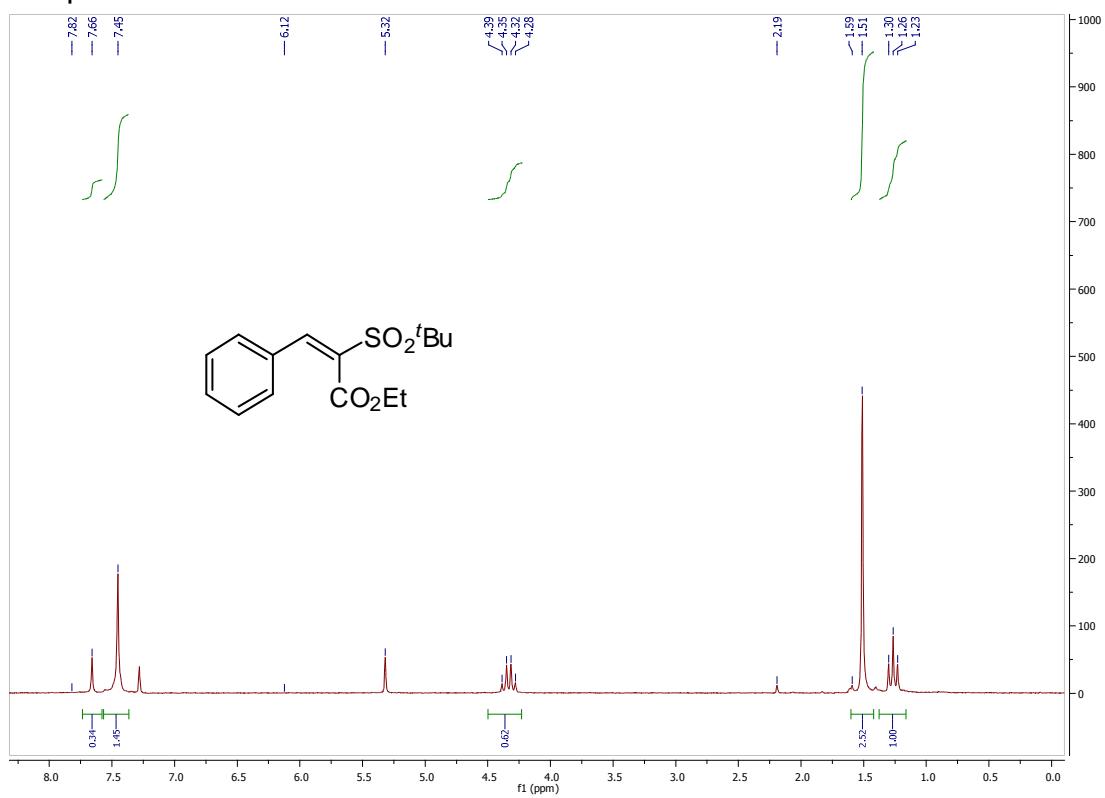
## Compuesto 42b



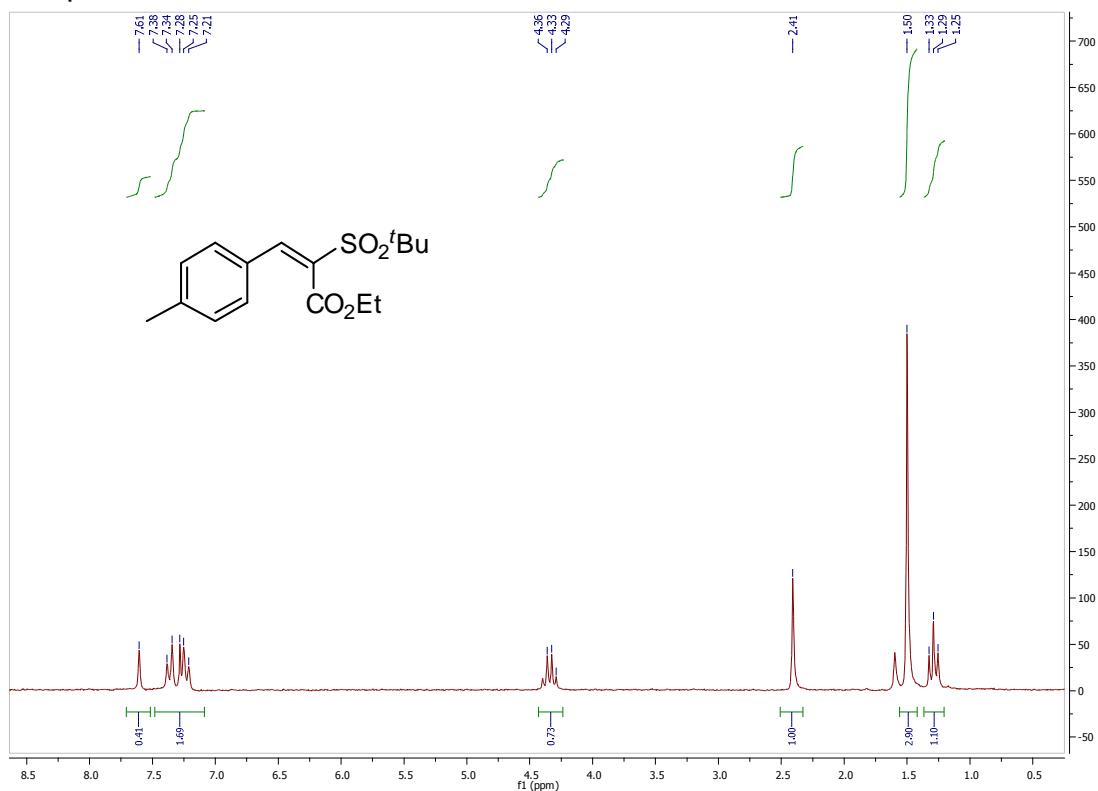
## Compuesto 42c



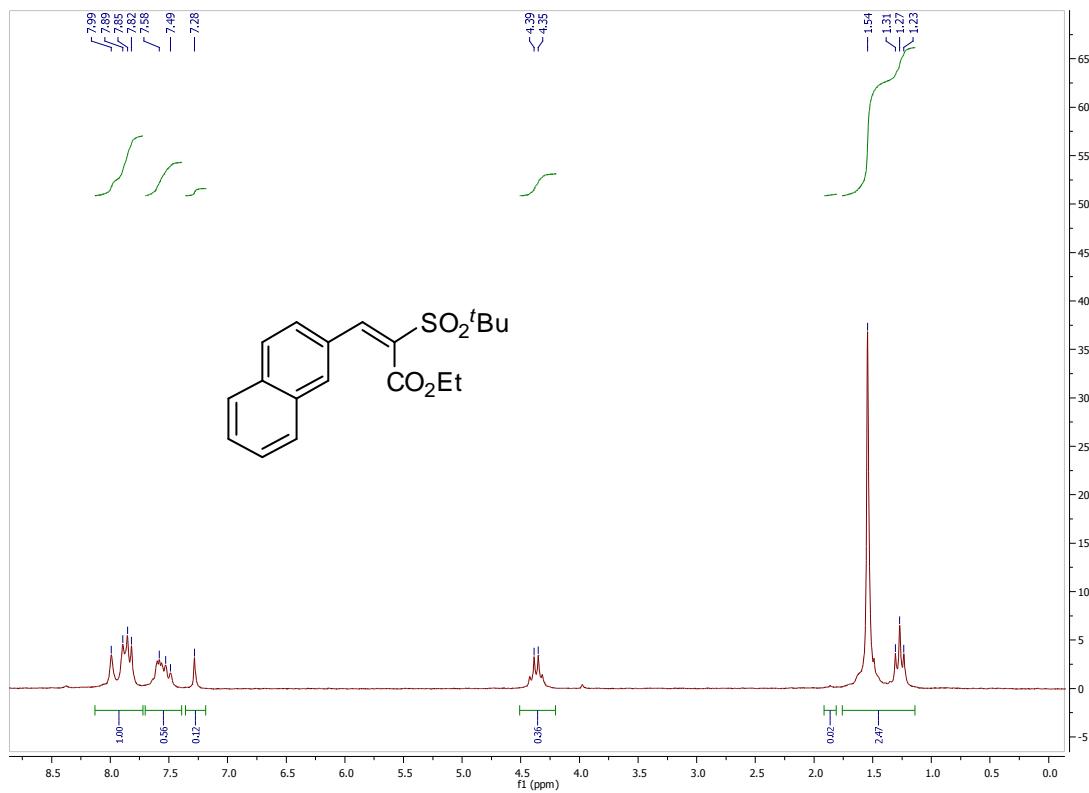
## Compuesto 43a



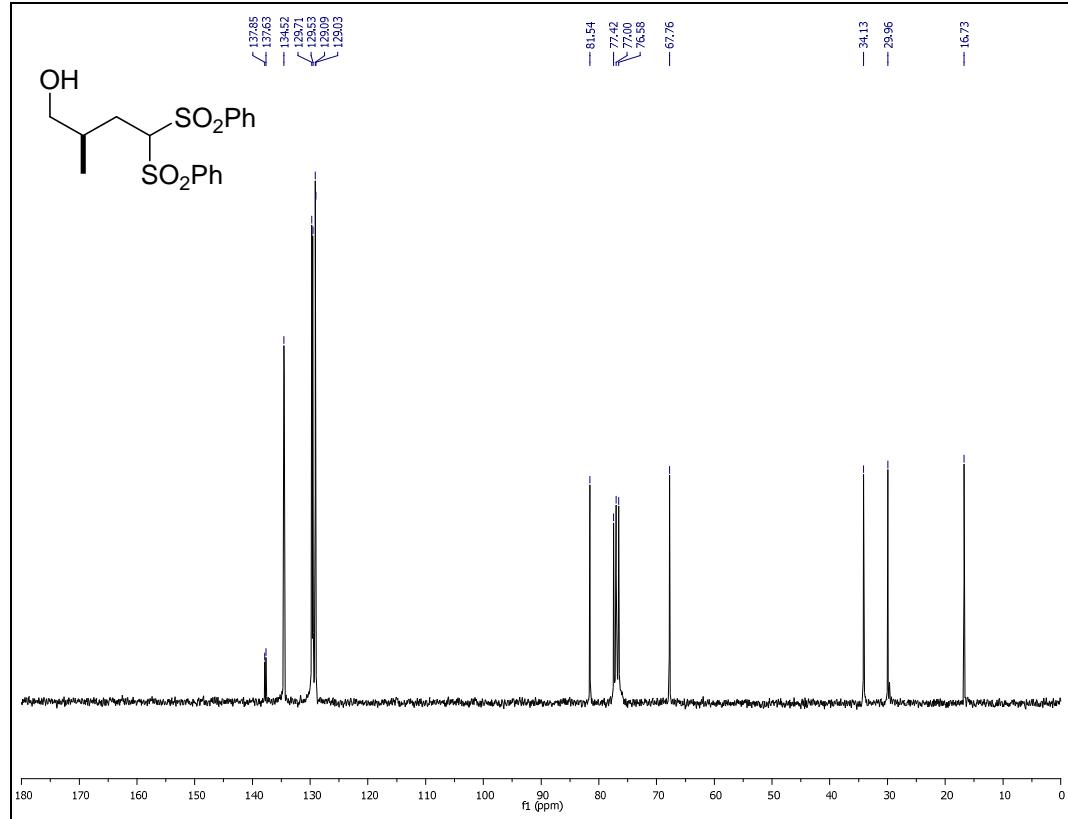
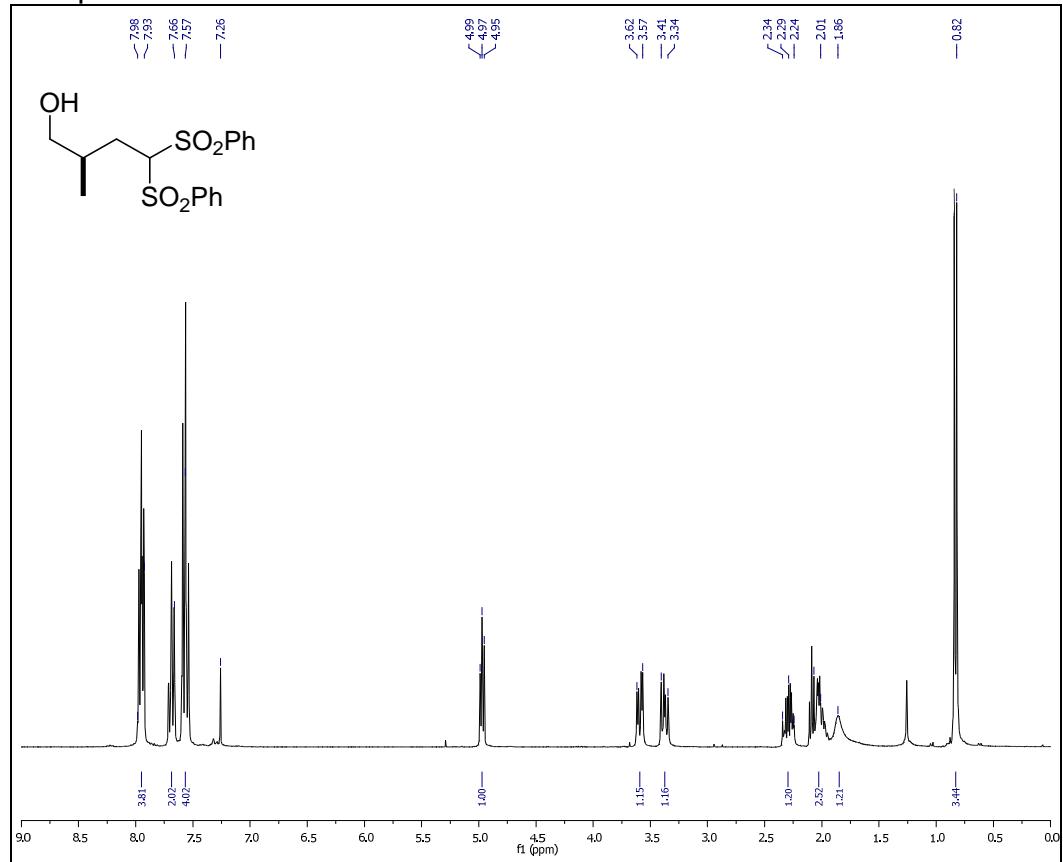
## Compuesto 43b



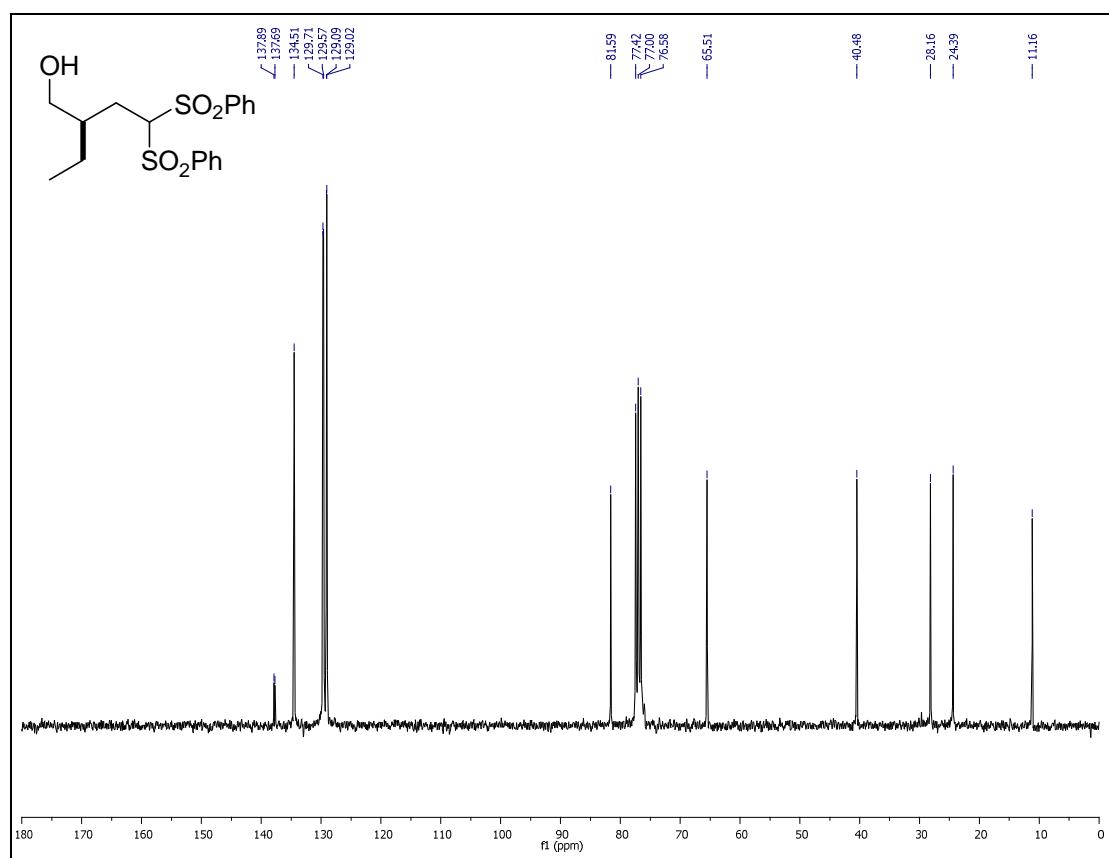
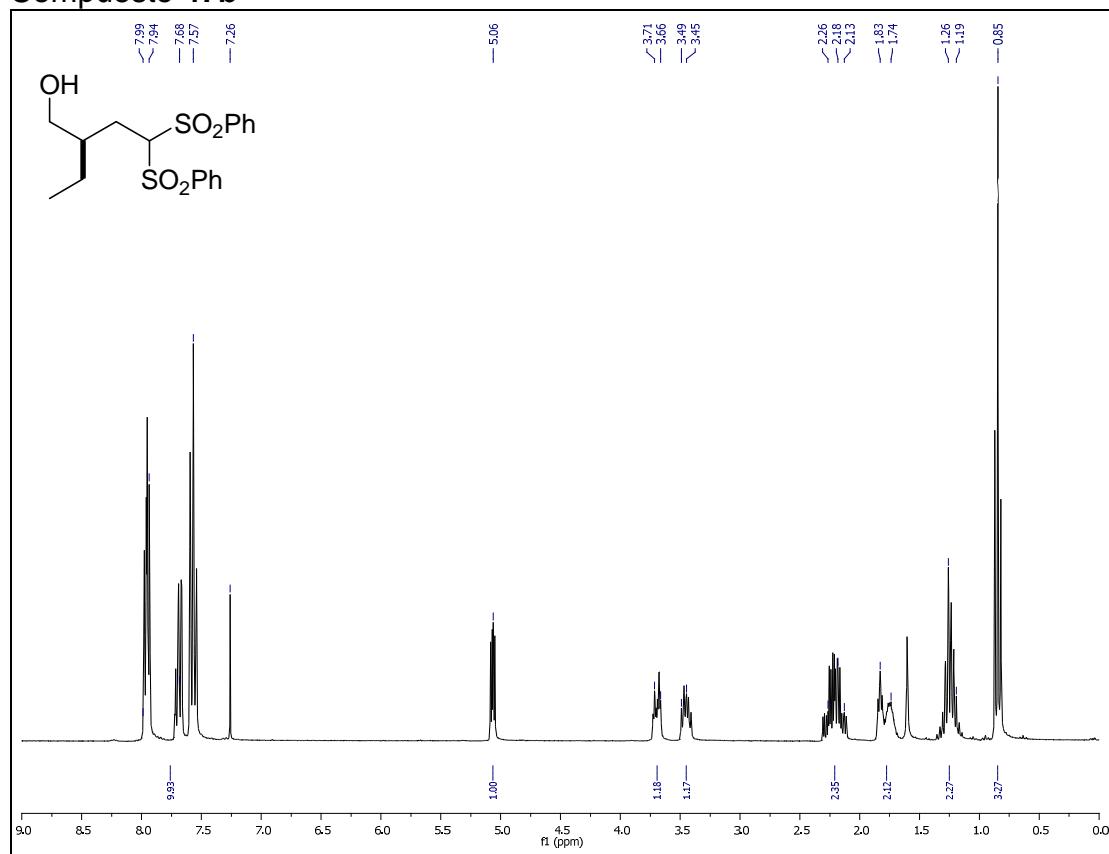
## Compuesto 43c



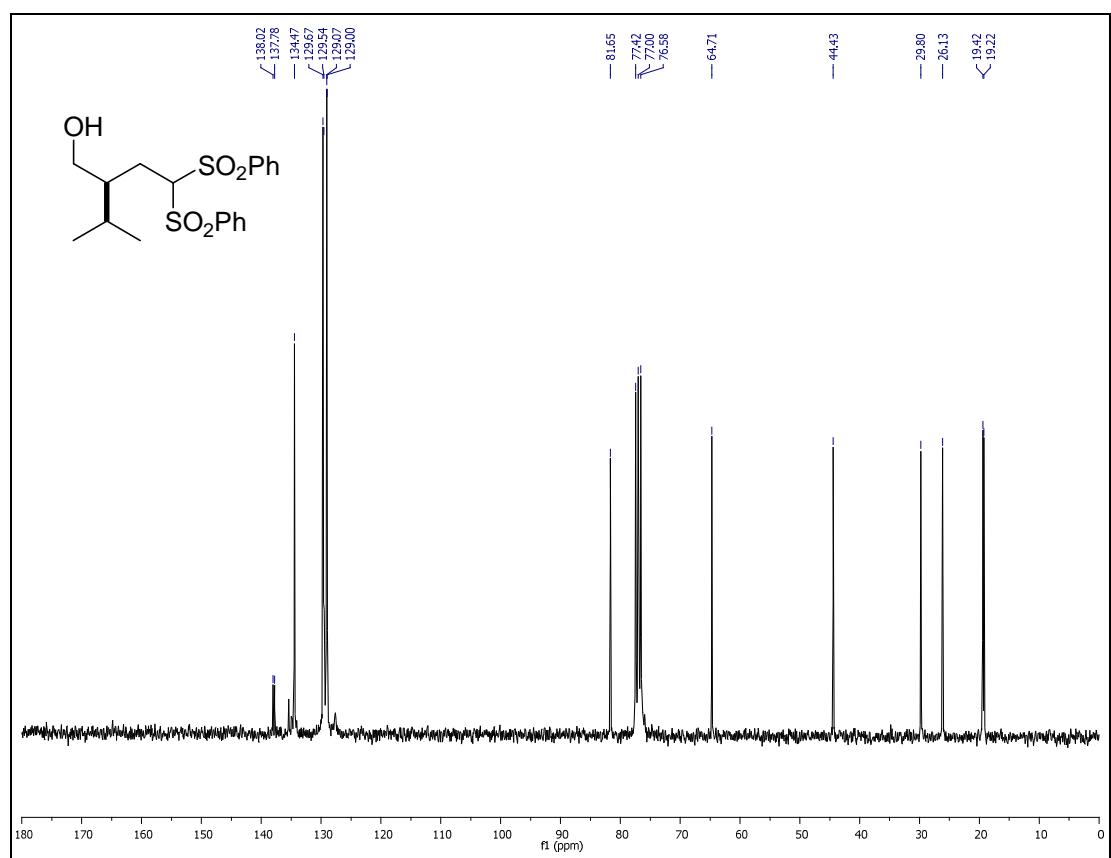
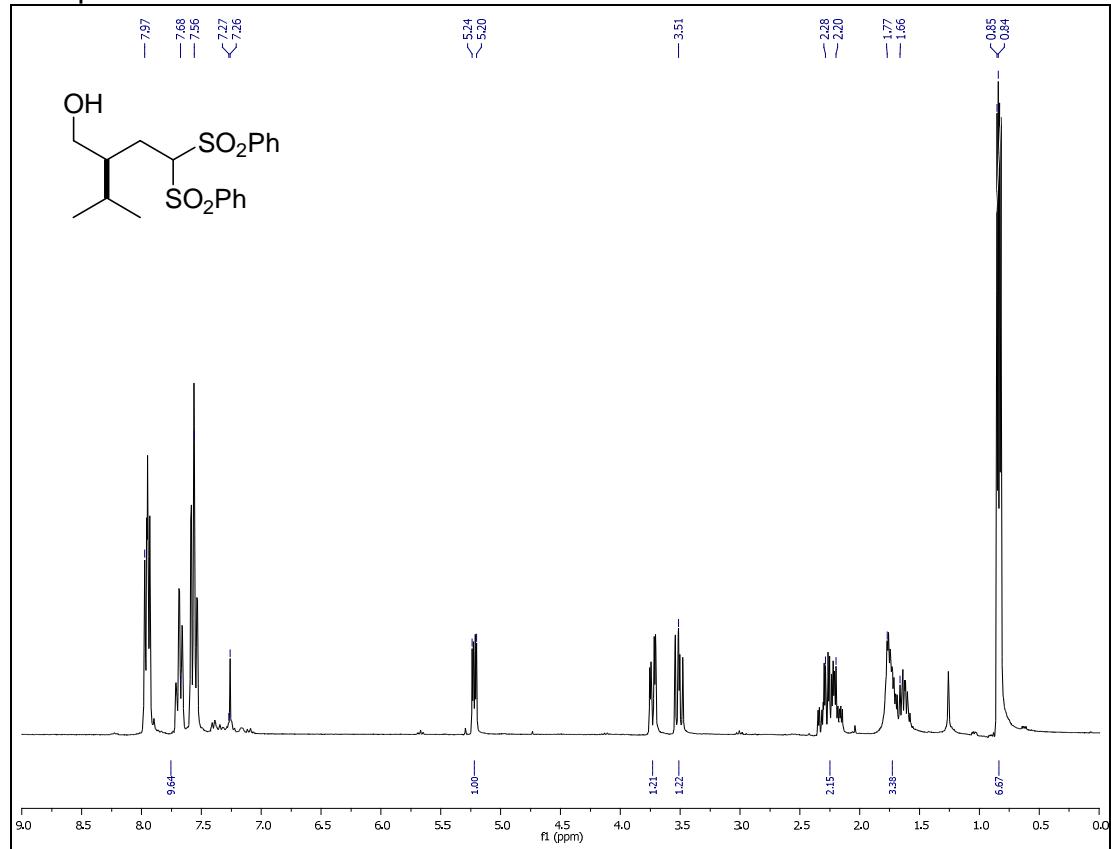
## Compuesto 47a



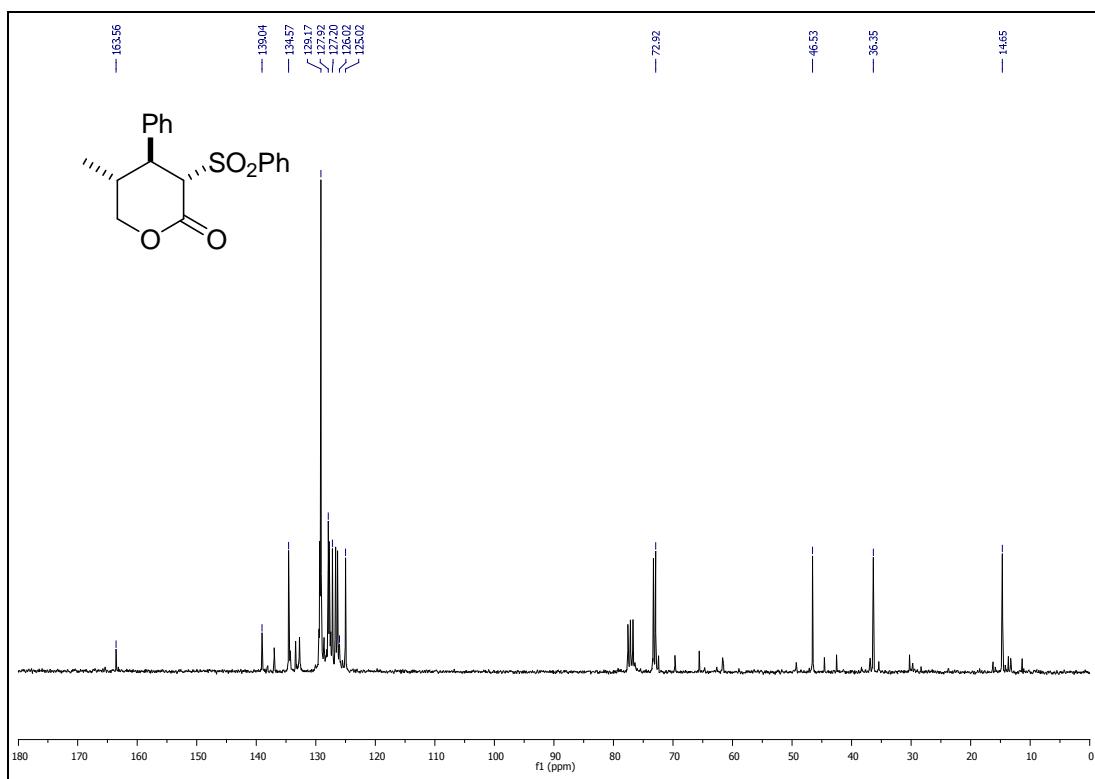
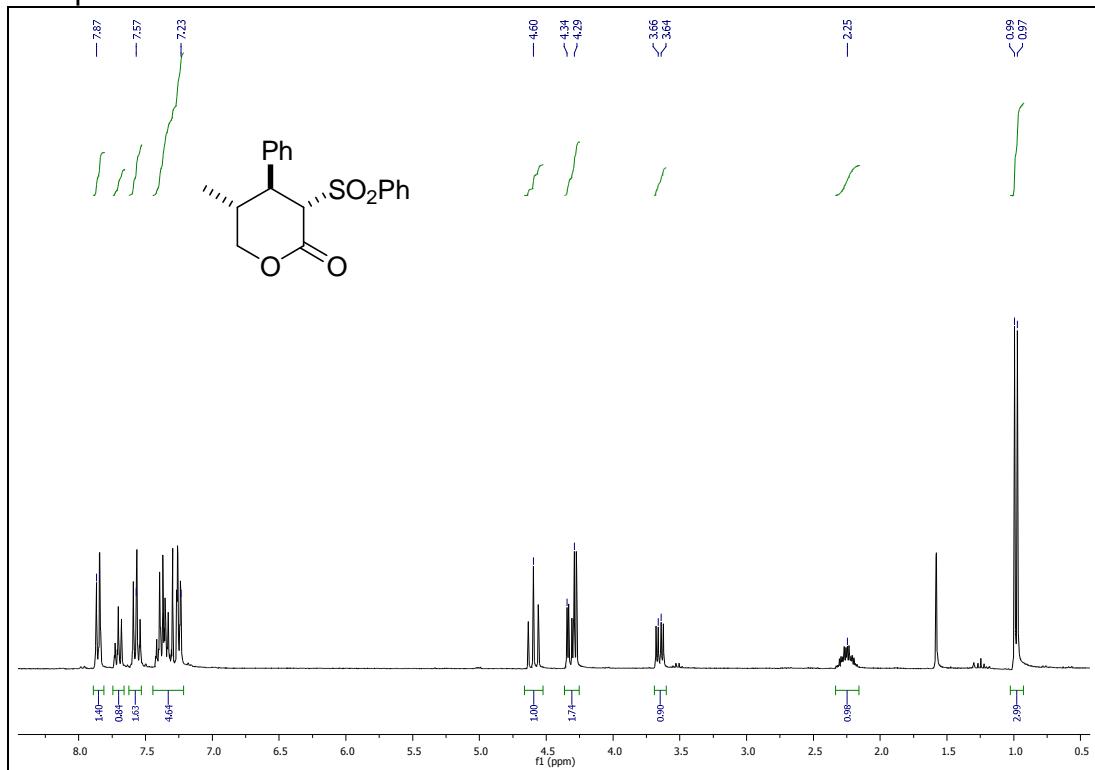
## Compuesto 47b



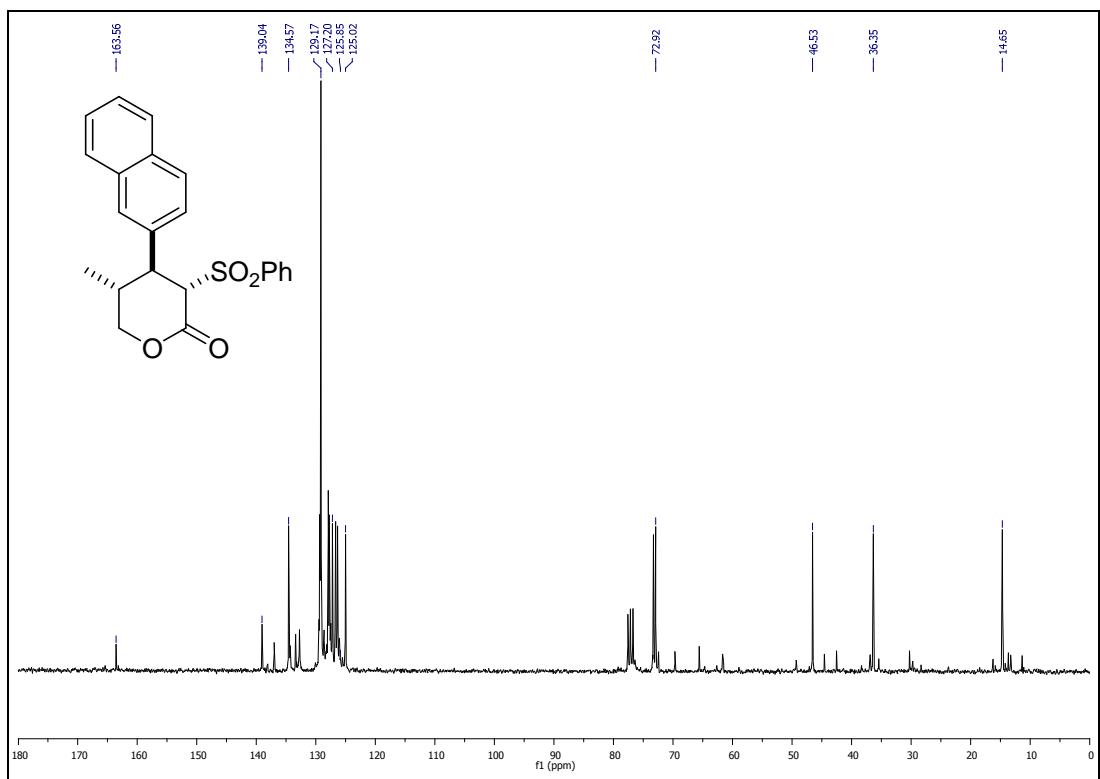
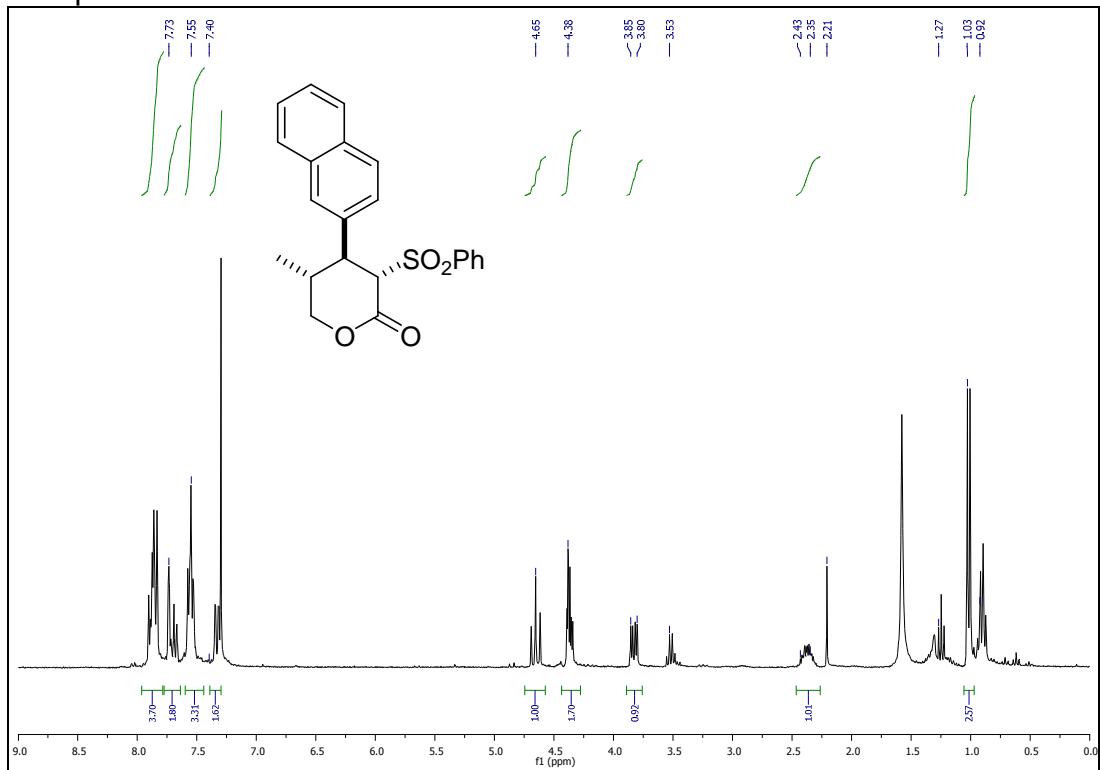
## Compuesto 47e



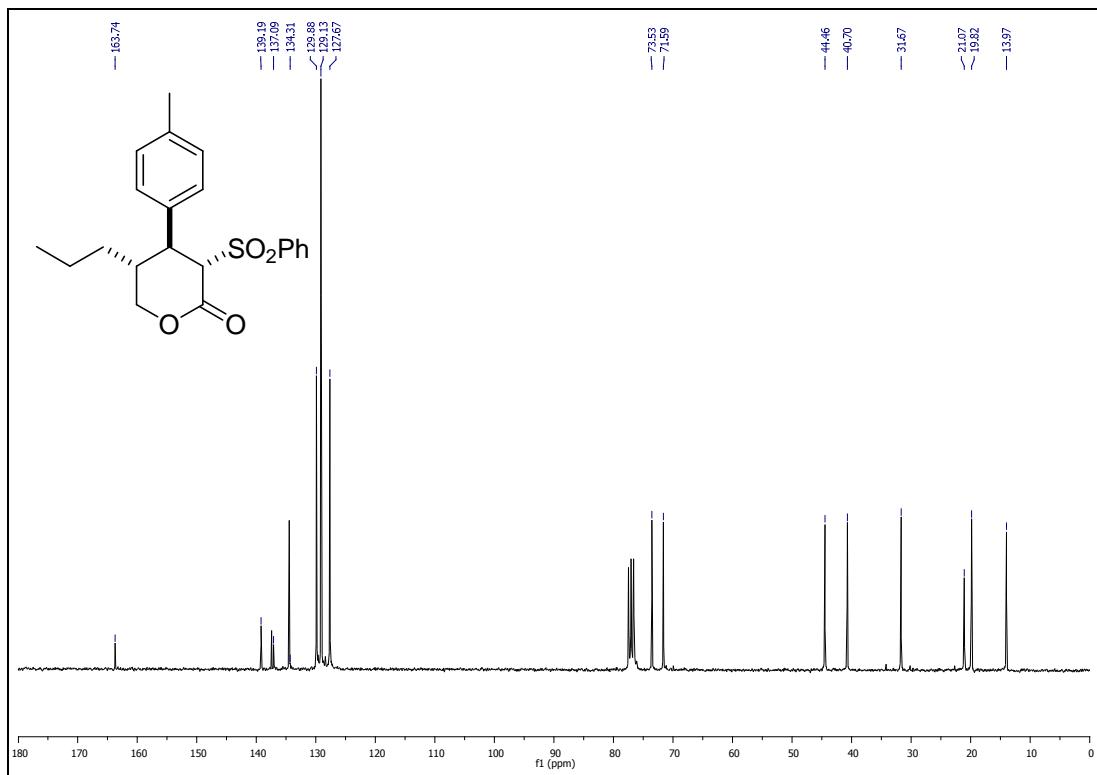
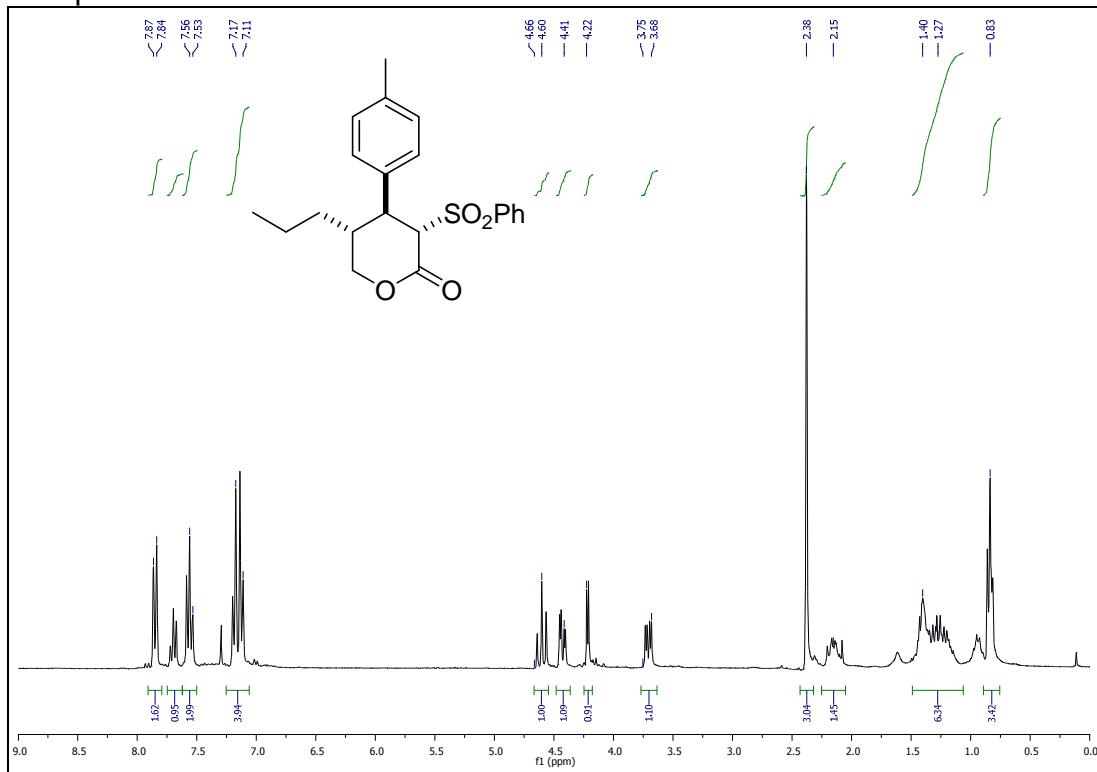
## Compuesto 48a



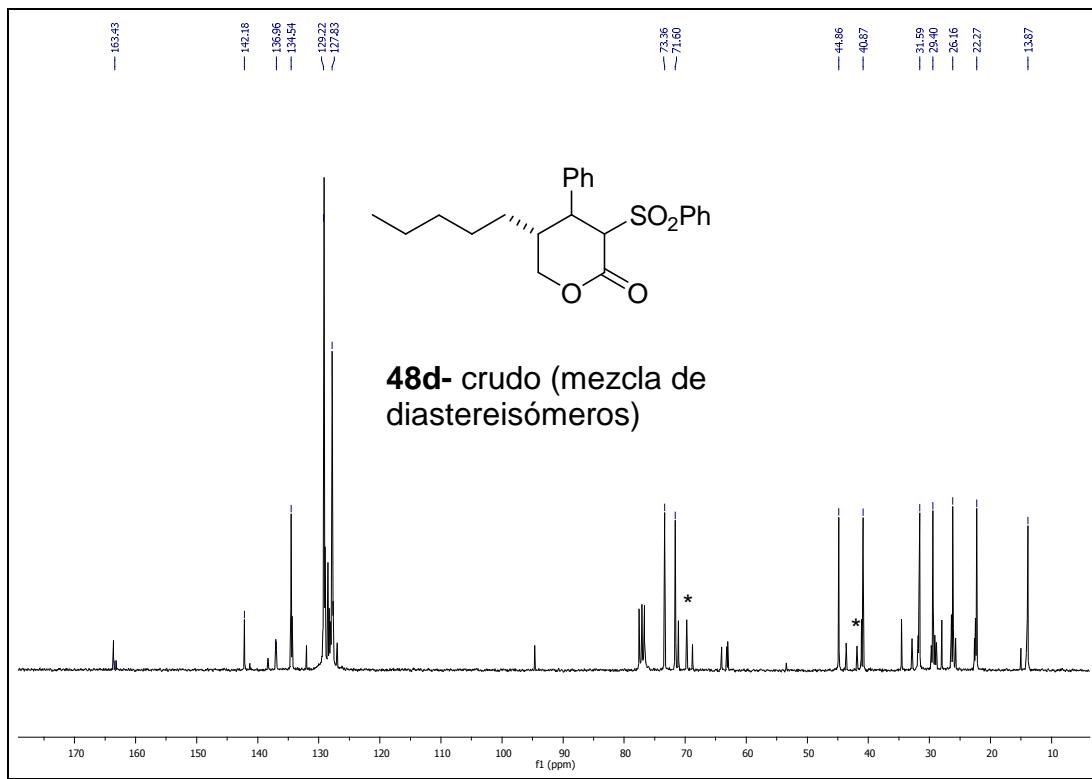
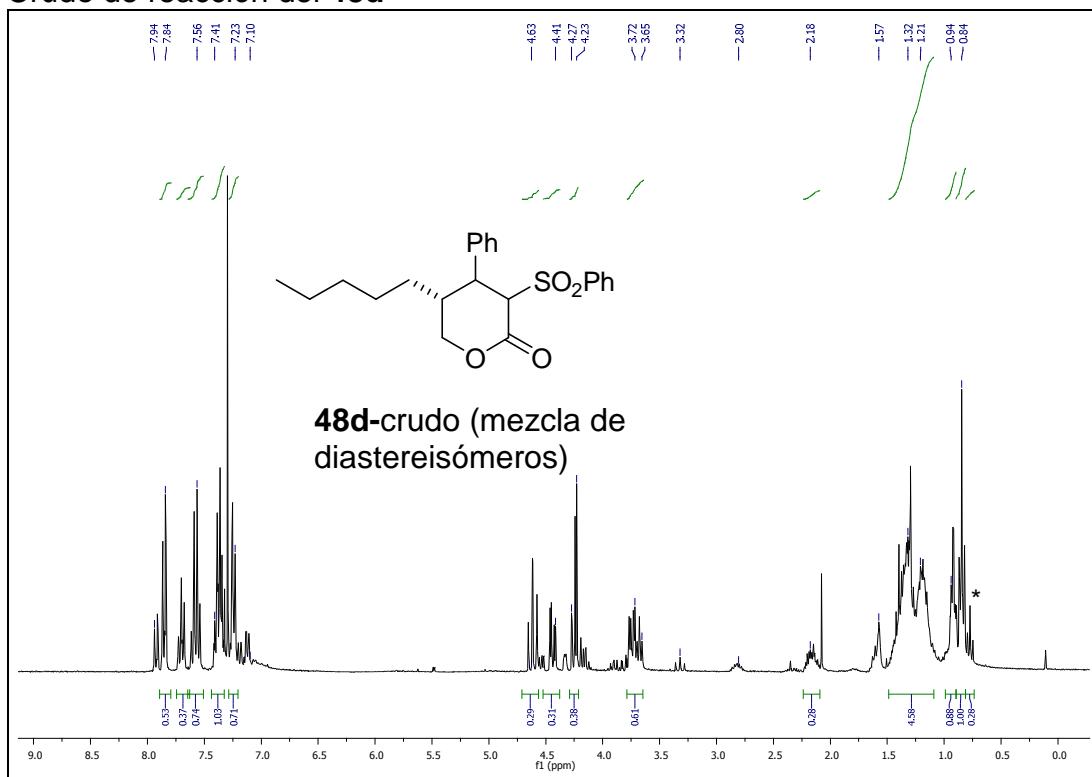
## Compuesto 48b



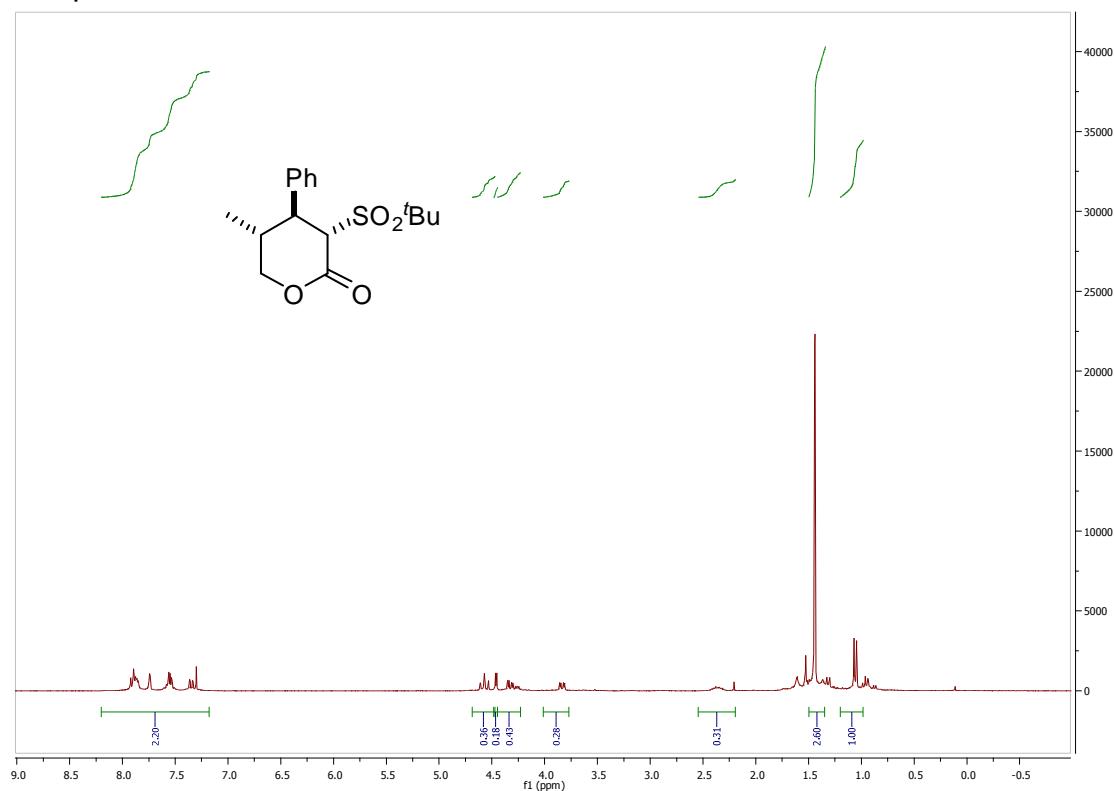
## Compuesto 48c



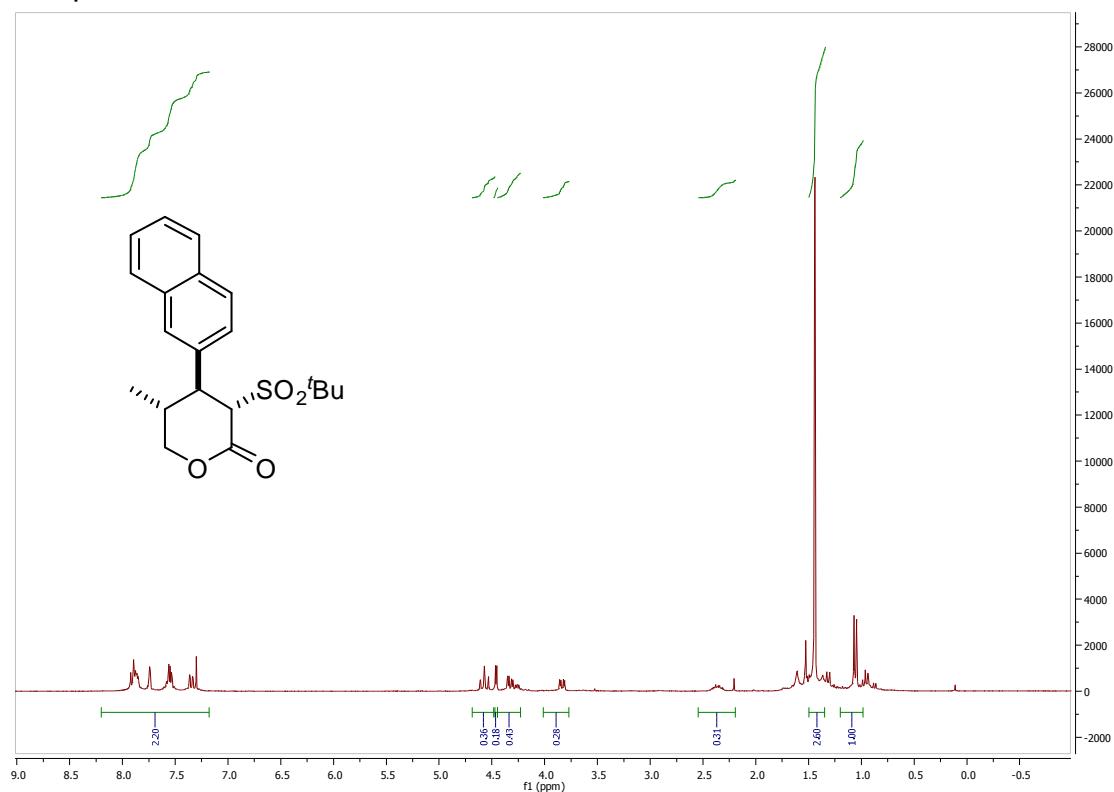
## Crudo de reacción del 48d



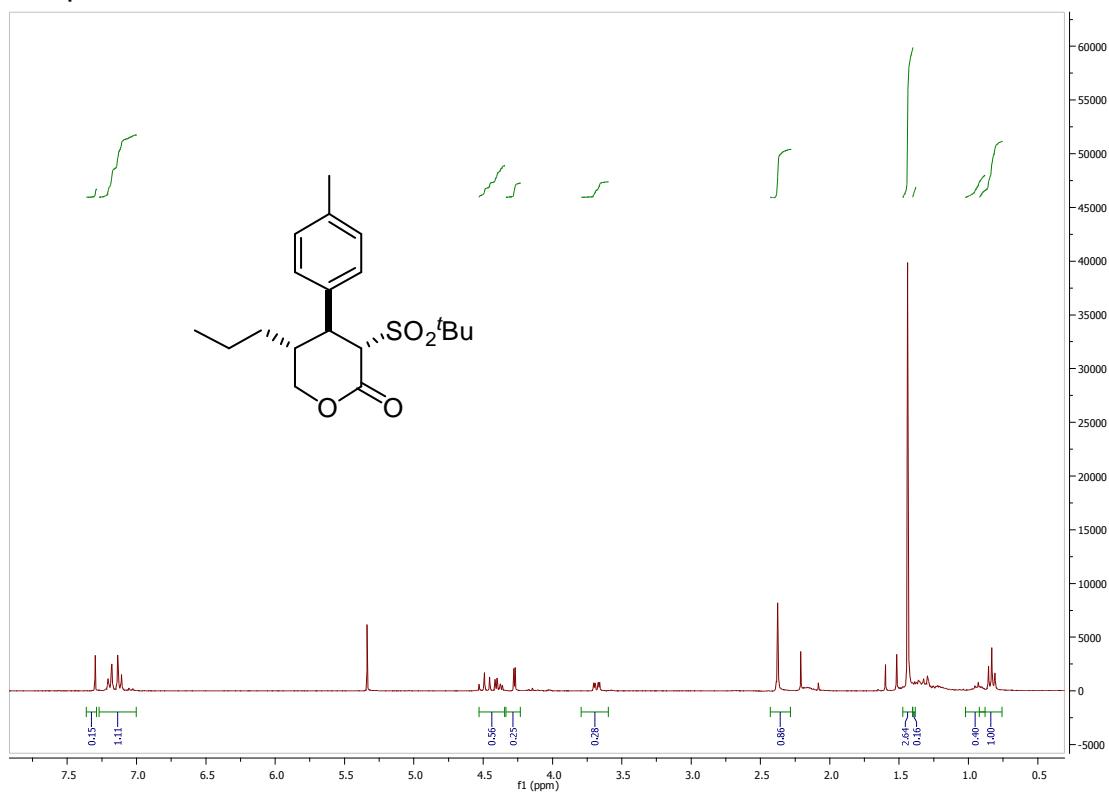
## Compuesto 50a



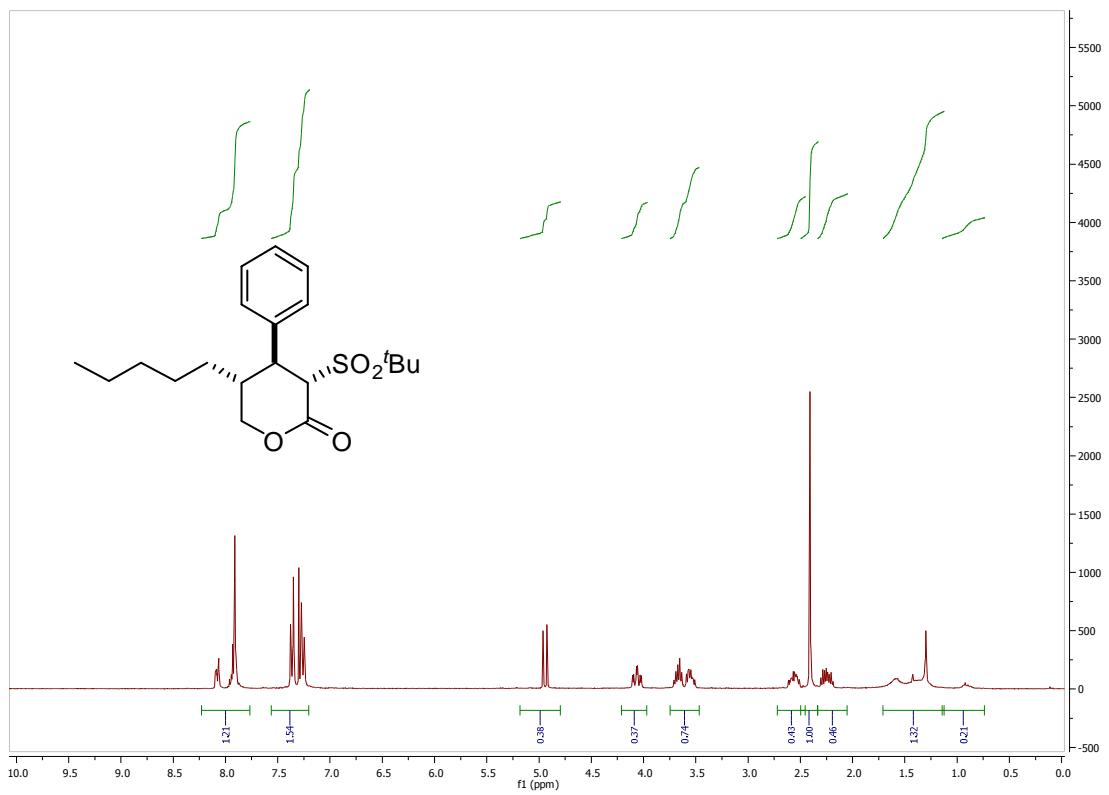
## Compuesto 50b



## Compuesto 50c

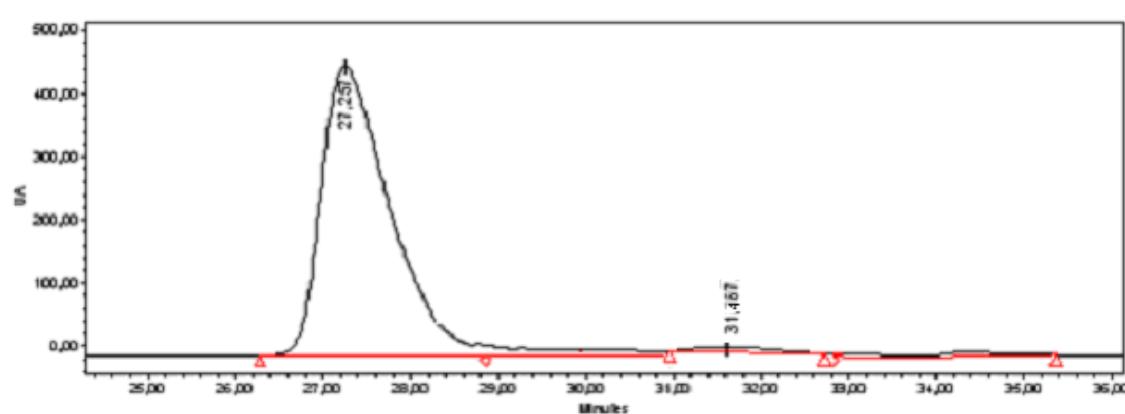
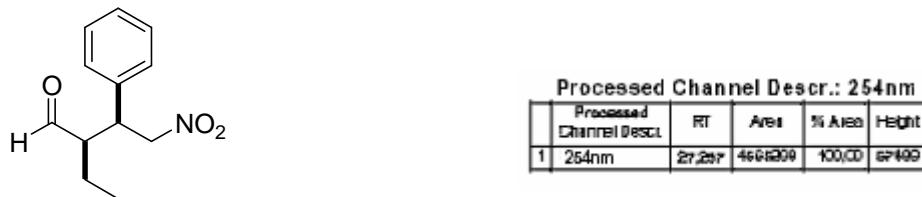
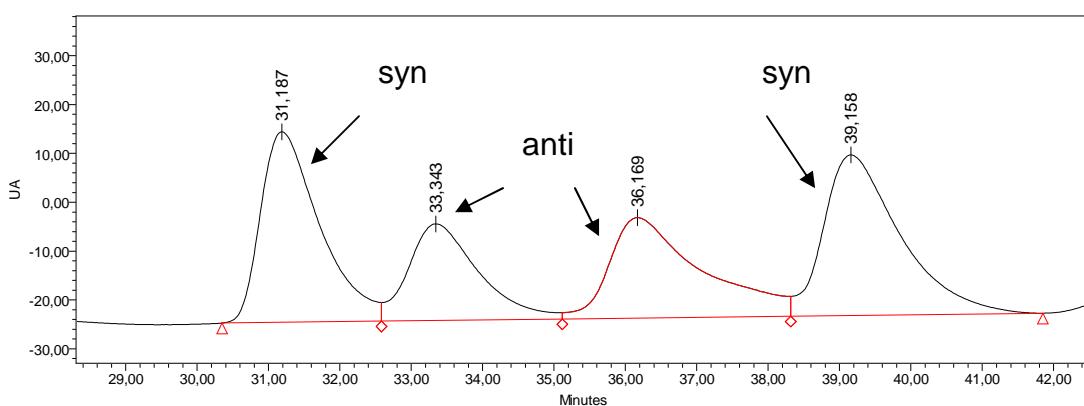
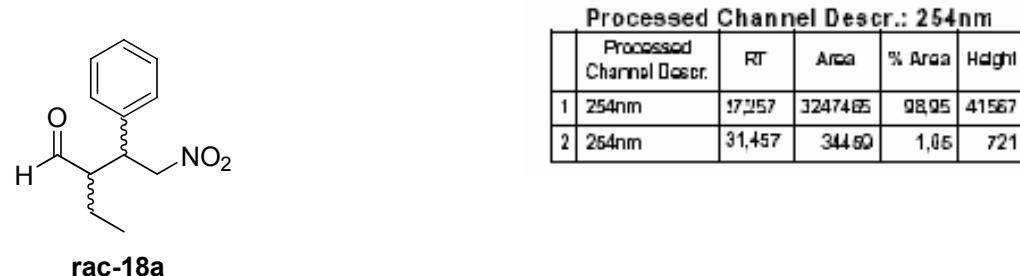


## Compuesto 50d

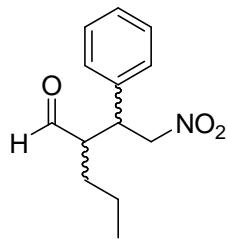


#### 5.4.4 Cromatogramas de HPLC

Chiralpak IA; hexano:PrOH, 99:1; 0. 75 mL/min;  $\lambda=254$  nm

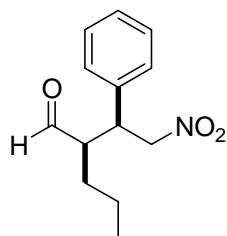
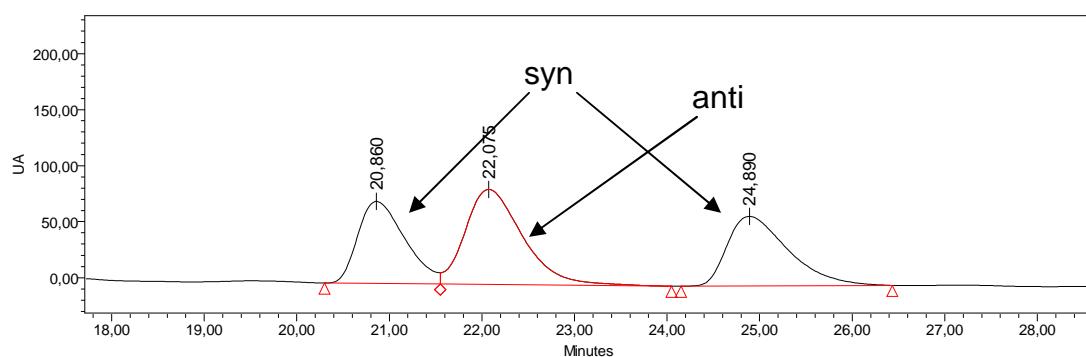


Chiralpak IA; hexano:<sup>t</sup>PrOH; 99:1; 0.7 mL/min;  $\lambda=210\text{nm}$ .



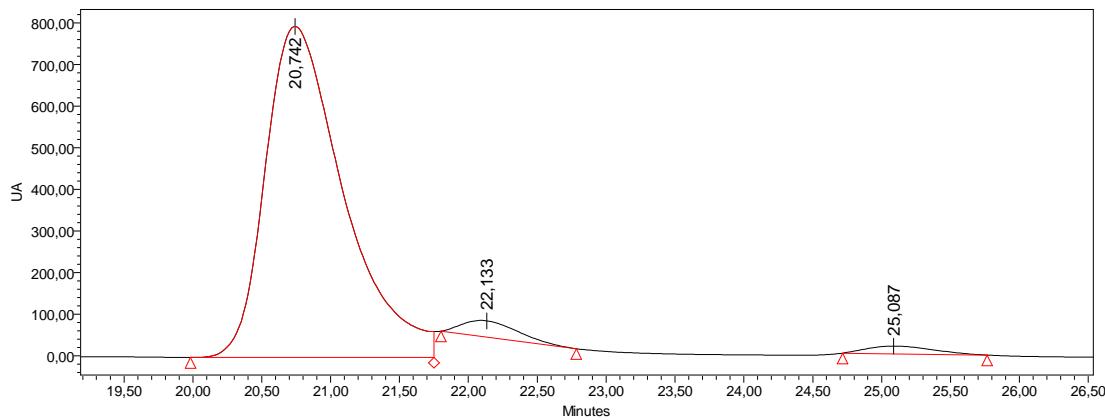
Processed Channel Descr.: 210nm					
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	210nm	20,742	31266014	94,79	795744
2	210nm	22,133	1099062	3,33	39139
3	210nm	25,087	618826	1,88	18494

**rac-18b**

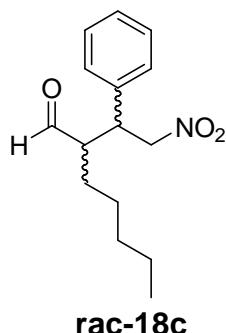


Processed Channel Descr.: 210nm					
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	210nm	20,742	31266014	98,06	795744
2	210nm	25,087	618826	1,94	18494

**18b**

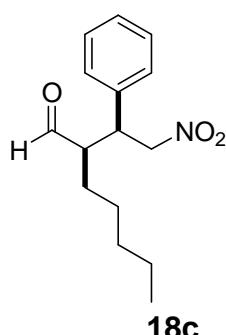
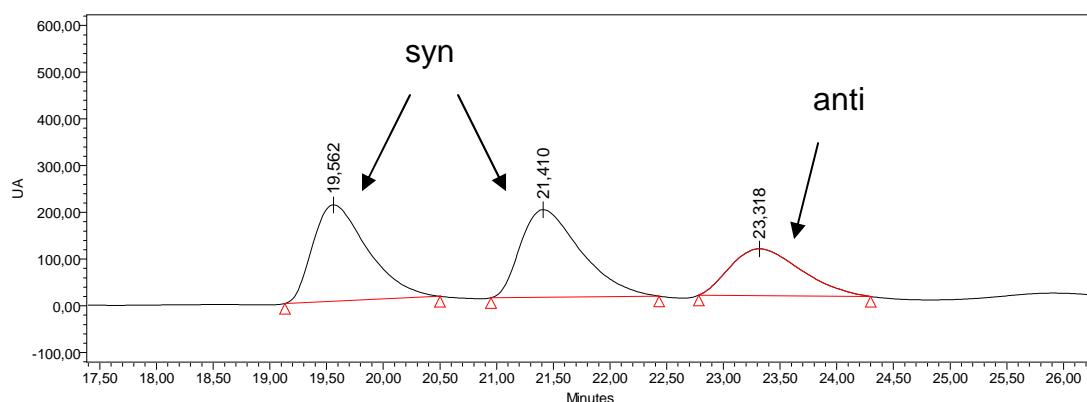


Chiralpak IA; hexano:<sup>t</sup>PrOH, 99:1; 0.75mL/min;  $\lambda=254\text{nm}$



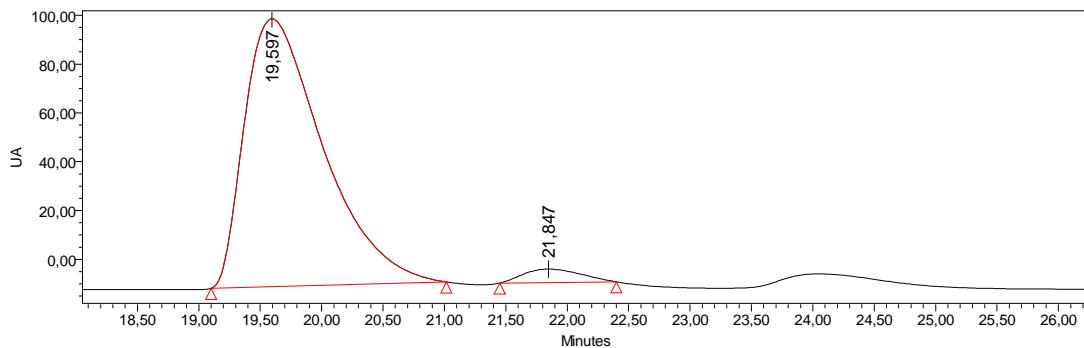
Processed Channel Descr.: 254nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	254nm	19,507	103207738	07,63	1961704
2	254nm	21,847	8644117	0,30	29382
3	254nm	24,037	1063040	1,07	40000

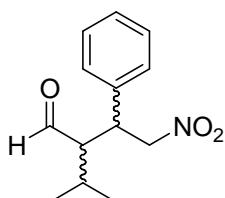


Processed Channel Descr.: 254nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	254nm	19,597	4874183	96,44	109690
2	254nm	21,847	179778	3,56	5542

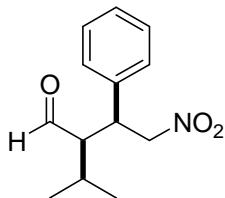
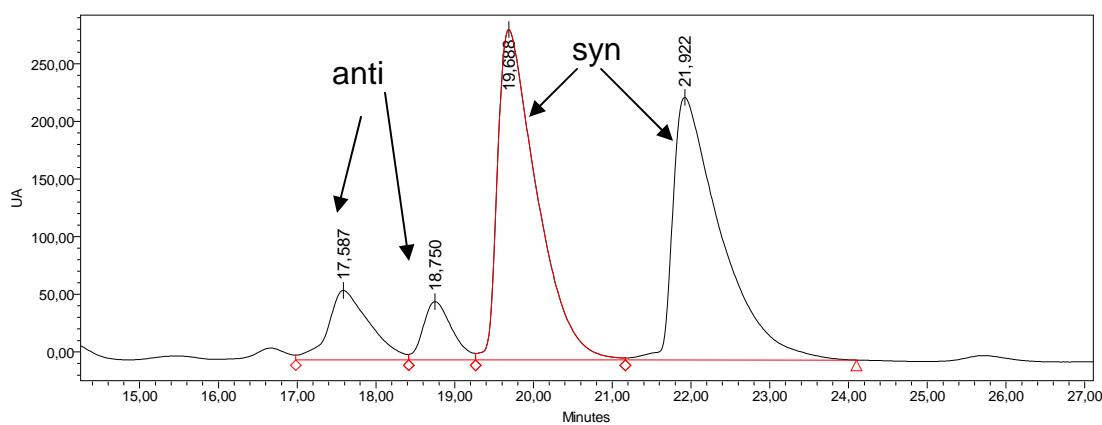


Chiralpak IA; hexano:<sup>t</sup>PrOH, 95:5; 0. 5mL/min;  $\lambda=210\text{nm}$



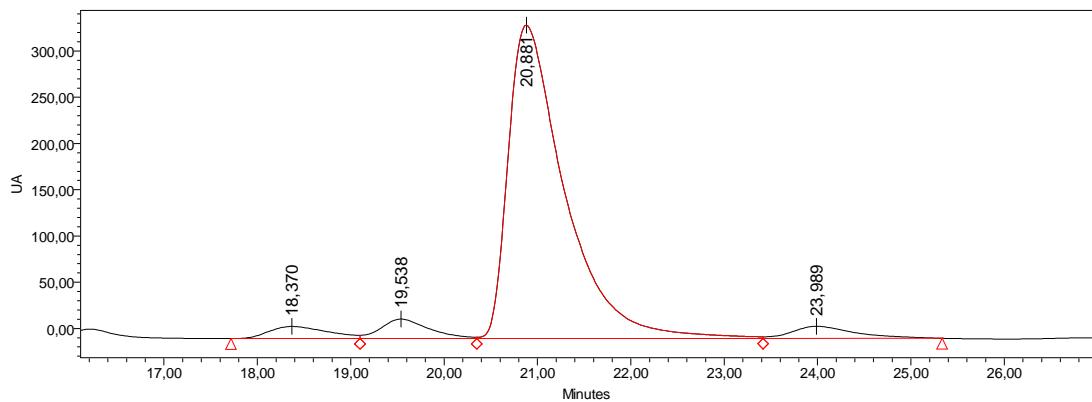
**rac-18d**

Processed Channel Descr.: 210nm				
Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1 210nm	18,369	349180	2,32	10380
2 210nm	19,538	486164	3,22	17017
3 210nm	20,881	13877524	92,05	337288
4 210nm	23,989	362984	2,41	10457

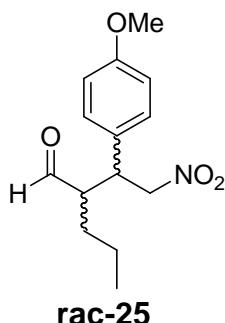


**18d**

Processed Channel Descr.: 210nm				
Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1 210nm	20,881	14226085	95,91	338856
2 210nm	23,989	606761	4,09	13120

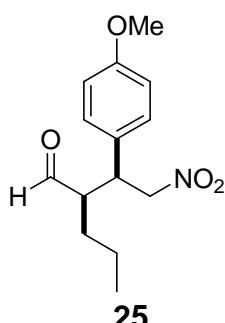
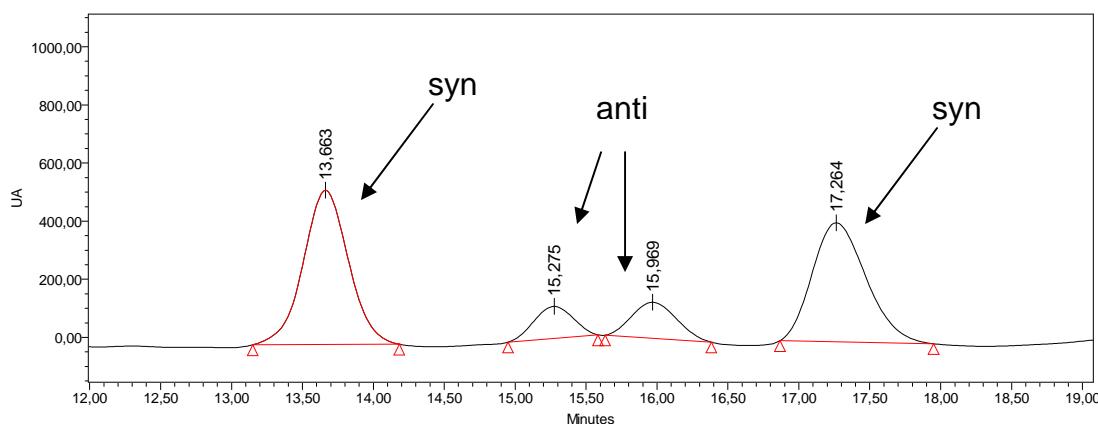


Chiralpak AD; hexano:PrOH, 95:5; 1 mL/min;  $\lambda=210$  nm



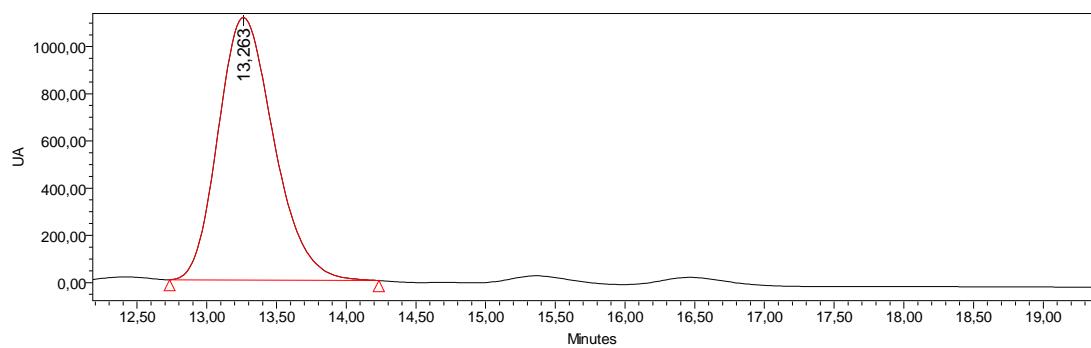
Processed Channel Descr.: 210nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	210nm	13,263	30914487	96,30	1113444
2	210nm	15,365	554813	1,73	24851
3	210nm	16,464	632406	1,97	25337

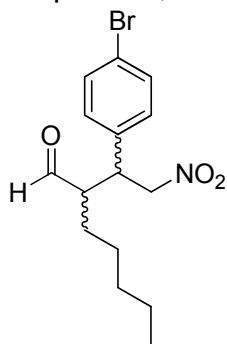


Processed Channel Descr.: 210nm

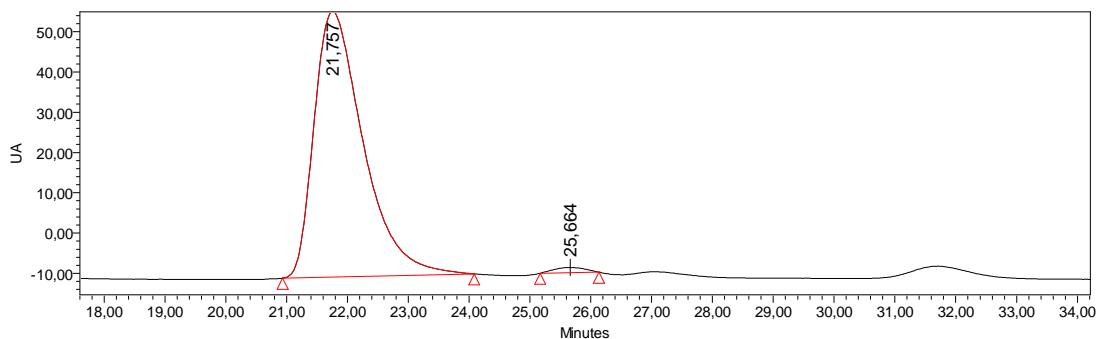
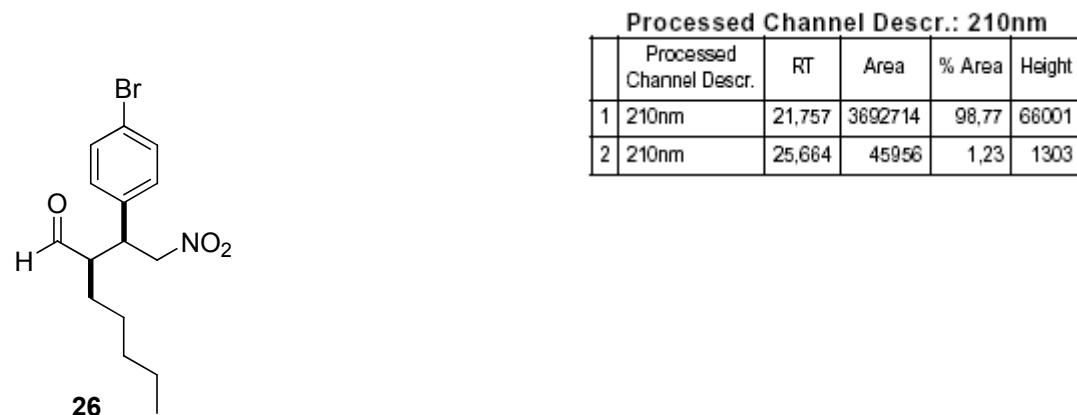
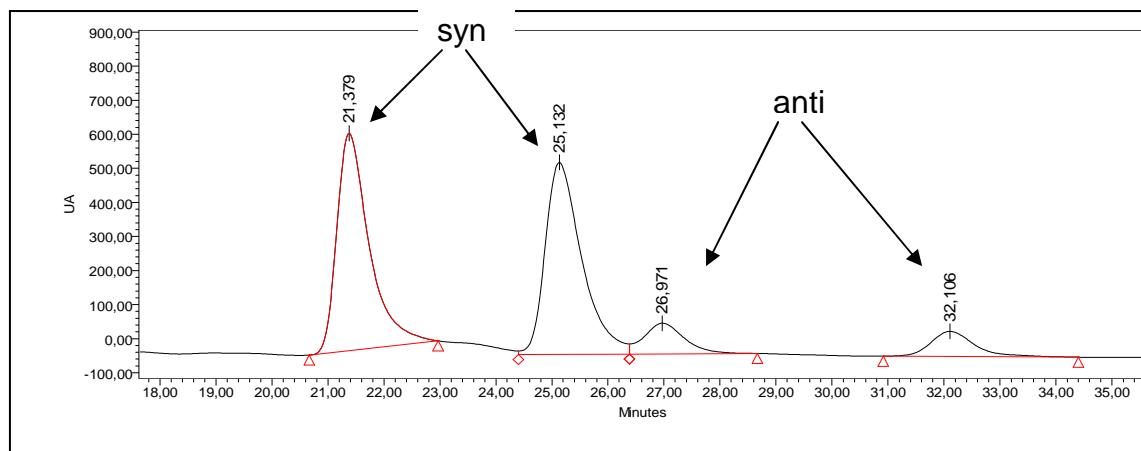
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	210nm	13,263	30914487	100,00	1113444



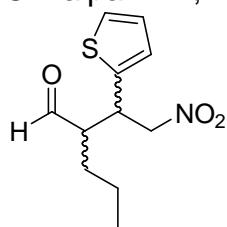
Chiralpak AD; hexano:PrOH, 98:2; 0.75 mL/min;  $\lambda=210$  nm



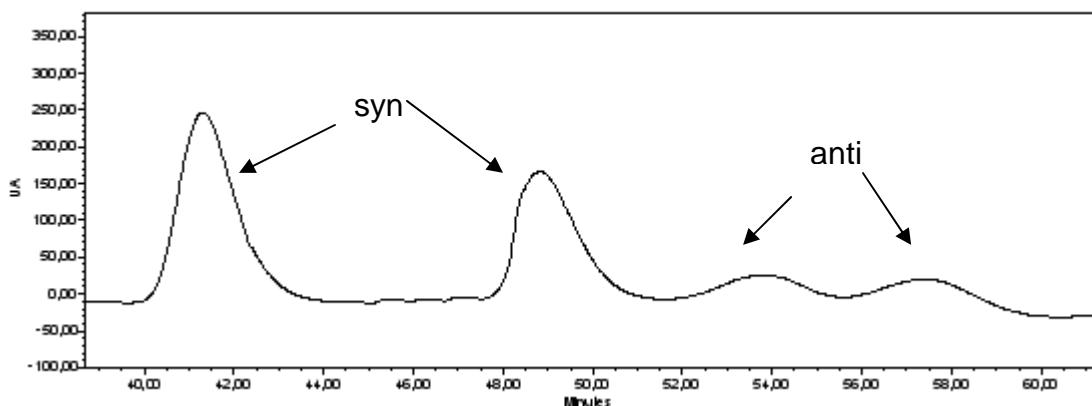
Processed Channel Descr.: 210nm				
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area
1	210nm	21,757	3592856	94,91
2	210nm	25,664	69855	1,85
3	210nm	31,703	122716	3,24



Chiralpak AD; hexano:PrOH, 98:2; 0.5 mL/min;  $\lambda = 254\text{nm}$

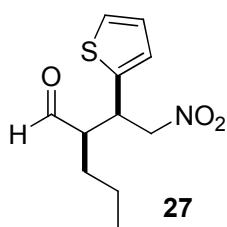


**rac-27**

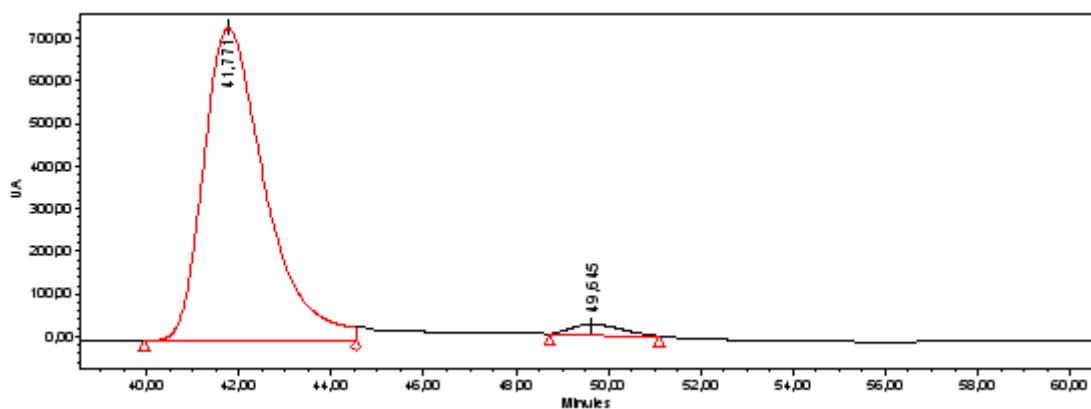


Processed Channel Descr.: 254nm

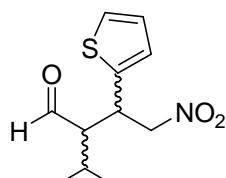
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	254nm	41.771	67750355	97,20	733272
2	254nm	49,645	1954713	2,80	25356



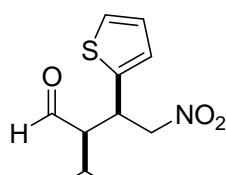
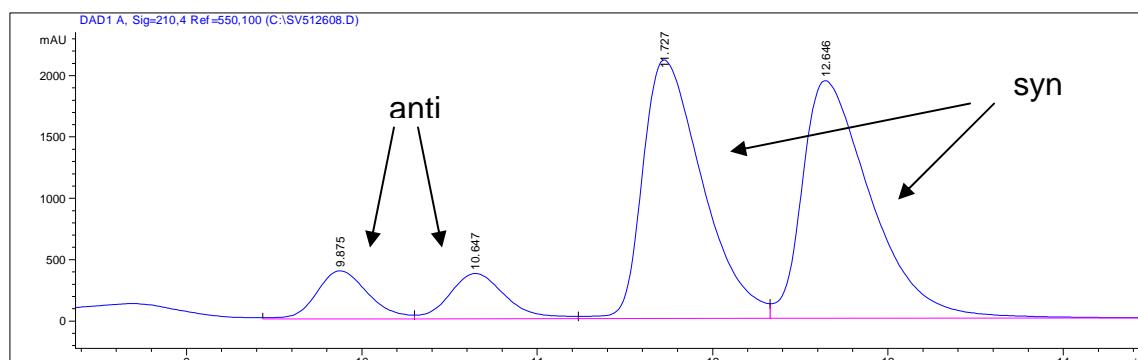
**27**



Chiralpak AD; hexano:  $i$ PrOH, 95:5; 1mL/min;  $\lambda=210\text{nm}$



**rac-28**



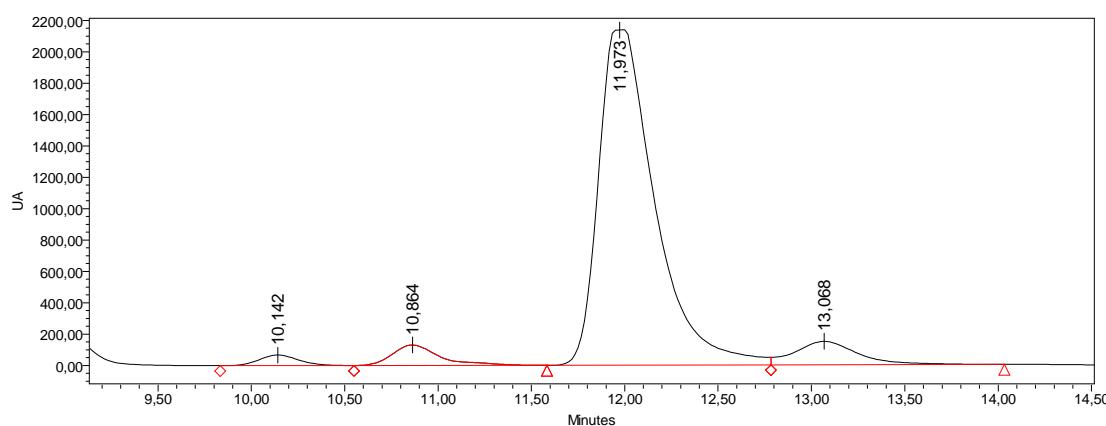
**28**

Processed Channel Descr.: 210nm

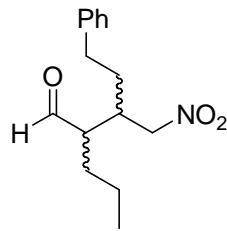
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	210nm	10,142	859637	1,75	63252
2	210nm	10,864	1646117	3,35	117229
3	210nm	11,973	44805782	91,17	2141254
4	210nm	13,068	1835381	3,73	108254

Processed Channel Descr.: 210nm

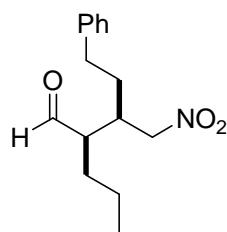
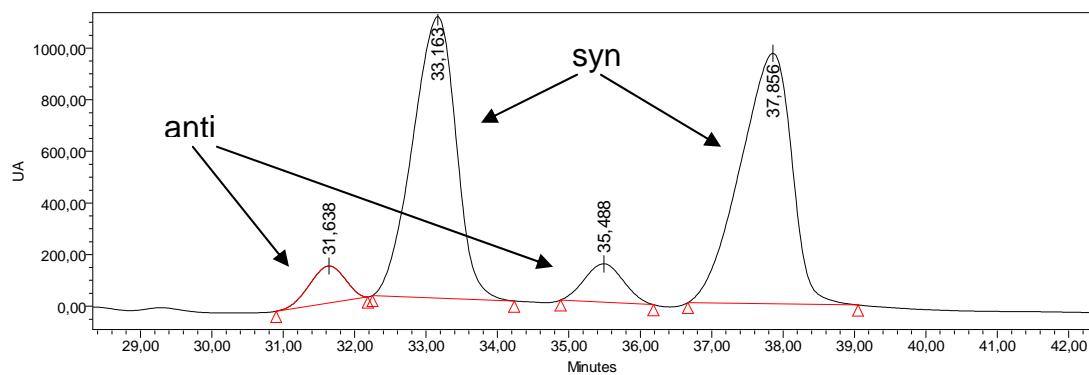
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	210nm	11,973	44805782	96,06	2141254
2	210nm	13,068	1835381	3,94	108254



Chiralpak IB; hexane:PrOH, 95:5; 0.5 mL/min;  $\lambda = 254\text{nm}$



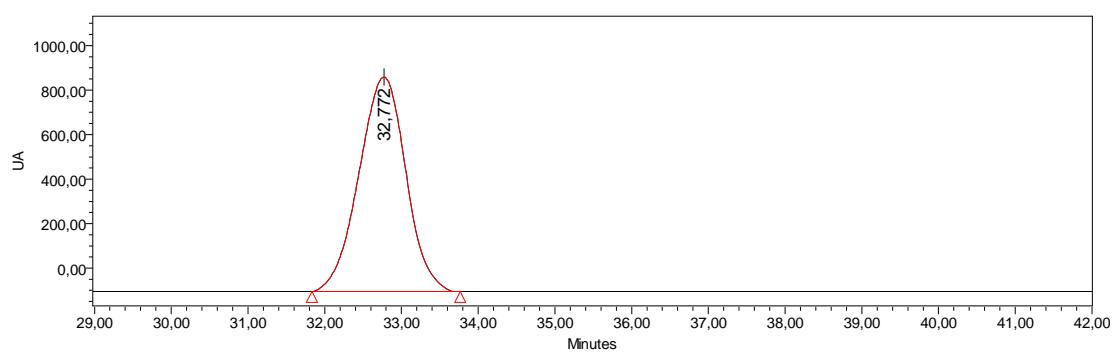
rac-29



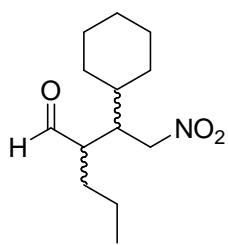
29

Processed Channel Descr.: 254nm

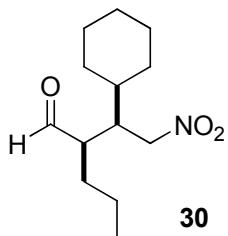
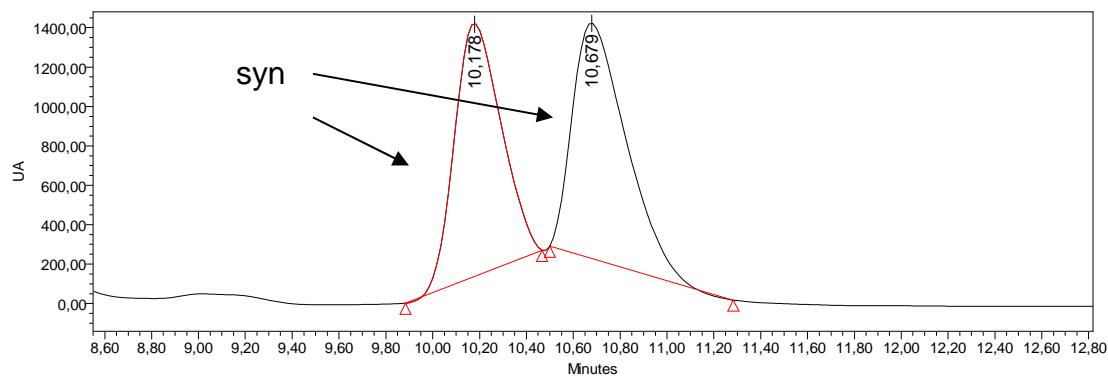
Processed Channel Descr.: 254nm					
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	254nm	32,772	40877688	100,00	963470



Chiralpak IB; hexano:<sup>t</sup>PrOH, 98:2; 0. 75 mL/min;  $\lambda=254$  nm

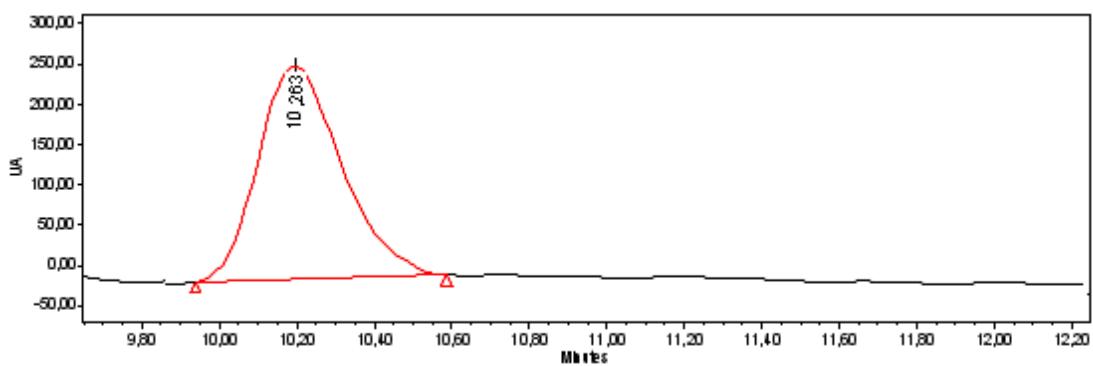


**rac-30**

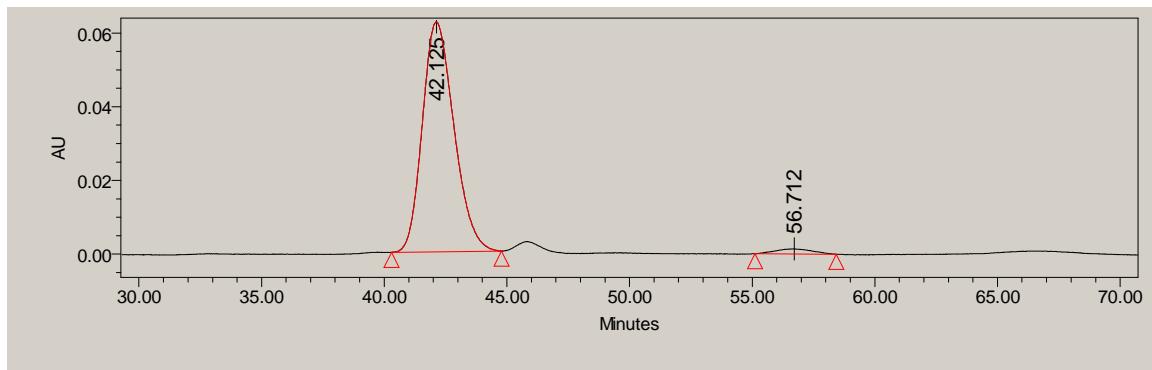
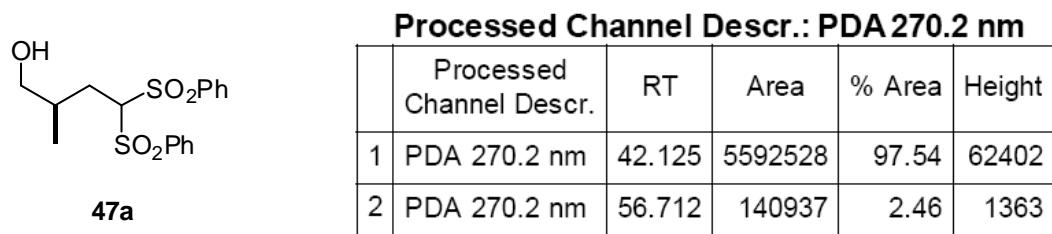


Processed Channel Descri.: 254nm

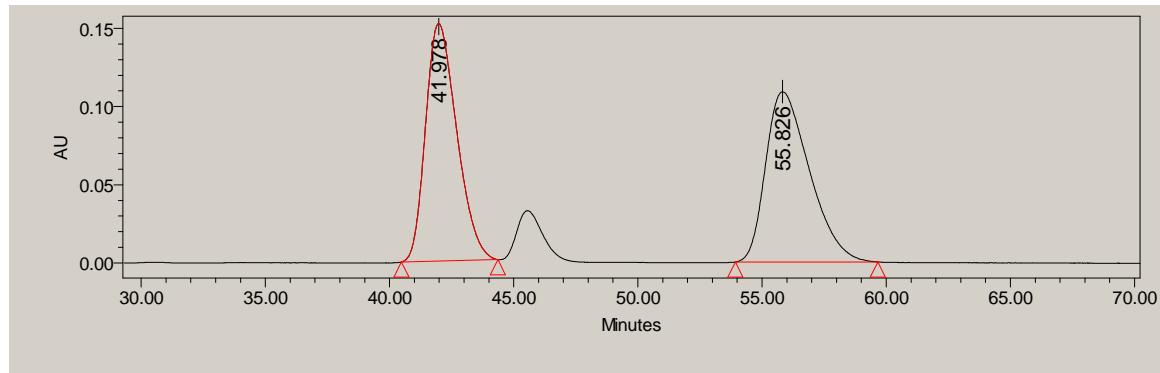
Processed Channel Descri.	RT	Area	% Area	Height
1 254nm	10263	103207738	100,00	1961704



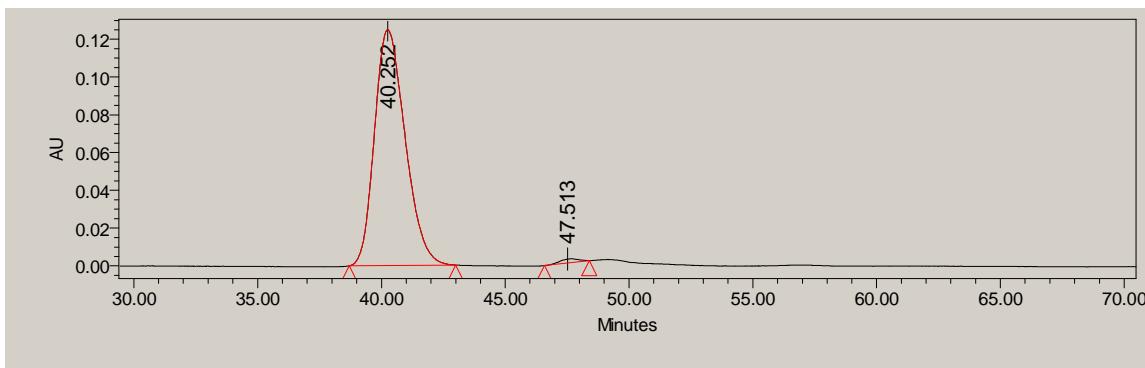
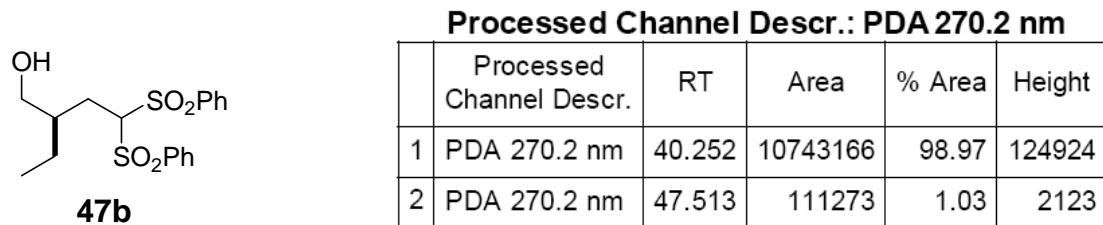
Chiralpack IC, hexano:<sup>i</sup>PrOH, 50:50; 0.5 mL/min;  $\lambda=270$  nm



Racémico



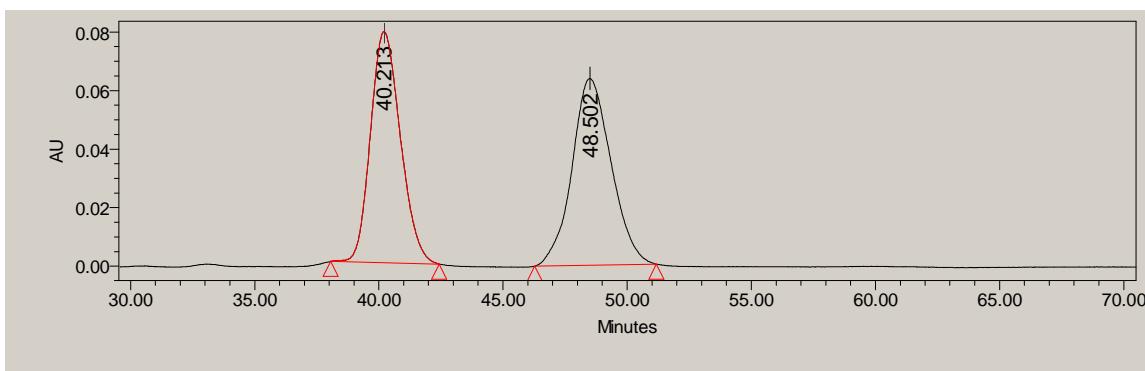
Chiralpack IC; hexano:<sup>t</sup>PrOH, 50:50; 0.5 mL/min;  $\lambda=270$  nm



Racémico

**Processed Channel Descr.: PDA 269.6 nm**

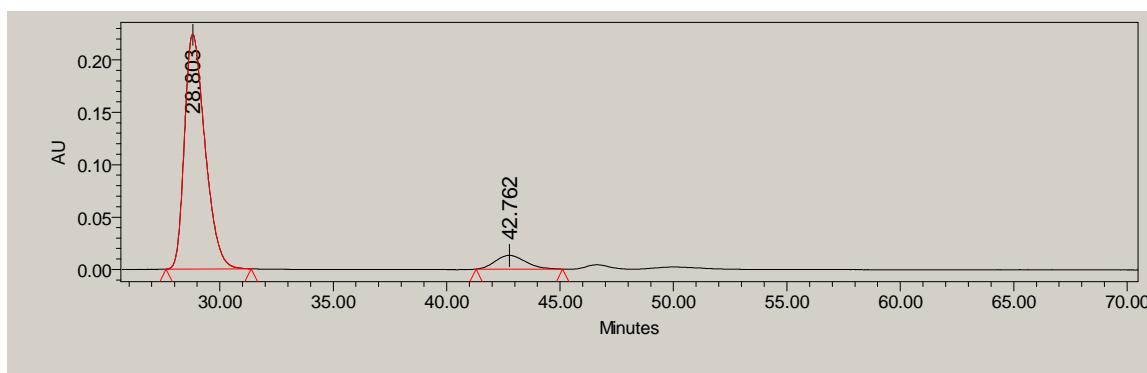
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 269.6 nm	40.213	6612281	48.62	78974
2	PDA 269.6 nm	48.502	6986471	51.38	63814



Chiralpack IC; hexano:<sup>t</sup>PrOH, 50:50; 0.5 mL/min;  $\lambda=270$  nm

**47e**

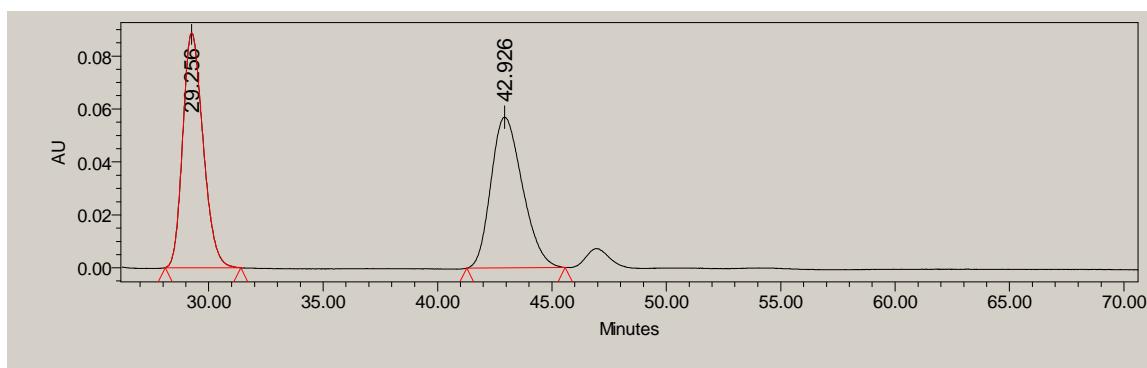
Processed Channel Descr.: PDA 270.2 nm					
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 270.2 nm	28.803	14078656	92.04	224218
2	PDA 270.2 nm	42.762	1216916	7.96	13128



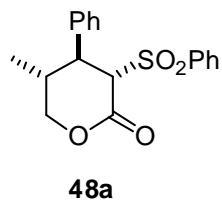
Racémico:

**Processed Channel Descr.: PDA 269.6 nm**

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 269.6 nm	29.256	5465560	50.05	88625
2	PDA 269.6 nm	42.926	5454792	49.95	56916

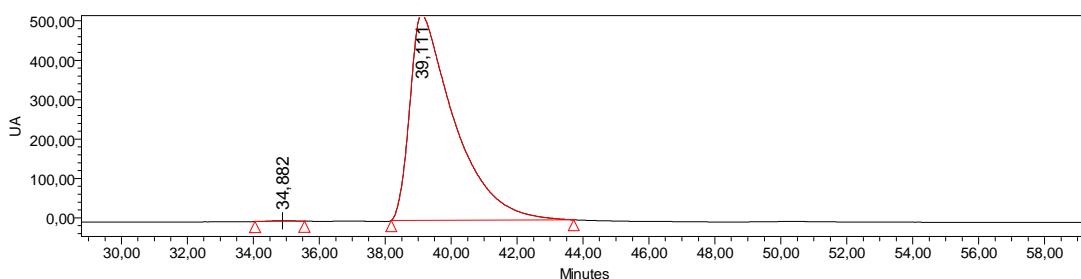


Chiraldak IB, hexano:  $^1\text{PrOH}$ , 90:10, 0.5 mL/min,  $\lambda=254\text{ nm}$



**Processed Channel Descr.: 254nm**

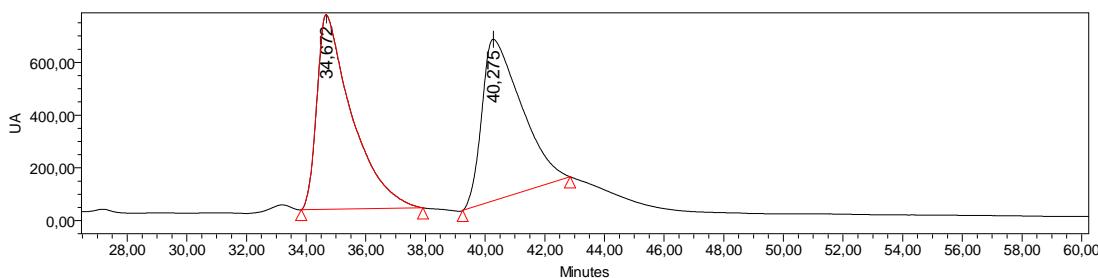
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	254nm	34,882	85601	0,17	1808
2	254nm	39,111	48941112	99,83	521911



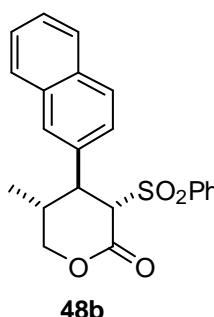
Racémico:

**Processed Channel Descr.: 254nm**

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	254nm	34,672	59852978	51,61	736824
2	254nm	40,275	56123301	48,39	612363

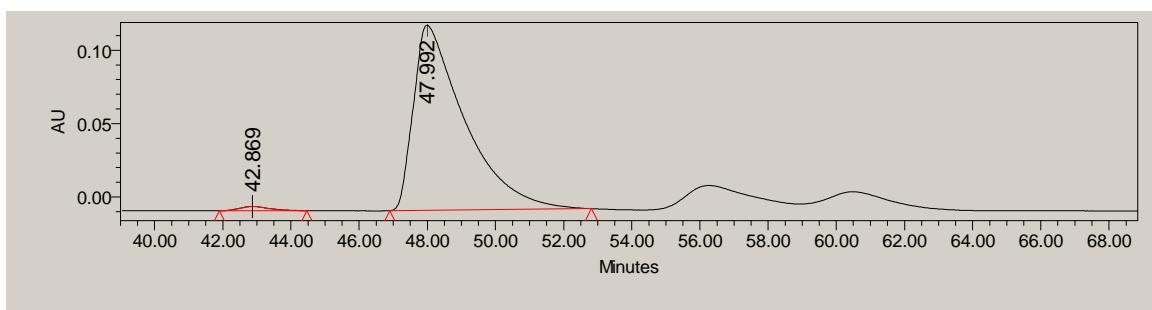


Chiraldak IB; hexano:<sup>t</sup>PrOH, 90:10; 0.75 mL/min;  $\lambda=255$  nm



Processed Channel Descr.: PDA 256.2 nm

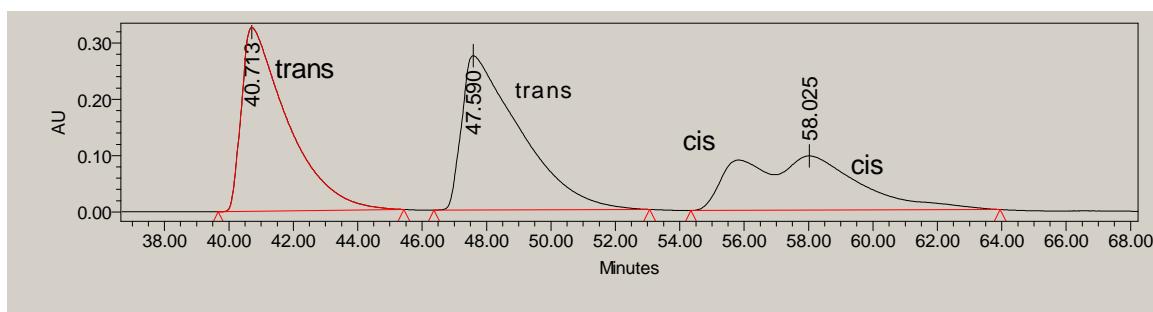
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 256.2 nm	42.869	176914	1.33	2872
2	PDA 256.2 nm	47.992	13162134	98.67	126223



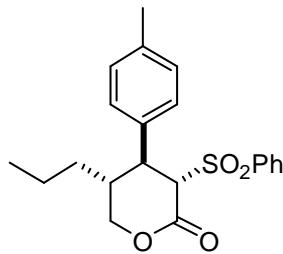
Racémico

Processed Channel Descr.: PDA 253.3 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 253.3 nm	40.713	32472467	35.38	326474
2	PDA 253.3 nm	47.590	34578155	37.67	273892
3	PDA 253.3 nm	58.025	24742926	26.95	96433

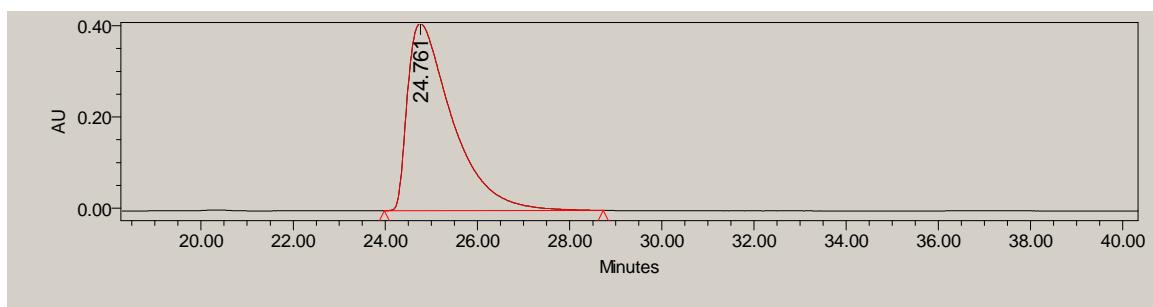


Chiraldak IA; hexano:<sup>t</sup>PrOH, 90:10; 1.0 mL/min;  $\lambda=235$  nm



Processed Channel Descr.: PDA 235.9 nm

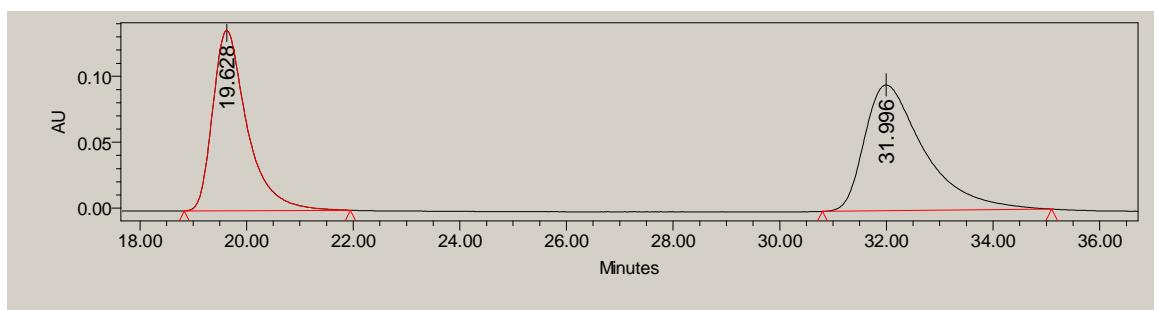
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 235.9 nm	24.761	27668781	100.00	410333



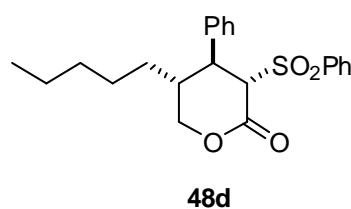
Racémico:

Processed Channel Descr.: PDA 235.9 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 235.9 nm	19.628	6108709	45.11	136893
2	PDA 235.9 nm	31.996	7431712	54.89	95590

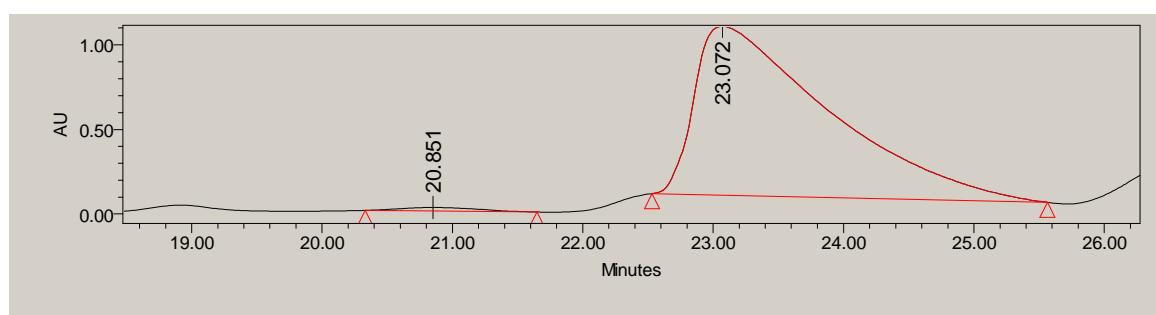


Chiralpak IB; hexano:<sup>i</sup>PrOH, 90:10; 0.5 mL/min;  $\lambda$ =215-230 nm



Processed Channel Descr.: PDA 230.4 nm

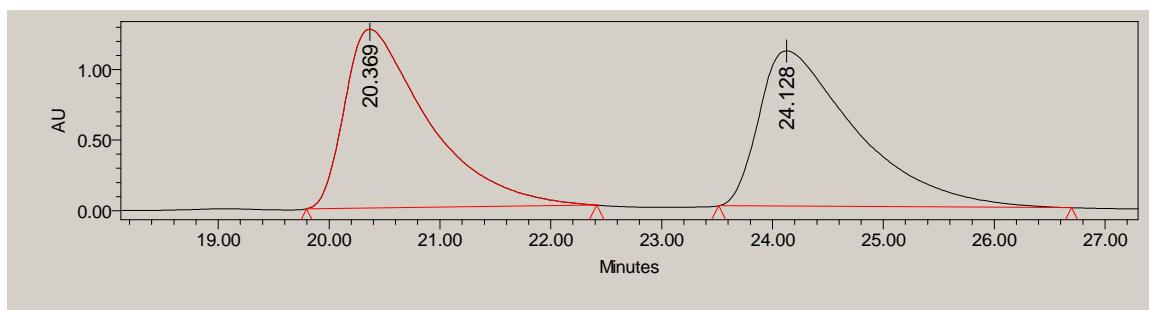
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 230.4 nm	20.851	869836	1.08	20930
2	PDA 230.4 nm	23.072	79692571	98.92	1064085



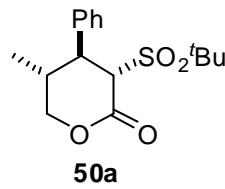
Racémico

Processed Channel Descr.: PDA 215.7 nm

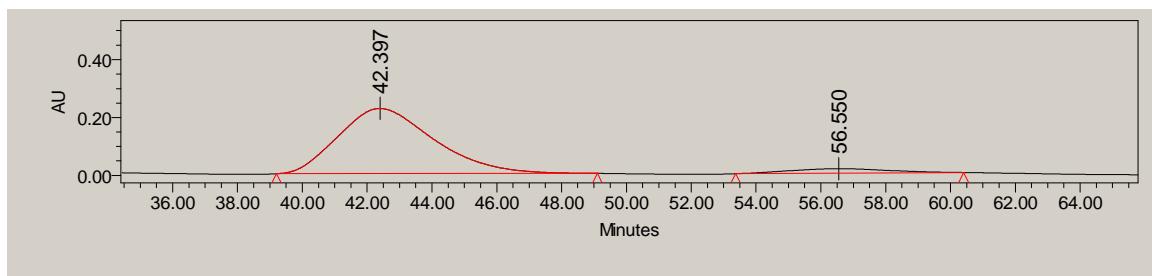
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 215.7 nm	20.369	66249345	49.76	1268595
2	PDA 215.7 nm	24.128	66891263	50.24	1100602



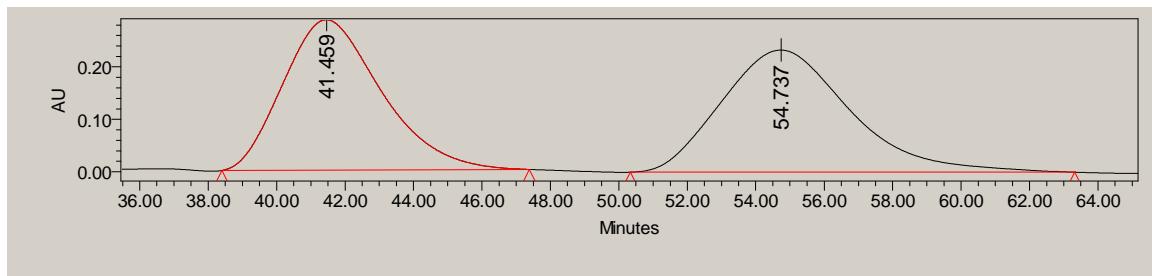
Chiralpak IA; hexano:<sup>i</sup>PrOH, 99:1; 0.75 mL/min;  $\lambda=220$  nm



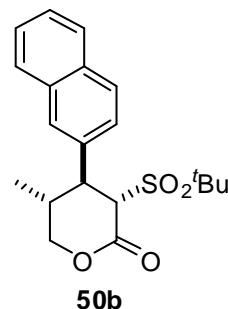
Processed Channel Descr.: PDA 220.0 nm					
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 220.0 nm	42.397	46262829	93.41	225532
2	PDA 220.0 nm	56.550	3263235	6.59	15299



Racémico:

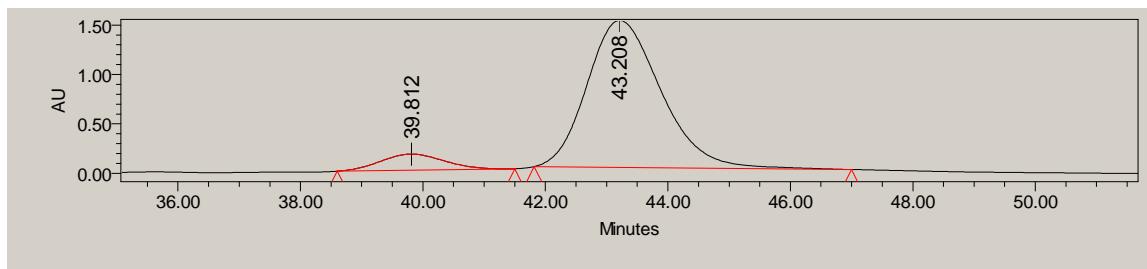


Chiralpak IC; hexano:<sup>t</sup>PrOH, 90:10; 0.5 mL/min;  $\lambda=235$  nm



**Processed Channel Descr.: PDA 219.2 nm**

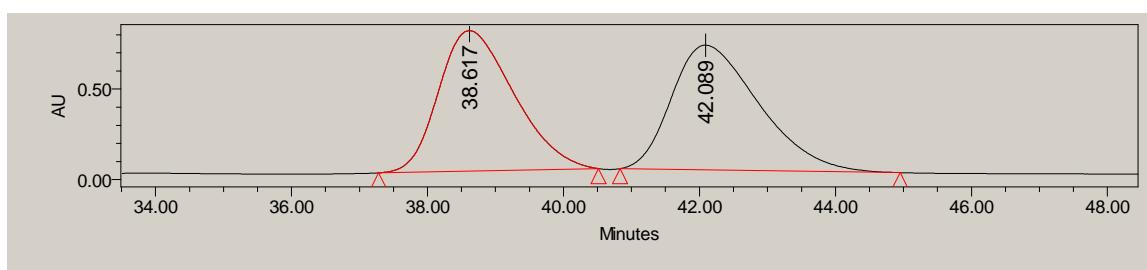
Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1 PDA 219.2 nm	39.812	11667366	8.56	162143
2 PDA 219.2 nm	43.208	124595458	91.44	1487565



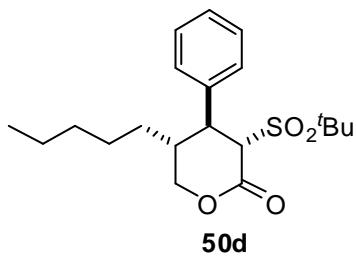
Racémico:

**Processed Channel Descr.: PDA 235.0 nm**

Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1 PDA 235.0 nm	38.617	59633013	49.23	776865
2 PDA 235.0 nm	42.089	61509557	50.77	689187

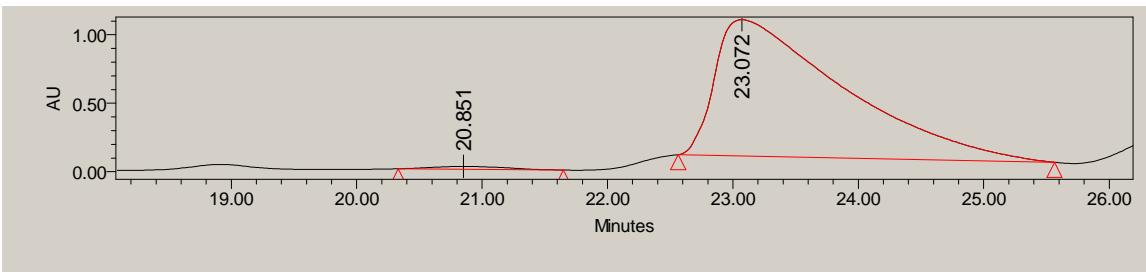


Chiralpak IB, hexano:<sup>i</sup>PrOH, 90:10, 0.5 mL/min,  $\lambda=230$  nm



**Processed Channel Descr.: PDA 230.4 nm**

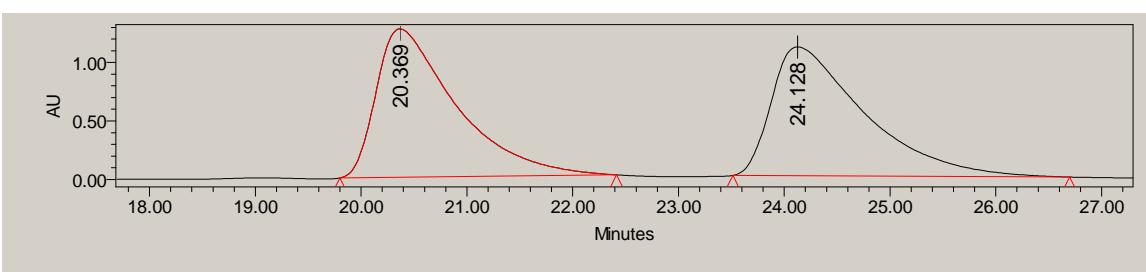
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 230.4 nm	20.851	869836	1.08	20930
2	PDA 230.4 nm	23.072	79692571	98.92	1064085



**Processed Channel Descr.: PDA 215.7 nm**

Racémico

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 215.7 nm	20.369	66249345	49.76	1268595
2	PDA 215.7 nm	24.128	66891263	50.24	1100602



### 5.4.5 Métodos computacionales

**Geometrías y coordenadas de los complejos iniciales y de los puntos estacionarios de los aducots de Michael de las enaminas modelo y del trans- $\beta$ -nitropropeno.**

**A-anti-1+ trans-nitropropeno (Complejo inicial):**

C	-0.033325	-2.843948	-1.340790
C	1.380554	-2.613373	-0.782500
C	1.301376	-1.249969	-0.058624
N	0.143127	-0.589539	-0.695557
C	-0.450562	-1.421204	-1.738144
C	-0.050323	0.773895	-0.651520
C	-0.911102	1.495255	-1.400757
C	-1.069366	2.983978	-1.263962
O	-0.925552	-3.443314	-0.409668
C	2.600677	-0.443970	-0.270294
O	3.072525	-0.355026	-1.401566
N	3.177521	0.166748	0.815308
C	2.726715	0.076218	2.203200
C	4.456039	0.844300	0.624268
H	-0.025375	-3.510025	-2.208328
H	2.094193	-2.527740	-1.607010
H	1.695084	-3.424637	-0.119781
H	1.087952	-1.407440	1.002060
H	-0.062515	-1.148819	-2.733276
H	-1.540314	-1.313965	-1.751205
H	0.548782	1.277939	0.103531
H	-1.489120	1.007600	-2.183029
H	-2.108292	3.275543	-1.049881
H	-0.785217	3.510040	-2.186630
H	-0.444702	3.378845	-0.454407
H	-0.788803	-3.045715	0.470810
H	3.008453	1.002090	2.715591
H	3.204712	-0.759857	2.733261
H	1.644821	-0.024033	2.286179
H	4.700150	0.830215	-0.436417
H	5.249207	0.337662	1.190613
H	4.390411	1.881546	0.974900
C	-3.180771	0.266846	0.791336
C	-4.414307	0.334457	-0.049438
C	-2.548065	-0.872986	1.092880
N	-1.369507	-0.866165	1.918503
O	-0.944855	0.195572	2.382462
O	-0.830109	-1.970139	2.139023
H	-2.788376	1.191100	1.204483
H	-4.710220	-0.646164	-0.432892
H	-4.258484	1.011124	-0.898117
H	-5.249222	0.746536	0.532837
H	-2.802170	-1.862061	0.736938

**A-anti-1 + *trans*-nitropropeno (TS):**

C	-0.814056	2.874802	1.633545
C	0.350600	2.958694	0.623505
C	0.524094	1.514587	0.097336
N	-0.021805	0.679047	1.183000
C	-0.583527	1.493240	2.274796
C	0.046631	-0.648500	1.163651
C	-0.676437	-1.508392	2.004227
C	-0.281662	-2.970276	2.028610
O	-2.089142	3.023712	1.059586
C	1.999069	1.181534	-0.194519
O	2.682220	0.606018	0.648712
N	2.500671	1.591949	-1.399811
C	1.764328	2.266251	-2.461060
C	3.913010	1.365143	-1.681976
H	-0.732742	3.658951	2.392900
H	1.264679	3.279495	1.136917
H	0.131744	3.672150	-0.174164
H	-0.106308	1.339279	-0.780823
H	0.147232	1.546021	3.094376
H	-1.515656	1.072311	2.650345
H	0.611465	-1.067886	0.340317
H	-0.999619	-1.102463	2.960938
H	-1.120453	-3.611542	2.322342
H	0.531250	-3.158173	2.741700
H	0.058960	-3.302017	1.041367
H	-2.180023	2.457932	0.254578
H	1.877533	1.710312	-3.400085
H	2.156754	3.280457	-2.616623
H	0.701233	2.335953	-2.241272
H	4.362564	0.863617	-0.826660
H	4.424561	2.319778	-1.861404
H	4.024963	0.739807	-2.576981
C	-2.579697	-1.478195	1.101288
C	-3.482162	-1.904678	2.239578
C	-2.842285	-0.237427	0.501373
N	-2.193359	0.120056	-0.650482
O	-1.413284	-0.694962	-1.210876
O	-2.338486	1.303100	-1.115997
H	-2.273575	-2.264664	0.417664
H	-3.722412	-1.065277	2.901230
H	-3.040909	-2.702515	2.843689
H	-4.427917	-2.288254	1.835464
H	-3.425476	0.551254	0.956253

**A-anti-2 + *trans*-nitropropeno (TS):**

C	-0.6930	2.6165	1.3055
C	0.4780	2.5945	0.2985
C	0.5590	1.1335	-0.1995
C	2.0020	1.7205	-2.6975
C	-0.5980	1.2205	1.9475
C	-0.1720	-0.9765	0.7905
C	-0.9680	-1.8625	1.5435
C	4.0220	0.6725	-1.7745
C	2.0180	0.6785	-0.3995
H	0.9370	1.8835	-2.5415
H	4.3850	0.1735	-0.8775
H	4.6150	1.5765	-1.9615
H	4.1320	0.0035	-2.6375
H	-0.5350	3.3865	2.0675
H	1.4080	2.8665	0.8105
H	0.3100	3.3025	-0.5155
H	-0.0320	0.9845	-1.1085
H	0.1260	1.2105	2.7735
H	-1.5710	0.8995	2.3085
H	0.3330	-1.3875	-0.0745
H	-2.1170	2.3175	-0.0475
H	2.1190	1.1315	-3.6155
H	2.4850	2.6945	-2.8535
N	-0.1060	0.3475	0.8635
N	2.6190	1.0185	-1.5805
O	-1.9500	2.8875	0.7425
O	2.6030	0.0705	0.4935
C	-2.7250	-1.7895	0.3695
C	-3.7390	-2.4685	1.2625
C	-2.9850	-0.4795	-0.0685
H	-3.6320	0.2275	0.4325
H	-2.2860	-2.4255	-0.3915
H	-4.0880	-1.8145	2.0675
H	-3.3460	-3.3865	1.7075
H	-4.6150	-2.7425	0.6595
N	-2.2710	0.0365	-1.1185
O	-1.4470	-0.6925	-1.7395
O	-2.4100	1.2635	-1.4425
H	-0.7170	-2.8965	1.3145
C	-1.3600	-1.6615	3.0005
H	-0.4960	-1.3825	3.6155
H	-1.7540	-2.5965	3.4085
H	-2.1310	-0.9005	3.1495

**A-syn + *trans*-nitropropeno (Complejo inicial):**

C	0.256851	-1.791672	1.098083
C	0.492279	-2.822723	-0.040680
C	0.216721	-2.037109	-1.351685
N	-0.132980	-0.682587	-0.914749
C	0.376328	-0.411331	0.416200
O	-0.273392	-4.001556	0.103745
C	1.852234	0.066345	0.382919
C	-0.383881	0.317490	-1.831635
C	-0.370377	1.651093	-1.631927
C	-0.716904	2.647690	-2.702835
N	2.328918	0.783539	1.456039
O	2.567383	-0.231720	-0.568344
C	3.712143	1.240738	1.436310
C	1.585983	1.122009	2.658707
H	0.953613	-1.926788	1.930725
H	-0.759888	-1.923141	1.481705
H	1.532715	-3.157135	-0.030991
H	-0.619568	-2.486282	-1.900635
H	1.101456	-2.030945	-1.999283
H	-0.265396	0.339081	0.889053
H	-1.213837	-3.749313	0.038620
H	-0.662888	-0.071503	-2.810150
H	-0.052139	2.055389	-0.672546
H	-1.548141	3.308411	-2.410919
H	0.130768	3.307632	-2.936569
H	-1.008255	2.147064	-3.633789
H	3.754715	2.331879	1.552017
H	4.154984	0.955246	0.483429
H	4.282516	0.784668	2.256683
H	1.413071	2.205750	2.727676
H	2.157211	0.817093	3.545547
H	0.624725	0.612793	2.695770
C	-3.811203	0.523438	-1.059265
C	-4.273376	1.879822	-0.639221
C	-3.624786	-0.496765	-0.218094
N	-3.161240	-1.782028	-0.691620
O	-3.036850	-1.985809	-1.898285
O	-2.923004	-2.627472	0.188934
H	-3.617400	0.351578	-2.114227
H	-4.441238	1.947464	0.439560
H	-3.529922	2.632904	-0.927704
H	-5.206192	2.141891	-1.155167
H	-3.760468	-0.480743	0.854782

**A-syn + trans-nitropropeno (TS):**

C	-0.321762	1.344360	-1.186768
C	-1.867279	1.301178	-1.379623
C	-2.284988	-0.121674	-0.919357
N	-1.038376	-0.790833	-0.514664
C	0.018997	0.184219	-0.226547
O	-2.270462	1.609909	-2.688690
C	-0.068085	0.597504	1.265427
C	-0.968765	-2.105774	-0.359619
C	0.194260	-2.874939	-0.190918
C	0.013275	-4.310760	0.262009
N	1.004150	1.262039	1.802155
O	-1.081711	0.349197	1.910568
C	0.944138	1.679214	3.198303
C	2.238312	1.602234	1.110931
H	0.020844	2.314865	-0.818497
H	0.138443	1.157318	-2.160675
H	-2.346985	2.046219	-0.738571
H	-2.728226	-0.682053	-1.747757
H	-2.975281	-0.093292	-0.071091
H	0.986938	-0.260788	-0.453476
H	-1.883133	0.925339	-3.279633
H	-1.908737	-2.621582	-0.529816
H	1.062744	-2.369965	0.228714
H	0.851303	-4.944931	-0.046860
H	-0.059906	-4.384644	1.354553
H	-0.900345	-4.743271	-0.161697
H	1.769409	1.229126	3.765121
H	-0.007065	1.353836	3.616119
H	1.026138	2.770966	3.275681
H	3.092300	1.075867	1.559448
H	2.427490	2.680496	1.190811
H	2.193268	1.351807	0.052704
C	0.893829	-2.996948	-2.145142
C	2.341354	-3.397949	-1.938278
C	0.672668	-1.815659	-2.870500
N	-0.578079	-1.493500	-3.342712
O	-1.543991	-2.274033	-3.125961
O	-0.727051	-0.399750	-3.972260
H	0.205978	-3.808472	-2.367432
H	2.970871	-2.529100	-1.715042
H	2.467270	-4.125839	-1.132324
H	2.728790	-3.858322	-2.856018
H	1.425995	-1.060486	-3.048416

**B-anti + *trans*-nitropropeno (Complejo inicial):**

C	-0.647842	2.286514	-0.056168
C	0.806473	2.185089	-0.555130
C	1.287552	0.847733	0.053787
N	0.089020	0.029785	-0.033615
C	-1.135193	0.824585	0.001175
C	0.095169	-1.311890	0.276672
C	-0.979126	-2.112091	0.440277
C	-0.869156	-3.577621	0.759277
C	1.746841	1.048340	1.519089
O	0.944016	0.902924	2.437180
N	3.051041	1.422836	1.741562
C	4.063232	1.657500	0.723236
C	3.498581	1.628998	3.112000
H	-1.269836	2.910080	-0.705704
H	-0.669281	2.719360	0.948013
H	1.419571	3.038528	-0.249512
H	0.849258	2.106552	-1.645889
H	2.075745	0.386551	-0.548050
H	-1.705063	0.620743	0.917679
H	-1.775436	0.561035	-0.854263
H	1.094254	-1.737488	0.344009
H	-1.981705	-1.690933	0.394485
H	-1.389800	-4.208176	0.022827
H	-1.311188	-3.817764	1.737213
H	0.177994	-3.901443	0.785690
H	4.892532	0.944229	0.828949
H	4.475769	2.670181	0.830185
H	3.658890	1.565247	-0.282730
H	2.671463	1.400665	3.782455
H	3.817276	2.669418	3.262527
H	4.349747	0.972977	3.337952
C	-0.627304	-2.095367	-3.073074
C	-2.038071	-2.334854	-3.504364
C	0.060333	-0.987595	-3.362167
N	1.418945	-0.804000	-2.899307
O	1.986755	-1.716385	-2.293076
O	1.938354	0.293533	-3.146347
H	-0.130646	-2.862915	-2.487549
H	-2.444595	-1.498703	-4.081085
H	-2.674988	-2.496902	-2.626358
H	-2.104126	-3.244507	-4.115234
H	-0.299881	-0.132996	-3.918976

**B-anti + trans-nitropropeno (TS):**

C	0.778137	0.549149	1.967941
C	1.291733	1.491730	0.867615
C	1.051239	0.683319	-0.427780
N	-0.171982	-0.068207	-0.110718
C	-0.466293	-0.090607	1.337326
C	-0.864517	-0.713242	-1.039230
C	-2.192764	-1.157379	-0.872482
C	-2.721588	-2.155075	-1.886261
C	2.213043	-0.282028	-0.741333
O	2.146591	-1.461792	-0.403488
N	3.308792	0.247162	-1.370407
C	3.461807	1.625275	-1.817276
C	4.448044	-0.619629	-1.643188
H	0.543518	1.070892	2.900040
H	1.522476	-0.223969	2.183258
H	2.340851	1.768967	1.002213
H	0.691025	2.405060	0.812134
H	0.817459	1.333252	-1.275421
H	-0.627686	-1.124405	1.660675
H	-1.370361	0.487700	1.545792
H	-0.407791	-0.749924	-2.020920
H	-2.499786	-1.349319	0.155426
H	-3.816223	-2.144547	-1.928802
H	-2.416321	-3.180908	-1.645142
H	-2.349731	-1.923920	-2.891006
H	3.640808	1.652618	-2.900024
H	4.322525	2.092285	-1.319595
H	2.578674	2.224655	-1.606094
H	4.219131	-1.618652	-1.275696
H	5.347641	-0.238632	-1.142090
H	4.645600	-0.659790	-2.722275
C	-3.252823	0.526474	-1.156570
C	-4.564651	0.228592	-0.451248
C	-2.577225	1.693054	-0.737213
N	-1.511993	2.175735	-1.453552
O	-1.159348	1.554337	-2.505615
O	-0.871674	3.180893	-1.040009
H	-3.267456	0.384781	-2.235062
H	-4.483475	0.388611	0.629837
H	-4.905853	-0.797333	-0.617706
H	-5.347641	0.898712	-0.827179
H	-2.767029	2.209747	0.193985

**C-anti + *trans*-nitropropeno (Complejo inical):**

C	0.951477	1.372162	0.483704
C	0.443634	1.559113	-0.964722
C	0.795944	0.216568	-1.638184
N	0.583878	-0.732483	-0.555328
C	0.782776	-0.132813	0.756973
C	0.672989	-2.093872	-0.752106
C	0.713959	-3.047119	0.201157
C	0.790070	-4.516785	-0.107513
O	0.221375	2.098541	1.458115
C	0.502441	3.483444	1.463409
C	2.265915	0.223770	-2.126175
O	3.162689	-0.122589	-1.360886
N	2.522034	0.657364	-3.404541
C	1.536530	1.120926	-4.370361
C	3.898697	0.663071	-3.881241
H	2.015060	1.643646	0.543472
H	0.888916	2.419815	-1.472809
H	-0.643921	1.681274	-0.949677
H	0.108841	-0.021423	-2.453888
H	1.664902	-0.556549	1.254578
H	-0.090485	-0.297791	1.403107
H	0.663406	-2.382172	-1.801407
H	0.735703	-2.761002	1.250916
H	-0.037079	-5.083618	0.345900
H	1.717484	-4.967773	0.274292
H	0.759171	-4.699127	-1.188232
H	-0.050995	3.917618	2.300385
H	0.181427	3.979324	0.534698
H	1.577576	3.677826	1.606796
H	1.470764	0.432404	-5.224396
H	1.830688	2.106522	-4.755035
H	0.546219	1.216965	-3.929871
H	4.538895	0.273422	-3.091248
H	4.213104	1.683060	-4.140213
H	3.994095	0.035843	-4.777496
C	-2.784485	-2.532425	-0.238297
C	-3.271164	-3.017151	1.088593
C	-2.898788	-1.270004	-0.658432
N	-2.386444	-0.861053	-1.948608
O	-1.893875	-1.702698	-2.705933
O	-2.472534	0.344696	-2.216690
H	-2.307602	-3.246780	-0.902527
H	-3.724777	-2.218674	1.682938
H	-2.437271	-3.446198	1.657410
H	-4.010086	-3.818268	0.956970
H	-3.331924	-0.444321	-0.109985

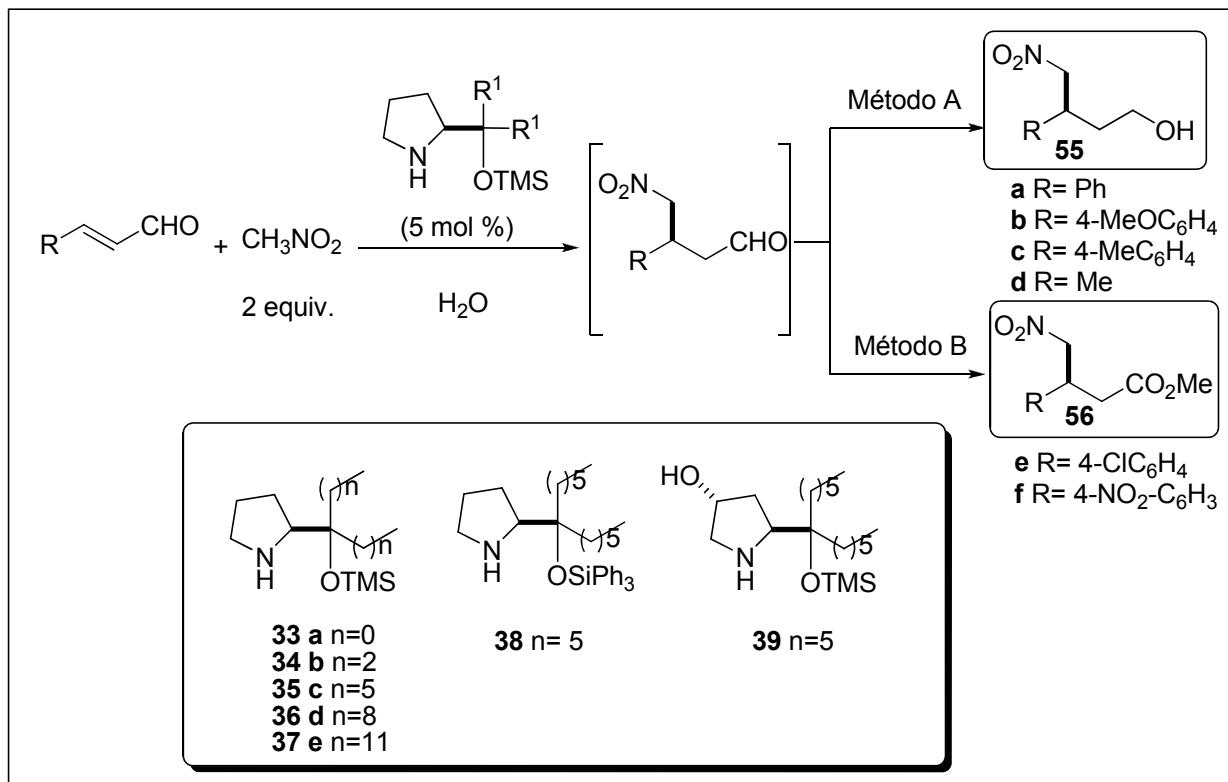
**C-anti + *trans*-nitropropeno (TS):**

C	-0.197861	1.193726	1.208679
C	1.061844	1.389984	0.340927
C	1.633072	-0.037140	0.216705
N	0.418991	-0.869980	0.220078
C	-0.759659	-0.150452	0.725555
C	0.442276	-2.152802	-0.114990
C	-0.705475	-2.896362	-0.463593
C	-0.565186	-4.407425	-0.499588
O	-1.201752	2.172760	1.044724
C	-0.901932	3.412277	1.658676
C	2.546570	-0.407074	1.403503
O	2.085022	-1.004410	2.373718
N	3.854263	-0.007797	1.332047
C	4.482483	0.690400	0.217484
C	4.737869	-0.296494	2.454636
H	0.086670	1.118881	2.269196
H	1.779877	2.092209	0.772644
H	0.771118	1.737381	-0.655869
H	2.123917	-0.193130	-0.747162
H	-1.231903	-0.726105	1.527740
H	-1.489746	0.030121	-0.066895
H	1.426514	-2.577850	-0.269989
H	-1.642242	-2.538971	-0.035889
H	-1.333557	-4.867798	-1.130066
H	-0.658585	-4.848465	0.500519
H	0.411362	-4.698410	-0.903259
H	-1.781250	4.048187	1.530457
H	-0.037354	3.907745	1.193329
H	-0.700272	3.291702	2.734772
H	5.312393	0.093521	-0.182373
H	4.889435	1.652420	0.556702
H	3.782822	0.882935	-0.593231
H	4.165298	-0.814453	3.222305
H	5.150146	0.634415	2.865326
H	5.573563	-0.928970	2.128342
C	-1.039261	-2.332657	-2.349655
C	-2.514923	-2.635071	-2.548615
C	-0.641846	-1.003708	-2.620331
N	0.687836	-0.679398	-2.692215
O	1.545364	-1.603668	-2.517609
O	1.044113	0.517900	-2.869766
H	-0.359833	-3.086090	-2.742798
H	-3.146393	-1.842133	-2.132339
H	-2.813950	-3.582443	-2.090256
H	-2.736511	-2.706375	-3.620605
H	-1.317276	-0.160767	-2.677444

## 5.5 Parte experimental del Capítulo 3

### 5.5.1 Adición del nitrometano a aldehídos $\alpha,\beta$ -insaturados en agua

#### 5.5.1.1 Procedimiento general



Sobre una mezcla del catalizador (0.05 mmol, 5 mol %) y el aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado correspondiente (1 mmol) en agua (1 mL), se adicionaron nitrometano (2 mmol, 110  $\mu\text{L}$ ) y ácido benzoico (6.1 mg, 0.05 mmol, 5 mol %). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el tiempo especificado y posteriormente se siguió uno de los métodos descritos a continuación dependiendo del producto final deseado (alcohol o éster).

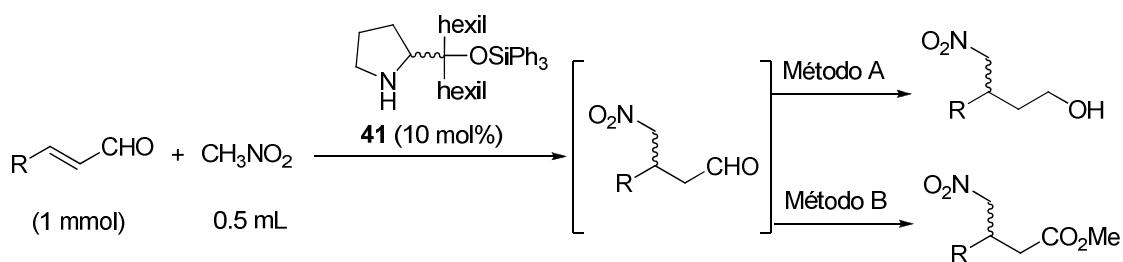
**Método A (reducción al alcohol)**

Sobre la mezcla de reacción anterior enfriada previamente (a -5°C) se adicionó EtOH (5 mL), y a continuación una mezcla de NaBH<sub>4</sub> (18.9 mg, 0.5 mmol) en EtOH (3 mL) gota a gota. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos, y se motorizó mediante análisis por TLC (EtOAc:Hex, 1:1). Una vez finalizada la reacción se adicionó H<sub>2</sub>O (20 mL) y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con NaCl y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna (EtOAc:Hex, 1:2).

**Método B (derivatización a éster metílico)**

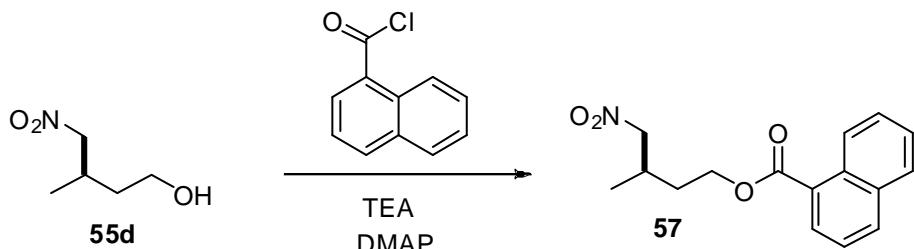
El crudo de reacción obtenido siguiendo el procedimiento general (aproximadamente 1 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH (5.0 mL), CH<sub>3</sub>CN (5.0 mL) y H<sub>2</sub>O (5.0 mL). La disolución se enfrió a 0°C y se adicionaron KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (360 mg, 2.77 mmol) y NaClO<sub>2</sub> (225 mg, 2.10 mmol). Posteriormente se adicionó H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (solución acuosa 35% v/v, 3 mL), se permitió que la mezcla alcanzase temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales a la misma temperatura. El pH se ajustó a 3 por adición de HCl 1M y seguidamente se adicionó una solución de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (20 mL). La mezcla resultante se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL), se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con H<sub>2</sub>O (3 x 30 mL). La fase orgánica resultante se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en 5 mL tolueno y 15 mL de metano y sobre la disolución resultante se goteó trimetilsilil diazometano (0.5 mL, 1 mmol, 2.0 M en *n*hexano). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente y se adicionaron cuatro gotas de AcOH concentrado. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna.

### 5.5.1.2 Procedimiento general para la preparación de los aductos racémicos



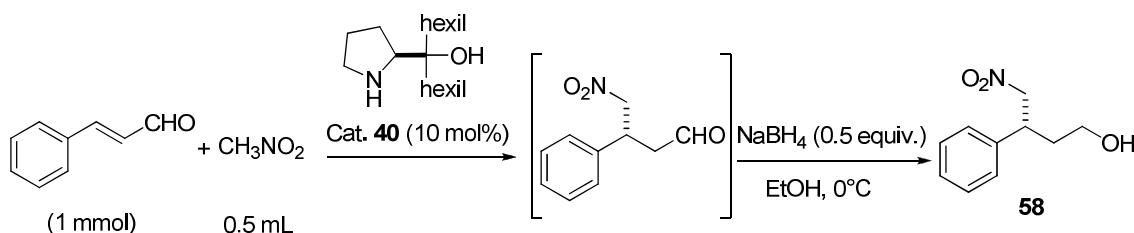
Sobre una mezcla del catalizador racémico **41** (0.1 mmol, 0.1 equiv., 10 mol %) y el aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado correspondiente (1.0 mmol), se adicionaron 0.5 mL de nitrometano y ácido benzoico (6.1 mg, 0.05 mmol, 5 mol %). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. Las derivatizaciones para acceder a los nitroalcoholes o nitroésteres se llevaron a cabo siguiendo los métodos **A** y **B** descritos.

#### Derivatización del 3-metil-4-nitrobutan-1-ol con cloruro de naftoilo



Sobre una disolución del 3-metil-4-nitrobutan-1-ol **55d** (119 mg, 1 mmol) en diclorometano anhídrico (2 mL) bajo atmósfera de  $N_2$ , se adicionó trietilamina (3 mmol, 6 equiv.) a temperatura ambiente. A la misma temperatura se adicionó el cloruro de naftoilo (0.30 mL, 2 mmol, 4 equiv), seguidamente la dimetilaminopiridina (6 mg, 0.05 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Transcurrido este tiempo se adicionó agua (2 mL) y la mezcla se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 10 mL). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con  $NH_4Cl$  (1 x 10 mL) y  $NaHCO_3$  (1 x 10 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre  $MgSO_4$  y se evaporaron a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna (hexano:AcOEt, 90:10) obteniéndose un sólido amarillento. Rendimiento: 87% (249.9 mg).

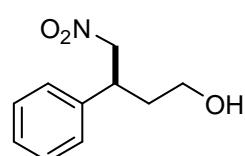
**Síntesis del (R)-4-nitro-3-fenilbutan-1-ol usando como catalizador el (S)-7-(pirrolidin-2-il)tridecan-7-ol 40**



Sobre una mezcla del catalizador **40** (0.1 mmol, 0.1 equiv, 10 mol%) y cinamaldehído (1 mmol, 132 mg, 126  $\mu\text{L}$ ) se adicionó nitrometano (0.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y posteriormente se evaporó el nitrometano a presión reducida. Se enfrió la mezcla de reacción (a  $-5^\circ\text{C}$ ), se diluyó con  $\text{EtOH}$  (10 mL) y se adicionó gota a gota una mezcla de  $\text{NaBH}_4$  (9.45 mg, 0.25 mmol, 0.5 equiv.) y  $\text{EtOH}$  (5 mL). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos, y se motorizó mediante TLC ( $\text{EtOAc:Hex}$ , 1:1). Una vez finalizada la reacción se adicionó  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml) y la mezcla se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 30 mL). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con  $\text{NaCl}$  (sol. sat.) y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ . El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna ( $\text{EtOAc:Hex}$ , 1:2).

### 5.5.1.3 Datos de los aductos

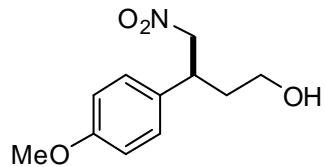
#### Compuesto 55a: 4-(S)-Nitro-3 fenilbutan-1-ol



El compuesto **55a** se preparó a partir de nitrometano (2 mmol) y cinamaldehído (1 mmol) de acuerdo con el procedimiento general A. Rdto: 136 mg, 0.70 mmol, 70%. Aceite amarillento.  $[\alpha]_D^{25} = -13.7$  ( $c=0.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 96% ee).  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$ : 7.38-7.24 (m, 5H, Ar), 4.71-4.61 (m, 2H,  $\underline{\text{HCH-NO}_2}$ ), 3.75-3.71 (m, 1H,  $\underline{\text{HCHOH}}$ ), 3.67-3.62 (m, 1H,  $\underline{\text{HCHOH}}$ ), 3.54-3.50 (m, 1H, Ar-CH), 2.02-1.96 (m, 2H,  $\text{CH-}\underline{\text{HCH-CH}_2}$ ).  $^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 138.92, 129.06, 127.54, 80.64, 59.94, 41.15, 35.71. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC con la columna Chiralpack IB;

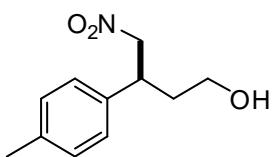
$\lambda=220\text{nm}$ ; hexano: $\text{PrOH}$ , 90:10; flujo=0.5 mL/min;  $\text{tr}=35.72$  min. (min),  $\text{tr}=41.26$  min (may); Masa exacta calculada para  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_3$  195.09  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Encontrada: 218.1

### Compuesto 55b:4-(S)-Nitro-3 fenilbutan-1-ol

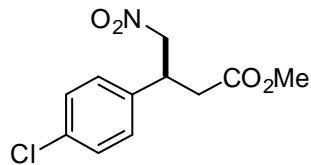


El compuesto **55b** se preparó a partir de nitrometano (2 mmol) y (*E*)-3-(4-methoxifenil)acrilaldehído (1 mmol) de acuerdo con el procedimiento general A. Rdto: 179 mg, 0.71 mmol, 71%. Aceite amarillento.  $[\alpha]_D^{25}=-22.8$  ( $c=0.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 96% ee).  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$ : 7.14 (d, 2H,  $J=8.7$  Hz, Ar), 6.87 (d, 2H,  $J=8.7$  Hz, Ar) 4.62 (dd, 1H,  $J=12.2$ , 7.2 Hz,  $\underline{\text{HCH-NO}_2}$ ), 4.55 (dd, 1H,  $J=12.2$ , 8.4 Hz,  $\underline{\text{HCH-NO}_2}$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.65-3.61 (m, 2H,  $\underline{\text{HCHOH}}$ ), 3.53-3.47(m, 1H, Ar- $\text{CH}$ ), 1.97-1.87 (m, 2H,  $\text{CH-CH-CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 159.11, 130.71, 128.54, 80.89, 77.00, 76.58, 59.96, 55.26, 40.43, 35.73. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC con la columna Chiralpack IB;  $\lambda=220$  nm; hexano: $\text{PrOH}$ , 98:2; flujo=0.5 mL/min;  $\text{tr}=109.7$  min (min);  $\text{tr}=115.8$  min (mayor); Masa exacta calculada para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_4$  225.10  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Encontrada: 248.0.

### Compuesto 55c: 4-(S)-Nitro-3-p- tolilbutan-1-ol



El compuesto **55c** se preparó a partir de nitrometano (2 mmol) y (*E*)-3-*p*-tolilacrilaldehído (1 mmol) de acuerdo con el procedimiento general A. Rdto: 139 mg, 0.66 mmol, 66%. Aceite amarillento.  $[\alpha]_D^{25}=-14.7$  ( $c=0.5$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 97% ee).  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$ : 7.16 (d, 2H,  $J=5.8$  Hz, Ar), 7.10 (d, 2H,  $J=5.8$  Hz, Ar), 4.63 (dd, 1H,  $J_1=12.2$ , 7.2 Hz,  $\underline{\text{HCH-NO}_2}$ ), 4.57 (dd, 1H,  $J=12.2$ , 8.3 Hz,  $\underline{\text{HCH-NO}_2}$ ), 3.68-3.59 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.51-3.47 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2$ ), 2.32 (s, 3H, Ar- $\text{CH}_3$ ), 1.99-1.86 (m, 2H,  $\text{CH-CH-CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 137.34, 135.77, 129.65, 127.33, 80.72, 59.85, 40.73, 35.64, 20.95. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC con la columna Chiralpack IB;  $\lambda=220\text{nm}$ ; hexano: $\text{PrOH}$ , 90:10; flujo = 0.5 mL/min;  $\text{tr}=27.4$  min (min);  $\text{tr}=28.9$  min (may); Masa exacta calculada para  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_3$  209.11  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Encontrada: 232.0.

**Compuesto 55g: (S)-3-(4-Clorofenil)-4-nitrobutanoato de metilo<sup>1</sup>**

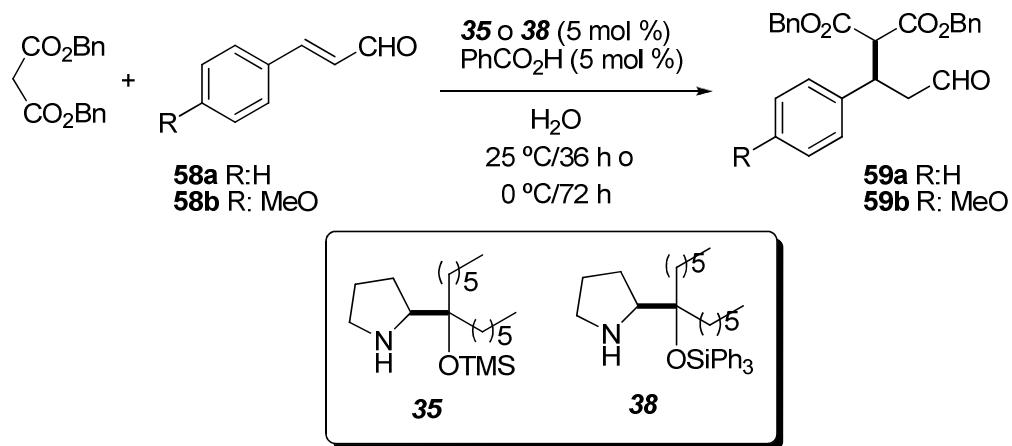
El compuesto **55g** se preparó a partir de nitrometano (2 mmol) y (E)-3-(4-corofenil)acrilaldehído (1 mmol) de acuerdo con el procedimiento general B. Rdto: 179 mg, 0.69 mmol, 69%. Aceite amarillento.  $[\alpha]_D^{25}=-9.1$  (c=0.5,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 95 % ee).

<sup>1</sup>H-RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz),  $\delta$ : 7.33 (d, 2H,  $J=8.5$  Hz, Ar), 7.17 (d, 2H,  $J=8.5$  Hz, Ar), 4.73 (dd,  $J=12.6$ , 6.9 Hz), 4.62 (dd,  $J=12.6$ , 6.9 Hz), 3.98 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.80-2.71 (m, 2H). <sup>13</sup>C-RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 170.8, 136.8, 134.0, 129.3, 128.7, 79.1, 52.0, 39.6, 37.4. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC con la columna Chiralpack IB;  $\lambda=220$  nm; hexano:<sup>i</sup>PrOH, 90:10; flujo=0.5 mL/min;  $t_1=30.7$  min. (min.);  $t_2=35.4$  min. (may); Masa exacta calculada para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$  257.05  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  280.0.

<sup>1</sup> Vesely, J.; Zhao, G.-L.; Bartoszewicz, A.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4209-4212.

### 5.5.2 Adición de Michael de malonatos a enales

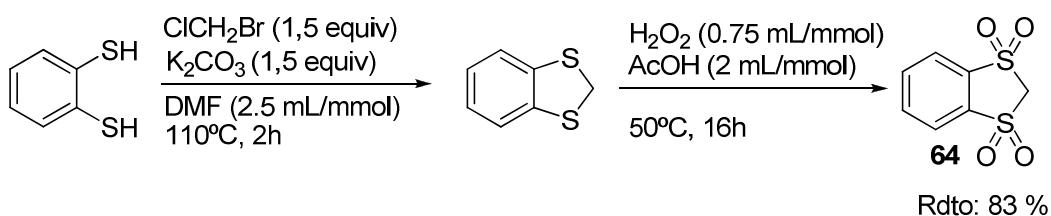
#### 5.5.2.1 *Procedimiento general para la adición de Michael a malonatos*



Sobre una mezcla del catalizador **35** ó **38** (0.04 mmol, 0.04 equiv. 5 mol %), el aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado (1.0 mol, 1.25 equiv.) y agua (1.0 mL) se adicionaron el dibencil malonato de bencilo (200  $\mu$ L, 0.8 mmol, 1.0 equiv.) y ácido benzoico (4.88 mg, 0.04 mmol, 4 mol %). La mezcla de reacción se agitó durante el tiempo especificado y se monitorizó mediante TLC. Una vez consumido el producto de partida se evaporó el agua con una bomba de vacío, se adicionó Et<sub>2</sub>O y se filtró la mezcla a través de un lecho de sílica gel (1-2 cm de espesor). Finalmente el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna (AcOEt:Hex, 1:10).

### 5.5.3 Adición de Michael de la bis(sulfona) cíclica a enales.

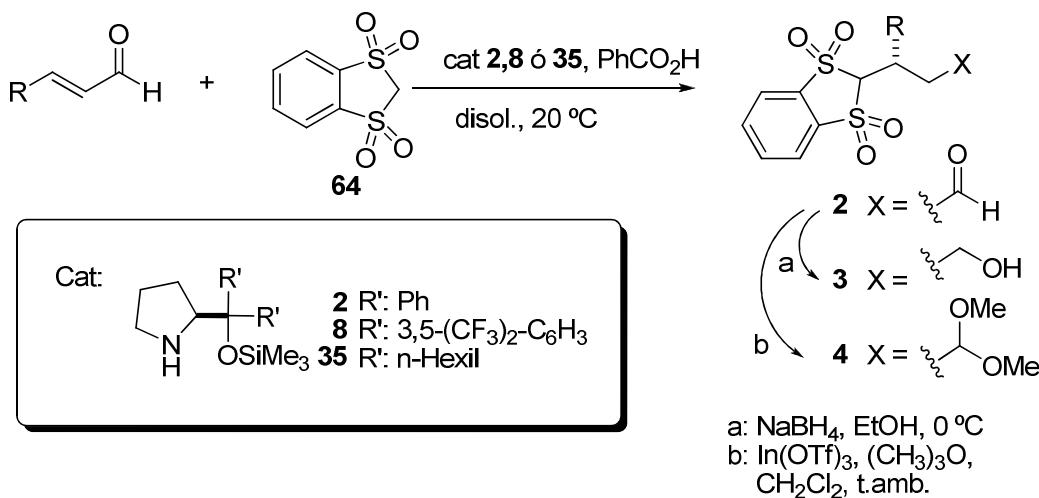
#### 5.5.3.1 Preparación de la bis(sulfona) cíclica 62<sup>2</sup>



Una mezcla del 1,2-ditiolbenceno (1.0 equiv.),  $K_2CO_3$  (1.5 equiv) y bromoclorometano (1,5 equiv) en DMF (2.5 mL/mmol) se agitó a 110°C durante 2 horas. Una vez finalizada la reacción la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en  $CH_2Cl_2$ , se filtró a través de un pequeño lecho de sílica gel y la disolución así obtenida se concentró a presión reducida. Posteriormente, sobre una mezcla del 1,3-benzoditiol (16.58 g, 0.108 mol) en 175 mL de ácido acético se adicionaron 76 mL de  $H_2O_2$  acuosa (35 %, v/v) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido este tiempo se calentó a 50°C y se agitó durante 16 horas a dicha temperatura. Inicialmente se observó una mezcla homogénea, pero a medida que se producía la reacción se apreció la formación un precipitado blanco. Una vez finalizada la reacción la mezcla se enfrió a 0°C, se filtró a vacío y se lavó con agua. El crudo resultante se recristalizó en EtOH obteniéndose la bis(sulfona) cíclica pura. Rdto: 19,49 g, (83 %). Bibl.<sup>2</sup> p.f.=186-188°C.  $^1H$ -RMN ( $CD_3COCD_3$ , 200 MHz),  $\delta$ : 8.05-8-22 (m, 4H), 5.30 (s, 2H).

<sup>2</sup> Kündig, E.T.; Cunningham, A.F. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 6855-6860

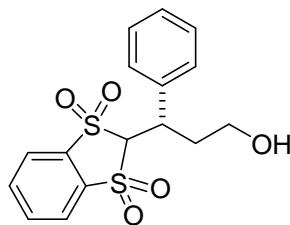
### 5.5.3.2 Procedimiento general de adición de las bis(sulfonas) a enales



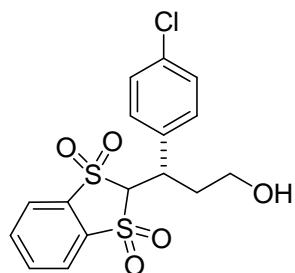
Sobre una mezcla del catalizador **2**, **8** ó **35** (0.1 mmol, 10 % mol) y el correspondiente aldehido  $\alpha,\beta$ -insaturado (2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se adicionaron la bis(sulfona) cíclica **64** (1 mmol, 218 mg) y ácido benzoico (6.1 mg, 0.10 mmol, 10 % mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el tiempo especificado y dependiendo del aducto final deseado se siguió una de las metodologías que se describen a continuación.

#### Método A (reducción al alcohol)

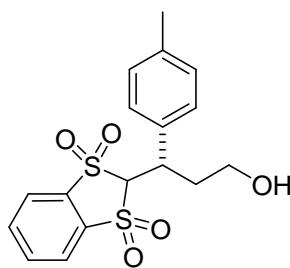
La mezcla de reacción obtenida mediante el procedimiento general se enfrió a 0°C, se diluyó con EtOH (2 mL) y sobre ella se adicionó gota a gota una suspensión de NaBH<sub>4</sub> (18.9 mg, 0.5 mmol) en EtOH (2 mL). La reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y seguidamente se adicionó H<sub>2</sub>O (20 mL). Las fases acuosas fueron extraídas con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con NaCl (sol. sat.) y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida obteniéndose el crudo de reacción que se purificó mediante cromatografía flash en columna.

**Compuesto 66a: (S)-3-[(Benzo[1,3]ditio-1,1,3,3-tetraoxido)-2-il]-3-fenil-1-propanol**

El compuesto **66a** se preparó a partir de cinamaldehído, y la bis(sulfona) cíclica **64** (1 mmol, 218 mg) de acuerdo con el procedimiento general A. Sólido blanco. Rdto: 80 % (280 mg, 0.8 mmol). p.f.=178-180°C.  $[\alpha]_D^{23}=+10.8$  (c=1.00,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 98% ee (S)).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 8.07-7.48 (m, 9H, Ar), 4.96 (d,  $J=11.4$  Hz), 4.15-4.06 (m, 1H) 3.72-3.63 (m, 1H), 3.59-3.47 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.20-2.31 (m, 1H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 135.1, 134.9, 129.2, 128.9, 128.5, 122.4, 77.6, 59.2, 38.4, 35.3. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC: Daicel Chiraldak IC; hexano: $\text{PrOH}$ , 50:50; flujo=0.5 mL/min;  $t_1=25.5$  min. (may.);  $t_2=34.6$  min. (min.). Masa exacta calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{S}_2$  353.0517  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Encontrada: 353.05175.

**Compuesto 66b: (S)-3-[(Benzo[1,3]ditio-1,1,3,3-tetraoxido)-2-il]-3-(4-clorofenil)-1-propanol**

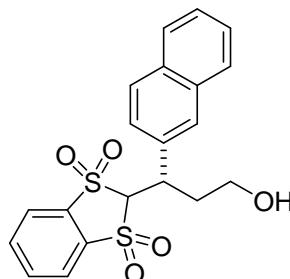
El compuesto **66b** se preparó a partir de 4-clorocinamaldehído, y la bis(sulfona) cíclica **64** (1 mmol, 218 mg) de acuerdo con le procedimiento general A. Sólido amarillo. Rdto: 68 % (262 mg, 0.64 mmol). p.f.=108-111°C.  $[\alpha]_D^{23}=+4.1$  (c=1.00,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 96% ee (S)).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 8.88-7.42 (m, 8H, Ar), 4.94 (d,  $J=11.4$  Hz), 4.15-4.06 (m, 1H) 3.70-3.63 (m, 1H), 3.55-3.47 (m, 1H), 2.66-2.50 (m, 1H), 2.17-2.28 (m, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 135.2, 135.0, 130.6, 129.1, 122.5, 77.4, 58.9, 37.8, 35.2. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC: Daicel Chiraldak IC; hexano: $\text{PrOH}$ , 50:50, flujo=0.5 mL/min;  $t_1=18.1.5$  min. (may.);  $t_2=20.6$  min. (min.). Masa exacta calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClO}_5\text{S}_2$  387.0118  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Encontrada: 387.0128.

**Compuesto 66c: (S)-3-[(Benzo[1,3]ditio-1,1,3,3-tetraoxido)-2-il]-3-(4-metilfenil)-1-propanol**

El compuesto **66c** se preparó a partir de 4-metilcinamaldehído, y la bis(sulfona) cíclica **64** (1 mmol) de acuerdo con el procedimiento general A. Sólido blanco. Rdto: 67 % (225 mg, 0.67 mmol.). p.f.=74-76°C.  $[\alpha]_D^{23}=+10.2$  (c=0.50,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,

96% ee (S)).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 8.08-7.25 (m, 8H, Ar), 4.94 (d,  $J=11.4$  Hz), 4.09-4.03 (m, 1H) 3.67-3.69 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 2.61-2.51 (m, 1H), 2.41 (s, 3H) 2.41-2.19 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 138.2, 134.9, 131.8, 129.7, 129.0 122.5, 77.6, 59.3, 38.1, 35.4, 21.2. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC: Daicel Chiraldak IC; hexano: $^i\text{PrOH}$ , 50:50; flujo= 0.5 mL/min;  $t_1$  = 29.5 min. (may.);  $t_2$  = 32.2 min. (min.). Masa exacta calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}_2$  367.0664  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Encontrada: 367.0674.

**Compuesto 66d: (S)-3-[(Benzo[1,3]ditiol-1,1,3,3-tetraoxide)-2-il]-3-(naf-2-il)-1-propanol**



El compuesto **66d** se preparó a partir del 3-(2-naftil)-propanal, y la bis(sulfona) cíclica **64** (1 mmol) de acuerdo con el procedimiento general A. Sólido blanco. Rdto: 62 % (104 mg, 0.62 mmol). p.f.=94-96°C.  $[\alpha]_D^{23}=+8.2$  ( $c=0.50$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 96% ee (S)).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 8.08-7.51 (m, 11H, Ar), 5.11-5.07 (d,  $J=11.4$  Hz, 1H), 4.33-4.25 (m, 1H) 3.75-3.61 (m), 3.59-3.47 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.43-2.20 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 138.3, 137.3, 135.1, 134.9, 129.2, 128.8, 128.1, 127.8, 125.8, 122.4, 59.1, 38.4, 35.2, 29.7. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC: Daicel Chiraldak IC; hexano: $^i\text{PrOH}$ , 50:50; flujo=0.5 mL/min;  $t_1$  = 29.1 min. (may.);  $t_2$  = 32.9 min. (min.); Masa exacta calculada para  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{S}_2$  403.0661  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Encontrada: 403.0674.

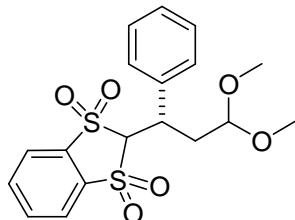
**Método B (derivatización al dimetilacetal)<sup>3</sup>**

La mezcla de reacción obtenida mediante el procedimiento general se filtró y se obtuvo así un sólido blanco que se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$ . Sobre la solución del sólido blanco (el aldehído puro) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se adicionó trimetilortoformiato (2 equiv.), y  $\text{In}(\text{OTf})_3$  (0.5 mol %). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez finalizada la reacción la mezcla de reacción se pasó a través de un pequeño lecho de alúmina neutra que se lavó con

<sup>3</sup> Smith, B. M.; Graham, A. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 9317-9319.

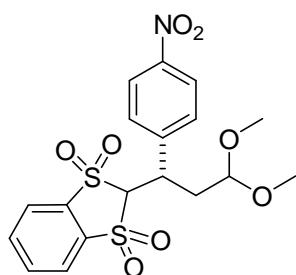
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La disolución resultante se evaporó a presión reducida obteniéndose el dimetilacetal correspondiente puro

**Compuesto 78: (S)-3-[(Benzo[1,3]ditiole-1,1,3,3-tetraoxido)-2-il]-3-(fenil)propanaldehído dimetil acetal**



El compuesto **78** se preparó a partir de cinamaldehído y la bis(sulfona) cíclica **64** (3.5 mmol) de acuerdo con el procedimiento general B. Sólido blanco. Rdto: 71% (996 mg, 2.51 mmol). p.f.=133-135 °C.  $[\alpha]_D^{23}=+10.6$  ( $c=1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 99% ee (S)).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 8.03-7.39 (m, 9H), 4.74 (d,  $J=11.4$  Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.05 (dd,  $J=8.4$ , 3.4 Hz, 1H), 3.95 (dt,  $J=3.4$ , 11.4 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.15 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 138.0, 137.2, 135.0, 134.9, 129.1, 128.8, 128.4, 122.3, 100.6, 77.5, 53.2, 51.3, 37.7, 34.9. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC: Daicel Chiraldapak IA; hexano: $^i\text{PrOH}$ , 50:50; flujo=0.5 mL/min;  $t=23.5$  min. (may.); Masa exacta calculada para  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{S}_2$  396.0701  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Encontrada: 396.0774.

**Compuesto 79: (S)-3-[(Benzo[1,3]ditiole-1,1,3,3-tetraoxido)-2-il]-3-(4-nitrofenil)propanaldehído dimetil acetal**

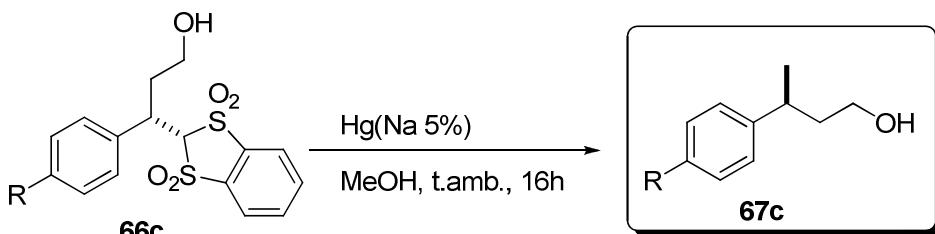


El compuesto **79** se preparó a partir de *p*-nitro cinamaldehído y la bis(sulfona) cíclica **64** (1 mmol) de acuerdo con el procedimiento general B. Sólido blanco. Rdto: 75% (330 mg, 0.75 mmol.). p.f.=70-72 °C.  $[\alpha]_D^{23}=+8.65$  ( $c=2.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 99% ee (S)).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 8.27 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 8.11-7.88 (m, 4H), 7.63 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 4.76 (d,  $J=11.4$  Hz, 1H), 4.10 (dt,  $J=3.4$ , 11.4 Hz, 1H), 4.01 (dd,  $J=3.4$ , 8.4 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.16 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 148.0, 142.7, 137.7, 137.3, 135.3, 135.2, 130.3, 124.0, 122.5, 100.4, 76.9, 53.5, 51.2, 37.7, 34.8. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC: Daicel Chiraldapak IA; hexano: $^i\text{PrOH}$ , 50:50; flujo=0.5 mL/min;  $t_1=52.6$  min. (min.);  $t_2=97.0$  min. (may.); Anal. Elem. Calcd. para

$C_{18}H_{19}NO_8S_2$  (441.05); C, 48.97; H, 4.34; N, 3.17. Encontrada: C, 48.99; H, 4.38; N, 3.19.

### 5.5.3.3 Desulfonación de los aductos<sup>4</sup>

#### Procedimiento general



**66a** R= Ph ( 99 % ee)

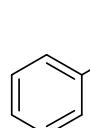
**66c** R=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> ( 99 % ee)

**67a** R= Ph, Rdto: 88 %, 99 % ee

**67c** R=4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, Rdto: 83 %, 99 % ee

Sobre una disolución del correspondiente aducto (0.5 mmol) en MeOH (25 mL) bajo atmósfera de N<sub>2</sub> se adicionaron Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (430 mg) y Hg(Na 5%) (1.21 g), y la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Seguidamente se filtró sobre un pequeño lecho de celita y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, obteniéndose una fase orgánica y una acuosa. La fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL), y las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. La concentración a presión reducida permitió la obtención de los aductos en forma de aceite incoloro. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna (Hexano:AcOEt, 90:10).

#### Compuesto 67a: (S)-3-Fenilbutan-1-ol



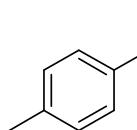
El compuesto **67a** se preparó a partir del compuesto **66a** (0.47 mmol) siguiendo el procedimiento general de desulfonación. Aceite incoloro. Rdto: 88%. (62 mg, 0.41 mmol).  $[\alpha]_D^{20}=+13.3$  (c=1.00, CHCl<sub>3</sub>, 96% ee (S)), Bibl.<sup>5</sup>  $[\alpha]_D^{20}=+13.67$  (c=1.02, CHCl<sub>3</sub>, 93% ee (S)). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz),  $\delta$ : 7.37-7.24 (m, 5H), 3.58 (m, 2H), 2.93 (sextet,  $J=6.9$  Hz, 1H), 1.89 (q,  $J=6.9$  Hz, 2H), 1.31 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub> 75 MHz).  $\delta$ : 146.8, 128.4, 126.9, 126.1, 61.2, 41.0, 36.4, 22.3. El exceso enantiomérico se determinó mediante

<sup>4</sup> Adaptado de: Llamas, T.; Gomez-Arrayas, R.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 3329-3332.

<sup>5</sup> Ito, H.; Nagahara, T.; Ishihara, K.; Saito, S.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 994-997.

HPLC: Daicel Chiralpak OD-H; hexano:<sup>t</sup>PrOH, 98:2; flujo=1.0 mL/min;  $t_1=18.2$  min. (min.);  $t_2=21.9$  min. (may.).

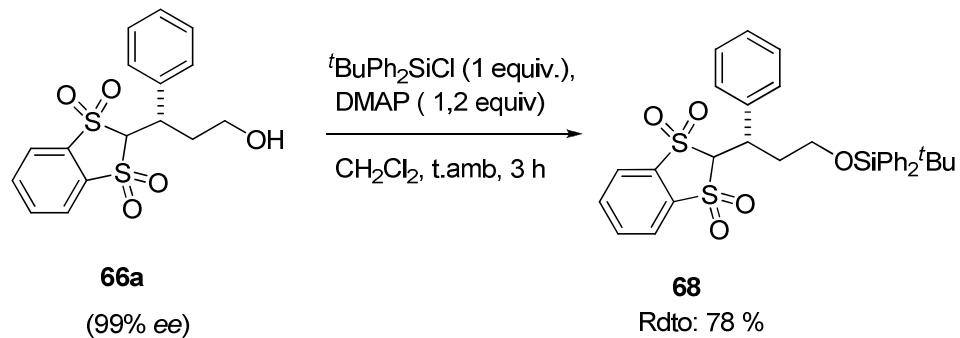
### Compuesto 67c: (S)-3-*p*-Tolilbutan-1-ol



El compuesto **67c** se preparó a partir del compuesto **66c** (0.74 mmol) siguiendo el procedimiento general de desulfonación. Aceite incoloro. Rdto: 83% (101 mg, 0.61 mmol).  $[\alpha]_D^{20}=+29.8$  ( $c=1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 96% ee (S)) Bibl.<sup>6</sup>  $[\alpha]_D^{20}=+30.1$  ( $c=1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ , 99% ee (S)).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 7.12 (s, 4H), 3.60-3.54 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.27 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 143.8, 135.5, 129.1, 126.8, 61.3, 41.0, 36.1, 22.5, 20.9. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC: Daicel Chiralpak OD-H; hexano:<sup>t</sup>PrOH, 98:2; flujo=0.5 mL/min;  $t_2=21.64$  min. (may.).

#### 5.5.3.4 Alquilación–desulfonación de los aductos “one-pot”

##### *Sililación del grupo hidroxilo: Síntesis de 68*

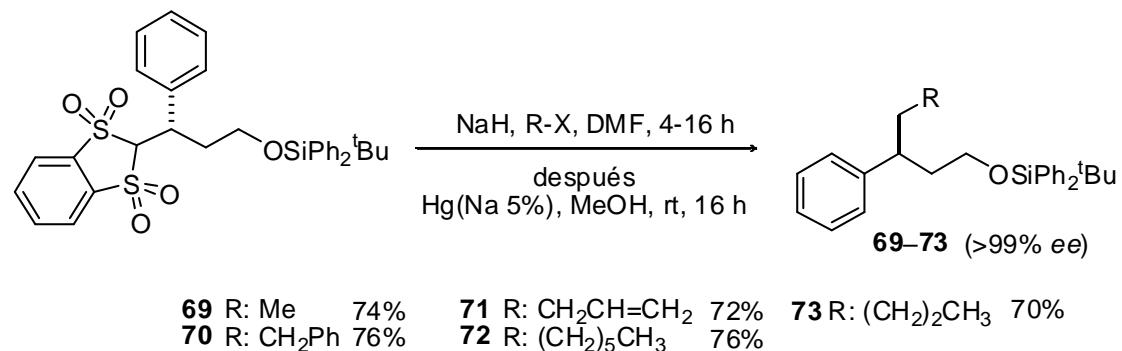


Sobre una disolución del aducto **66a** (2.11g, 6 mmol, 1 equiv.) en 30 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bajo atmósfera de nitrogéno se adicionaron 4-*N,N*-dimetilamino piridina (0.88 g, 7.2 mmol, 1.2 equiv.) y  $^t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$  (1.7 mL, 6.6 mmol, 1 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Transcurrido este tiempo se adicionó agua (10 mL) y la fase orgánica se lavó con HCl 0.1 N (1 x 25 mL) y  $\text{NaHCO}_3$  (sol. sat. 1 x 25 mL). La fase

<sup>6</sup> Kamal, A.; Shareer Malik, M.; Ali Sheik, A.; Azeeza, S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 2547-2553.

orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  y se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía flash en columna (Hexano:AcOEt, 90:10). Se obtuvo así el producto del título en forma de sólido blanco. Rendimiento: 2.76 g, 4.68 mmol, 78%.  $[\alpha]_D^{20} = +5.02$  ( $c=0.5$ ,  $CHCl_3$ , 99% ee).  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 8.08-7.30 (m, 19H, Ar), 4.76 (d,  $J=11.4$  Hz, 1H), 4.30-4.21 (m, 1H) 3.65-3.56 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.16-2.03 (m, 1H), 1.10 (s, 9H).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 138.3, 137.4, 135.6, 135.5, 134.9, 133.4, 128.7, 128.3, 127.7, 127.5, 122.4, 78.1, 59.7, 38.1, 35.3, 26.8, 19.2. Masa exacta calculada para  $C_{32}H_{34}O_5S_2Si$  590.1617  $[M+H]^+$  Encontrada: 590.1619.

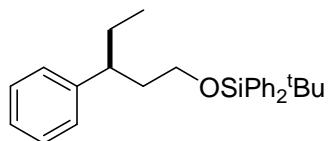
**Procedimiento general de alquilación- desulfonación “one-pot”**



Sobre  $NaH$  (60% mineral oil, 60 mg), previamente lavado tres veces con hexano anhídrico y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 2 mL de DMF anhídrico y la mezcla se enfrió a  $0^\circ C$ . Posteriormente, se adicionó una solución del aducto sililado (0.59 g, 1 mmol, 1 equiv) en DMF anhídrico (2 mL), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo se goteó el correspondiente haluro de alquilo a  $0^\circ C$  y la mezcla se mantuvo en agitación durante 16 horas a temperatura ambiente (en el caso del ioduro de hexilo se calentó a  $50^\circ C$ ). Una vez finalizada la adición del haluro se adicionaron MeOH (6 mL),  $Na_2HPO_4$  (1.6 g) y amalgama de  $Hg$  (Na 5%, 2.8 g) y la suspensión resultante se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre un pequeño lecho de celita y se lavó con  $Et_2O$  (20 mL). Se evaporó el disolvente a presión reducida y el sólido resultante se disolvió en  $Et_2O$  (20 mL) y se lavó con  $NaCl$  (sol. sat., 20 mL). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con  $NaCl$  (sol. sat., 2 x 20 mL), se secaron sobre  $MgSO_4$  y se

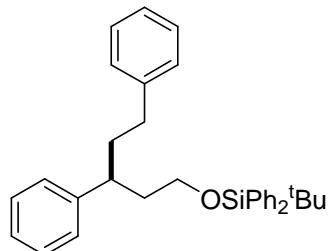
concentraron a presión reducida. El crudo resultante se purificó mediante cromatografía flash en columna (Hexano:AcOEt, 90:10).

### Compuesto 69: *terc*-Butildifenil ((S)-3-fenilpentiloxi) silano



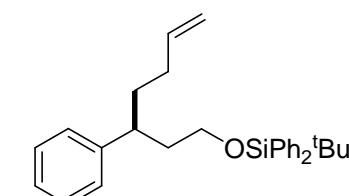
El compuesto **69** se preparó a partir del compuesto **68** (0.84 mmol) siguiendo el procedimiento general de desulfonación. Aceite incoloro. Rdto: 74% (294 mg, 0.74 mmol).  $[\alpha]_D^{23}=+10.07$  ( $c=0.25$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 7.66-7.13 (m, 15H, Ar), 3.66-3.51 (m, 2H), 2.77-2.68 (m, 1H), 1.94-1.49 (m, 4H), 1.08 (s, 9H), 0.83 (t, 3H,  $J = 7.37$  Hz).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 145.3, 135.5, 134.5, 129.4, 128.1, 127.8, 127.5, 125, 8, 61.9, 43.8, 39.1, 26.6, 27.0, 19.2, 12.1. El exceso enantiomérico se determinó del compuesto desililado **74**.

### Compuesto 70: (S)-*terc*-Butil(3,5-difenilpentiloxi)difenilsilano **70**



El compuesto **70** se prepara a partir del compuesto **68** siguiendo el procedimiento general de desulfonización. Sólido blanco. Rdto: 76% (362 mg, 0.76 mmol).  $[\alpha]_D^{23}=+3.14$  ( $c=0.50$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 7.69-7.09 (m, 20H, Ar), 3.58-3.49 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.46 (t, 2H,  $J=7.95$  Hz), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.03 (s, 9H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 144.9, 142.6, 135.5, 129.2, 128.2, 127.6, 61.8, 41.8, 39.6, 38.5, 33.6, 26.9, 19.2. Masa exacta calculada para  $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{OSi}$  478.2692  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Encontrada: 478.2704.

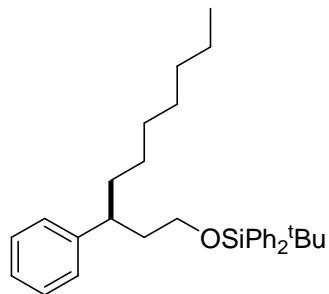
### Compuesto 71: (S)-*terc*-Butildifenil(3-fenilhept-6-eniloxi)silano



El compuesto **71** se preparó a partir del compuesto **68** siguiendo el procedimiento general de desulfonización. Sólido blanco. Rdto: 72% (296 mg, 0.72 mmol).  $[\alpha]_D^{23}=+10.38$  ( $c=0.50$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 7.74-7.13 (m, 15H, Ar), 5.85-5.74 (m, 1H), 5.00-4.94 (m, 1H), 3.65-3.41 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 1H), 1.93-1.65 (m, 6H), 1.06 (s, 9H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 145.1, 138.8, 134.02, 129.5, 128.3, 127.8, 127.6, 125.9, 114.4, 61.7, 41.3,

39.4, 35.9, 31.7, 26.9, 19.2. Masa exacta calculada para  $C_{29}H_{36}OSi$  428.2535 [M+H]<sup>+</sup> Encontrada: 428.2555.

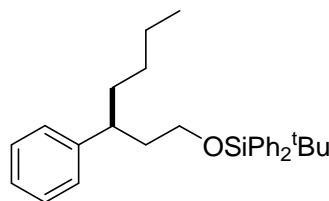
### Compuesto 71: (S)-terc-Butildifenil(3-fenildeciloxi)silano



El compuesto **72** se preparó partir del compuesto **68** siguiendo el procedimiento general de desulfonización. Aceite incoloro.

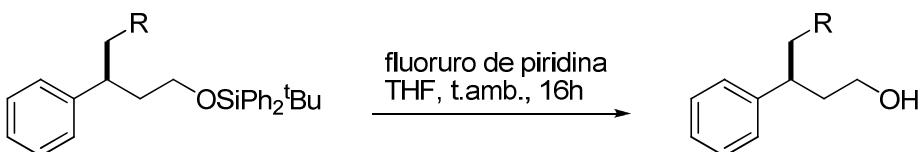
Rdto: 63% (274 mg, 0.63 mmol).  $[\alpha]_D^{23}=-12.02$  (c=0.50,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 7.71-7.16 (m, 15H, Ar), 3.71-3.44 (m, 2H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.23-1.51 (m, 4H), 1.45-1.25 (m, 10H), 1.06 (s, 9H), 0.87 (t, 3H,  $J=7.37$  Hz).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 145.8, 135.7, 134.1, 129.6, 127.7, 125.7, 83.1, 61.9, 39.5, 36.9, 29.8, 29.3, 26.9, 22.8, 19.3. Masa exacta calculada para  $C_{32}H_{44}OSi$  472.3161 [M+H]<sup>+</sup> Encontrada: 472.3165.

### Compuesto 73: (S)-terc-Butildifenil(3-fenilheptiloxi)silano



El compuesto **73** se preparó a partir del compuesto **68** siguiendo el procedimiento general de desulfonación. Aceite incoloro. Rdto: 63% (274 mg, 0.63 mmol).  $[\alpha]_D^{23}=+5.53$  (c=0.50,  $CHCl_3$ ).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ , 300 MHz),  $\delta$ : 7.69-7.13 (m, 15H, Ar), 3.77-3.49 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.21-1.56 (m, 4H), 1.10-1.31 (m, 2H), 1.08 (s, 9H), 0.87 (t, 3H,  $J=7.37$  Hz).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 145.4, 135.5, 129.4, 128.1, 127.7, 127.5, 125.7, 61.9, 41.9, 39.5, 36.5, 29.7, 26.9, 22.7, 19.2, 14.0. El exceso enantiomérico se determinó del compuesto desililado **75**.

### Desprotección del grupo terc-butildifenilsililo



**69** R= Me, ee > 99 %

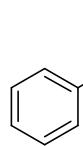
**73** R=  $(CH_2)_2CH_3$ , ee > 99 %

**74** R= Me, Rdto: 72 %, ee > 99 %

**75** R=  $(CH_2)_2CH_3$ , Rdto: 72 %, ee > 99 %

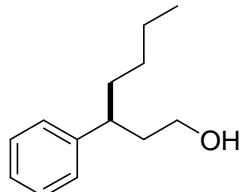
El aducto sililado **69** y **73** (0.35 mmol) se disolvió en THF (3 mL) y la disolución se enfrió a 0°C. Posteriormente se adicionó fluoruro de piridina (240 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Transcurrido este tiempo se adicionó Et<sub>2</sub>O y se enfrió la mezcla a 0°C. La mezcla se neutralizó por adición lenta de NaHCO<sub>3</sub> (sol. sat.). Posteriormente se evaporaron los disolventes a presión reducida y se extrajo el producto con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente a presión reducida.

**Compuesto 74: (S)-3-Fenilpentan-1-ol.**<sup>7</sup>



El compuesto **74** se preparó a partir de **69** siguiendo el procedimiento general de desililación. Aceite incoloro. Rdto: 72% (87 mg, 0.53 mmol). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ: 7.34-7.19 (m, 5H, Ar), 3.60-3.43 (m, 2H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.06-1.59 (m, 4H), 0.83 (t, 3H, J=7.37 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ: 144.9, 128.5, 127.7, 126.1, 61.3, 44.3, 39.3, 29.8, 12.1. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC (99 % ee). Daicel Chiraldak OD-H; hexano: <sup>1</sup>PrOH, 98:2: flujo=1.0 mL/min; t<sub>1</sub>=15.8 min. (min.); t<sub>2</sub>=19.5 min. (may.).

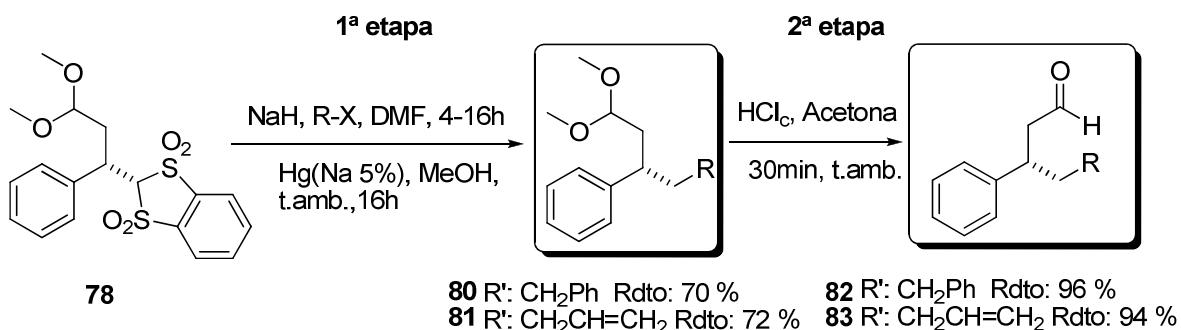
**Compuesto 75: (S)-3-Fenilheptan-1-ol.**<sup>7</sup>



El compuesto **75** se preparó a partir de **73** siguiendo el procedimiento general de desililación. Aceite incoloro. Rdto: 63% (95 mg, 0.5 mmol). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ: 7.35-7.19 (m, 5H, Ar), 3.64-3.46 (m, 2H), 2.78-2.64 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.15-1.30 (m, 4H), 0.87 (t, 3H, J=7.37 Hz). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ: 145.6, 128.4, 127.6, 126.1, 61.3, 42.5, 39.7, 36.7, 29.7, 22.1, 14. El exceso enantiomérico se determinó mediante HPLC (99 % ee). Daicel Chiraldak OD-H; hexano: <sup>1</sup>PrOH, 98:2: flujo=1.0 mL/min; t<sub>1</sub>=12.8 min. (min.); t<sub>2</sub>=15.4 min. (may.).

<sup>7</sup> a) Soeta, T.; Kuriyama, M.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 297-300. b) Reyes, E.; Vicario, J.; Carrillo, L.; Badía, D.; Uriá, U.; Iza, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7763-7772.

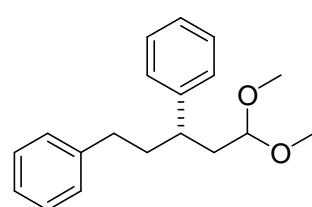
### Síntesis de los aductos en forma de aldehído a partir del acetal



### 1<sup>a</sup> Etapa: Procedimiento general de alquilación y desulfonación

Sobre NaH (60% mineral oil, 60 mg), previamente lavado tres veces con hexano anhídrico bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionó 1 mL de DMF anhídrico y la mezcla se enfrió a 0°C. Posteriormente, se adicionó una solución del acetal de partida (1 equiv, 1 mmol) en DMF anhídrico (4 mL) y se mantuvo la mezcla en agitación a 0°C durante 15 minutos. Transcurrido este tiempo se goteó el correspondiente haluro de alquilo (3 equiv). Tras agitar la mezcla de reacción durante 7 horas a temperatura ambiente, se adicionaron MeOH (3 mL), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (0.86 g) y amalgama de Hg (Na 5%, 1.42 g). La suspensión se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, se filtró sobre un pequeño lecho de celita y se lavó con Et<sub>2</sub>O (20 mL). Se evaporó el disolvente a presión reducida y el sólido resultante se disolvió en Et<sub>2</sub>O (20 mL). Las fases orgánicas se lavaron con NaCl (sol. sat., 2 x 20 mL), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida obteniéndose el crudo que se purificó mediante cromatografía flash en columna (Hexano:AcOEt, 90:10).

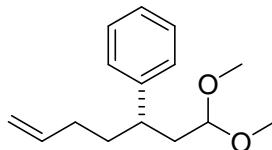
### Compuesto 80: (S)-(5,5-Dimetoxipentane-1,3-dil)dibenceno



Se siguió el procedimiento general de alquilación de desulfonación a partir de **78** y bromuro de bencilo. Aceite incoloro. Rdto: 79% (112 mg, 0.39 mmol).  $[\alpha]_{D}^{23}=+9.07$  (c=0.50, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz),  $\delta$ : 7.40-7.14 (m, 10H, Ar), 4.13 (dd, 1H,  $J$ =3.97, 7.84 Hz), 3.31 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.51-2.48 (m,

2H), 2.11-1.86 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz),  $\delta$ : 144.6, 142.6, 128.3, 127.7, 126.3, 125.8, 52.9, 52.6, 41.5, 39.7, 38.7, 33.7. Anal. Elem. Calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> (284.18); C, 80.24; H, 8.51; O, 11.25. Encontrada: C, 80.28; H, 8.61.

### Compuesto 81: (S)-(1,1-Dimethoxihept-6-en-3-il)benceno

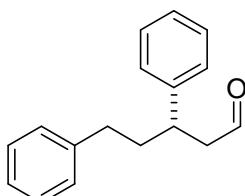


Se siguió el procedimiento general de alquilación-desulfonación a partir de **78** y ioduro de alilo. Aceite incoloro. Rdto: 68% (159 mg, 0.68 mmol).  $[\alpha]_{23}^D=+9.04$  ( $c=0.50$ , CHCl<sub>3</sub>).  $^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz),  $\delta$ : 7.36-7.20 (m, 5H, Ar), 5.84-5.73 (m, 1H), 5.01-4.95 (m, 2H), 4.12 (dd, 1H,  $J=3.93, 7.91$  Hz), 3.31 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.07-1.65 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz),  $\delta$ : 144.6, 138.6, 128.4, 127.7, 126.3, 114.5, 102.9, 52.8, 52.5, 41.1, 39.6, 36.1, 31.6, 29.7. Anal. Elem. Calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> (234.16); C, 76.88; H, 9.46; O, 13.66. Encontrada: C, 76.89; H, 9.61.

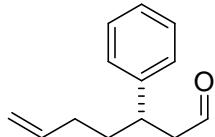
### 2<sup>a</sup> Etapa: Procedimiento general de desprotección del acetal

Sobre una disolución de los compuestos **80** ó **81** (0.2 mmol) en acetona (1.5 mL) se adicionó HCl concentrado (1 mL) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Transcurrido éste tiempo se evaporó el disolvente a presión reducida y se adicionaron CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) y agua (5 mL). Se separaron las dos fases y la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida.

### Compuesto 82: (S)-3,5-Difenilpentanal



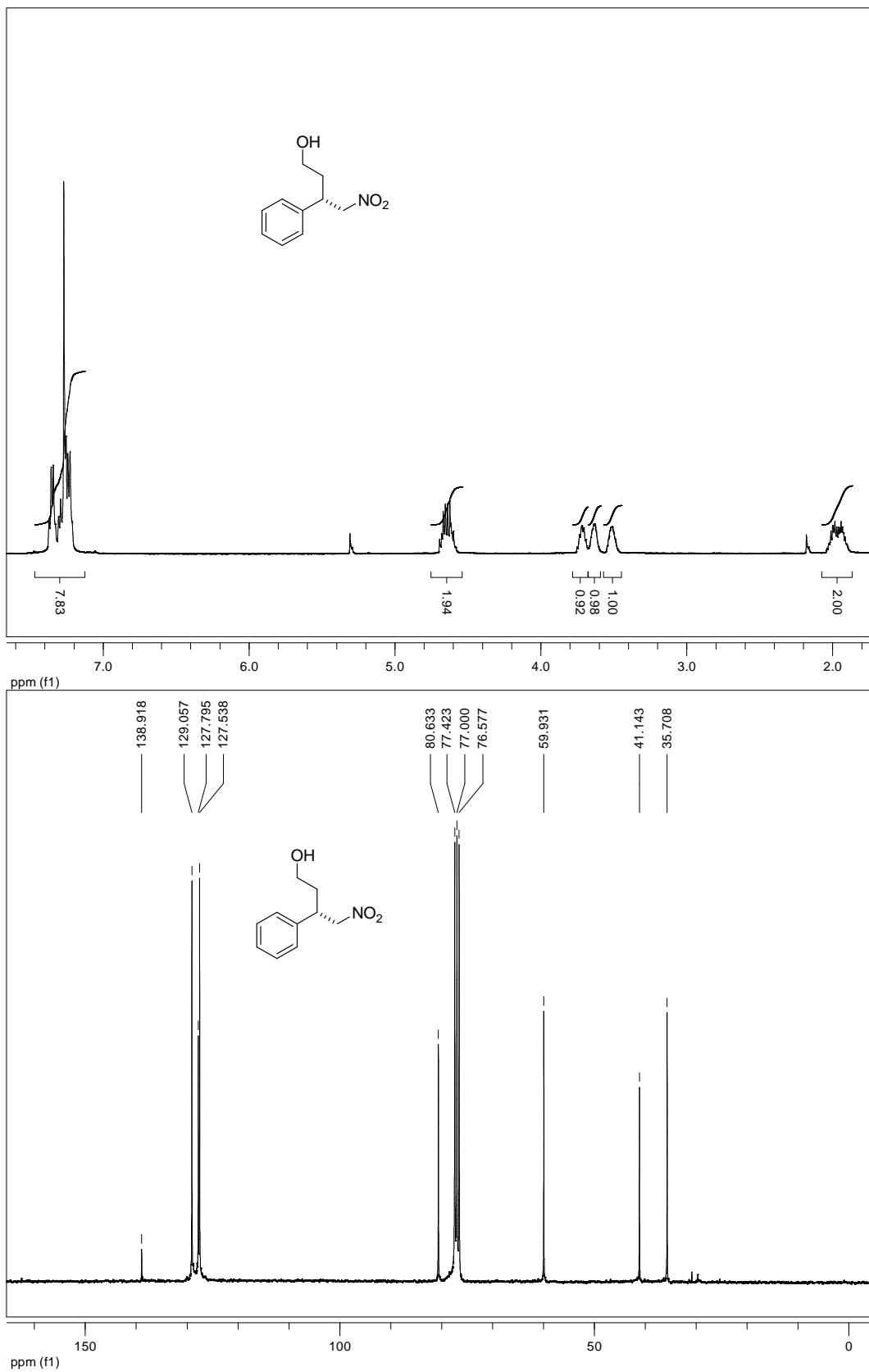
El compuesto **82** se preparó a partir del compuesto **80** siguiendo el procedimiento general de desprotección del acetal. Aceite incolo. Rdto 96% (45 mg, 0.19 mmol).  $[\alpha]_{23}^D=+3.1$  ( $c=0.5$ , CHCl<sub>3</sub>).  $^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz),  $\delta$ : 9.68 (s, 1H), 7.40-7.13 (m, Ar, 10H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.78-2.76 (m, 3H), 2.55-2.51 (m, 3H), 2.10-1.96 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz),  $\delta$ : 201.6, 143.35, 144.1, 128.7, 128.3, 127.6, 126.8, 125.9, 50.7, 39.7, 38.1, 33.4. Masa exacta calculada para C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>OSi 238.1358 [M+H]<sup>+</sup> Encontrada: 238.1375.

**Compuesto 83: (S)-3-Fenilhept-6-enal**

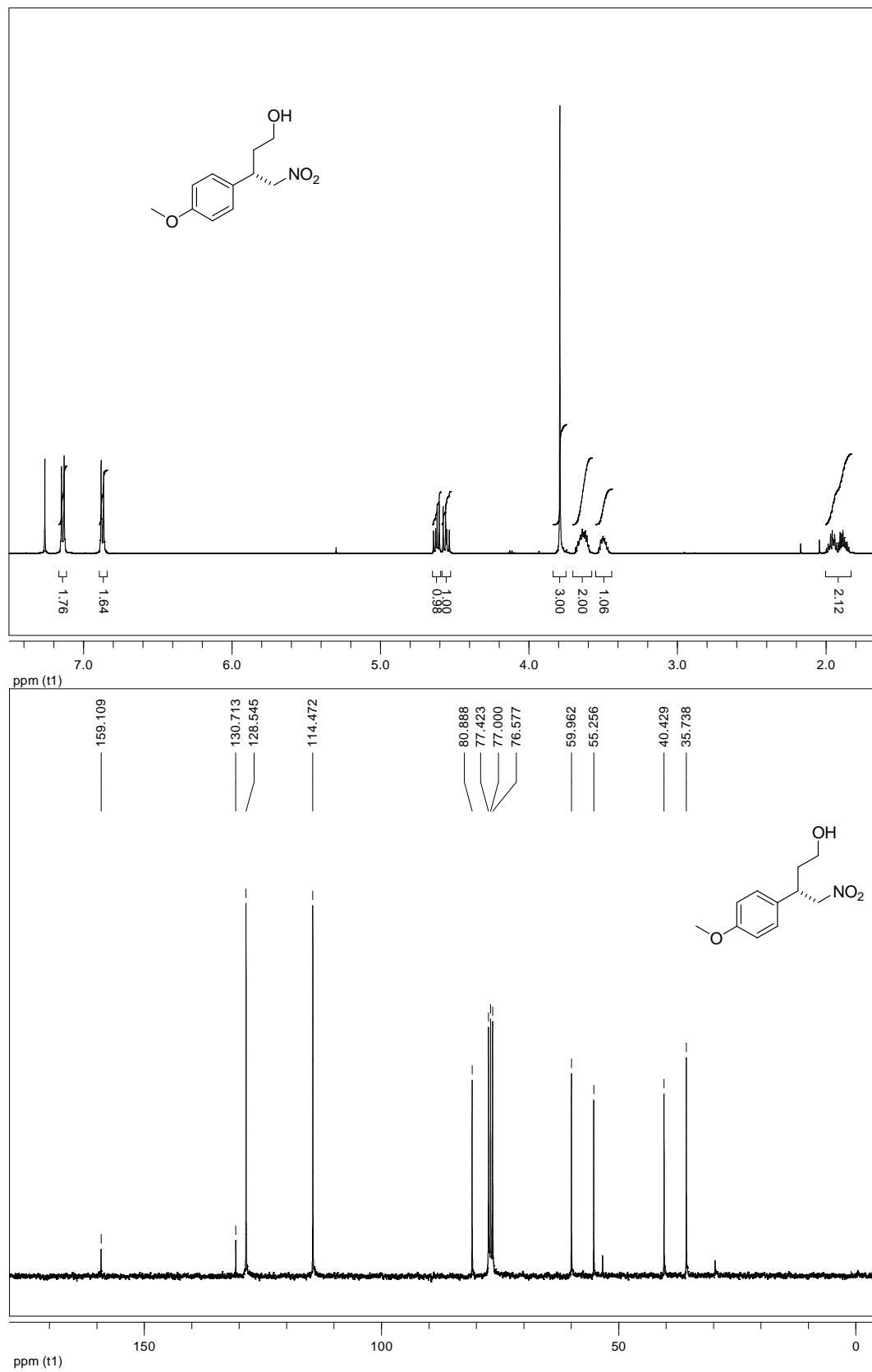
El compuesto **83** se preparó a partir del compuesto **81** siguiendo el procedimiento general de desprotección del acetal. Aceite incoloro. Rdto: 94% (35 mg, 0.18 mmol).  $[\alpha]_D^{23}=-16.7$  ( $c=1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 9.70 (s, 1H), 7.37-7.21 (m, 5H, Ar), 5.84-5.74 (m, 1H), 5.02-4.97 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 1H), 2.76 (dd, 2H,  $J=1.79$ , 7.34 Hz), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 2H).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$ : 201.3, 137.16, 128.7, 127.5, 126.7, 114.9, 50.5, 39.5, 35.6, 31.3. Masa exacta calculada para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$  188.1201  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Encontrada: 188.1240.

#### **5.5.4 Selección de espectros de RMN**

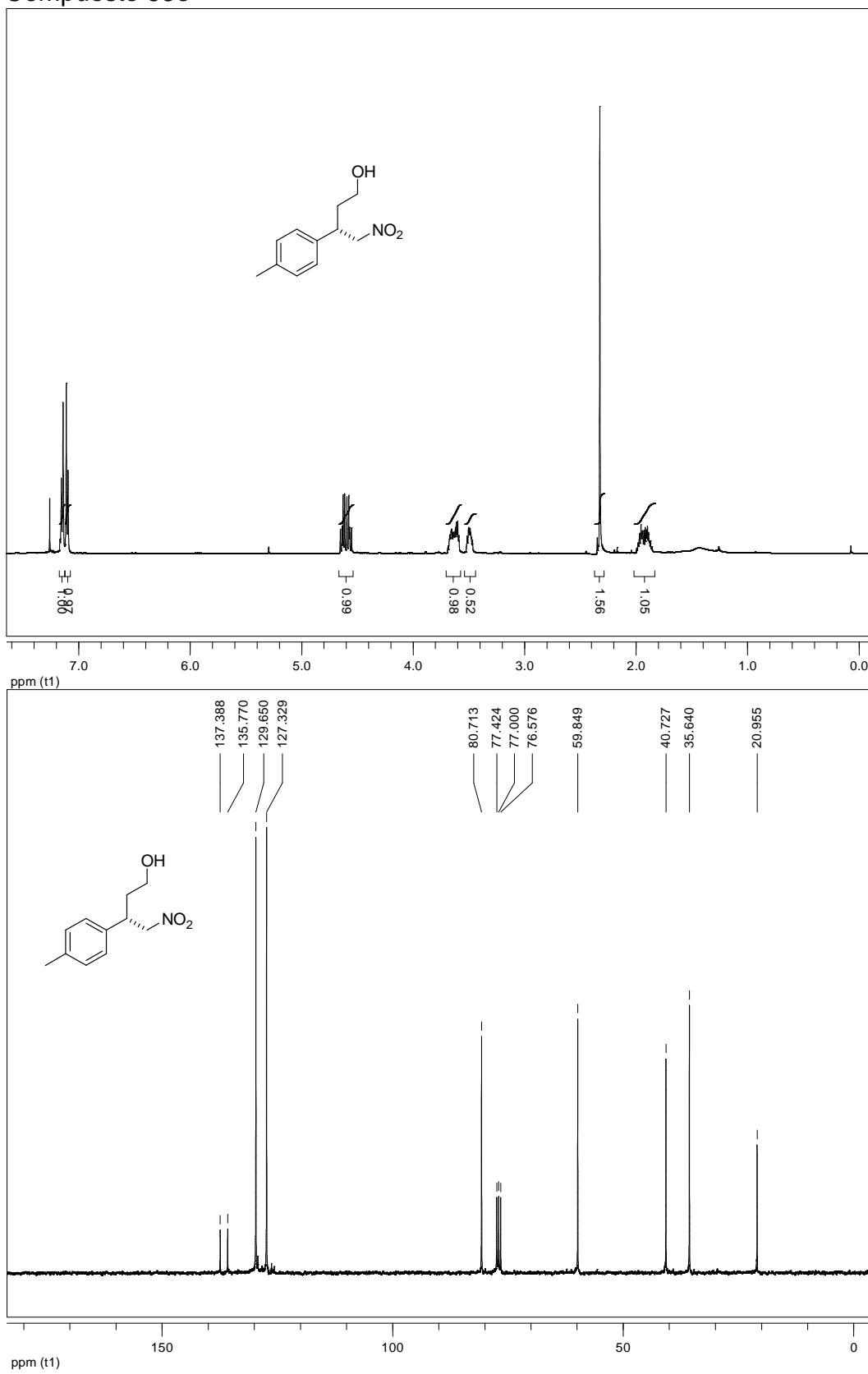
Compuesto 55a



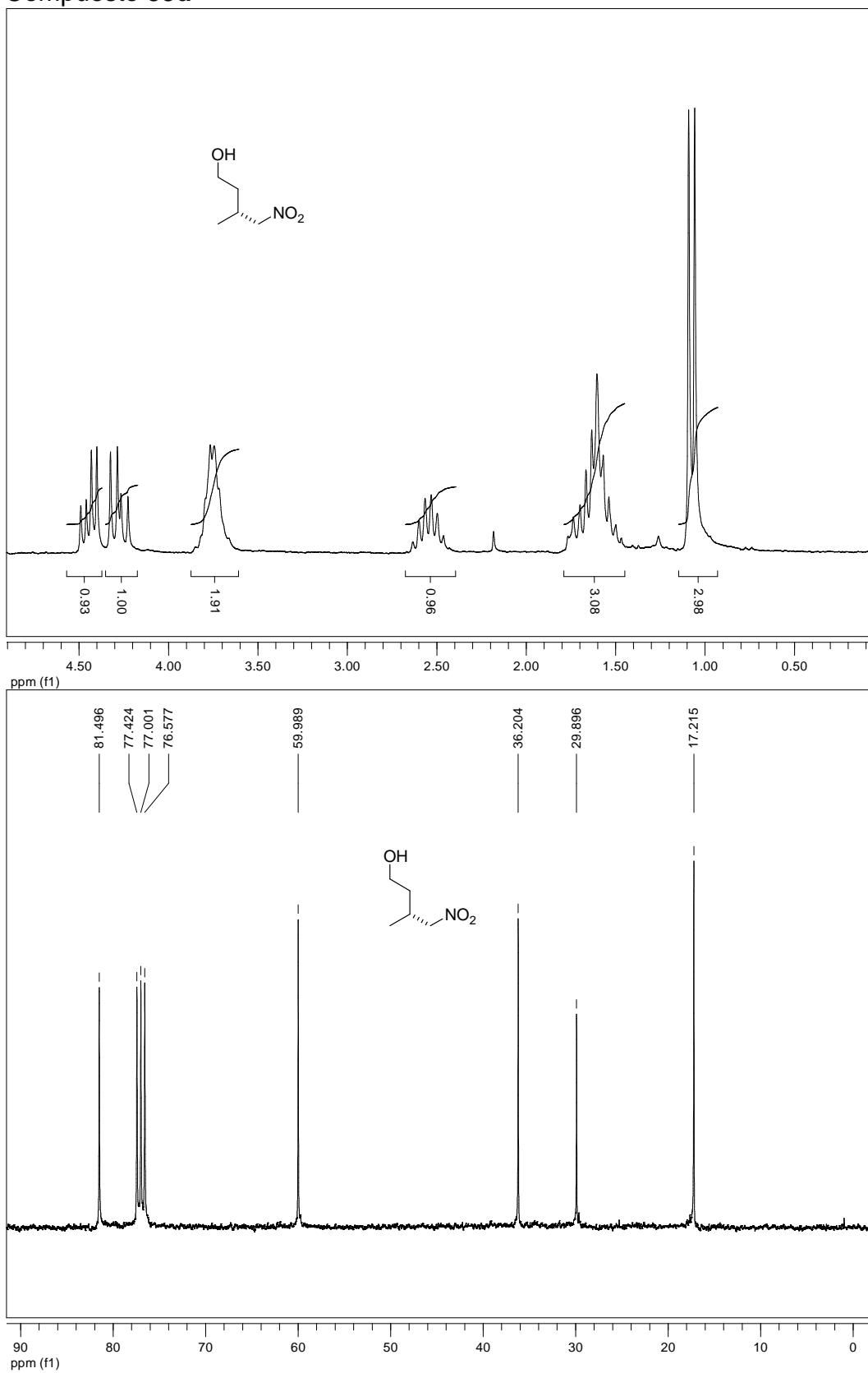
Compuesto **55b**



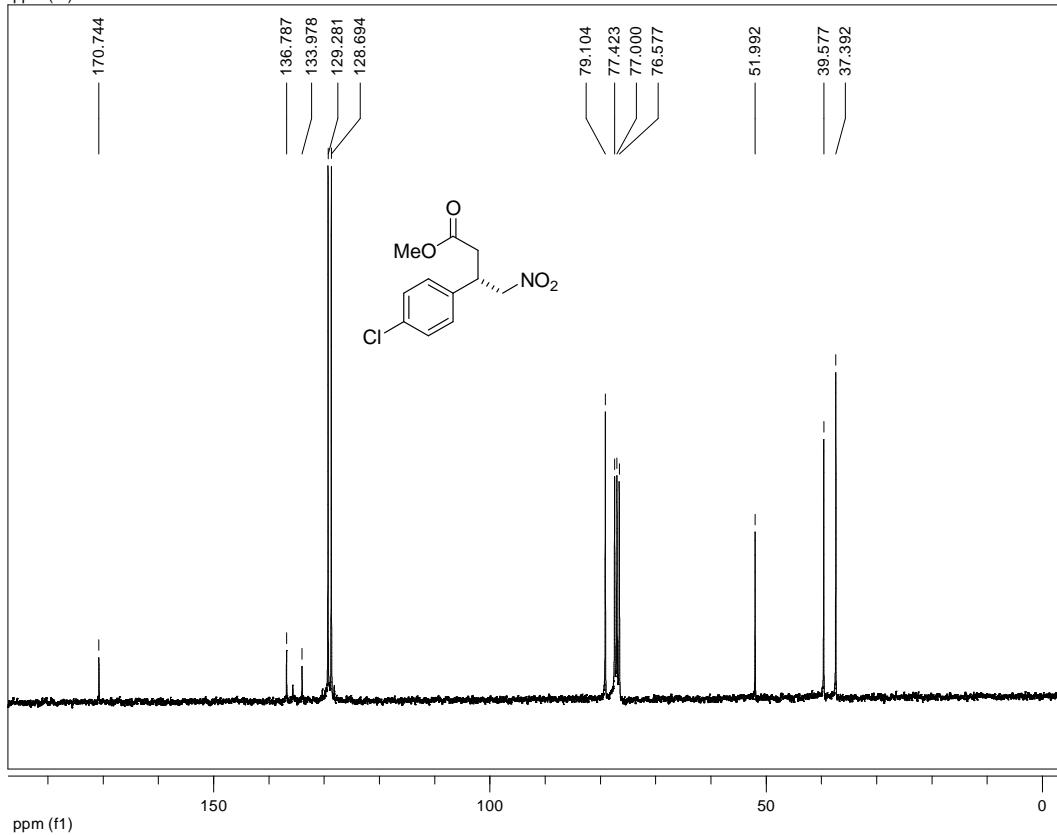
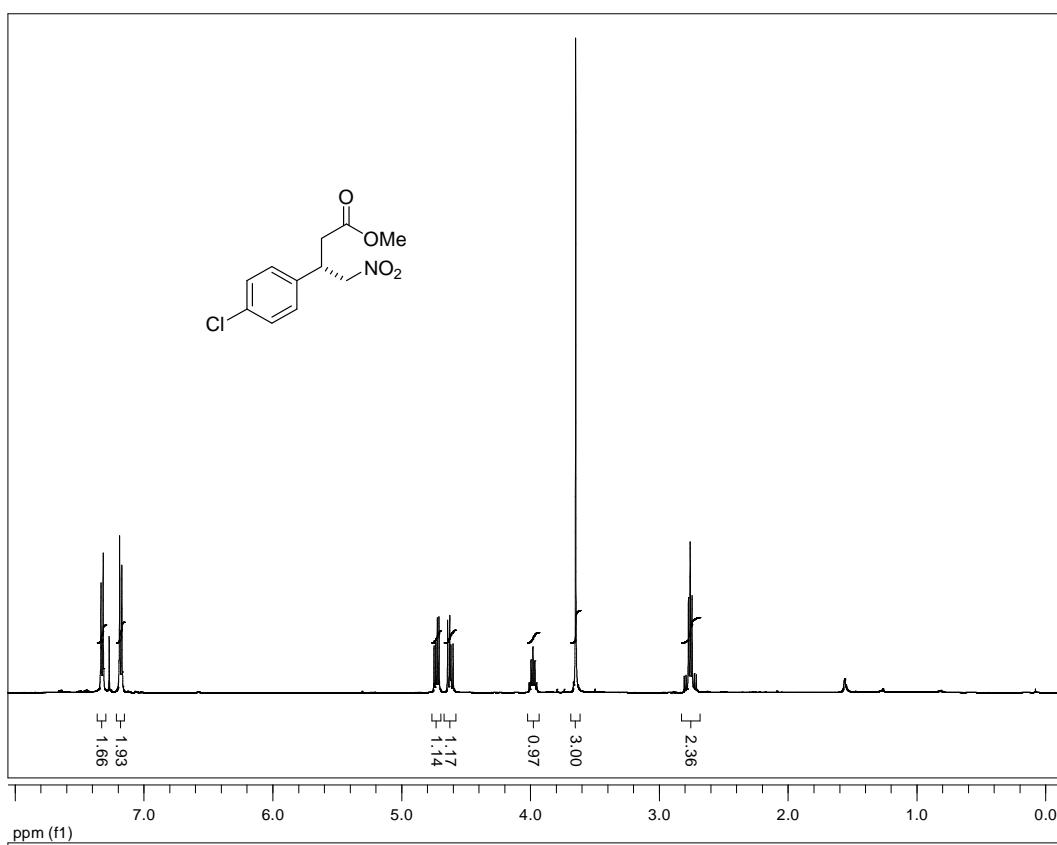
## Compuesto 55c



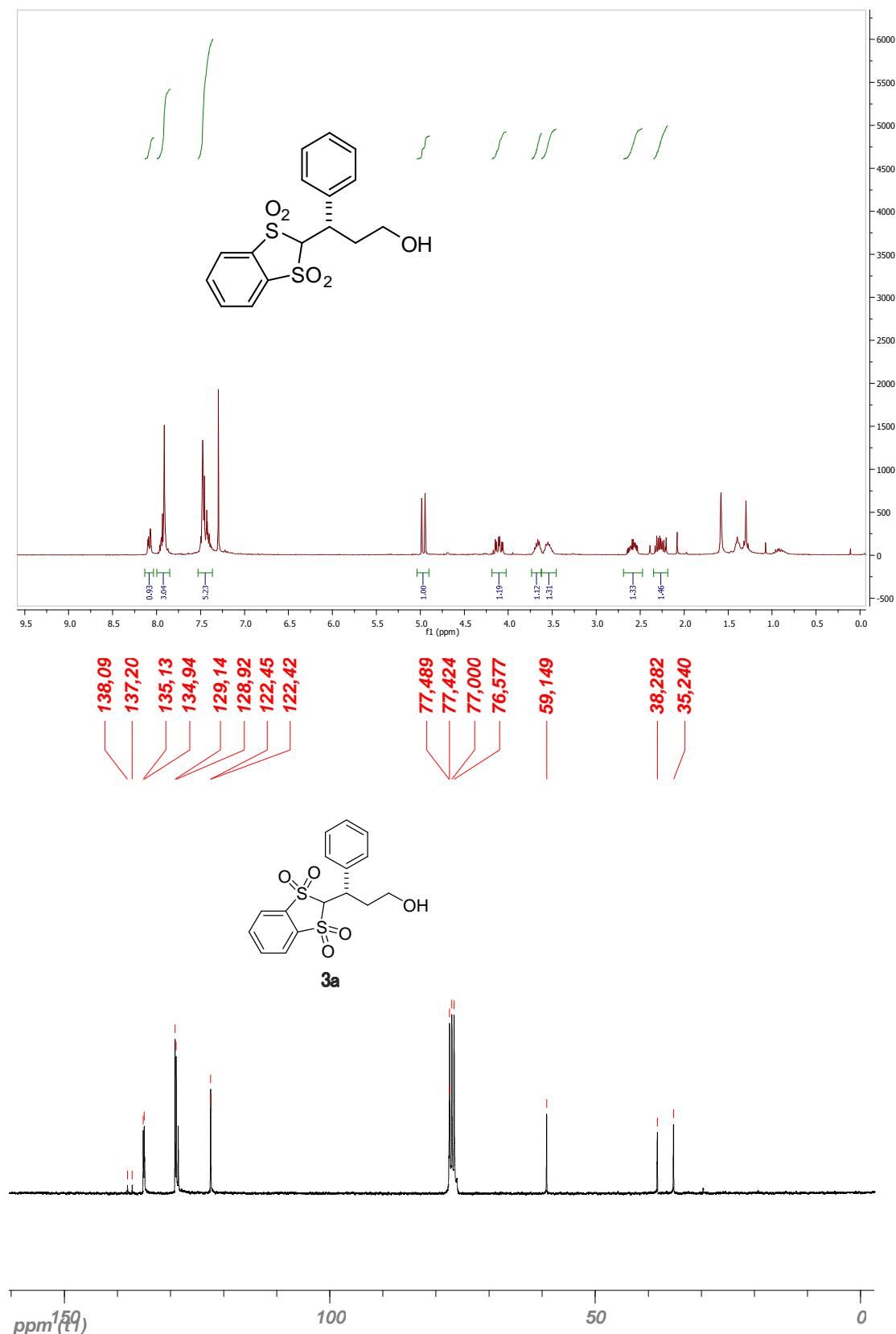
## Compuesto 55d



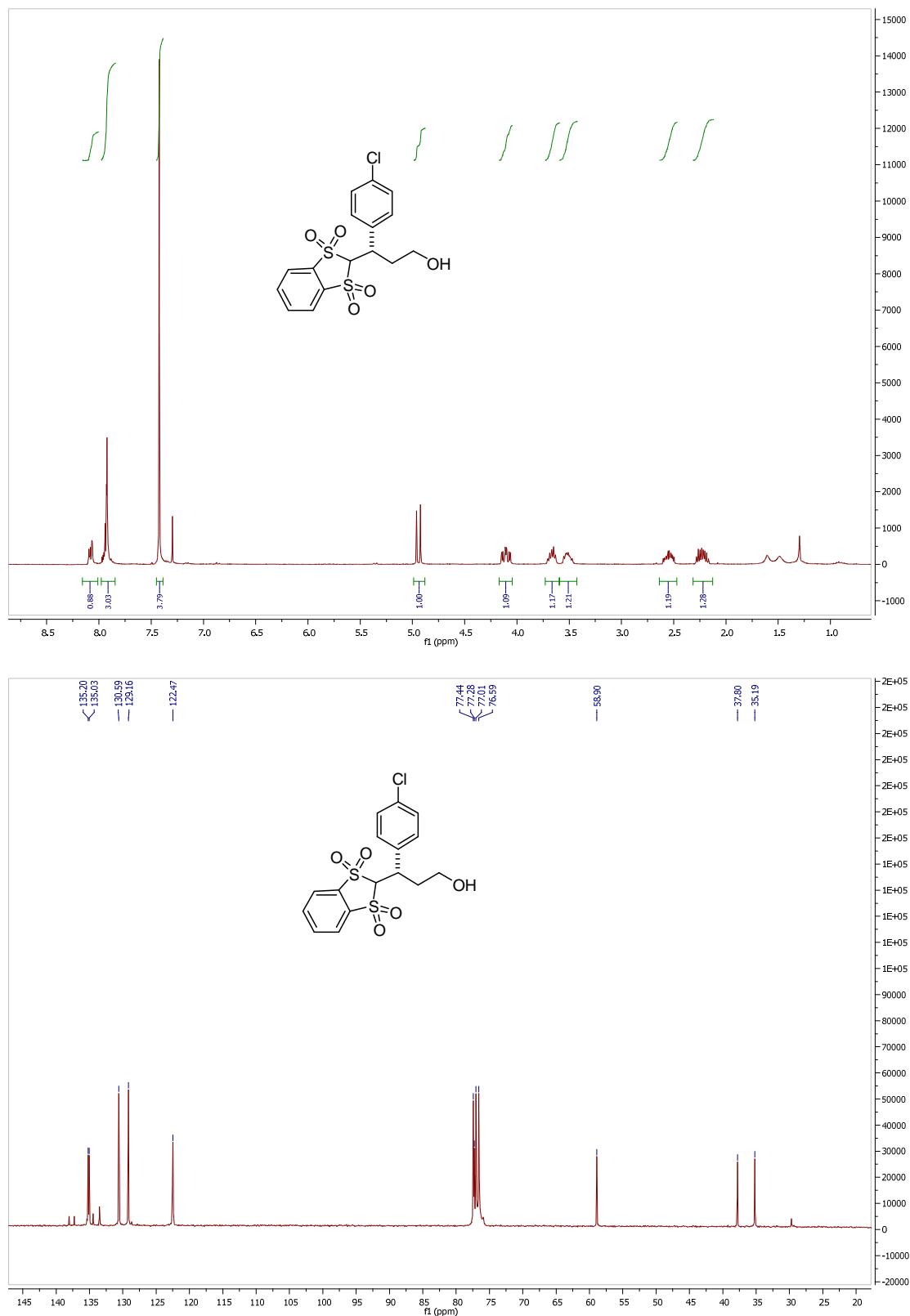
## Compuesto 55g



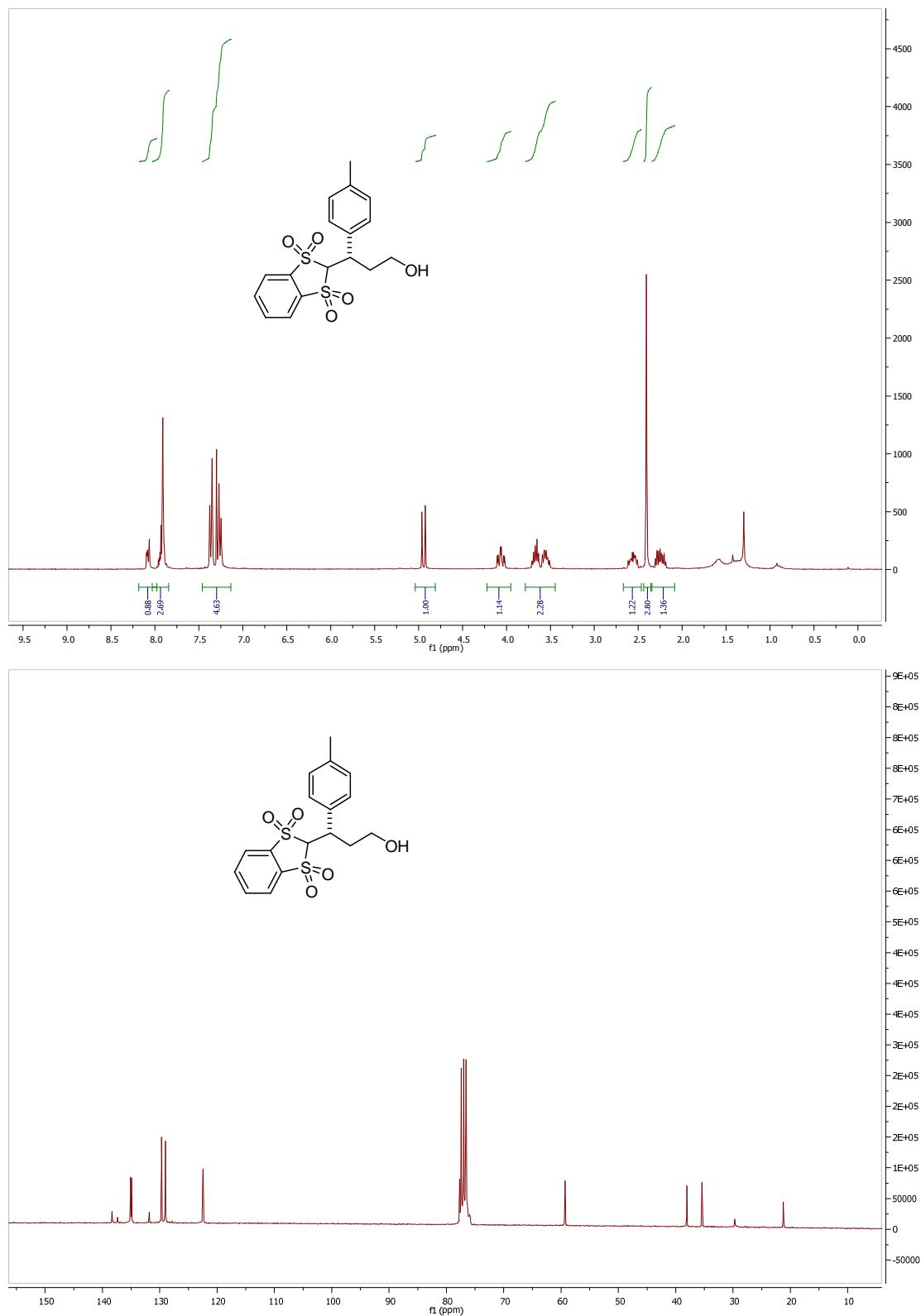
## Compuesto 66a



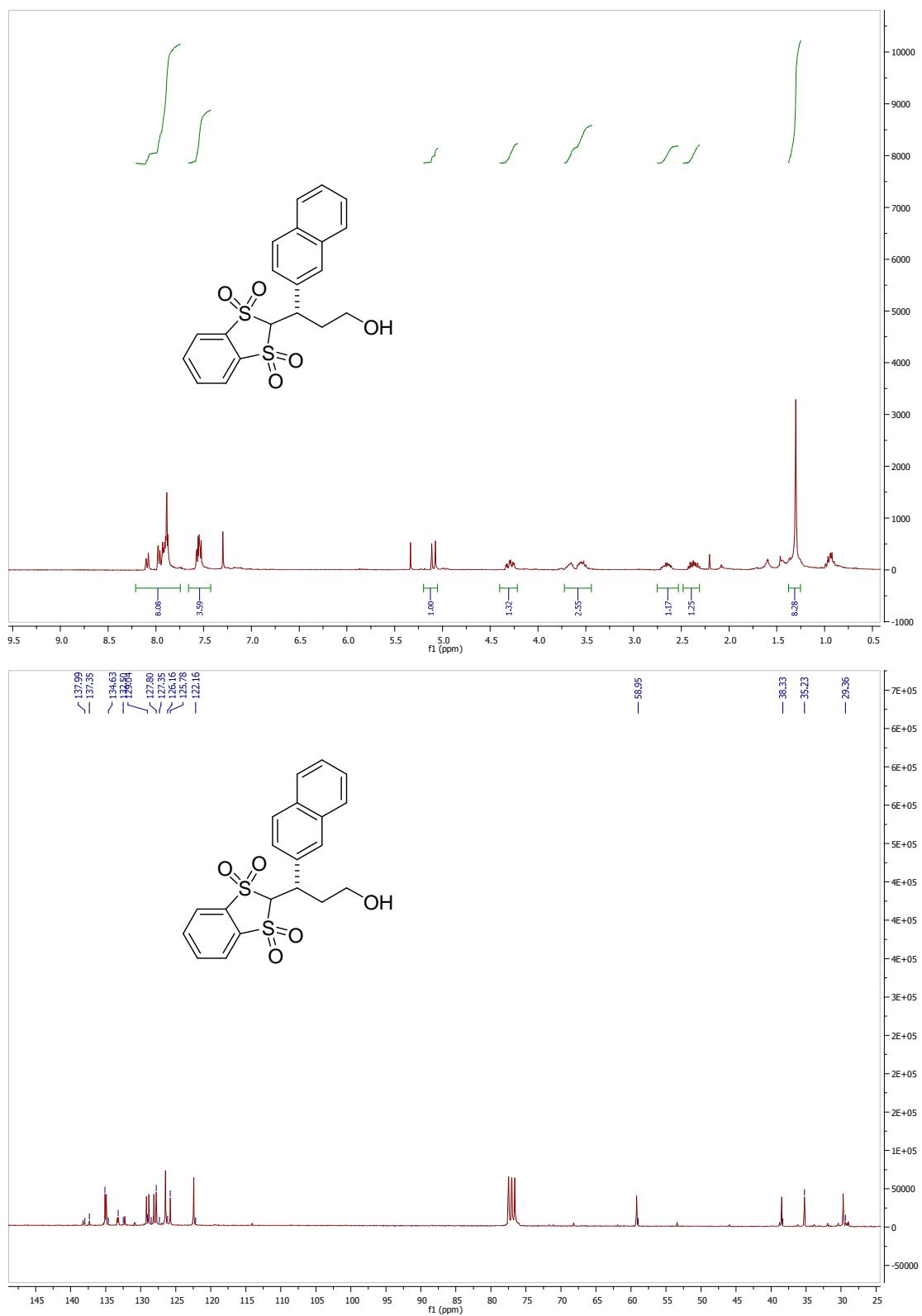
## Compuesto 66b



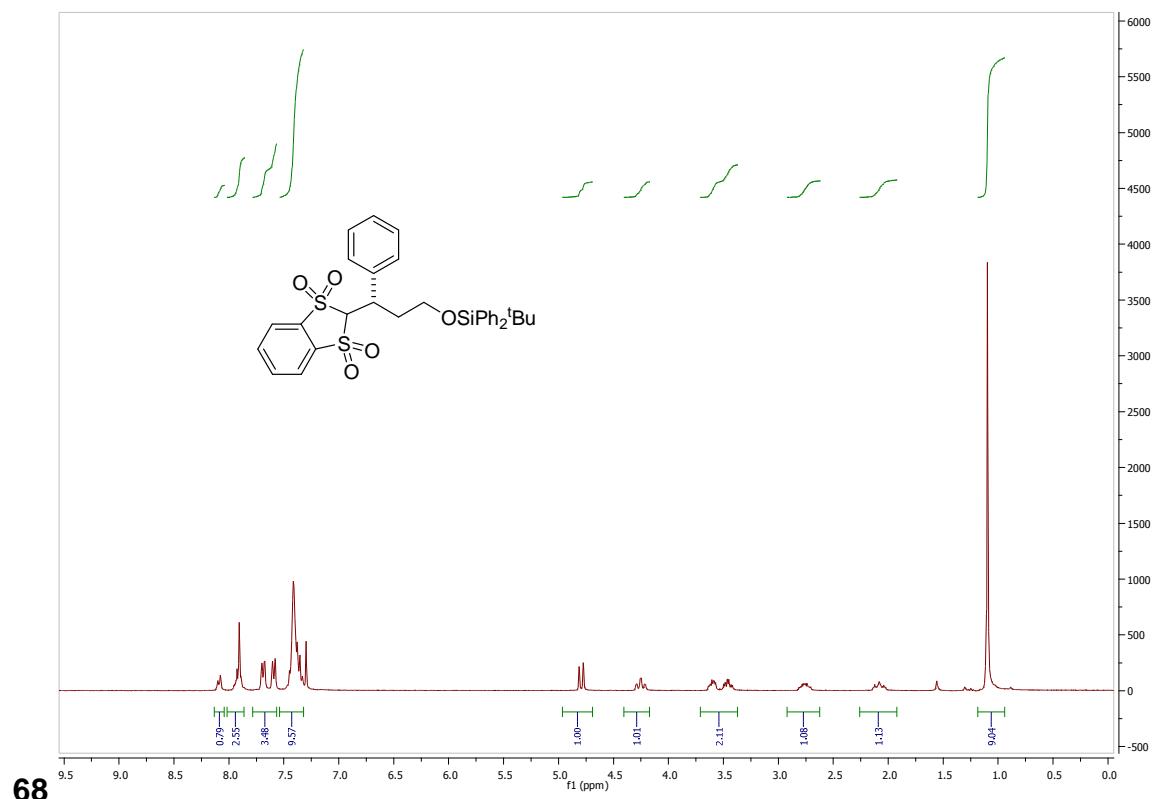
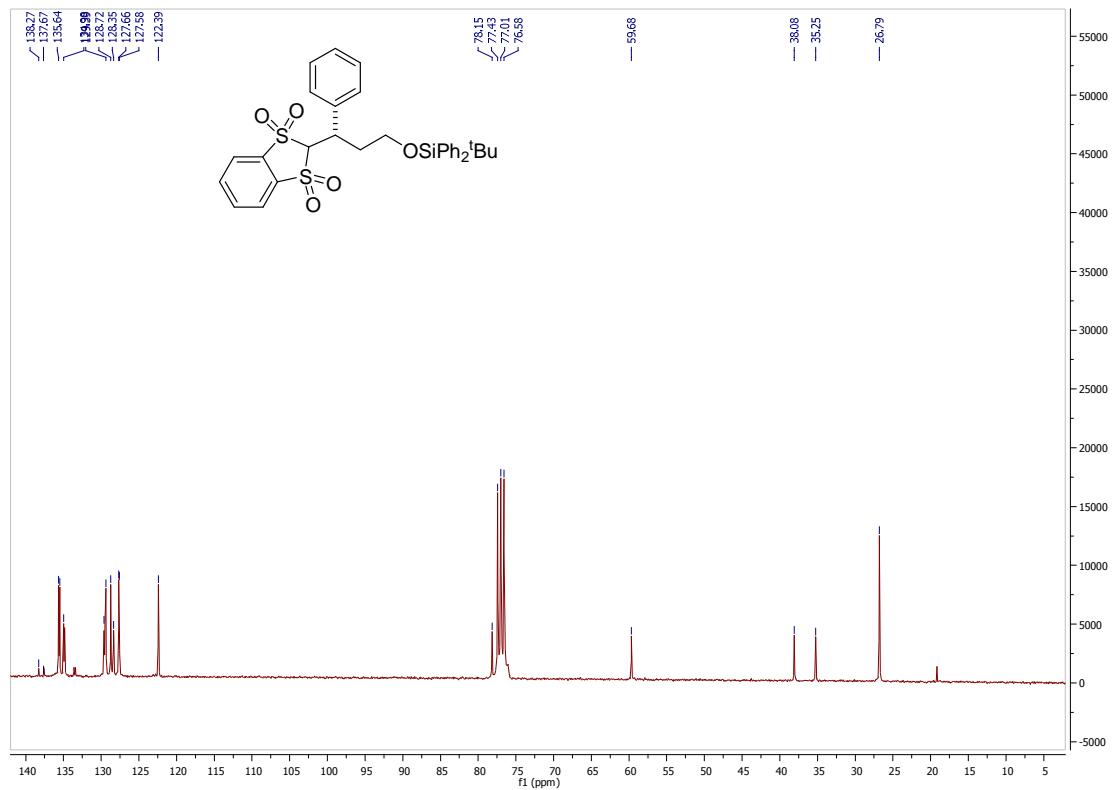
## Compuesto 66c



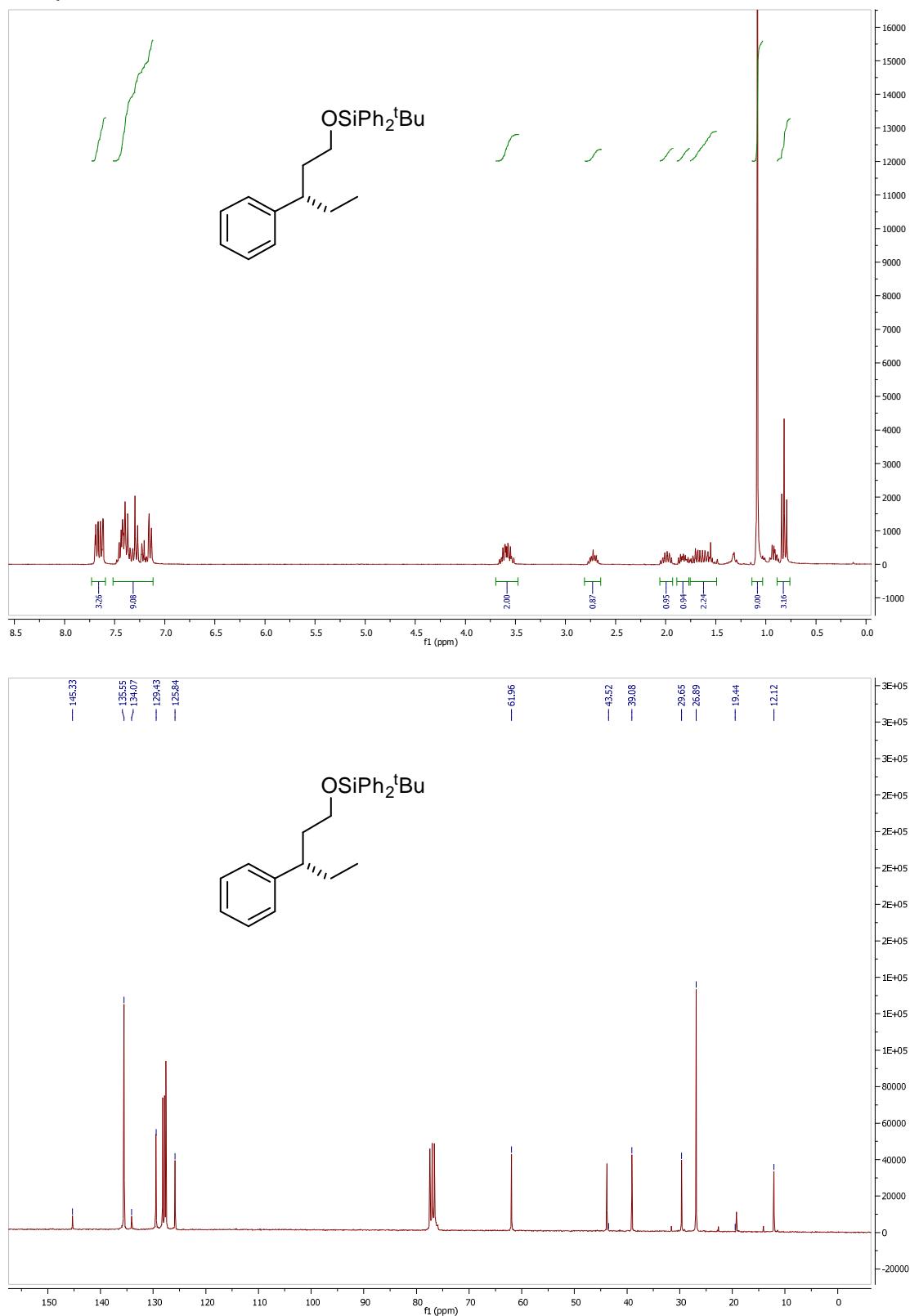
## Compuesto 66d



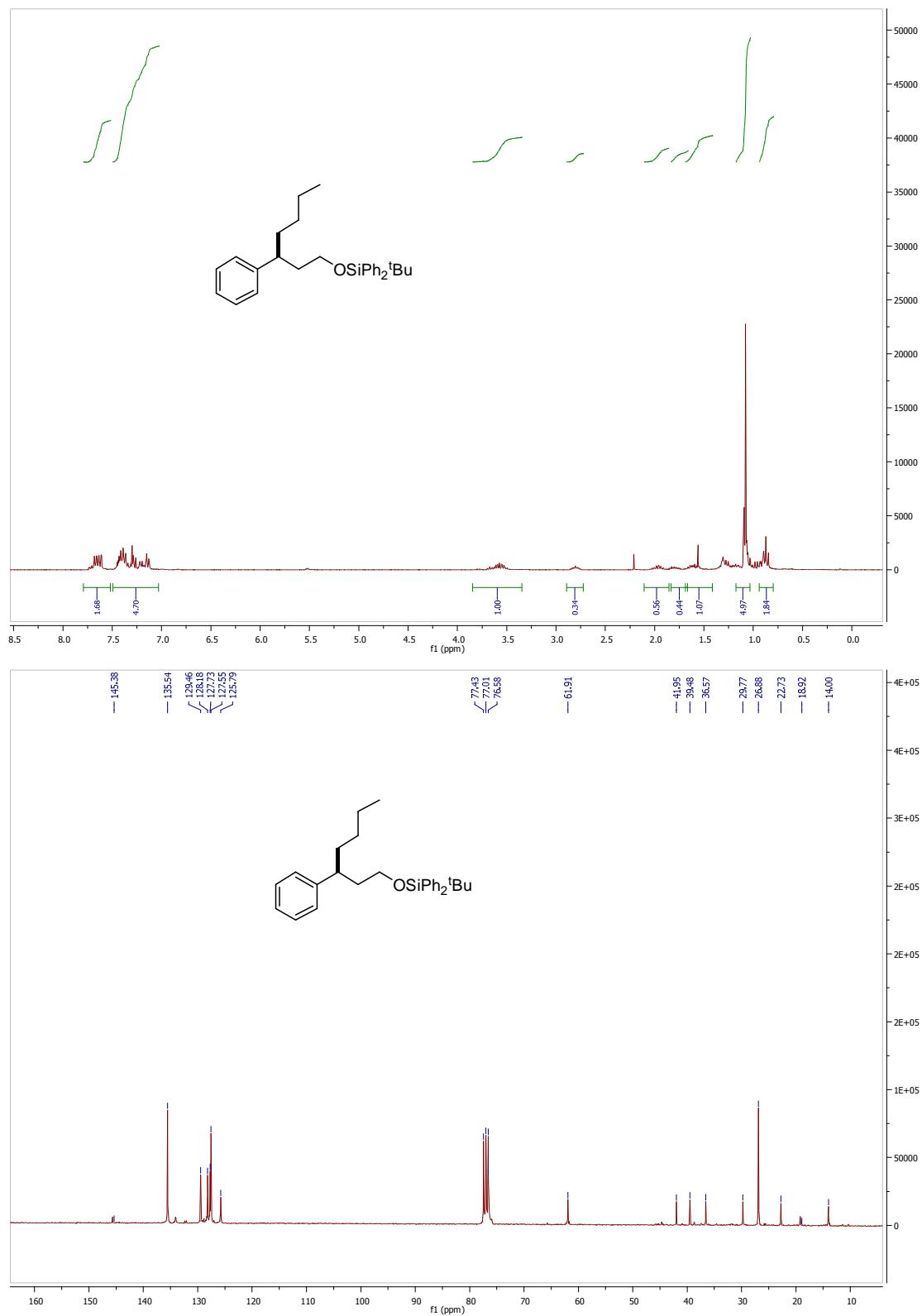
## Compuesto

**68**

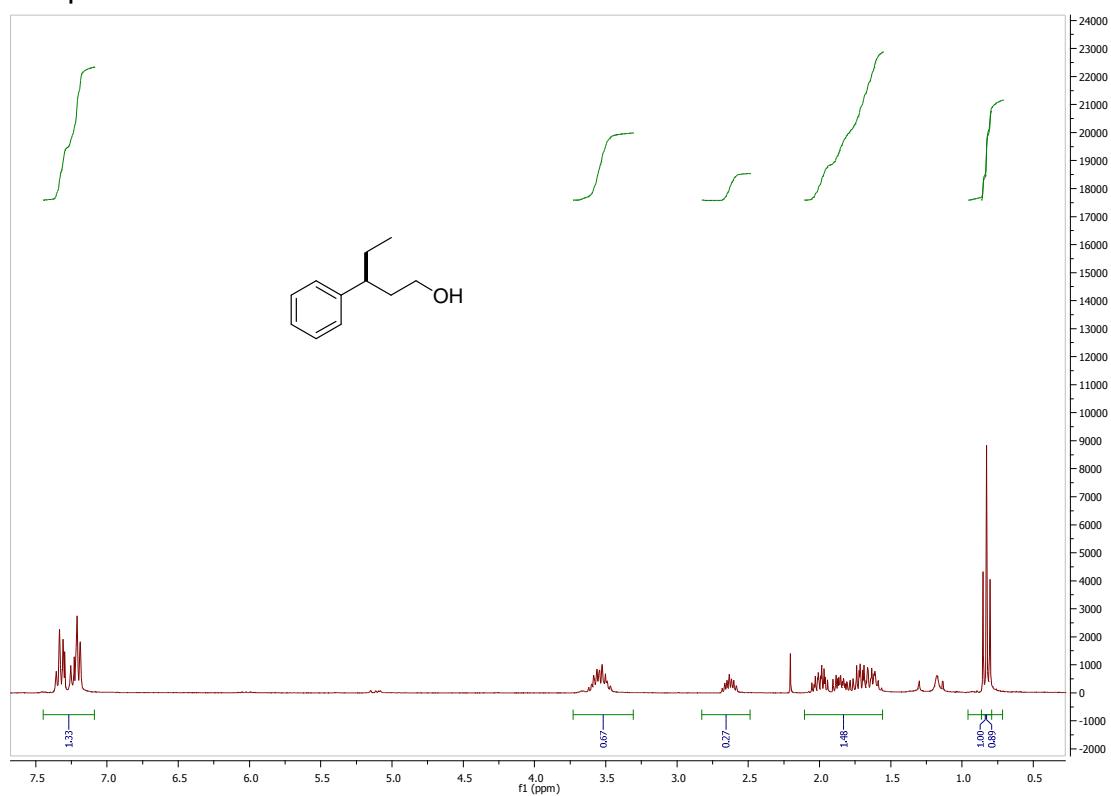
## Compuesto 69



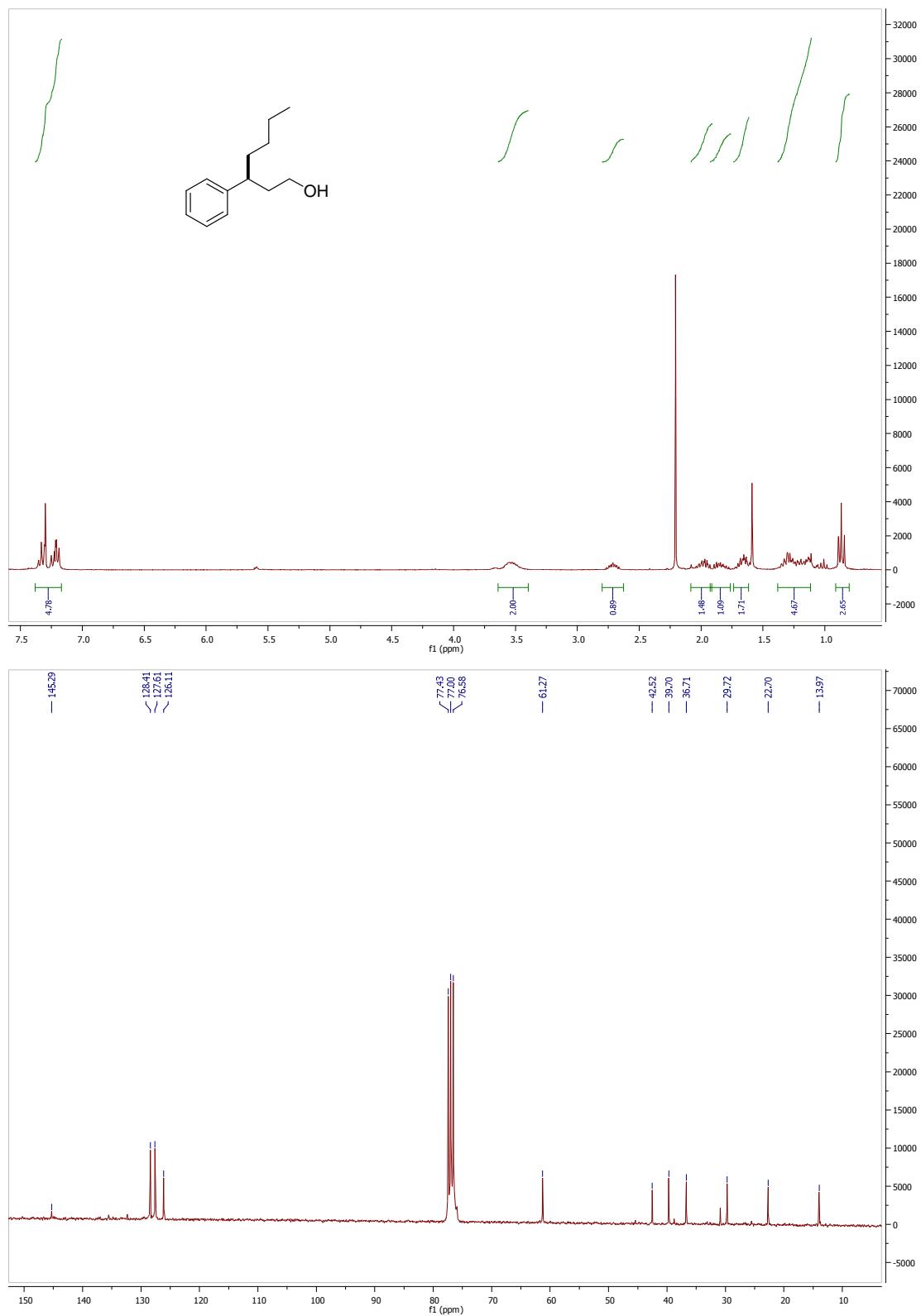
## Compuesto 73



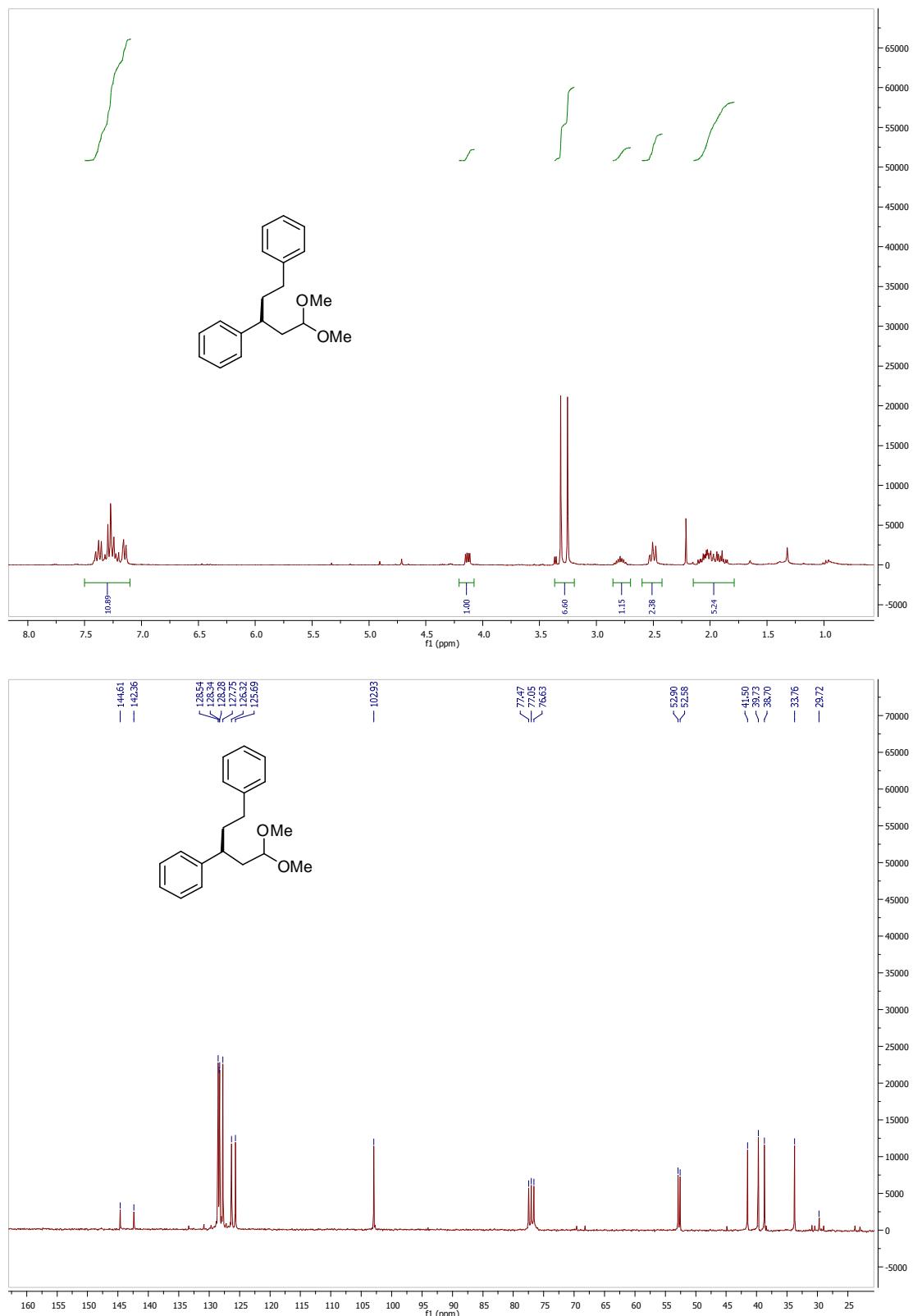
## Compuesto 74



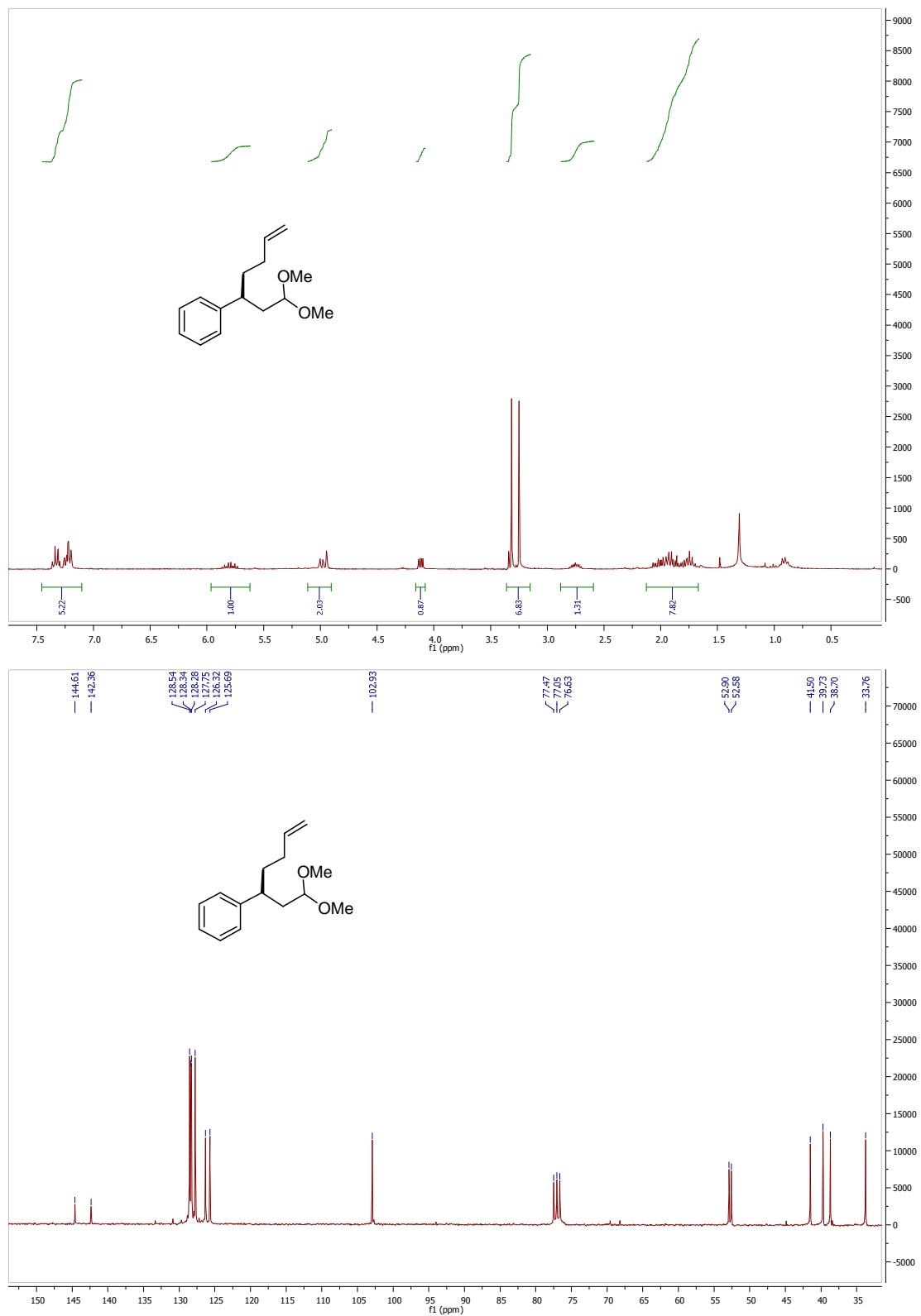
## Compuesto 75



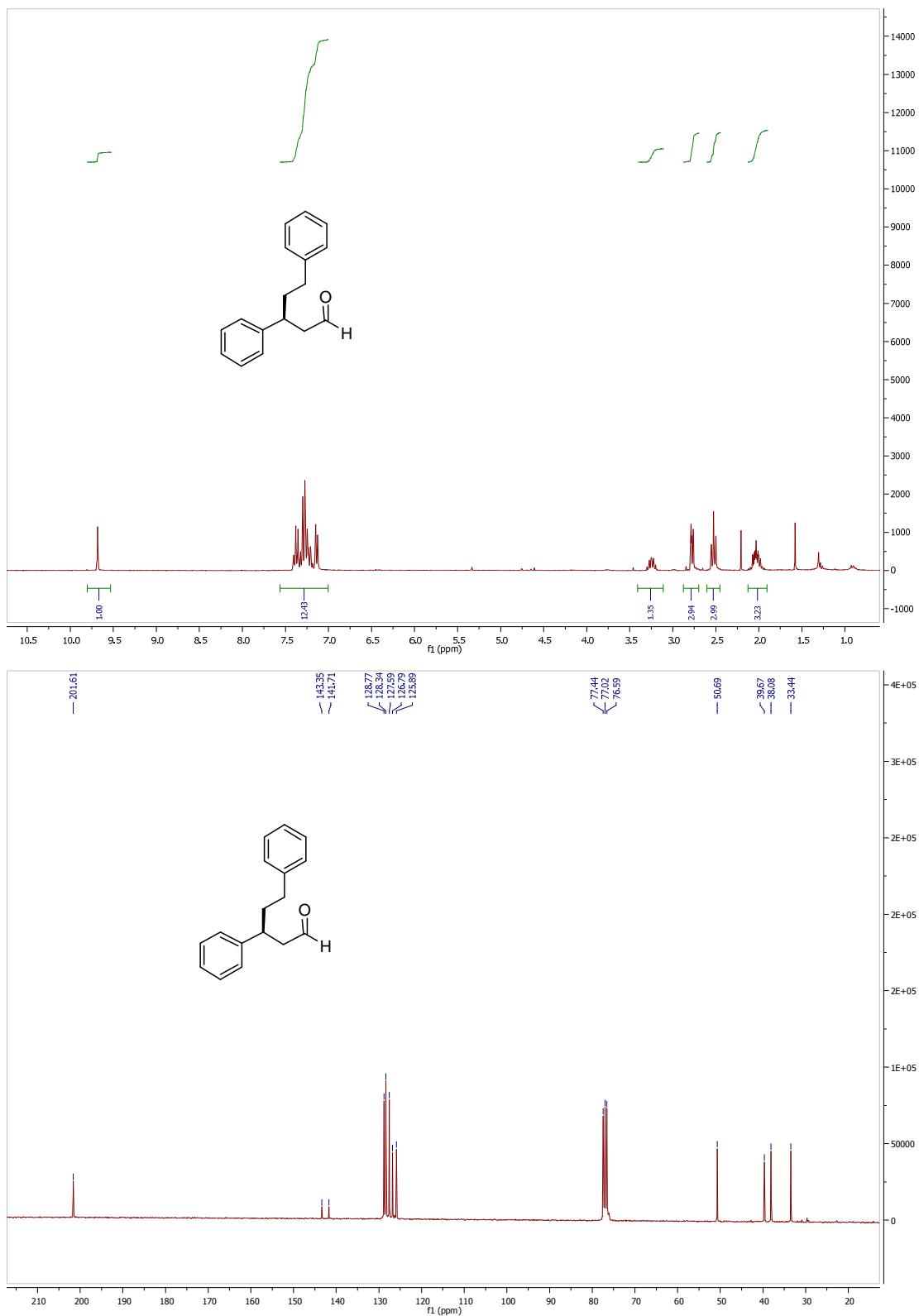
## Compuesto 80



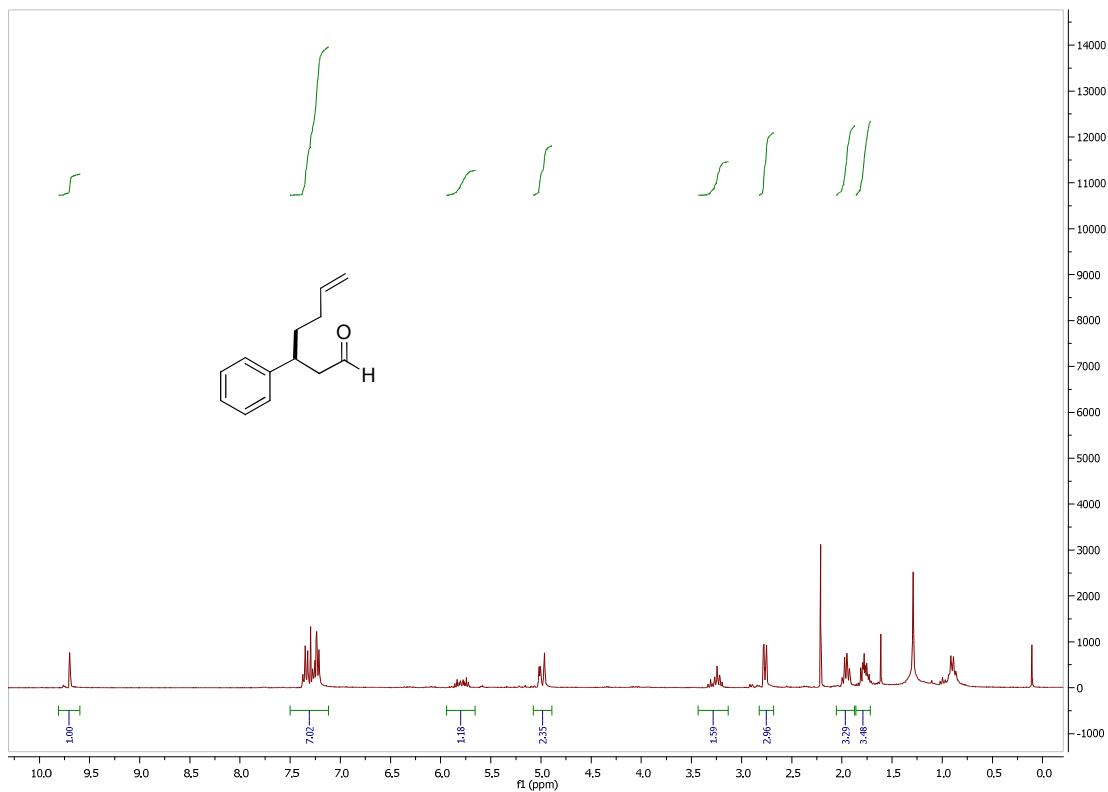
## Compuesto 81

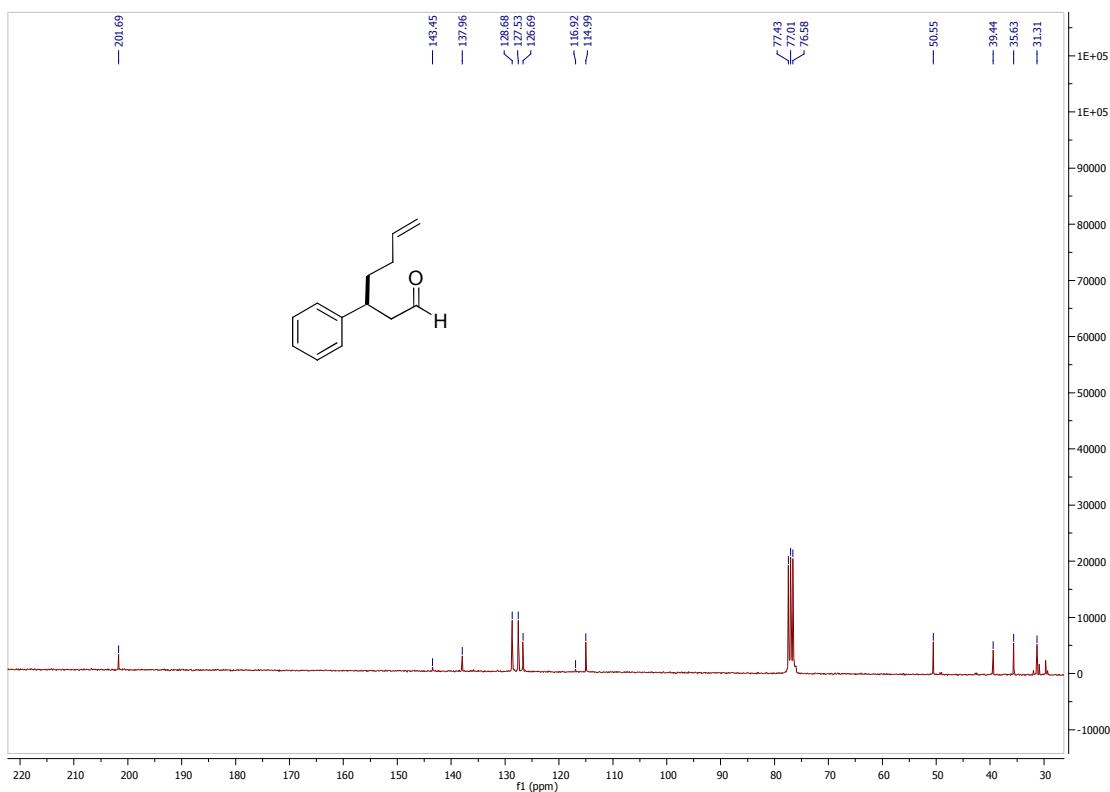


## Compuesto 82



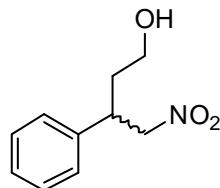
## Compuesto 83





### 5.5.5 Cromatogramas de HPLC

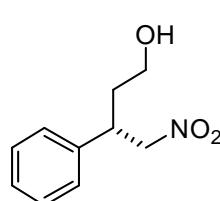
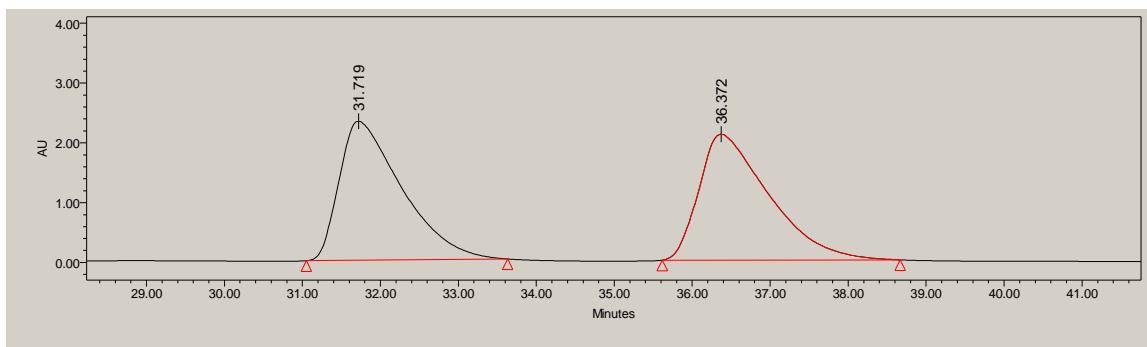
Chiralpak IB, hexano:<sup>t</sup>PrOH, 90:10; 0.5 mL/min,  $\lambda=220$  nm



55a-rac

Processed Channel Descr.: PDA 217.1 nm

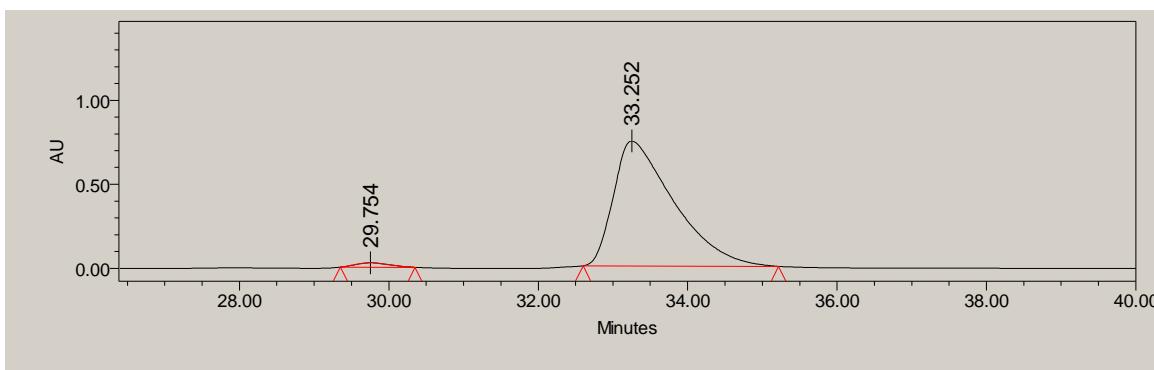
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 217.1 nm	31.719	129613430	49.73	2325665
2	PDA 217.1 nm	36.372	131044031	50.27	2103710



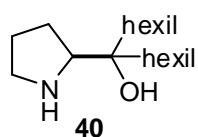
55a

Processed Channel Descr.: PDA 228.1 nm

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 228.1 nm	29.754	824560	1.94	26541
2	PDA 228.1 nm	33.252	41639791	98.06	743751

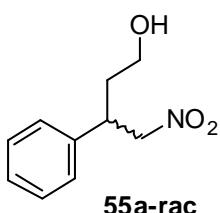


Usando el catalizador:

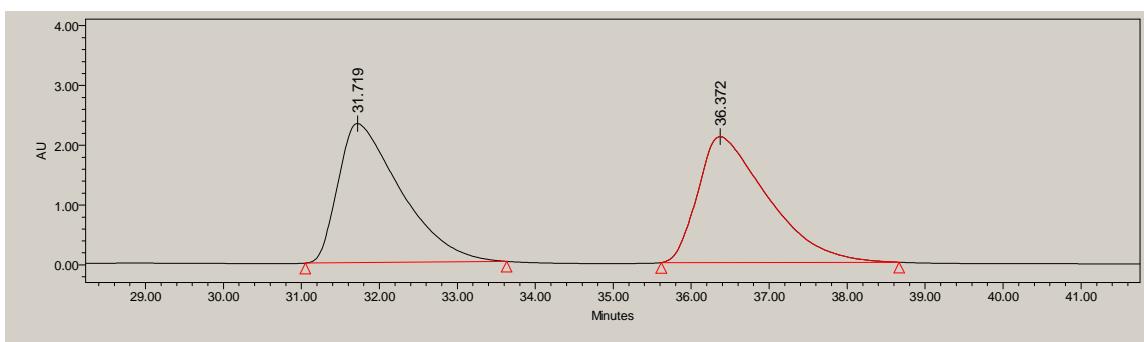


Chiralpak IB; hexano:<sup>i</sup>PrOH, 90:10; 0.5 mL/min;  $\lambda=220$  nm

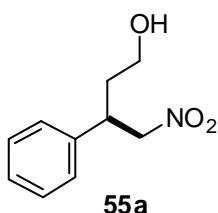
Processed Channel Descr.: PDA 217.1 nm



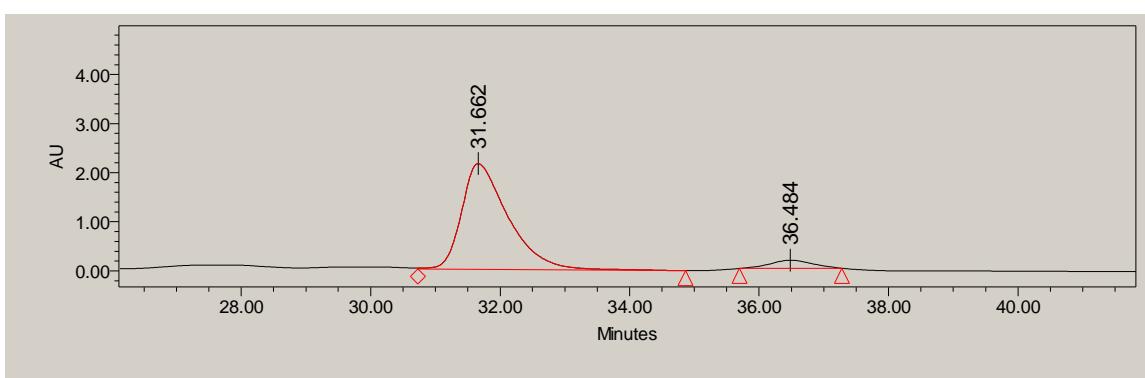
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 217.1 nm	31.719	129613430	49.73	2325665
2	PDA 217.1 nm	36.372	131044031	50.27	2103710



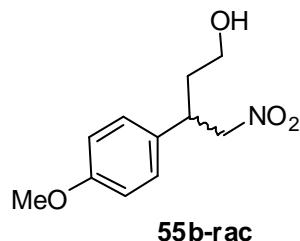
Processed Channel Descr.: PDA 210.1 nm



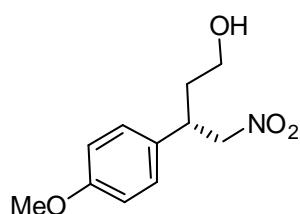
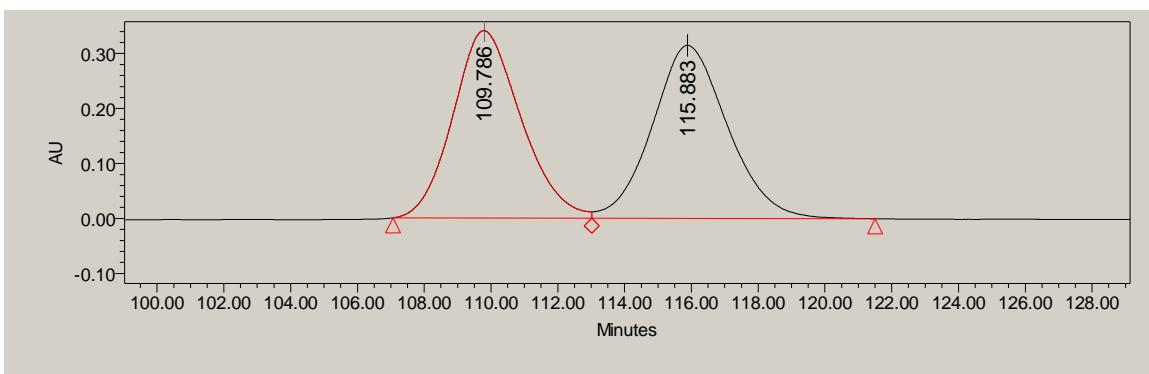
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 210.1 nm	31.662	107526011	93.42	2149842
2	PDA 210.1 nm	36.484	7575761	6.58	165897



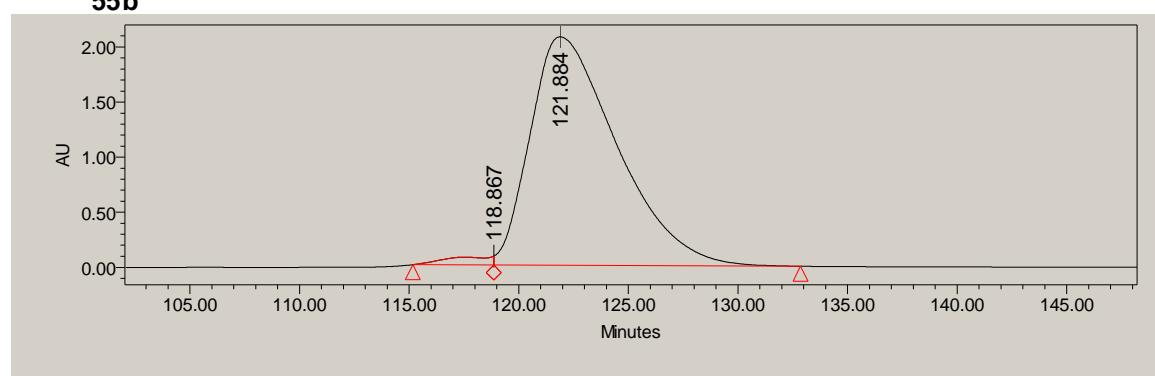
Chiraldak IB; hexano:<sup>t</sup>PrOH, 98:2; 0.5 mL/min;  $\lambda=220$  nm



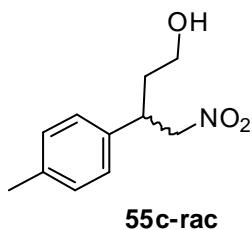
	RT	Area	% Area	Height
1	109.786	48343331	49.48	340907
2	115.883	49365937	50.52	314657



	RT	Area	% Area	Height
1	118.867	10868331	1.87	81127
2	121.884	570481320	98.13	2074235

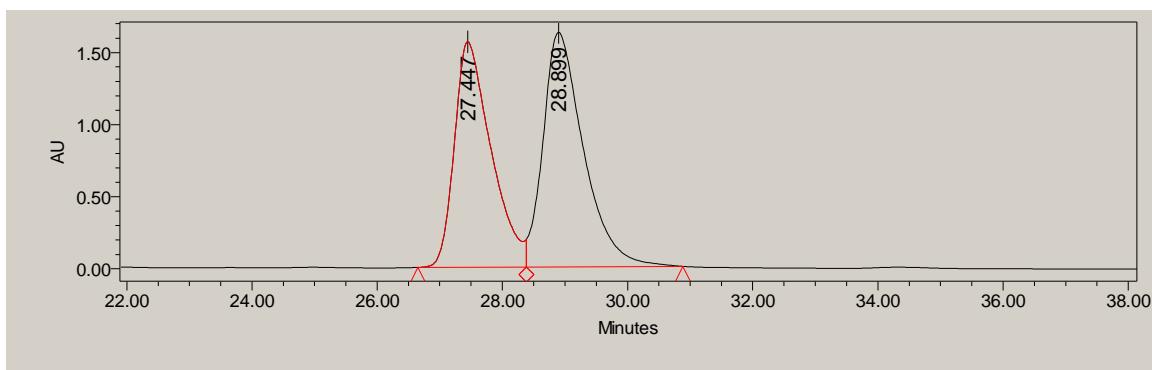


Chiralpak IB; hexano:PrOH, 90:10; 0.5 mL/min;  $\lambda=220$  nm

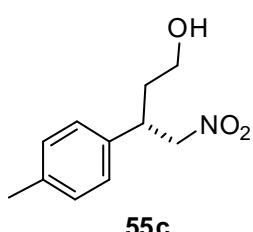


Processed Channel Descr.: PDA 220.2 nm

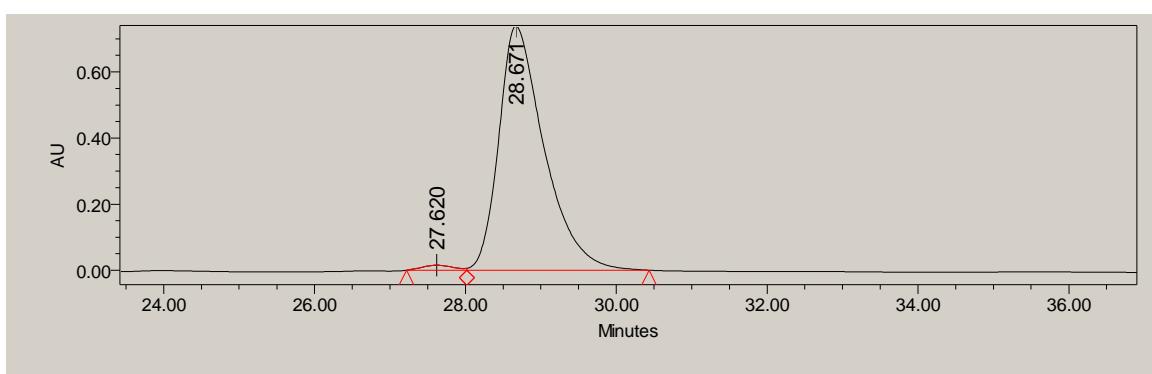
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 220.2 nm	27.447	63602455	46.63	1564103
2	PDA 220.2 nm	28.899	72790630	53.37	1626695



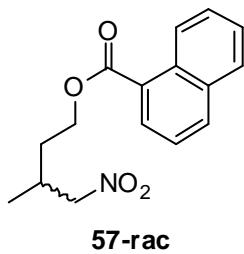
Processed Channel Descr.: PDA 224.4 nm



	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 224.4 nm	27.620	431040	1.38	15055
2	PDA 224.4 nm	28.671	30803139	98.62	739075

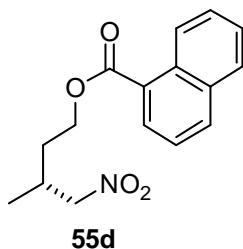
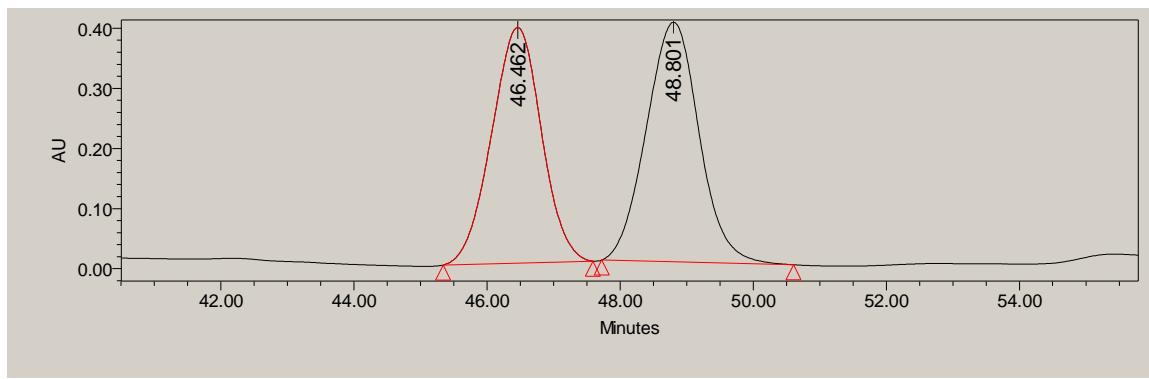


Chiralpak AD-H; hexano:PrOH, 95:5; 0.5 mL/min;  $\lambda=254$  nm



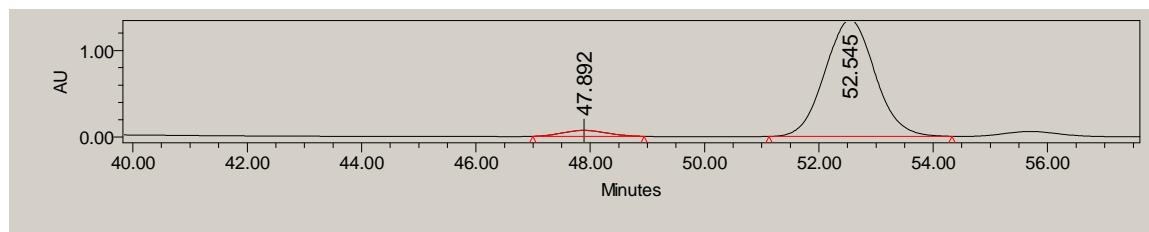
**Processed Channel Descr.: PDA 257.1 nm**

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 257.1 nm	46.462	20371175	48.12	391834
2	PDA 257.1 nm	48.801	21960139	51.88	398599

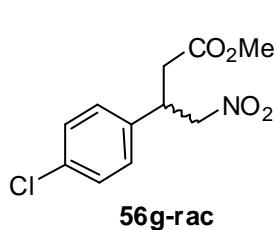


**Processed Channel Descr.: PDA 253.5 nm**

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 253.5 nm	47.892	3675169	4.31	68343
2	PDA 253.5 nm	52.545	81685610	95.69	1348329

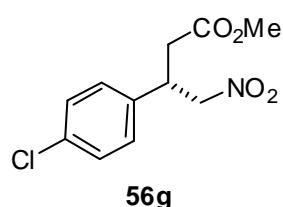
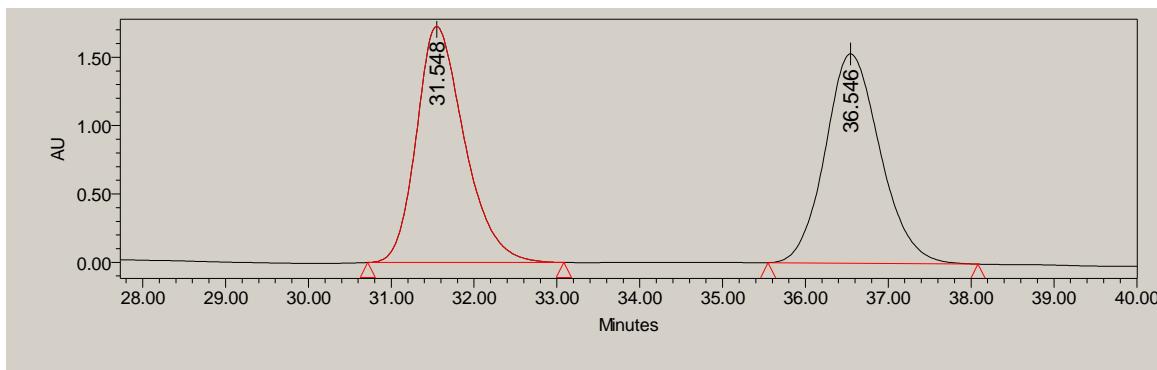


Chiralpak IB; hexano:PrOH, 90:10; 0.5 mL/min;  $\lambda=220$  nm



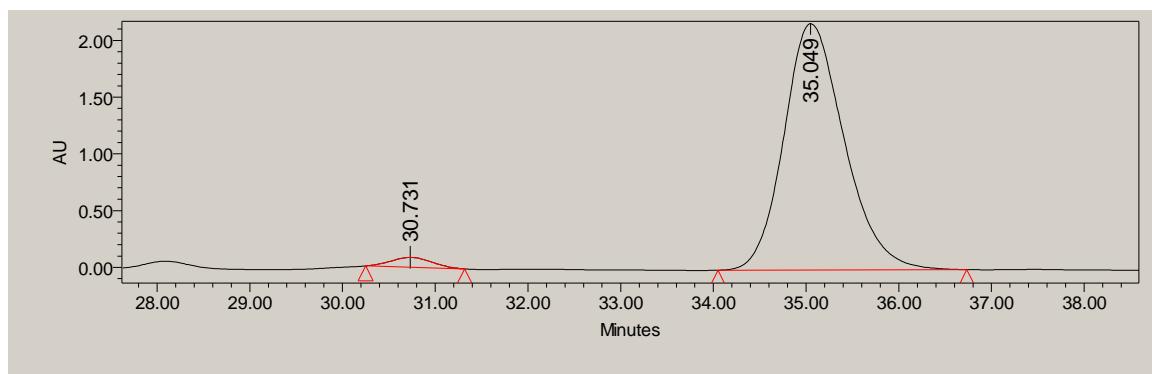
**Processed Channel Descr.: PDA 220.3 nm**

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 220.3 nm	31.548	69661173	49.63	1727480
2	PDA 220.3 nm	36.546	70697708	50.37	1531820

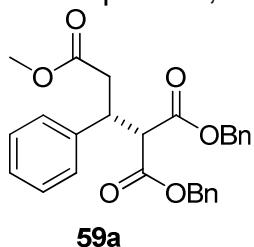


**Processed Channel Descr.: PDA 217.3 nm**

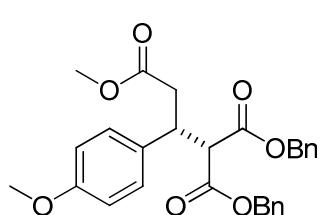
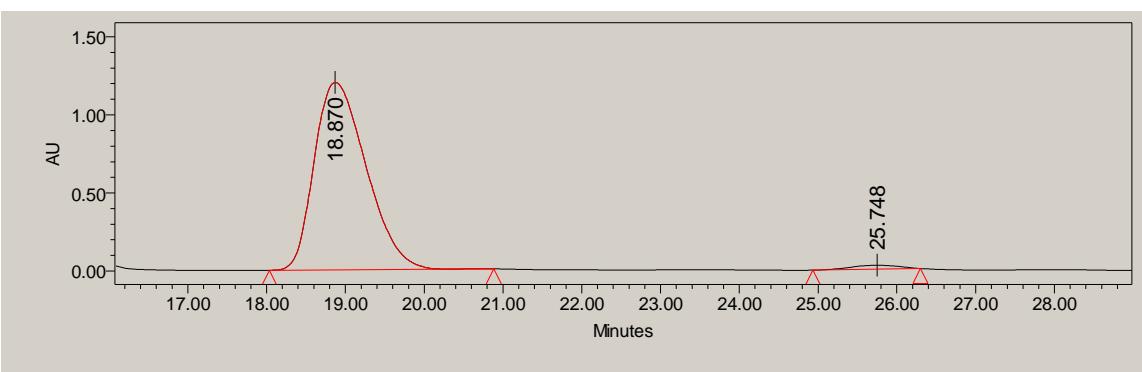
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 217.3 nm	30.731	2678207	2.65	87036
2	PDA 217.3 nm	35.049	98368539	97.35	2171406



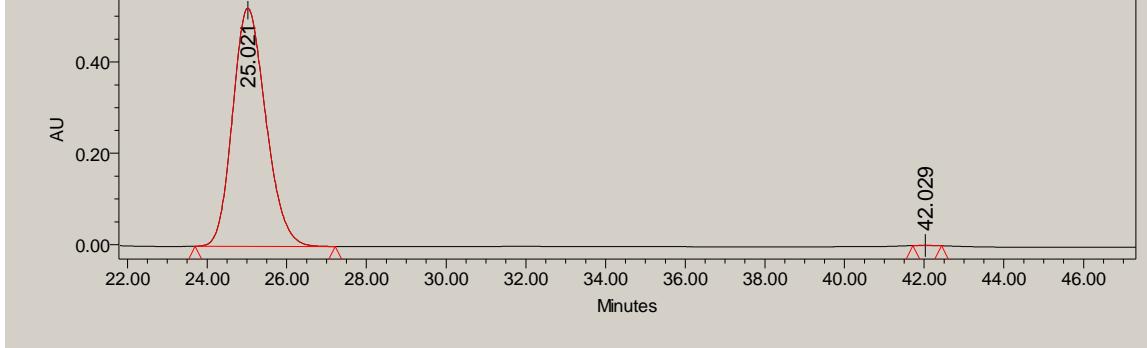
<sup>8</sup>Chiraldak AD; hexano:PrOH, 80:20; 1 mL/min;  $\lambda=220$  nm



Processed Channel Descr.: PDA 219.0 nm					
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 219.0 nm	18.870	54966725	98.12	1200408
2	PDA 219.0 nm	25.748	1055102	1.88	25464

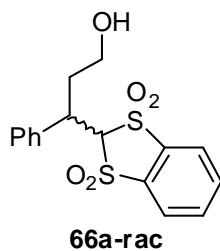


Processed Channel Descr.: PDA 231.7 nm					
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 231.7 nm	25.021	30158899	99.95	521741
2	PDA 231.7 nm	42.029	14711	0.05	508



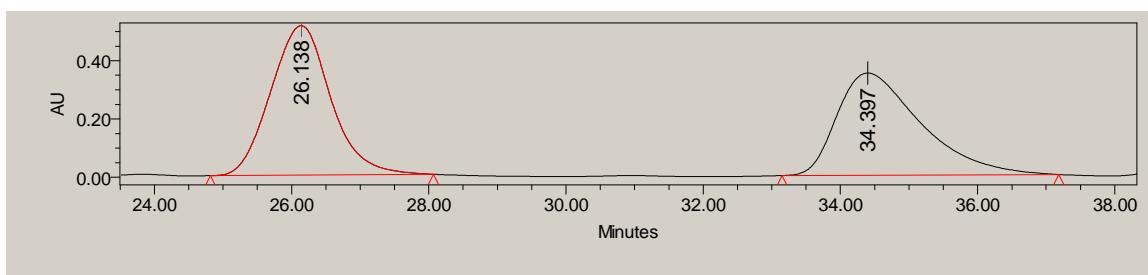
<sup>8</sup> Para detalles sobre las condiciones del compuesto racémico véase; Brandau, S.; Landa, A.; Franzén, J.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 42, 4305-4309.

Chiralpak IC; hexano:<sup>t</sup>PrOH, 50:50, 0.5 ml/min;  $\lambda=226$  nm

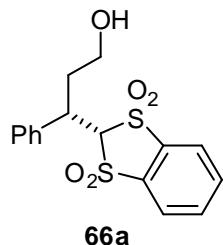


**Processed Channel Descr.: PDA 234.0 nm**

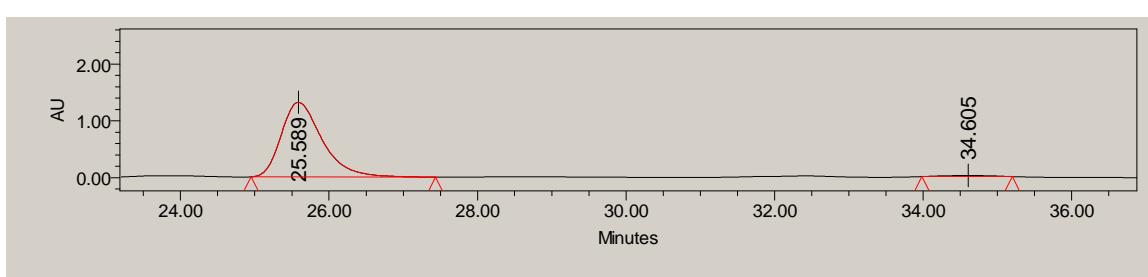
	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 234.0 nm	26.137	5387090	51.42	94050
2	PDA 234.0 nm	34.397	5090172	48.58	63979



**Processed Channel Descr.: PDA 238.7 nm**

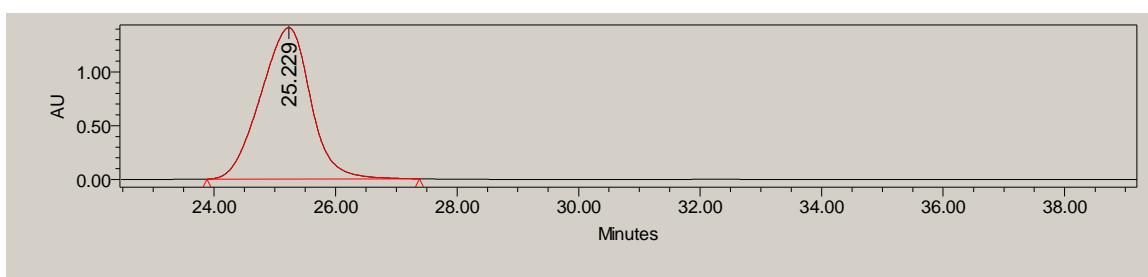


	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 238.7 nm	25.589	50221224	98.15	1313414
2	PDA 238.7 nm	34.605	946109	1.85	21572

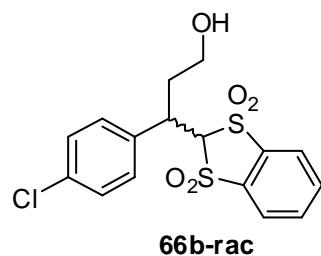


**Processed Channel Descr.: PDA 221.9 nm**

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 221.9 nm	25.229	80327666	100.00	1408081

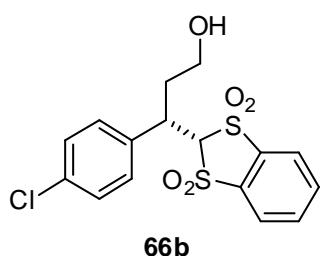
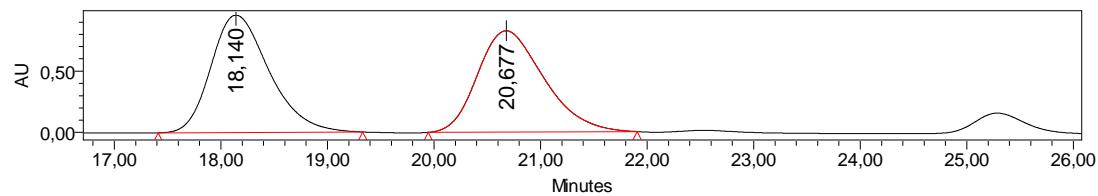


Chiralpak IC; hexano:iPrOH, 50:50; 0.5 ml/min;  $\lambda=226$  nm



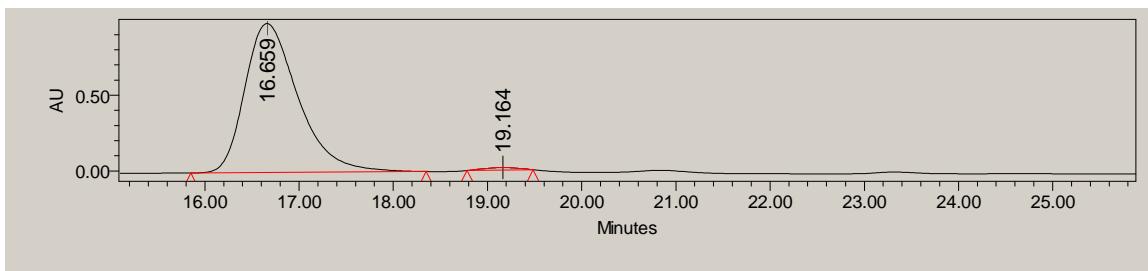
**Processed Channel Descr.: PDA 226,0 nm**

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 226,0 nm	18,140	36354534	50,45	957868
2	PDA 226,0 nm	20,677	35701984	49,55	826925

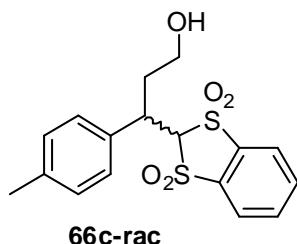


**Processed Channel Descr.: PDA 228.0 nm**

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 228.0 nm	16.659	38614942	98.91	983726
2	PDA 228.0 nm	19.164	426249	1.09	16524

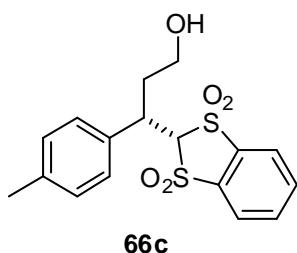
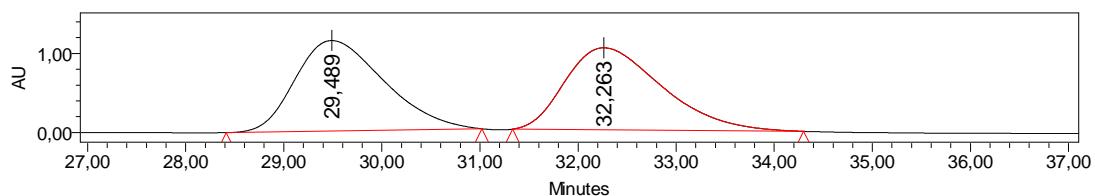


Chiralpak IC; hexano:<sup>t</sup>PrOH, 50:50; 0.5 ml/min;  $\lambda=224$  nm



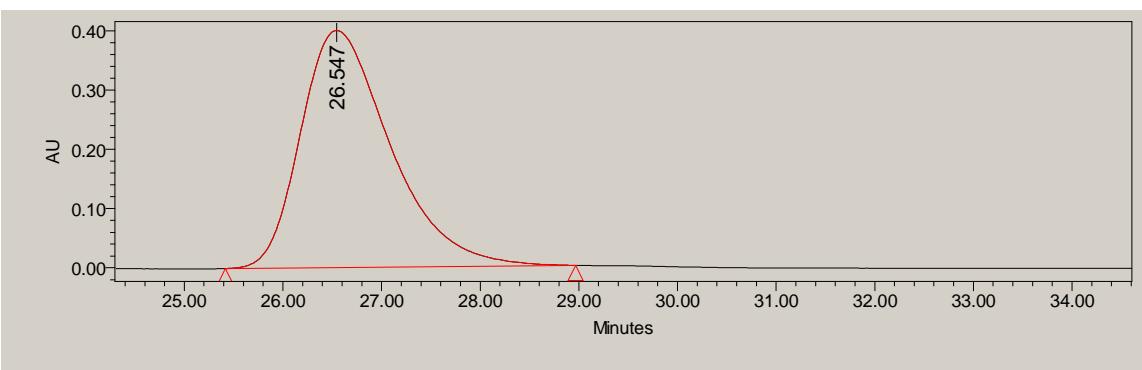
**Processed Channel Descr.: PDA 224,4 nm**

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 224,4 nm	29,489	71898092	50,29	1143495
2	PDA 224,4 nm	32,263	71071351	49,71	1036648

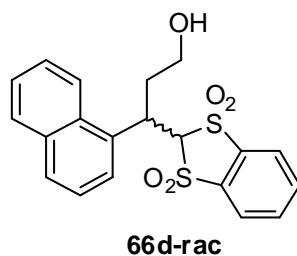


**Processed Channel Descr.: PDA 227.9 nm**

	Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1	PDA 227.9 nm	26.547	25314391	100.00	400226

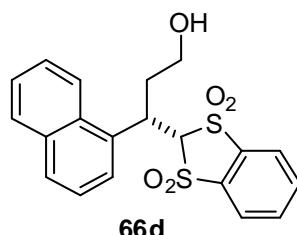
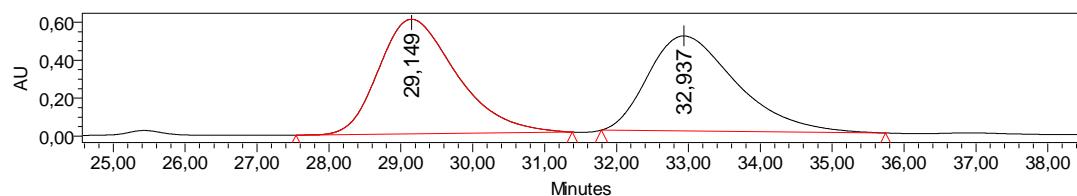


Chiralpak IC; hexano:<sup>t</sup>PrOH, 50:50; 0.5 ml/min;  $\lambda=228$  nm



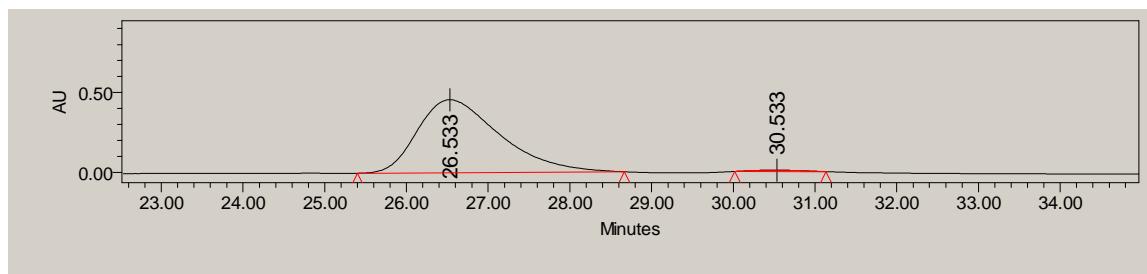
**Processed Channel Descr.: PDA 228,3 nm**

Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1 PDA 228,3 nm	29,149	45413415	51,57	604073
2 PDA 228,3 nm	32,937	42640675	48,43	500797

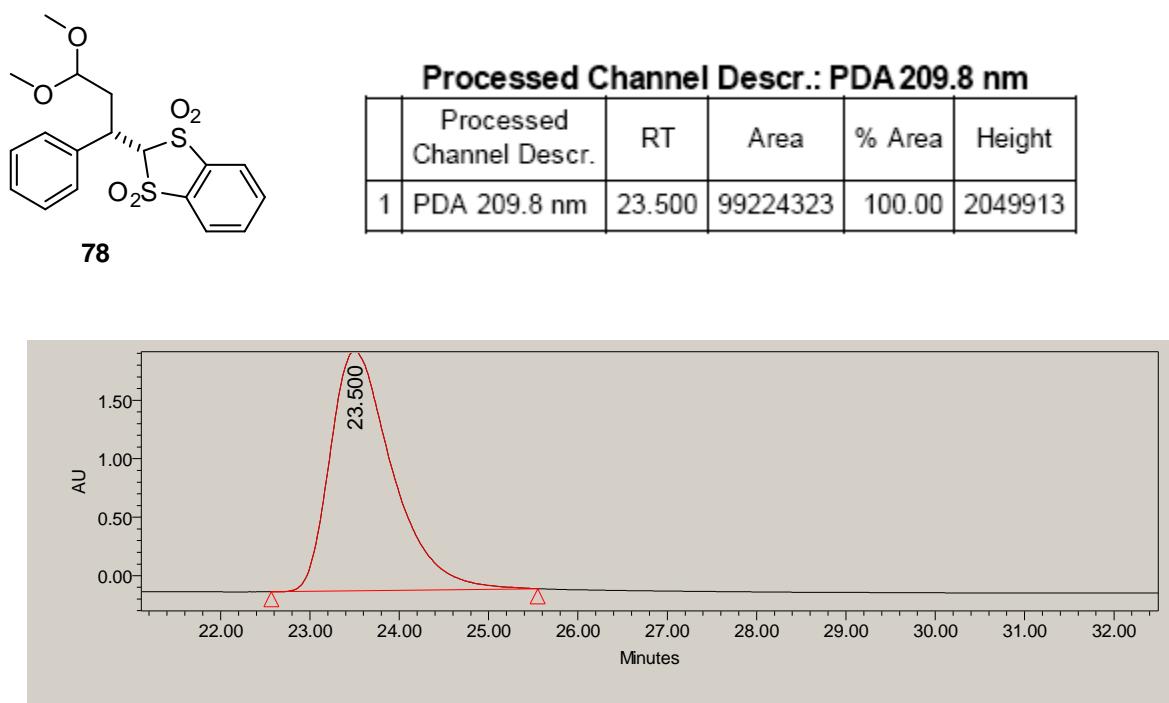
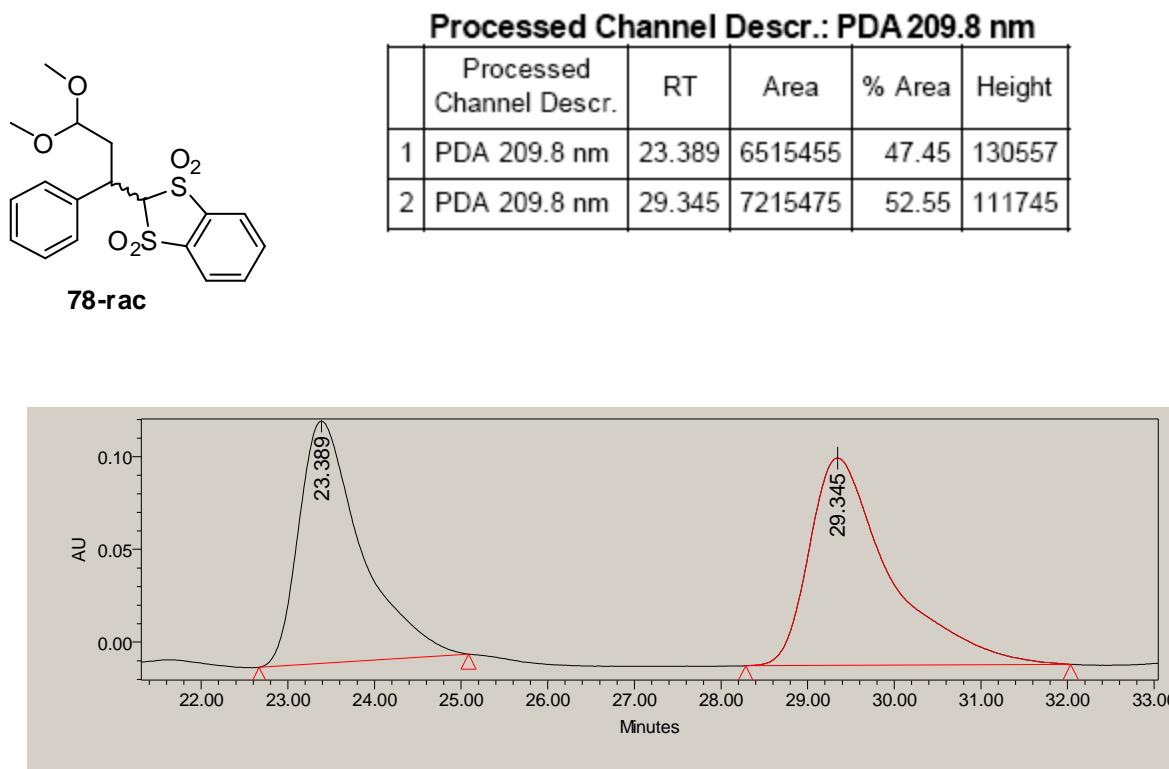


**Processed Channel Descr.: PDA 234.0 nm**

Processed Channel Descr.	RT	Area	% Area	Height
1 PDA 234.0 nm	26.533	31962778	98.96	456302
2 PDA 234.0 nm	30.533	335099	1.04	8016



Chiralpak IA; hexano:<sup>t</sup>PrOH; 50:50; 0.5 ml/min;  $\lambda$ =209 nm



### 5.5.6 Datos cristalográficos y estructurales mediante Rayos X

Tabla 1. Datos cristalográficos y estructurales refinados para el compuesto **48a**.

Identification code	<b>48a</b>	
Empirical formula	C18 H18 O4 S	
Formula weight	330.38	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2(1)	
Unit cell dimensions	$a = 7.5699(2)$ Å	$\alpha = 90^\circ$ .
	$b = 10.2466(4)$ Å	$\beta = 97.204(2)^\circ$ .
	$c = 10.1197(3)$ Å	$\gamma = 90^\circ$ .
Volume	778.75(4) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Density (Calculated)	1.409 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption Coefficient	0.226 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	348	
Crystal size	0.39 x 0.29 x 0.23 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data Collection	2.71 to 26.37°.	
Index ranges	-7≤H≤9, -12≤k≤12, -12≤l≤12	
Reflections Collected	7016	
Independent reflections	3017 [R(int) = 0.0162]	
Completeness to theta = 26.37°	99.6 %	
Absorption Correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9498 and 0.9170	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	3017 / 1 / 209	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	0.967	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0244, wR2 = 0.0627	
R indices (all data)	R1 = 0.0251, wR2 = 0.0633	
Absolute structure parameter	0.01(5)	
Largest diff. peak and hole	0.223 and -0.228 e.Å <sup>-3</sup>	

Tabla 2. Atom coordinates ( $\times 10^4$ ) and equivalent isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for CPEB125.  $U(\text{eq})$  is defined as one third of the trace of the orthogonalized  $U^{ij}$  tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
S(1)	2967(1)	6796(1)	2847(1)	17(1)
O(1)	-984(1)	7005(1)	620(1)	26(1)
O(2)	158(2)	5041(1)	860(1)	30(1)
O(3)	3614(1)	7004(1)	4228(1)	28(1)
O(4)	3098(2)	7844(1)	1918(1)	26(1)
C(1)	-84(2)	6086(2)	1343(1)	20(1)
C(2)	636(2)	6377(1)	2793(1)	15(1)
C(3)	-288(2)	7471(1)	3524(1)	14(1)
C(4)	-1898(2)	8013(2)	2609(1)	17(1)
C(5)	-1342(2)	8243(2)	1245(1)	22(1)
C(6)	-787(2)	6993(2)	4846(1)	14(1)
C(7)	-121(2)	7597(2)	6038(1)	17(1)
C(8)	-635(2)	7181(2)	7240(1)	21(1)
C(9)	-1800(2)	6146(2)	7265(1)	23(1)
C(10)	-2481(2)	5534(2)	6085(2)	20(1)
C(11)	-1970(2)	5956(2)	4886(1)	17(1)
C(12)	-2585(2)	9276(2)	3155(2)	23(1)
C(13)	4062(2)	5416(2)	2288(1)	16(1)
C(14)	4319(2)	4323(2)	3100(1)	21(1)
C(15)	5323(2)	3296(2)	2715(2)	23(1)
C(16)	6063(2)	3374(2)	1527(2)	25(1)
C(17)	5781(2)	4463(2)	717(2)	25(1)
C(18)	4776(2)	5498(2)	1090(2)	20(1)

Tabla 3. Bond lengths [ $\text{\AA}$ ] and angles [ $^\circ$ ] for CPEB125.

S(1)-O(3)	1.4379(11)	C(13)-S(1)-C(2)	107.13(7)
S(1)-O(4)	1.4383(12)	C(1)-O(1)-C(5)	119.25(11)
S(1)-C(13)	1.7680(15)	O(2)-C(1)-O(1)	120.14(13)
S(1)-C(2)	1.8106(14)	O(2)-C(1)-C(2)	120.73(14)
O(1)-C(1)	1.328(2)	O(1)-C(1)-C(2)	119.13(13)
O(1)-C(5)	1.458(2)	C(1)-C(2)-C(3)	118.02(11)
O(2)-C(1)	1.200(2)	C(1)-C(2)-s(1)	107.72(9)
C(1)-C(2)	1.5284(18)	C(3)-C(2)-s(1)	108.00(9)
C(2)-C(3)	1.5564(19)	C(6)-C(3)-C(4)	112.42(11)
C(3)-C(6)	1.5161(17)	C(6)-C(3)-C(2)	111.35(12)
C(3)-C(4)	1.5396(19)	C(4)-C(3)-C(2)	110.02(11)
C(4)-C(5)	1.5110(19)	C(5)-C(4)-C(12)	110.19(13)
C(4)-C(12)	1.525(2)	C(5)-C(4)-C(3)	108.39(12)
C(6)-C(7)	1.3919(19)	C(12)-C(4)-C(3)	111.64(12)
C(6)-C(11)	1.394(2)	O(1)-C(5)-C(4)	110.39(13)
C(7)-C(8)	1.390(2)	C(7)-C(6)-C(11)	118.55(12)
C(8)-C(9)	1.382(2)	C(7)-C(6)-C(3)	121.19(13)
C(9)-C(10)	1.389(2)	C(11)-C(6)-C(3)	120.23(12)
C(10)-C(11)	1.388(2)	C(8)-C(7)-C(6)	120.78(14)
C(13)-C(14)	1.388(2)	C(9)-C(8)-C(7)	120.00(14)
C(13)-C(18)	1.390(2)	C(8)-C(9)-C(10)	120.00(13)
C(14)-C(15)	1.382(2)	C(11)-C(10)-C(9)	119.81(15)
C(15)-C(16)	1.391(2)	C(10)-C(11)-C(6)	120.84(13)
C(16)-C(17)	1.385(3)	C(14)-C(13)-C(18)	121.63(14)
C(17)-C(18)	1.385(2)	C(14)-C(13)-S(1)	119.50(11)
		C(18)-C(13)-S(1)	118.64(12)
O(3)-S(1)-O(4)	118.85(8)	C(15)-C(14)-C(13)	119.21(14)
O(3)-S(1)-C(13)	108.25(7)	C(14)-C(15)-C(16)	119.72(15)
O(4)-S(1)-C(13)	108.33(7)	C(17)-C(16)-C(15)	120.54(15)
O(3)-S(1)-C(2)	106.03(6)	C(18)-C(17)-C(16)	120.33(15)
O(4)-S(1)-C(2)	107.70(7)	C(17)-C(18)-C(13)	118.54(15)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Tabla 4. Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for CPEB125. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2 [ H^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 H k a^{*} b^{*} U^{12} ]$

	U <sup>11</sup>	U <sup>22</sup>	U <sup>33</sup>	U <sup>23</sup>	U <sup>13</sup>	U <sup>12</sup>
S(1)	14(1)	18(1)	20(1)	-5(1)	5(1)	-1(1)
O(1)	29(1)	34(1)	14(1)	-2(1)	2(1)	6(1)
O(2)	28(1)	34(1)	29(1)	-16(1)	1(1)	5(1)
O(3)	19(1)	38(1)	27(1)	-15(1)	0(1)	3(1)
O(4)	24(1)	18(1)	40(1)	1(1)	16(1)	-2(1)
C(1)	16(1)	28(1)	18(1)	-5(1)	4(1)	-1(1)
C(2)	14(1)	16(1)	15(1)	-1(1)	4(1)	-1(1)
C(3)	15(1)	15(1)	14(1)	-1(1)	3(1)	-1(1)
C(4)	18(1)	18(1)	15(1)	2(1)	4(1)	1(1)
C(5)	25(1)	23(1)	17(1)	3(1)	3(1)	2(1)
C(6)	13(1)	14(1)	14(1)	2(1)	4(1)	4(1)
C(7)	17(1)	16(1)	18(1)	-1(1)	2(1)	1(1)
C(8)	24(1)	24(1)	15(1)	-2(1)	3(1)	6(1)
C(9)	23(1)	29(1)	18(1)	8(1)	8(1)	8(1)
C(10)	16(1)	18(1)	27(1)	7(1)	7(1)	2(1)
C(11)	16(1)	17(1)	18(1)	0(1)	2(1)	2(1)
C(12)	25(1)	21(1)	25(1)	2(1)	7(1)	5(1)
C(13)	12(1)	18(1)	19(1)	-5(1)	3(1)	0(1)
C(14)	19(1)	24(1)	19(1)	1(1)	4(1)	-3(1)
C(15)	21(1)	17(1)	30(1)	1(1)	-3(1)	-2(1)
C(16)	19(1)	22(1)	32(1)	-11(1)	0(1)	2(1)
C(17)	20(1)	33(1)	22(1)	-8(1)	7(1)	-1(1)
C(18)	20(1)	24(1)	18(1)	0(1)	4(1)	-1(1)

Tabla 5. Hydrogen coordinates ( $\times 10^4$ ) and isotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for CPEB125.

	x	y	z	U(eq)
H(2a)	565	5568	3300	18
H(3b)	570	8184	3711	17
H(4b)	-2855	7362	2533	20
H(5a)	-2280	8703	692	26
H(5b)	-280	8782	1326	26
H(7a)	677	8286	6029	20
H(8a)	-194	7600	8028	25
H(9a)	-2128	5859	8071	27
H(10a)	-3276	4844	6099	24
H(11a)	-2424	5540	4099	20
H(12a)	-3594	9582	2566	35
H(12b)	-1662	9924	3220	35
H(12C)	-2933	9119	4021	35
H(14a)	3821	4282	3894	25
H(15a)	5502	2557	3247	28
H(16a)	6754	2689	1275	30
H(17a)	6269	4500	-81	29
H(18a)	4583	6232	551	25

Table 7. Torsion angles [°] for CPEB125.

C(5)-O(1)-C(1)-O(2)	176.87(14)	C(3)-C(6)-C(11)-C(10)	-178.03(13)
C(5)-O(1)-C(1)-C(2)	-3.1(2)	O(3)-S(1)-C(13)-C(14)	41.80(14)
O(2)-C(1)-C(2)-C(3)	-156.57(14)	O(4)-S(1)-C(13)-C(14)	171.92(11)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	23.45(19)	C(2)-S(1)-C(13)-C(14)	-72.15(13)
O(2)-C(1)-C(2)-s(1)	80.92(16)	O(3)-S(1)-C(13)-C(18)	-132.81(12)
O(1)-C(1)-C(2)-s(1)	-99.06(13)	O(4)-S(1)-C(13)-C(18)	-2.68(14)
O(3)-S(1)-C(2)-C(1)	-177.40(11)	C(2)-S(1)-C(13)-C(18)	113.25(12)
O(4)-S(1)-C(2)-C(1)	54.39(12)	C(18)-C(13)-C(14)-C(15)	0.6(2)
C(13)-S(1)-C(2)-C(1)	-61.96(12)	S(1)-C(13)-C(14)-C(15)	-173.85(11)
O(3)-S(1)-C(2)-C(3)	54.11(11)	C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	0.2(2)
O(4)-S(1)-C(2)-C(3)	-74.10(10)	C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	-1.0(2)
C(13)-S(1)-C(2)-C(3)	169.55(9)	C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	0.9(2)
C(1)-C(2)-C(3)-C(6)	128.72(13)	C(16)-C(17)-C(18)-C(13)	-0.1(2)
S(1)-C(2)-C(3)-C(6)	-108.91(11)	C(14)-C(13)-C(18)-C(17)	-0.7(2)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	3.38(17)	S(1)-C(13)-C(18)-C(17)	173.80(11)
S(1)-C(2)-C(3)-C(4)	125.75(10)		
C(6)-C(3)-C(4)-C(5)	-170.35(13)		
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-45.63(16)		
C(6)-C(3)-C(4)-C(12)	68.10(16)		
C(2)-C(3)-C(4)-C(12)	-167.18(12)		
C(1)-O(1)-C(5)-C(4)	-42.60(18)		
C(12)-C(4)-C(5)-O(1)	-169.95(12)		
C(3)-C(4)-C(5)-O(1)	67.61(15)		
C(4)-C(3)-C(6)-C(7)	-115.21(15)		
C(2)-C(3)-C(6)-C(7)	120.80(14)		
C(4)-C(3)-C(6)-C(11)	62.98(17)		
C(2)-C(3)-C(6)-C(11)	-61.01(16)		
C(11)-C(6)-C(7)-C(8)	-0.5(2)		
C(3)-C(6)-C(7)-C(8)	177.73(14)		
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	0.9(2)		
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-1.1(2)		
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	0.8(2)		
C(9)-C(10)-C(11)-C(6)	-0.4(2)		
C(7)-C(6)-C(11)-C(10)	0.2(2)		

---

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

