

Departamento de Química Orgánica

Nuevas aplicaciones de la reacción aza-Michael intramolecular asimétrica

Memoria presentada por
Marta Guerola Sabater

Para obtener la titulación de Doctor en Química

Trabajo dirigido por Carlos del Pozo Losada y María Sánchez Roselló

Burjassot, 31 de Octubre 2018.

Prof. Carlos del Pozo Losada, Catedrático de Química Orgánica del
Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia

Dr. María Sánchez Roselló, Profesor Ayudante Doctor de Química Orgánica
del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “**Nuevas aplicaciones de la reacción aza-Michael intramolecular asimétrica**” ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento Química Orgánica de la Universidad de Valencia, por la licenciada en Química **Dña. Marta Guerola Sabater** y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Valencia, 28 de Septiembre 2018

Fdo. Carlos del Pozo Losada

Fdo. María Sánchez Roselló

Fdo. Marta Guerola Sabater

Abstract

The aza-Michael reaction is considered one of the more appealing methodologies for the creation of β -amino carbonyl derivatives. Thus, the conjugated addition of a nucleophilic nitrogen source to an α,β -unsaturated system is a very efficient way for the generation of C-N bonds. This reaction has acquired a special relevance in its intramolecular version as it conducts to the formation of nitrogen heterocycles in a very straightforward manner. Furthermore, when the activated olefin contains prochiral centers, there are generated one or more stereogenic centers through the addition process. Thus, the asymmetric version of this transformation would allow the preparation of stereoselective functionalized nitrogen-containing heterocycles. Our research group have been involved in the development of new variants of the intramolecular asymmetric aza-Michael reaction for the last ten years.

The present PhD Thesis is focused in the search of new synthetic applications that take advantage of an asymmetric intramolecular aza-Michael reaction. Initially, this methodology was employed for the synthesis of cyclic β^3 -amino acid derivatives. Thus, taking advantage of the ability of 2-p-tolylbenzyl carbanions to behave as a source of chiral benzylic nucleophiles, its reaction with fluorinated imines took places with high level of stereocontrol. Subsequent cross metathesis generated the aza-Michael precursors that underwent cyclization in a diastereodivergent manner just by using basic or acidic conditions.

The next step of our study was the use of an organocatalytic enantioselective intramolecular aza-Michael reaction for the first time in a desymmetrization process employing substrates different than cyclohexadienones. By using 9-amino-9-deoxy-epi-hydroquinine as the catalyst and trifluoroacetic acid as a co-catalyst, a series of enantiomerically enriched 2,5- and 2,6-disubstituted piperidines have been obtained in good yields and with moderate diastereoselectivity. Depending on the catalyst/co-catalyst loading ratio, either the major or the minor diastereoisomer of the final piperidine products was achieved with high levels of enantioselectivity. Finally, some mechanistic insights have been considered by means of theoretical calculations which were in agreement with the experimental results obtained in the desymmetrization reaction.

Finally, the dual role of chiral sulfinyl amines both as nucleophilic nitrogen sources and as chiral inducers, was employed in a desymmetrization process involving an intramolecular aza-Michael reaction. The resulting product was employed as an advanced intermediate in the total synthesis of the natural product hippodamine and epihippodamine taking advantage of the special symmetry of these molecules. In addition, this is the first asymmetric total synthesis of epi-hippodamine.

Resumen

La reacción aza-Michael está considerada como una de las metodologías más atractivas para la preparación de derivados β -amino carbonílicos. Así, la adición conjugada de una fuente de nitrógeno nucleófila a un sistema α,β -insaturado es un camino eficiente para generar enlaces C-N. Esta reacción adquiere una especial relevancia en su versión intramolecular, ya que conduce a la formación de heterociclos nitrogenados de manera directa. Además, cuando la olefina activada contiene centros proquirales, se generan uno o varios estereocentros en el proceso. Por tanto, la versión asimétrica de esta transformación nos conducirá a la síntesis de heterociclos nitrogenados funcionalizados de forma estereoselectiva. Nuestro grupo de investigación ha estado involucrado en el desarrollo de nuevas variantes de la reacción aza-Michael intramolecular asimétrica en los últimos diez años.

La Tesis Doctoral aquí presentada se centra en la búsqueda de nuevas aplicaciones sintéticas que utilicen una reacción aza-Michael intramolecular asimétrica. Inicialmente, esta metodología fue aplicada a las síntesis de β^3 -amino ácidos cíclicos fluorados. Así, basándose en la capacidad de los carbaniones derivados de 2-p-tolilbencilo como fuentes de nucleófilos bencílicos quirales, su reacción con iminas fluoradas tuvo lugar con un algo grado de estereocontrol. Una posterior metátesis cruzada dio lugar a los precursores de la reacción aza-Michael, que experimentaron ciclación de manera estereodivergente simplemente mediante el uso de condiciones básicas o ácidas de reacción.

El siguiente paso de nuestro estudio fue el uso por primera vez de una reacción aza-Michael intramolecular organocatalítica enantioselectiva en un proceso de desimetrización con sustratos distintos de ciclohexadienonas. Mediante el uso de 9-amino-9-deoxi-epi-hidroquinina como catalizador y ácido trifluoroacético acid como cocatalizador, se obtuvo una nueva familia de piperidinas 2,5- y -2,6-disustituidas enantiomericamente enriquecidas con buenos rendimientos y diastereoselectividades moderadas. Dependiendo de la relación de catalizador/cocatalizador, se pudieron obtener ambos diastereoisómeros con buena enantioselectividad. Además, se llevaron a cabo cálculos teóricos que arrojaron un poco de luz sobre el mecanismo del proceso, y que permitían explicar los resultados obtenidos en el proceso de desimetrización.

Finalmente, la capacidad de las sulfinil aminas de actuar como fuentes de nitrógeno nucleófilas y como inductores quirales fue empleada en un proceso de desimetrización que conlleva una reacción aza-Michael intramolecular. El producto resultante fue empleado como un intermedio avanzado en la síntesis total del producto natural hipodamina y su epímero epi-hipodamina. La especial simetría de estas moléculas jugó un papel crucial en el proceso. Además, esta es la primera síntesis total de epi-hipodamina descrita en la bibliografía.

Índice

0. Introducción General y Objetivos	1
0.1. Síntesis Asimétrica	3
0.1.1. Empleo de sulfóxidos como auxiliares quirales	8
0.1.2. Organocatálisis asimétrica	12
0.2. Compuestos nitrogenados. Reacción aza-Michael	18
0.2.1. Reacción AMI con auxiliares quirales	21
0.2.2. Reacción AMI con fuentes de nitrógeno quirales	22
0.2.3. Empleo de ligandos quirales en la reacción AMI	23
0.2.4. Empleo de catálisis asimétrica en la reacción AMI	24
0.3. La reacción de metátesis cruzada (CM) de olefinas	26
0.4. Objetivos Generales	30
1. Capítulo 1: Síntesis diastereodivergente de derivados cíclicos fluorados de β^3-aminoácidos.	33
1.1. Introducción	35
1.2. Objetivos	42
1.3. Antecedentes bibliográficos	43
1.3.1. Síntesis asimétrica de β -amino ácidos fluorados	43
A. β -Amino ácidos fluorados acíclicos	43
B. β -Amino ácidos fluorados cíclicos	52
1.3.2. Sulfóxidos derivados de carbaniones bencílicos	60
1.4. Resultados y discusión	63
1.4.1. Síntesis de los sustratos de partida. Sulfóxido quiral 2 e iminas fluoradas 3	64
1.4.2. Via A: metátesis cruzada seguida de adición nucleofílica	66
1.4.3. Via B. Adición nucleofílica seguida de metátesis cruzada	67
1.4.4. Ciclación de los compuestos 6 mediante la reacción aza-Michael intramolecular	71
1.4.5. Eliminación del auxiliar quiral y asignación de la Estereoquímica	75

1.5. Parte Experimental	78
-------------------------	----

Capítulo 2: Síntesis de piperidinas sustituidas mediante desimetrización enantioselectiva utilizando la reacción aza-Michael intramolecular.	117
2.1. Introducción	119
2.1.1. Aminocatálisis asimétrica	119
2.2. Objetivos	127
2.3. Antecedentes bibliográficos	128
2.3.1. La reacción aza-Michael asimétrica organocatalítica	128
2.3.2. Desimetrización asimétrica organocatalítica mediante reacciones (hetero)Michael	142
2.4. Resultados y discusión	150
2.4.1. Preparación de los sustratos de partida	151
2.4.2. Reacción de metátesis cruzada	153
2.4.3. Estudio de la desimetrización asimétrica organocatalítica mediante reacción aza-Michael intramolecular	154
2.4.4. Estudio teórico de la reacción de desimetrización vía aza-Michael intramolecular	165
2.5. Parte experimental	171

Capítulo 3: Síntesis total de hipodamina y epi-hipodamina mediante la reacción aza-Michael intramolecular asimétrica	209
3.1. Introducción	211
3.2. Objetivos	213
3.3. Antecedentes bibliográficos	215
3.3.1. Síntesis racémica de hipodamina y epi-hipodamina	215
3.3.2. Síntesis asimétricas de hipodamina y epi-hipodamina	218
3.3.3. N-Sulfinilaminas como fuentes de nitrógeno nucleófilo	221
3.4. Resultados y discusión	227
3.4.1. Síntesis de las N-sulfinilaminas simétricas 28	228
3.4.2. Desimetrización asimétrica de los sustratos 28 mediante la reacción AMI	229
3.4.3. Eliminación del auxiliar quiral y segunda reacción AMI	232

3. 44. Finalización de la síntesis de hipodamina y epi-hipodamina	234
3.5. Parte experimental	236
Conclusiones	255

Introducción General y Objetivos

0.1. SÍNTESIS ASIMÉTRICA

La **quiralidad** es una propiedad química que juega un papel fundamental en la vida.¹ Tanto es así que un alto porcentaje de los compuestos que encontramos en la naturaleza son ópticamente activos, ya que las enzimas de los organismos vivos son quirales y, por tanto, tienden a producir un único enantiómero. Así, por ejemplo, las proteínas de todos los organismos vivos están constituidas exclusivamente por la forma L de sus aminoácidos, mientras que los hidratos de carbono están formados por unidades de azúcares exclusivamente de la forma enantiomérica D.

Además, los sistemas biológicos son capaces de reconocer a una pareja de enantiómeros como sustancias diferentes, desencadenando diferentes respuestas biológicas. Esto se refleja en la actividad que presentan dos enantiómeros cuando se encuentran en el entorno quiral del cuerpo humano.² En algunos casos, simplemente las propiedades organolépticas de dos enantiómeros son diferentes o, incluso, opuestas. Por ejemplo, el aminoácido L-asparagina no tiene sabor, mientras que su enantiómero D es dulce; o el (*S*)-(-)-*limoneno*, que huele a pino, mientras que el enantiómero (*R*) tiene olor anaranjado. Pero, lo que es más importante, en muchos casos, uno de los enantiómeros de un compuesto determinado es farmacológicamente activo y el otro inactivo o tóxico.³ Un ejemplo dramático relacionado con este comportamiento diferente de los enantiómeros lo encontramos en el caso de la *talidomida* (Figura 0.1), fármaco que fue comercializado en su forma racémica entre los años 1958 y 1963 como sedante y calmante de náuseas en mujeres embarazadas, comprobándose más tarde que el enantiómero levógiro (*S*) era teratógeno, causando deformaciones fetales importantes.⁴ Otros ejemplos de fármacos cuya actividad biológica está condicionada por su estereoquímica se recogen en la Figura 0.1. Así, el *dextrometorfano* es un antitusígeno, mientras que el enantiómero levógiro

¹ Cintas, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4016.

² Simonyi, M. *Med. Res. Rev.* **1984**, *4*, 359.

³ Al estereoisómero biológicamente más activo de un fármaco se le denomina *eutómero*, mientras que el de menor actividad es el *distómero* y, la relación entre sus actividades, es la *razón o relación eudísmica*. Cuando el distómero es responsable de los efectos secundarios no deseados o de la toxicidad o bien no tiene ningún efecto se le denomina *isómero lastre*.

⁴ Eriksson, T.; Björkman, S.; Roth, B.; Fyge, Å.; Höglund, P. *Chirality* **1995**, *7*, 44.

(levometorfano) es un potente narcótico, aproximadamente cinco veces más fuerte que la morfina. La (-)-pilocarpina es un anestésico local pero la (+)-pilocarpina se metaboliza, entre otros compuestos, a *o*-toluidina, que induce metahemoglobinemia.

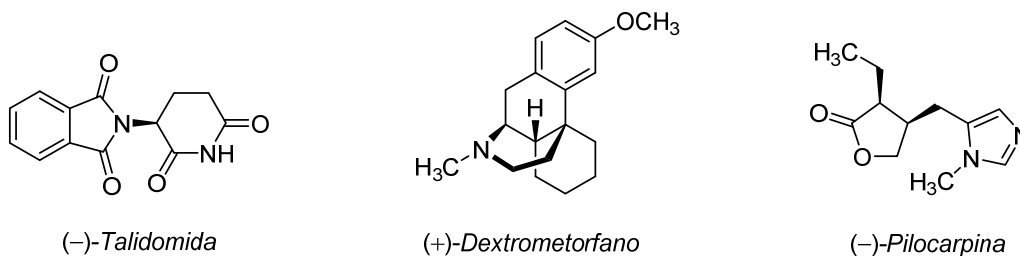


Figura 0.1

El caso particular de la *talidomida*, entre otros ejemplos, fue el desencadenante para que la agencia estadounidense responsable de la regulación de medicamentos, FDA (*Food and Drug Administration*), dictaminara en 1992 una nueva normativa para la comercialización de fármacos, en la que se indicaba la necesidad de evaluar las propiedades y la actividad biológica de los dos enantiómeros por separado para cada nuevo fármaco quiral.⁵ Hasta ese momento, menos de un 5% de los fármacos sintéticos existentes eran quirales y era habitual su comercialización en forma racémica. Sin embargo, en la actualidad los fármacos quirales representan más de la mitad de los aprobados cada año en todo el mundo y la mayoría de ellos son enantiómeros puros.⁶ Como consecuencia, la industria farmacéutica (y otros sectores de la industria química, en general) se ha visto forzada a la búsqueda de **métodos sintéticos eficaces para la obtención de productos enantioméricamente puros**.⁷ Dichos métodos se pueden clasificar en tres grandes categorías: (1) resolución de racematos, (2) empleo de fuentes quirales (“*chiral pool*”) y (3) síntesis asimétrica (Esquema 0.1).⁸

(1) La **resolución de mezclas racémicas** consiste en la reacción de la mezcla racémica con un agente de resolución quiral para dar dos diastereoisómeros que

⁵ (a) *Chirality* **1992**, *4*, 338. (b) Tomaszewski, J.; Rumore, M. M. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **1994**, *20*, 119. (c) De Camp, W. H. *Chirality* **1989**, *1*, 2.

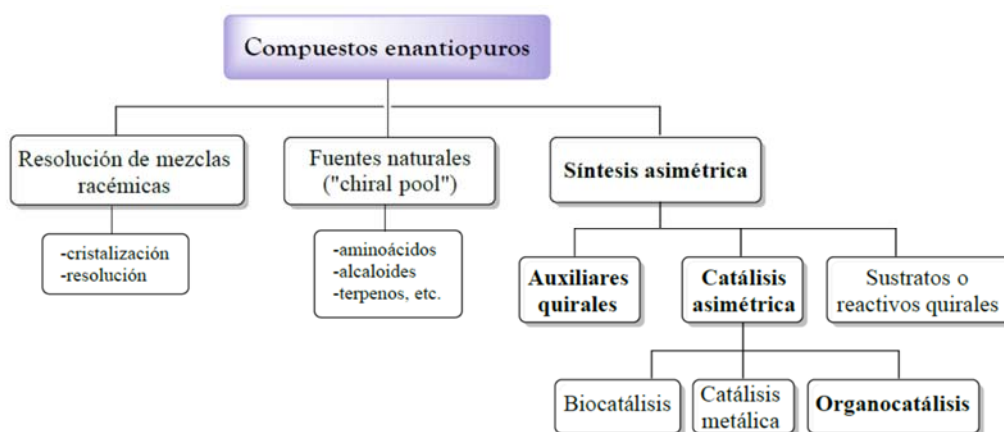
⁶ Agranat, I.; Caner, H.; Caldwell, J. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2000**, *1*, 753.

⁷ (a) Bartók, M. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1663. (b) Hawkins, J. M.; Watson, T. J. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3224. (c) Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. J. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2734. (d) Caner, H.; Groner, E.; Levy, L.; Agranat, I. *Drug Discovery Today* **2004**, *9*, 105.

⁸ Beck, G. *Synlett* **2002**, *6*, 637.

se pueden separar utilizando métodos clásicos, como cristalización y cromatografía, o más modernos como la resolución cinética y la resolución cromatográfica con fases estacionarias quirales. Una vez realizada la separación, el agente de resolución se elimina para obtener uno de los enantiómeros del producto deseado. Se trata de la técnica más empleada a nivel industrial, si bien presenta el inconveniente de que solo permite obtener un 50 % de rendimiento.

(2) Otra estrategia consiste en partir de compuestos ópticamente activos procedentes de **fuentes naturales** (aminoácidos, alcaloides, hidroxiácidos...), lo que se denomina "**chiral pool**". Dichos compuestos poseen la configuración deseada, que se debe mantener durante la ruta sintética a la que se vayan a someter. Sin embargo, no siempre se encuentran compuestos con la configuración requerida o, en ocasiones, no resulta rentable utilizarlos.



Esquema 0.1

(3) La tercera estrategia para obtener compuestos enantioméricamente puros es la **síntesis asimétrica**, que consiste en la utilización de uno o varios agentes quirales (reactivos, catalizadores, disolventes, etc) con el fin de convertir un compuesto proquiral en otro quiral, de forma que los posibles estereoisómeros se obtengan en cantidades desiguales. En función de cómo se produce la transferencia de la información quiral se pueden distinguir varios métodos:

a) Métodos controlados por el **sustrato** o de primera generación, donde el propio sustrato que va a ser transformado posee una agrupación quiral que induce la transformación estereoselectiva.

b) Métodos controlados por un **auxiliar quiral** o de segunda generación. Se

basan en la introducción temporal de un fragmento quiral en un sustrato aquiral, de manera que que dos caras enantiotópicas de una molécula pasan a ser diastereotópicas y, una vez realizada la transformación deseada, el auxiliar quiral se puede eliminar.

c) Métodos controlados por un **reactivo quiral** o de tercera generación, en los que dicho reactivo produce la inducción asimétrica del proceso.

d) Métodos controlados por un **catalizador quiral** o de cuarta generación, en los cuales la influencia quiral en el curso de la reacción se debe a un catalizador que permite la obtención de productos enantioméricamente puros, o enriquecidos, a partir de sustratos y reactivos aquirales. Así pues, la denominada **catálisis asimétrica o enantioselectiva** implica una multiplicación de la quiralidad, ya que a partir de una cantidad subestequiométrica de catalizador quiral se pueden obtener cantidades mayores del producto deseado enantioméricamente puro. Aunque esta estrategia se empezó a desarrollar en la década de los 70, fue Pasteur quien, en 1858, realizó la primera reacción de catálisis asimétrica utilizando catalizadores enzimáticos,⁹ al observar que el organismo *Penicillium glauca* destruía el D-tartrato de sodio y amonio más rápidamente que la mezcla racémica.

Dependiendo de la naturaleza del catalizador, podemos distinguir tres grandes áreas dentro de la catálisis asimétrica.

- La **biocatálisis o catálisis enzimática** consiste en el empleo de enzimas (proteínas responsables de la regulación de las transformaciones químicas a nivel celular) para llevar a cabo transformaciones enantioselectivas.¹⁰ A pesar de ser catalizadores altamente eficientes y quimioselectivos, a su vez esta especificidad puede suponer una limitación en términos de generalidad y versatilidad sintética.
- La **catálisis metálica** emplea como catalizadores complejos formados por centros metálicos y moléculas orgánicas quirales como ligandos.¹¹ La diferente

⁹ Pasteur, L. *Compt. Rend. Acad. Sci.* **1858**, 46, 15.

¹⁰ Libros y revisiones generales sobre catálisis enzimática: (a) Kielbasinski, P.; Ostaszewski, R.; Szymanski, W. *Enzymatic catalysis today and tomorrow*, Wiley-Blackwell: **2010**, 95. (b) Zagrebely, N. *Russ. Chem. Rev.* **2005**, 74, 285. (c) Junhua, T.; Zhao, L.; Ran, N. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, 11, 259.

¹¹ Libros y revisiones generales sobre catálisis organometálica: (a) Ma, J-A.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4566. (b) Beller, M.; Bolm, C. *Transition Metals for Organic Synthesis*, 2nd ed.,

reactividad química de las especies organometálicas, junto con la amplia variedad estructural de los ligandos, permiten optimizar la velocidad y selectividad de las reacciones, por lo que esta estrategia se utiliza mucho a nivel industrial.¹² Desde que Noyori descubriera la primera reacción catalítica y enantioselectiva con metales en el año 1966,¹³ la catálisis metálica ha experimentado un auge espectacular. Su importancia fue reconocida en 2001 al otorgar el Premio Nobel de Química a William S. Knowles y Ryoji Noyori, por sus trabajos en reacciones de hidrogenación catalítica asimétrica, y a K. Barry Sharpless por su trabajo en reacciones de oxidación asimétrica con catalizadores organometálicos.¹⁴ El inconveniente de esta metodología sería el hecho de que muchos metales de transición son tóxicos y necesitan condiciones de reacción inertes, lo que dificulta su manipulación.

- Por último, en las últimas dos décadas ha emergido con fuerza un tercer pilar independiente dentro de la catálisis asimétrica, que se ha convertido en una de las áreas de investigación más atractivas en Química Orgánica: la denominada **organocatálisis**, basada en el empleo de pequeñas moléculas orgánicas quirales capaces de promover con eficacia diversos tipos de transformaciones enantioselectivas.¹⁵

Para finalizar este apartado, destacaremos la **desimetrización asimétrica** de sustratos proquirales o formas meso como uno de los métodos más adecuados para la síntesis enantioselectiva de moléculas quirales, por formar parte de la presente memoria.^{16,17} En esta aproximación, la diferenciación de dos grupos

Wiley-VCH: Weinheim, 2004. (c) Volumen especial "Catalytic Asymmetric Synthesis". *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 323. (d) Noyori, R. en *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, **1994**.

¹² Blazer, H. U.; Schmidt, E. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, **2004**, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania).

¹³ Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5239.

¹⁴ (a) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998. (b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008. (c) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.

¹⁵ Revisiones recientes sobre organocatálisis asimétrica: (a) Govender, T.; Arvidsson, P. I.; Maguire, G. E. M.; Kruger, H. G.; Naicker, T. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9375. (b) Scheffler, U.; Mahrwald, R. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14346. (c) Alemán, J.; Cabrera, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774. (d) Giacalone, F.; Gruttadauria, M.; Agrigento, P.; Noto, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406. (e) Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4703. (f) Jacobsen, E. N.; MacMillan, D. W. C. *Proceed. Nat. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 20618 (volumen especial). (g) Bertelsen, S.; Jorgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178. (h) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638. (i) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304.

¹⁶ La desimetrización asimétrica de compuestos proquirales ha sido empleada en los capítulos 2 y 3 de la presente Tesis Doctoral.

enantiotópicos conduce a la ruptura de la simetría molecular dando lugar a compuestos quirales, con generación simultánea de dos o más estereocentros, a partir de sustratos aquirales. Tradicionalmente, casi todos estos procesos estaban mediados por enzimas;¹⁸ sin embargo, el empleo de complejos metálicos con ligandos quirales ha experimentado también un gran auge en procesos de desimetrización.¹⁹ En cuanto a la organocatálisis asimétrica, la aplicación de esta metodología a la desimetrización de sustratos proquirales ha sido mucho más tardía y sólo recientemente se han descrito reacciones sobre anhídridos,²⁰ dioles,²¹ aziridinas,²² epóxidos,²² alquenos, cetonas α,β -insaturadas²³ y otros compuestos simétricos.²⁴

0.1.1. Empleo de sulfóxidos como auxiliares quirales

Las metodologías de síntesis asimétrica basadas en el uso de un auxiliar quiral consisten en la incorporación temporal de un fragmento quiral en un sustrato aquiral, permitiendo así controlar la estereoselectividad de las reacciones realizadas sobre dicho sustrato. Una vez ejercida esta inducción asimétrica en la formación de nuevos centros estereogénicos, se elimina el auxiliar quiral del producto de la reacción. Generalmente, se dispone de ambas formas enantioméricas de los auxiliares empleados, lo que permite la obtención mayoritaria de uno u otro diastereoisómero del producto deseado.

En comparación con la catálisis asimétrica, esta metodología presenta dos desventajas que se ponen de manifiesto al diseñar su aplicación industrial: (1) la necesidad de emplear cantidades estequiométricas del auxiliar quiral, y (2) el

¹⁷ Willis, M. C.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1999**, 1765.

¹⁸ (a) Palomo, J. M.; Cabrera, Z. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 791. (b) García-Urdiales, E.; Alfonso, I.; Gotor, V. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 313. (c) Pesti, A.; DiCosimo, R. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2003**, *6*, 884.

¹⁹ (a) Cook, J. M.; Rovis, T. *Synthesis* **2009**, 335. (b) Johnson, J. B.; Rovis, T. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 327. (c) Seebach, D.; Jaeschke, G.; Wang, Y. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2395.

²⁰ (a) Rodríguez-Docampo, Z.; Connon, S. J. *Chem. Cat. Chem.* **2012**, *4*, 151. (b) Díaz de Villegas, M. D.; Gálvez, J. A.; Etayo, P.; Badorrey, R.; López-Ram-de-Víu, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5564.

²¹ Díaz de Villegas, M. D.; Gálvez, J. A.; Badorrey, R.; López-Ram-de-Víu, M. P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13920.

²² Wang, P. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *6*, 1677.

²³ (a) Williamson, A. E.; Gaunt, M. J. *Asymmetric Synthesis II: More Methods and Applications*; Christmann, M.; Bräse, S., Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2012; Chapter 48, pp. 383-390. (b) Dalpozzo, R.; Bartoli, G.; Bencivenni, G. *Symmetry* **2011**, *3*, 84.

²⁴ Quintavalla, A.; Cerisoli, L.; Montroni, E. *Curr. Organocat.* **2014**, *1*, 107.

requerimiento de alargar la ruta sintética en dos pasos adicionales (unión al sustrato de partida y eliminación del auxiliar quiral). No obstante, también presenta ciertas ventajas como la gran variedad estructural de auxiliares disponibles, lo que permite diseñar con más facilidad la transformación asimétrica sobre el sustrato deseado. Otra ventaja es que suele ser posible acceder a los enantiómeros puros, ya que en caso de que la estereoselectividad de la transformación asimétrica no sea completa, el uso del auxiliar quiral conduce a mezclas de diastereoisómeros los cuales pueden obtenerse como diastereoisómeros puros mediante métodos de separación convencionales.

Entre los numerosos auxiliares quirales empleados en síntesis asimétrica, los **sulfóxidos** poseen una relevancia especial en cuanto a eficiencia y versatilidad, por haber conducido a excelentes resultados en la preparación de moléculas ópticamente activas de estructura muy diversa.²⁵ Dichos compuestos quirales de azufre son capaces de controlar eficientemente la estereoselectividad de un gran número de reacciones de formación de enlaces C-C y C-X (heteroátomo), con la ventaja de que pueden ser posteriormente eliminados bajo condiciones suaves. Fundamentalmente, tres son los factores en que se basa el éxito y la eficacia del grupo sulfinilo como controlador quiral:

- (1) Su elevada estabilidad configuracional.
- (2) Su eficiencia en el transporte de la información quiral, gracias a la distinta naturaleza estérica y electrónica de los sustituyentes unidos al átomo de azufre (el oxígeno, el par de electrones solitario y los dos grupos alquilo o arilo). Estas diferencias suelen provocar fuertes restricciones conformacionales en torno a los enlaces C-S, lo que se traduce en una notable diferenciación estérica y/o electrónica de centros proquirales presentes en las cadenas carbonadas, constituyendo la base de la estereoselectividad de los procesos que involucran el empleo de sulfóxidos.
- (3) Su fácil introducción y eliminación, así como la accesibilidad a sus dos formas enantioméricas.

²⁵ (a) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5559. (b) Fernández, I.; Khiar, N. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3652.

Los sulfóxidos quirales más empleados son aquellos que poseen un grupo *p*-tolilo (sulfóxidos de Davis) o un grupo *terc*-butilo (sulfóxidos de Ellman) (Figura 0.2). Ambos han sido utilizados en la presente Tesis Doctoral.

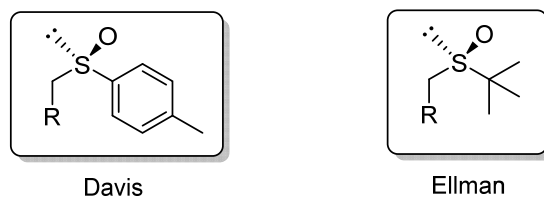


Figura 0.2

Por otra parte, las aminas quirales están presentes en proteínas y en numerosos productos naturales, además de prevalecer en la gran mayoría de candidatos farmacológicos, por lo que se ha dedicado un gran esfuerzo a la síntesis asimétrica de dichos compuestos.²⁶ Uno de los métodos más versátiles para la síntesis asimétrica de aminas es la adición de nucleófilos a iminas.²⁷ En este tipo de reacción, las propiedades estéricas y electrónicas del sustituyente en el átomo de nitrógeno juegan un papel crítico en relación con la estabilidad y reactividad de dichas iminas frente a la adición nucleofílica. En este sentido, la moderada reactividad y estereoselectividad generalmente observada cuando se utilizan *N*-alquil o aril iminas ha podido verse incrementada gracias al uso de *N*-sulfiniliminas enantioméricamente puras, desarrolladas por varios grupos de investigación, entre los que destacan los de Davis (*p*-toluensulfiniminas)²⁸ y Ellman (*terc*-butilsulfiniminas).²⁹

Así pues, las *N*-sulfiniliminas son unos excelentes electrófilos imínicos. Se trata de compuestos estables que se pueden aislar y almacenar durante largos periodos de tiempo. Además, el grupo electrón-atractor sulfinilo activa el enlace C=N para la adición nucleofílica, lo que permite llevar a cabo las reacciones a bajas temperaturas, transcurriendo éstas con elevada conversión y

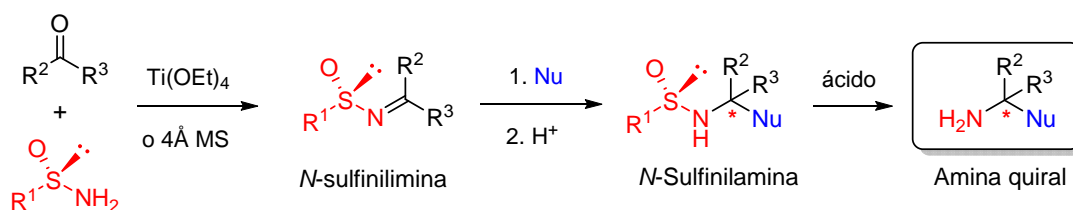
²⁶ Nugent, T. C. *Chiral Amine Synthesis: Methods, Developments and Applications* **2010**, 494 (Wiley).

²⁷ (a) Ding, H.; Friestad, G. K. *Synthesis* **2005**, *17*, 2815. (b) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069. (c) Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1895.

²⁸ (a) Davis, F. A.; Friedman, A. J.; Kluger, E. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5000. (b) Davis, F. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8993. (c) Zhou, P.; Chen, B.-C.; Davis, F. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8003.

²⁹ (a) Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913. (b) Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *64*, 1278. (c) Xu, H.-C.; Chowdhury, S.; Ellman, J. A. *Nature Protocols* **2013**, *8*, 2271. (d) Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600.

diastereoselectividad. En los productos de adición (*N*-sulfinilaminas), el grupo sulfinilo actúa como grupo protector atenuando la nucleofilia de la amina protegida, de forma que la epimerización del nuevo estereocentro formado queda inhibida. Por último, dicho grupo protector se puede eliminar fácilmente, dando lugar a aminas quirales con elevada pureza óptica, en general (Esquema 0.2).



Esquema 0.2

El método más ampliamente utilizado para la síntesis asimétrica de sulfinilimas implica la condensación entre un aldehído o una cetona con una sulfonamida primaria enantiopura, generalmente la *p*-tolilsulfonamida ($\text{R}^1 = p\text{-tolilo}$) y la *tert*-butilsulfonamida ($\text{R}^1 = t\text{-Bu}$) (Esquema 0.2), comercialmente disponibles en sus dos formas enantioméricas.

Una gran variedad de nucleófilos (de oxígeno, nitrógeno, azufre, carbono, y fósforo) han sido utilizados en reacciones de adición a *N*-sulfinilimas quirales. En este sentido, son de gran relevancia las adiciones 1,2 de reactivos organometálicos que, en general, tienen lugar con elevados rendimientos y diastereoselectividades. Uno de los trabajos pioneros fue llevado a cabo por Ellman, quien publicó la síntesis asimétrica de aminas α -sustituidas mediante la adición de reactivos de Grignard a *tert*-butilsulfinil aldiminas.³⁰ También se han descrito reacciones de adición diastereoselectiva de cianuros a sulfinilimas quirales, lo que constituye una importante metodología para la síntesis de α -aminoácidos.³¹ Por otra parte, la adición de enolatos de metales a sulfinilimas quirales permitió obtener β -aminoésteres y derivados con elevados rendimientos y diastereoselectividades.³² Por último, destacaremos el empleo de carbaniones bencílicos, sustituidos en *orto* con un grupo *p*-toluensulfinilo, como nucleófilos en reacciones de adición a *p*-

³⁰ Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913.

³¹ Davis, F. A.; Zhang, H.; Lee, S. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 759.

³² Ver, por ejemplo: (a) Wang, Y.; He, Q.-F.; Wang, H.-W.; Zhou, X.; Huang and, Z.-Y.; Qin, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1588. (b) Evans, J. W.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9948. (c) Koriyama, Y.; Nozawa, A.; Hayakawa, R. Shimizu, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9621.

toluensulfinil aldiminas y cetiminas.³³ Este tipo de reacciones, desarrolladas por García Ruano y colaboradores, transcurren con excelente estereocontrol, como consecuencia de un proceso de doble inducción asimétrica dirigido por la configuración de los dos grupos sulfinilo quirales en los sustratos de partida.³⁴

Además de la incuestionable utilidad de los sulfóxidos como inductores de quiralidad en reacciones con *N*-sulfiniliminas, este auxiliar quiral también ha sido ampliamente utilizado en otros tipos de reacciones.

0.1.2. Organocatálisis asimétrica

En las últimas décadas la **organocatálisis** se ha convertido en una de las áreas de investigación más atractivas en Química Orgánica debido a su utilidad incuestionable en síntesis asimétrica. Esta estrategia se basa en el empleo de pequeñas moléculas orgánicas quirales que no contienen elementos metálicos en su estructura para catalizar transformaciones químicas enantioselectivas.¹⁵ El término “organocatálisis” fue introducido en la literatura química en el año 2000 por David W.C. MacMillan,³⁵ aunque anteriormente ya se habían descrito esporádicamente algunas transformaciones químicas mediadas por catalizadores orgánicos.

El primer ejemplo de una reacción organocatalítica asimétrica data de 1904, cuando Marckwald llevó a cabo la descarboxilación del ácido malónico en presencia de brucina para dar ácido valérico con un 10% de exceso enantiomérico.³⁶ Posteriormente, fueron apareciendo publicaciones en las que se empleaban como catalizadores compuestos orgánicos procedentes de fuentes naturales, sobre todo alcaloides Cinchona. Por ejemplo, en 1912 Bredig y Fiske comprobaron que la adición de HCN a benzaldehído podía acelerarse mediante el

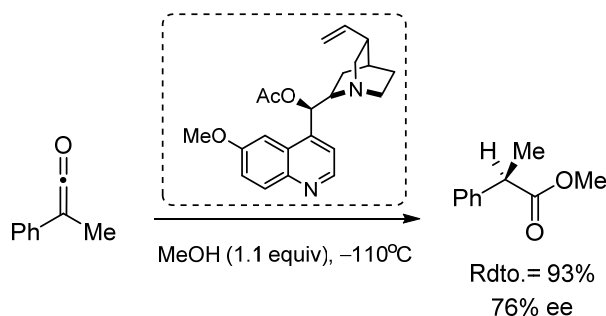
³³ Ver, por ejemplo: (a) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Soriano, J. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4513. (b) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Soriano, J. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 677. (c) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Parra, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13048. (d) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Parra, A.; Marcos, V.; Aguirre, J. *Chem. Eur. J.* **2007**, *21*, 6179.

³⁴ Puesto que esta metodología ha sido empleada en el primer capítulo de la presente Tesis Doctoral, se comentará con más detalle en el apartado de “Antecedentes bibliográficos” de dicho capítulo.

³⁵ Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.

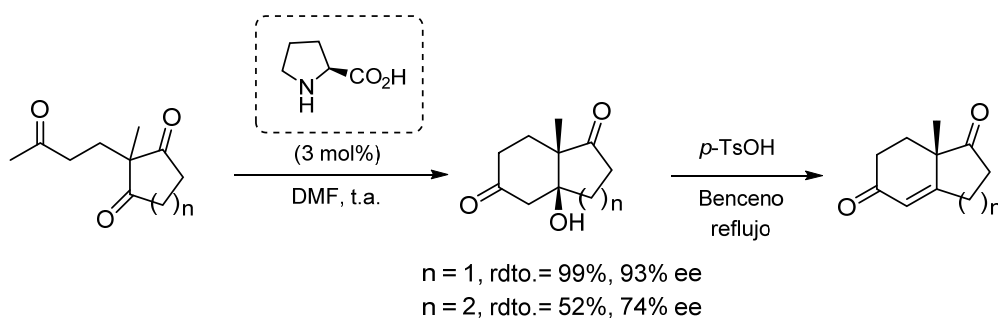
³⁶ Marckwald, W. *Ver. Dtsch. Chem. Ges.* **1904**, *37*, 349.

empleo de (-)-quinina y (+)-quinidina en cantidades subestequiométricas.³⁷ Sin embargo, también en este caso el exceso enantiomérico resultó ser muy pobre. En cambio, en el año 1960 Pracejus consiguió niveles considerables de enantioselectividad en la metanolisis enantioselectiva de fenilmetilcetena catalizada por un derivado de quinina (Esquema 0.3).³⁸



Esquema 0.3

A principios de los años 70, dos empresas farmacéuticas (Hoffmann-La Roche y Schering-AG) describieron la primera reacción organocatalítica con resultados sintéticamente útiles en cuanto a enantioselectividad. Se trataba de la condensación aldólica intramolecular de una meso-triona catalizada por L-prolina (reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert) para dar intermedios sintéticos de elevado valor añadido en la síntesis de esteroides (Esquema 0.4).³⁹ Ésto supuso un fuerte impacto económico en la industria farmacéutica de la época.



Esquema 0.4

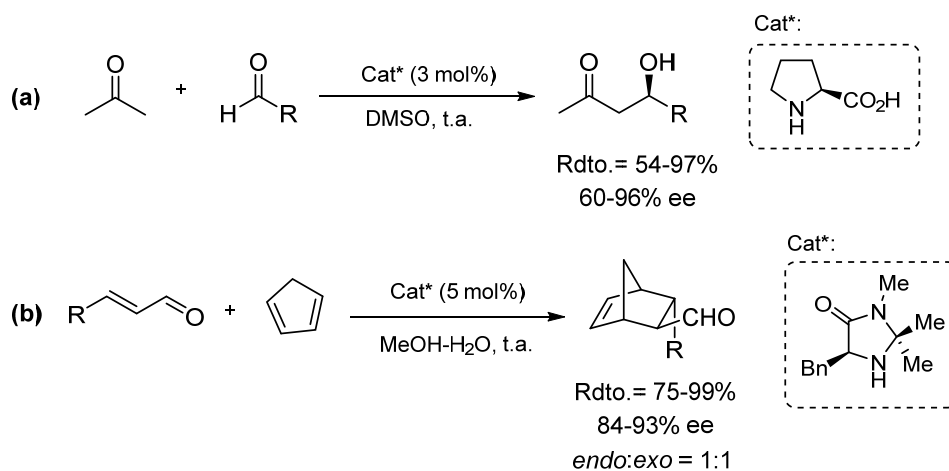
A pesar de la eficacia y sencillez de este proceso, no fue hasta tres décadas más tarde cuando la investigación en organocatálisis asimétrica comenzó a

³⁷ Bredig, G.; Fiske, W. S. *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7.

³⁸ Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9.

³⁹ (a) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496. (b) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.

desarrollarse gracias dos trabajos casi simultáneos en los que se puso de manifiesto la capacidad de aminas secundarias quirales para activar aldehídos. Por una parte, Barbas III y List descubrieron la reacción aldólica intermolecular asimétrica entre acetona y diversos aldehídos catalizada por L-prolina (Esquema 0.5, **a**);⁴⁰ mientras que MacMillan describió la primera reacción Diels-Alder enantioselectiva catalizada por un derivado de imidazolidinona quiral (Esquema 0.5, **b**).³⁵



Esquema 0.5

Desde entonces, el campo de la organocatálisis ha experimentado un enorme crecimiento y cada vez es mayor el número de transformaciones enantioselectivas que pueden realizarse utilizando esta metodología, siendo un complemento a la catálisis basada en complejos metálicos o enzimas. Algunas de las razones que explican el éxito de esta metodología son las siguientes: (a) las moléculas orgánicas son, en general, resistentes al oxígeno y a la humedad, favoreciendo así la reproducibilidad y la simplicidad operacional de las reacciones organocatalizadas; (b) en la naturaleza existe una gran variedad de compuestos orgánicos enantioméricamente puros (“chiral pool”), por lo que muchos organocatalizadores son fáciles de sintetizar y accesibles en cantidades adecuadas; y (c) los catalizadores orgánicos son no tóxicos y respetuosos con el medio ambiente, lo cual incrementa la seguridad de los procesos catalíticos tanto en investigación

⁴⁰ List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.

básica como a nivel industrial.⁴¹

Modos de activación en organocatálisis

Todos los organocatalizadores aportan un entorno quiral a la hora de activar el nucleófilo de una reacción, el electrófilo, o ambos a la vez (catálisis bifuncional) mediante interacciones de distinta naturaleza. En este sentido, probablemente la cuestión más importante que explica el enorme éxito de la organocatálisis dentro de las estrategias actualmente disponibles en catálisis asimétrica es la identificación de **modos genéricos de activación e inducción asimétrica** por parte de los catalizadores para llevar a cabo numerosas transformaciones químicas. Un modo de activación genérico en catálisis enantioselectiva describe una especie reactiva que puede participar en diferentes tipos de transformaciones químicas de la misma manera. Dicha especie reactiva procede de la interacción de un catalizador quiral con un grupo funcional del sustrato de una manera organizada y predecible. Así, una vez establecido un modo de activación, resulta relativamente sencillo utilizarlo como una plataforma para el diseño de nuevas reacciones enantioselectivas y de nuevos catalizadores, al tiempo que permite encuadrar los procesos químicos dentro de un marco de reactividad general.

En base a la naturaleza de la interacción entre el sustrato y el catalizador, se ha descrito un número relativamente pequeño de modos de activación en organocatálisis, los cuales pueden englobarse en dos grandes grupos: (1) catálisis con formación de enlaces covalentes y (2) catálisis mediante interacciones débiles, no covalentes.⁴²

(1) La catálisis covalente implica una reacción reversible entre el sustrato y el catalizador, dando lugar a un intermedio reactivo quiral (Figura 0.3). Una vez realizada la transformación correspondiente, el catalizador es separado del producto y se completa el ciclo catalítico. Dentro de este tipo de activación

⁴¹ (a) de Figueiredo, R. M.; Christmann, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575. (b) King, H. D.; Meng, Z.; Denhart, D.; Mattson, R.; Kimura, R.; Wu, D.; Gao, Q.; Macor, J. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3437.

⁴² (a) Ríos Torres, R. Ed. *Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes*. Wiley, 2013. (b) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis: from Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*. Wiley VCH, Weinheim, 2005.

mediante la formación de enlaces covalentes se encuentra (a) la aminocatálisis,⁴³ basada en la formación de intermedios de tipo azometino como enaminas, sales de iminio o cationes radical-iminio entre el catalizador, que es una amina quiral, y el sustrato y (b) la catálisis nucleofílica,⁴⁴ en la cual se emplean como catalizadores carbenos *N*-heterocíclicos que dan lugar a los denominados intermedios de Breslow,⁴⁵ y también aminas terciarias o fosfinas, que actúan como bases de Lewis.⁴⁶

(2) Por lo que respecta a los catalizadores que no se unen al sustrato de forma **no covalente** (Figura 0.3),⁴⁷ la interacción más habitual es la unión mediante enlaces de hidrógeno, empleando como catalizadores ureas, tioureas, escuaramidas o ácidos fosfóricos quirales.⁴⁸ Por otra parte, la interacción entre el sustrato y el organocatalizador también puede ser de tipo electrostático, con la formación de pares iónicos quirales.⁴⁹ Este tipo de activación la encontramos en la catálisis por transferencia de fase, en la que se utilizan sales de amonio o fosfonio quirales como catalizadores.⁵⁰ También se han utilizado aminas terciarias quirales que actúan como bases de Brønsted en la activación de un nucleófilo por

⁴³ Revisiones bibliográficas sobre aminocatálisis: (a) Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Gschwend, B.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 632. (b) List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 1730. (c) Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1360. (d) Melchiorre, P.; Marigo, M.; Carlone, A.; Bartoli, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6138. (e) Yu, X.; Wnag, W. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 2037. (f) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, 819.

⁴⁴ Denmark, S. E.; Beutner, G. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1560.

⁴⁵ (a) Kaeobamrung, J.; Kozlowski, M. C.; Bode, J. W. *Proc. Nat. Chem. Sci.* **2010**, 107, 20661. Revisiones bibliográficas sobre catálisis con carbenos *N*-heterocíclicos: (b) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5606. (c) Marion, N.; Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2988.

⁴⁶ (a) Denmark, S. E.; Burk, M. T. *Proc. Nat. Chem. Sci.* **2010**, 107, 20655. (b) Sinisi, R.; Sun, J.; Fu, G. C. *Proc. Nat. Chem. Sci.* **2010**, 107, 20652. Revisiones sobre catálisis nucleofílica con aminas quirales: (c) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5596. (d) Marcelli, T.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7496. Revisión sobre catálisis con fosfinas: (e) Methot, J. L.; Roush, W. R. *Adv. Synt. Catal.* **2004**, 346, 1035. Revisión sobre catálisis con derivados de DMAP: (f) Wurz, R. P. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5570. Revisión sobre catálisis con péptidos: (g) Colby-Davie, E. A.; Mennen, S. M.; Xu, Y.; Miller, S. J. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5759.

⁴⁷ Knowles, R. R.; Jacobsen, E. N. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, 107, 20678.

⁴⁸ Revisiones sobre catálisis asimétrica por enlace de hidrógeno: (a) Schenker, S.; Zamfir, A.; Freund, M.; Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2209. (b) Connon, S. J. *Synlett* **2009**, 354. (c) Zhang, Z.; Scheriner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187. (d) Yu, X.; Wang, W. *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 516. (e) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713. (f) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520.

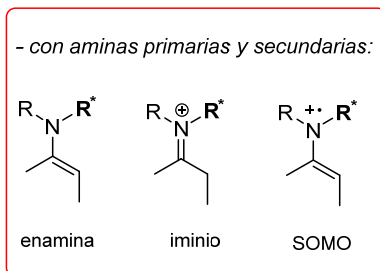
⁴⁹ Brak, K.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 534.

⁵⁰ Revisiones bibliográficas sobre catálisis por transferencia de fase: (a) Jew, S. S.; Park, H. G. *Chem. Commun.* **2009**, 7090. (b) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5656. (c) Ooi, T.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4222.

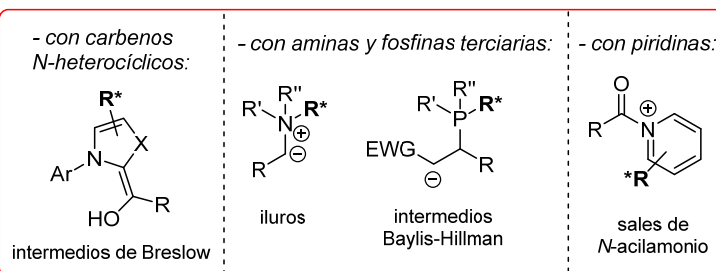
desprotonación.⁵¹ Más recientemente, se han desarrollado sistemas catalíticos basados en la formación de pares iónicos estrictos entre catalizadores quirales aniónicos tales como fosfatos, fosforamidatos, boratos... e intermedios o reactivos catiónicos.⁴⁹

(1) CATÁLISIS COVALENTE

Aminocatálisis

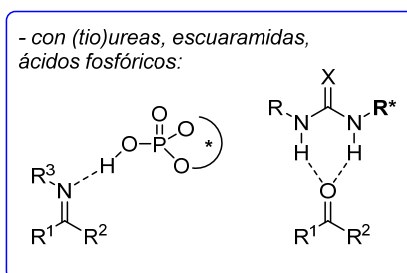


Catálisis nucleofílica



(2) CATÁLISIS NO COVALENTE

Catálisis por enlace de hidrógeno



Catálisis por formación de pares iónicos

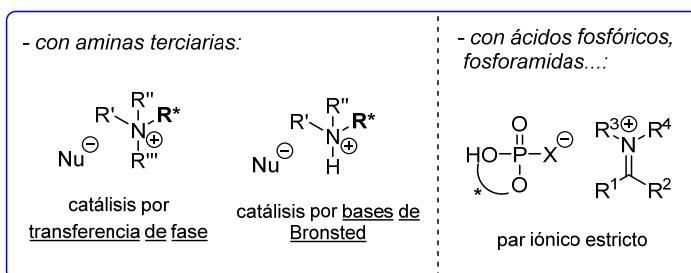


Figura 0.3

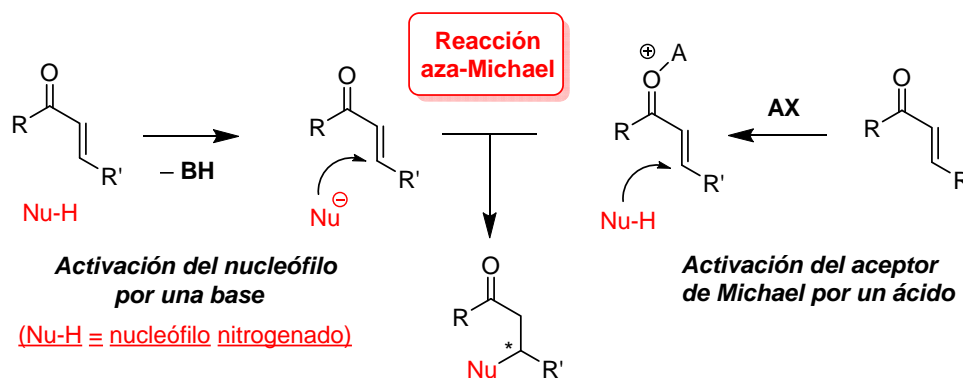
Puesto que en el trabajo de investigación recogido en la presente memoria se han utilizado aminas quirales para la funcionalización de compuestos carbonílicos, en el capítulo correspondiente (Capítulo 2) se profundizará en los mecanismos de activación involucrados en la aminocatálisis asimétrica, especialmente en la activación vía ión iminio de compuestos carbonílicos α,β -insaturados.

⁵¹ (a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; López, R. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632. (b) Shen, J.; Tan, C. H. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 3229.

0.2. COMPUESTOS NITROGENADOS: LA REACCIÓN AZA-MICHAEL

En la Naturaleza existe una gran cantidad de **compuestos nitrogenados**, muchos de los cuales poseen actividades biológicas interesantes. Entre ellos, los **derivados β -aminocarbonílicos**, además de encontrarse presentes en la estructura de muchos productos biológicamente activos, son intermedios sintéticos versátiles para la preparación de otros derivados nitrogenados. Por ejemplo, los β -aminoácidos se han empleado para la obtención de estructuras peptídicas con gran estabilidad frente a la hidrólisis enzimática.

Una de las metodologías más importantes, junto con la reacción de Mannich, para formar enlaces carbono-nitrógeno y acceder a compuestos β -aminocarbonílicos es la **reacción aza-Michael**, que consiste en la adición conjugada de una fuente de nitrógeno nucleófila (amina, amiduro, hidroxilamina, azida, etc.) a un sistema α,β -insaturado.⁵² Cuando la reacción se lleva cabo con aminas o amiduros generalmente no es necesario el empleo de catalizador, pero cuando se utilizan otras fuentes de nitrógeno menos nucleófilas (carbamatos, amidas) sí que es necesaria una activación, bien del nucleófilo o del aceptor de Michael (Esquema 0.6).



Entre los compuestos β -aminocarbonílicos, merecen una mención especial aquellos que contienen un nitrógeno heterocíclico, precursores de derivados de tipo pirrolidina, piperidina, piperazina, quinolizidina, etc (Figura 0.4). Estos

⁵² Revisiones generales sobre la reacción aza-Michael: (a) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Etxebarria, J.; Reyes, E.; Ruiz N. *Org. Prep. Proc. Int.* **2005**, 37, 513. (b) Xu, L.-W.; Xia, C.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 633. (c) Krishna, P.R.; Sreeshailam, A.; Srinivas, R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 9657.

esqueletos nitrogenados se encuentran presentes en una gran variedad de moléculas bioactivas, tanto de origen natural como sintético, y muchos de ellos son considerados “estructuras privilegiadas” para el desarrollo de nuevos fármacos.⁵³ Este término fue introducido en 1988 para hacer referencia a esqueletos moleculares capaces de unirse a diferentes receptores biológicos con elevada afinidad y, por tanto, ampliamente representados en muchos compuestos activos biológicamente, tanto naturales como sintéticos.⁵⁴

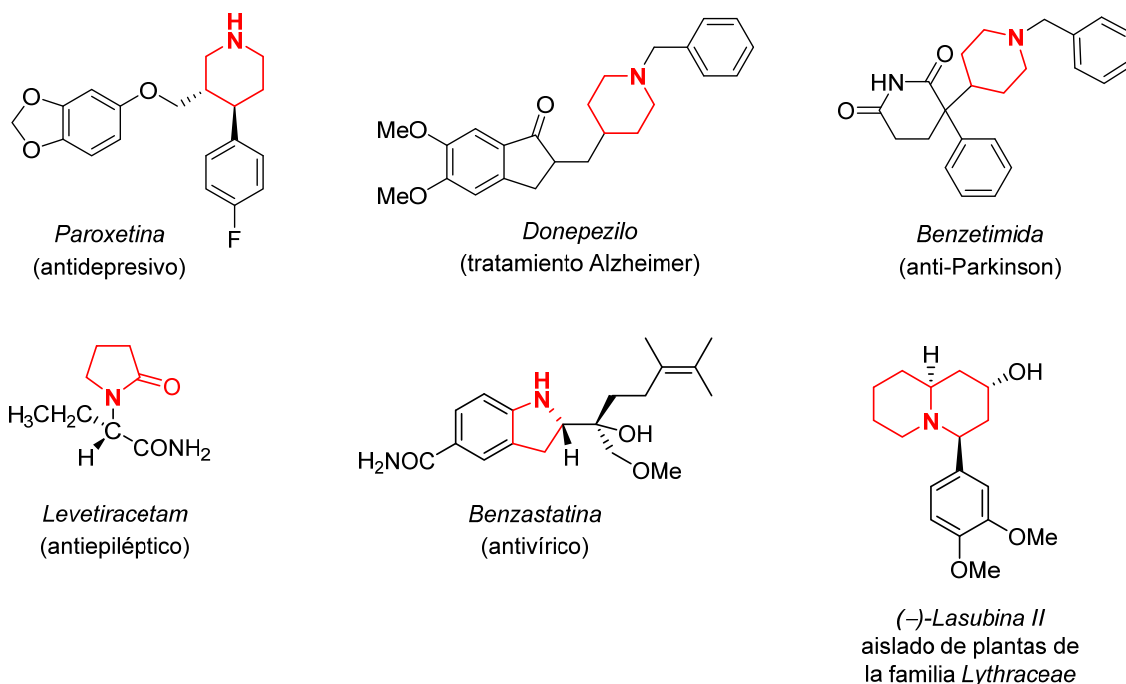


Figura 0.4

En este contexto, la reacción **aza-Michael** adquiere una especial relevancia en su versión **intramolecular**,⁵⁵ puesto que conduce a la formación de heterociclos nitrogenados de forma sencilla (Esquema 0.7). Es por ello que esta transformación ha encontrado una gran aplicabilidad en la síntesis de productos naturales.⁵⁶ Además, cuando la olefina activada o aceptor de Michael contiene centros proquirales, en el proceso de adición se generan uno o más estereocentros, por lo que la versión **asimétrica** de este proceso permite obtener *N*-heterociclos

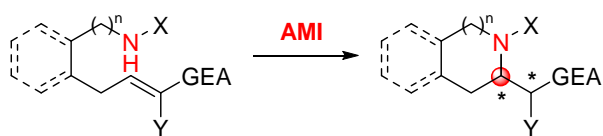
⁵³ Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 347.

⁵⁴ (a) Evans, B. E.; Rittle, K. E.; Bock, M. G.; DiPardo, R. M.; Freidinger, R. M.; Whitter, W. L.; Lundell, G. F.; Veber, D. F.; Anderson, P. S.; Chang, R. S. L.; Lotti, V. J.; Cerino, D. J.; Chen, T. B.; Kling, P. J.; Kunkel, K. A.; Springer, J. P.; Hirshfield, J. J. *Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235. (b) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893.

⁵⁵ Sánchez-Rosello, M.; Aceña, J. L.; Simón-Fuentes, A.; del Pozo, C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 7430.

⁵⁶ Amara, Z.; Caron, J.; Joseph, D. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 1211.

funcionalizados de forma estereoselectiva.



AMI = aza-Michael intramolecular

GEA = CHO, COR, CO₂R, NO₂, SO₂Ar, PO(OR)₂
X = H, CO₂R, OR, NR₂, SO₂Ar, COR
Y = H, COR, CO₂R, SO₂Ar

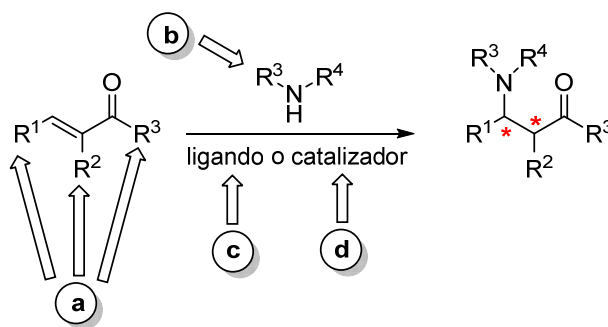
GEA = grupo electrón atractor

Esquema 0.7

Por tanto, la **reacción aza-Michael asimétrica** constituye una poderosa herramienta para la síntesis de compuestos β -aminocarbonílicos enantioméricamente enriquecidos. En este contexto, se pueden clasificar las diferentes estrategias empleadas para lograr un elevado estereocontrol, de acuerdo con la posición en la que se incorpora la información quiral (Esquema 0.8). Existen ejemplos en la bibliografía del empleo de auxiliares quirales incorporados en el aceptor de Michael (Esquema 0.8, **a**) o en la fuente de nitrógeno nucleófila (Esquema 0.8, **b**). Estos procesos también se han llevado a cabo en presencia de cantidades estequiométricas de ligandos quirales (Esquema 0.8, **c**). Por su parte, las variantes catalíticas enantioselectivas son menos abundantes a pesar de ser, probablemente, las más atractivas, al permitir obtener el producto ópticamente activo con la mediación de cantidades subestequiométricas de un inductor quiral, ya sea un complejo metálico o bien una molécula orgánica de pequeño tamaño (organocatálisis) (Esquema 0,8, **d**).^{52, 57}

A continuación se muestran ejemplos representativos de los cuatro tipos de estrategias.

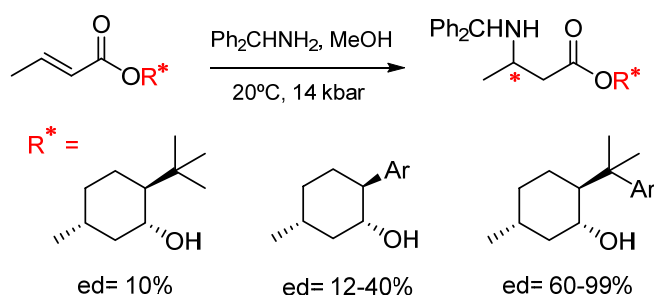
⁵⁷ Revisiones bibliográficas sobre la reacción aza-Michael organocatalítica: (a) Wang, J.; Li, P.; Choy, P.-Y.; Chan, A. S. C.; Kwong, F. Y. *ChemCatChem*. **2012**, *4*, 917. (b) Reyes, E.; Fernández, M.; Uria, U.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 521. (c) Enders, D.; Wang, C.; Liebich, J. X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11058.



Esquema 0.8

0.2.1. Reacción AMI con aceptores de Michael quirales

Los primeros ensayos empleando aceptores de Michael quirales fueron desarrollados usando crotonatos derivados de mentol como auxiliar quiral.⁵⁸ La optimización de la estructura de dicho auxiliar quiral condujo a la estructura general de 8-arilmentilo como aquella que proporcionó los mejores resultados en cuanto a diastereoselectividad de la reacción (Esquema 0.9).⁵⁹



Esquema 0.9

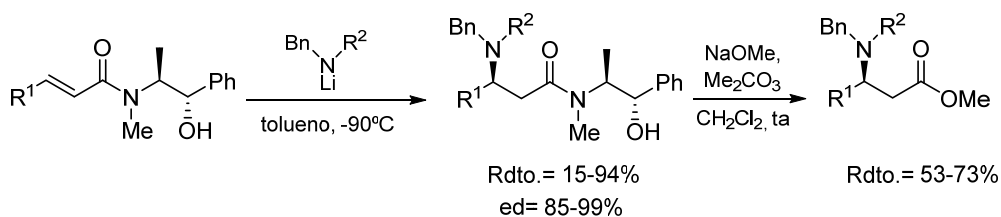
Otro ejemplo representativo de esta estrategia fue desarrollado por Badía y colaboradores, quienes llevaron a cabo una reacción aza-Michael asimétrica altamente estereoselectiva utilizando bencilaminas como nucleófilos, y el β-aminoalcohol (*S,S*)-(+)-pseudoefedrina como auxiliar quiral directamente unido al aceptor vía enlace amida.⁶⁰ Este aminoalcohol produce una inducción asimétrica 1,5 muy efectiva, permitiendo obtener las correspondientes β-aminoamidas con buenos rendimientos y diastereoselectividades, las cuales pueden ser

⁵⁸ (a) Furukawa, M.; Okawara, T.; Terawaki, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 1319. (b) Más tarde, Feringa y col. publicaron el uso de mentol como un excelente auxiliar quiral en la adición aza-Michael de aminas primarias y secundarias a 5-mentiloxi-2-furanonas: de Lange, B.; Van Bolhuis, F.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6799.

⁵⁹ Dumas, F.; Mehrzab, B.; d'Angelo, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2293.

⁶⁰ Etchebarria, J.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2588.

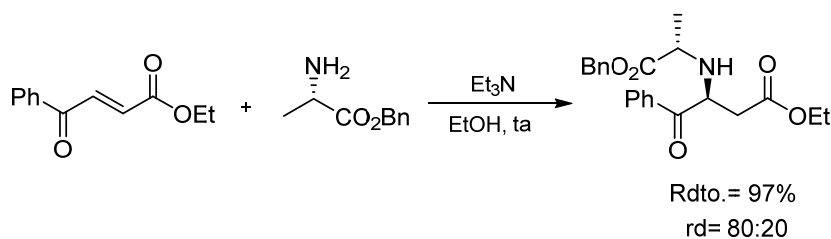
transformadas en β-amino ésteres ópticamente puros (Esquema 0.10).



Esquema 0.10

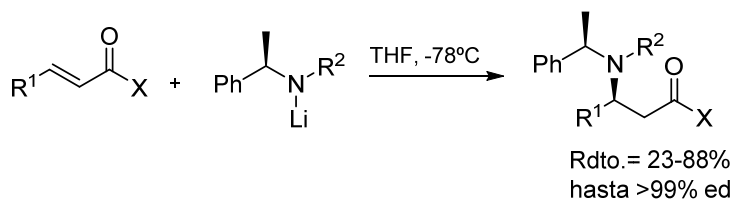
0.2.2. Reacción AMI con fuentes de nitrógeno quirales

Una de las primeras publicaciones encontradas en la literatura del empleo de aminas quirales en la reacción aza-Michael asimétrica corresponde a la adición conjugada del éster bencílico de (*S*)-alanina sobre un éster α,β-insaturado (Esquema 0.11).⁶¹



Esquema 0.11

Sin embargo, la estrategia más empleada dentro de este ámbito es la desarrollada por Davies, la cual implica el uso de α-metilbencilaminas enantiopuras como nucleófilos. En su primera publicación,⁶² Davies describió una adición conjugada altamente estereoselectiva de amiduros de litio a varios ésteres α,β-insaturados, transcurriendo la adición con casi completa diastereoselección en todos los casos (Esquema 0.12).



Esquema 0.12

⁶¹ Urbach, H.; Henning, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 45, 7013.

⁶² Davies, S. G.; Ichihara, O. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2, 183.

Esta metodología ha sido extendida a un amplio rango de aceptores diferentes como enoatos,⁶³ amidas α,β -insaturadas⁶⁴ e imidas,⁶⁵ entre otros. Además, se han realizado modificaciones de los nucleófilos quirales, lo que supone un aumento de la versatilidad sintética del procedimiento, debido a la posibilidad de convertir los aductos obtenidos en otros compuestos de interés. Esto ha incrementado notablemente la aplicabilidad de este protocolo en síntesis total.⁶⁶

Como hemos indicado previamente, los sulfóxidos constituyen unos de los auxiliares quirales más utilizados, dada su gran eficacia y versatilidad. A pesar de ello, el empleo de *N*-sulfinilaminas en una función dual: como fuente de nitrógeno nucleófila y como auxiliar quiral, ha sido escasamente empleado. Puesto que este tipo de nucleófilos quirales se han utilizado en el Capítulo 1 de la presente memoria, en dicho capítulo se realizará una revisión detallada de este tipo de reacciones.

0.2.3. Empleo de ligandos quirales en la reacción AMI

Otra posibilidad de realizar un control estereoquímico de la reacción aza-Michael es la incorporación de ligandos quirales en cantidades estequiométricas en el medio de reacción. Estos ligandos tienen que permanecer unidos al nucleófilo durante la reacción para que el aducto final sea obtenido con un elevado grado de estereoselectividad. De esta forma, se alcanza un estado de transición altamente organizado en el que una de las caras enantiotópicas del aceptor resulta más impedida para la entrada del nucleófilo respecto de la otra.

La ventaja práctica del uso de ligandos quirales sobre el empleo de auxiliares quirales y nucleófilos nitrogenados radica en el hecho de que no se necesitan pasos adicionales de unión/eliminación de éstos en los compuestos de partida/finales. A pesar de esto, no hay muchos ejemplos de este tipo de reacción aza-Michael asimétrica.

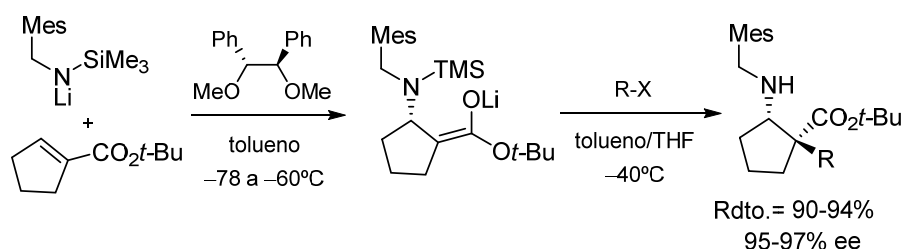
⁶³ Ver, por ejemplo: (a) Bunnage, M. E.; Davies, S. G.; Roberts, P. M.; Smith, A. D.; Withey, J. M. *Org. Biomol. Chem.*, 2004, 2, 2763. (b) Davies, S. G.; Diez, D.; El Hammouni, M. M.; Garner, A. C., Garrido, N. M.; Long, M. J. C.; Morrison, R. M.; Smith, A. D.; Sweet, M. J.; Withey, J. M. *Chem. Commun.* **2003**, 2410.

⁶⁴ Ver, por ejemplo: (a) Burke, A. J.; Davies, S. G.; Garner, A. C.; McCarthy, T. D.; Roberts, P. M.; Smith, A. D.; Rodríguez-Solla, H.; Vickers, R. J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1387.

⁶⁵ Davies, S. G.; Hermann, G. J.; Sweet, M. J.; Smith, A. D. *Chem. Commun.* **2004**, 1128.

⁶⁶ Ver, por ejemplo: (a) Davies, S. G.; Hughes, D. G.; Nicholson, R. L.; Smith, A. D. Wright, A. J. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1549. (b) Zhu, W.; Ma, D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 5063.

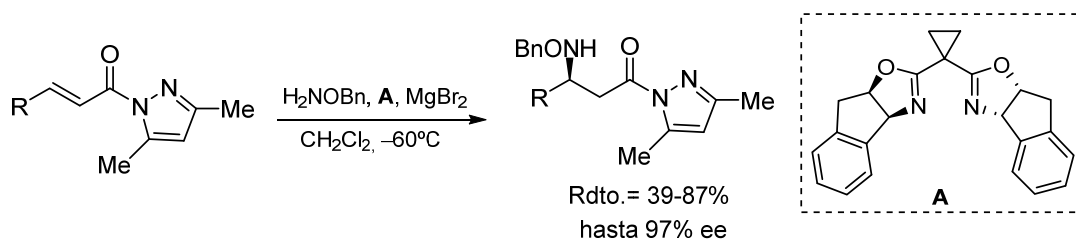
El resultado más destacado en este área fue logrado por Tomioka y colaboradores quienes desarrollaron un eficiente proceso de adición conjugada de amiduros de litio a enoatos, empleando como ligando un éter quiral.⁶⁷ Los mismos autores publicaron posteriormente un procedimiento de adición conjugada de amiduros de litio a ésteres ciclopenteno carboxílicos controlada por el ligando quiral antes mencionado, seguida de alquilación *in situ* del enolato intermedio, consiguiendo la creación de dos nuevos estereocentros con buena enantio- y diastereoselectividad (Esquema 0.13).⁶⁸



Esquema 0.13

0.2.4. Empleo de catálisis asimétrica en la reacción AMI

En este sentido, varios autores han empleado complejos metálicos de tipo bis-oxazolona como catalizadores quirales en la reacción de aza-Michael asimétrica. Así por ejemplo, Sibi desarrolló un protocolo enantioselectivo para la adición conjugada de *O*-bencil hidroxilamina a imidas insaturadas, usando complejos bis-oxazolona de magnesio como catalizador (Esquema 0.14).⁶⁹



Esquema 0.14

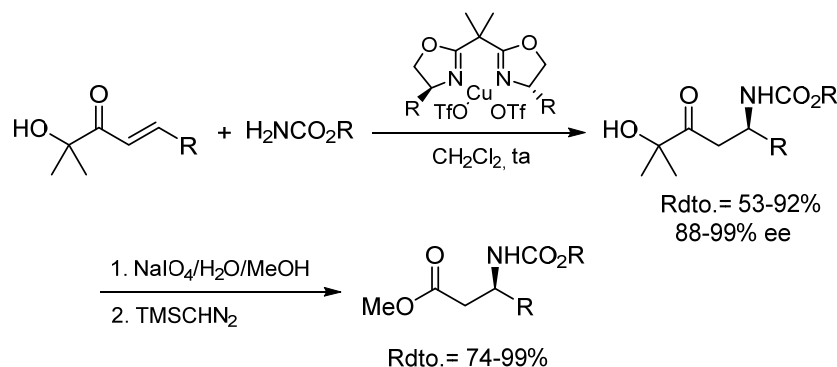
En 2004 Palomo y colaboradores describieron la primera adición de Michael intermolecular de carbamatos a enonas altamente enantioselectiva, catalizada por

⁶⁷ Doi, H.; Sakai, T.; Iguchi, M.; Yamada, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2886.

⁶⁸ Suzuki, M.; Kawamoto, Y.; Sakai, T.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 653.

⁶⁹ Sibi, M. P.; Shay, J. J.; Liu, M.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6615.

complejos quirales de cobre-bis-oxazolina.⁷⁰ Los aductos resultantes fueron convertidos en derivados de β -aminoácidos *N*-protegidos a través de una ruptura oxidativa de la agrupación aciloína seguida de esterificación (Esquema 0.15).



Esquema 0.15

Por último, cabe destacar que el gran auge de la organocatálisis asimétrica en las últimas décadas ha alcanzado también a la reacción aza-Michael. Esta metodología constituye la base del Capítulo 2, por lo que los antecedentes más importantes relacionados con la reacción aza-Michael organocatalítica se abordarán con detalle en dicho capítulo.

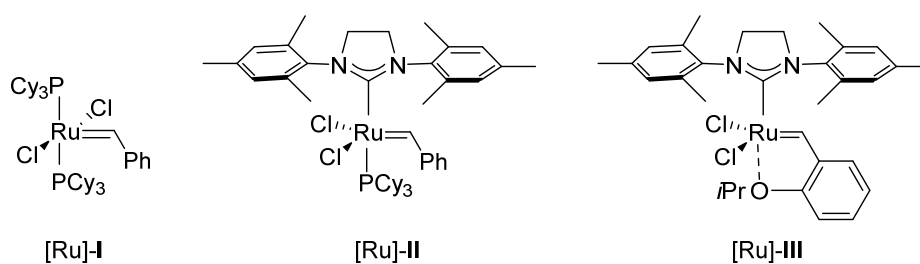
De manera general, el trabajo que se describe en la presente Tesis Doctoral constituye una manera sencilla de acceder a diferentes tipos de heterociclos nitrogenados de forma estereoselectiva utilizando la reacción aza-Michael intramolecular (AMI) asimétrica como metodología fundamental. Un aspecto clave será el diseño de una estrategia adecuada para la obtención de los sustratos sobre los que se llevará a cabo dicha reacción, que deberán poseer al menos un centro nucleofílico (dador de Michael) y otro electrofílico (aceptor de Michael). Para su síntesis, se utilizará una reacción de metátesis cruzada entre aminas convenientemente protegidas y funcionalizadas y compuestos carbonílicos α,β -insaturados adecuados. Así pues, en el siguiente apartado se comentarán brevemente los aspectos más importantes de esta reacción.

⁷⁰ Palomo, C.; Oiarbide, M.; Halder, R.; Kelso, M.; Gómez-Bengoa, E.; García, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9188.

0.3. LA REACCIÓN DE METÁTESIS CRUZADA DE OLEFINAS

La reacción de **metátesis de olefinas** consiste en una redistribución de dobles enlaces entre dos olefinas mediante su ruptura y formación, empleando un carbeno metálico como catalizador.⁷¹ Entre los distintos tipos de catalizadores que han ido apareciendo para llevar a cabo la reacción de metátesis destacan los carbenos metálicos de molibdeno y rutenio, desarrollados principalmente por Schrock, Grubbs y Hoveyda.⁷² Gracias a estos catalizadores, que combinan una elevada actividad y estabilidad con la tolerancia frente a una gran variedad de grupos funcionales, la metátesis de olefinas se ha convertido en uno de los métodos más eficientes para la formación de enlaces C-C.

El primer catalizador de Ru que llegó a ser ampliamente utilizado fue el denominado catalizador de Grubbs de 1^a generación ([Ru]-I).⁷³ Posteriormente, la aparición de los denominados “catalizadores de segunda generación” contribuyó de manera decisiva al desarrollo de la metátesis como método sintético eficaz. Estos catalizadores se caracterizan estructuralmente por la presencia de un ligando de tipo carbeno N-heterocíclico, destacando el catalizador de Grubbs de 2^a generación ([Ru]-II)⁷⁴ y el catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2^a generación ([Ru]-III)⁷⁵ (Figura 0.5).



71 Revisiones recientes sobre metátesis de olefinas: (a) Fürstner, A. *Science*, **2013**, *341*, 1357. (b) Tomasek, J.; Schatz, J. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2317. (c) Kotha, S.; Dipak, M. K. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 397. (d) Kress, S.; Blechert, S. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4389. (e) Nolan, S. P.; Clavier, H. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3305. (f) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746. (g) Hoveyda, A. H.; Malcolmson, S. J.; Meek, S. J.; Zhugralin, A. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 34.

72 La relevancia de esta transformación fue reconocida en el año 2005 con el Premio Nobel de Química, concedido a Yves Chauvin, Robert H. Grubbs y Richard R. Schrock: (a) Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760. (b) Schrock, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748.

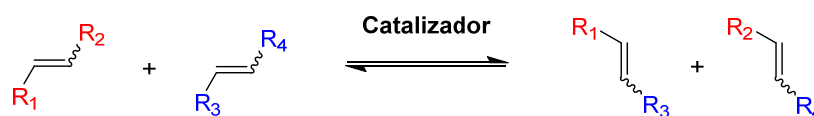
73 (a) Nguyen, S. T.; Johnson, L. K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3974. (b) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 2039. (c) Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887.

74 Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.

75 Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168.

Figura 0.5

Entre los distintos tipos de reacciones de metátesis, la **metátesis cruzada** (CM, del inglés *cross-metathesis*), consiste en una reacción intermolecular entre dos olefinas, que se combinan para generar otra olefina más sustituida (Esquema 0.16).⁷⁶ Al avance en la utilización de este tipo de metátesis han contribuido, por una parte, el desarrollo de catalizadores cada vez más activos (los denominados “catalizadores de segunda generación”) y, por otra, un mejor conocimiento de las características estructurales de las olefinas que facilitan el proceso de metátesis cruzada, reduciendo la formación de homodímeros.⁷⁷



Esquema 0.16

Como indica el título de la presente Tesis Doctoral y hemos comentado anteriormente, el trabajo aquí presentado se basa en la reacción aza-Michael intramolecular (AMI) asimétrica. Una de las razones del tardío desarrollo de esta reacción puede deberse a la inherente dificultad de generar los sustratos de partida, es decir, la síntesis de moléculas que contengan una fuente de nitrógeno nucleófila y un aceptor de Michael al mismo tiempo. Así, cuando se emplean aminas libres, oximas o hidrazonas como nucleófilos y enales o enonas como aceptores, la ciclación tiene lugar de forma espontánea, impidiendo la catálisis enantioselectiva. Sólo con fuentes de nitrógeno con nucleofilia moderada como tosilatos, carbamatos o amidas se pueden generar los sustratos de partida necesarios para la reacción AMI.

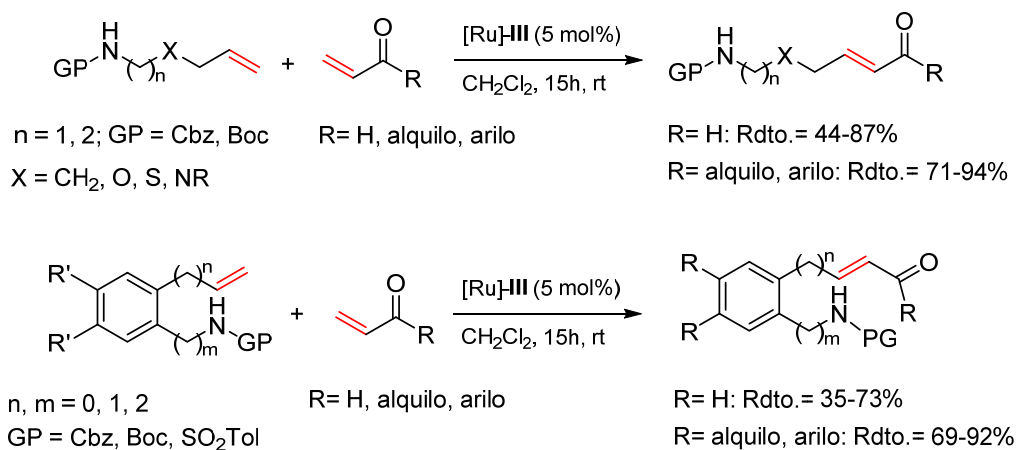
En este contexto, la síntesis del aceptor de Michael constituye un reto sintético importante ya que las metodologías convencionales, como la reacción de Wittig o sus análogas, implican el uso de bases que producen la aza-Michael intramolecular en las condiciones de reacción. Por el contrario, la **reacción de metátesis cruzada (CM)** transcurre en condiciones muy suaves, y tiene lugar en ausencia de bases. Por ello, esta reacción ha sido clave en el desarrollo de la

⁷⁶ (a) Herbert, M. B.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5018. (b) Connon, S. J.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1900.

⁷⁷ Chatterjee, A.K.; Choi, T.-L.; Sanders, D.P.; Grubbs, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11360.

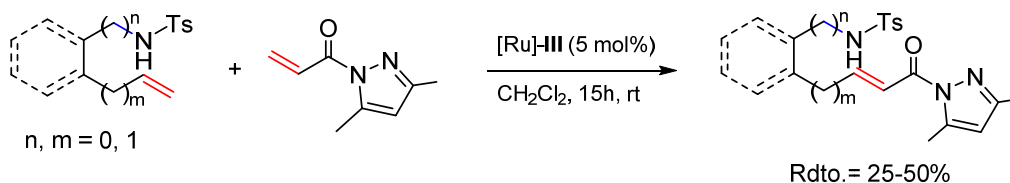
variante intramolecular asimétrica de la reacción aza-Michael, puesto que permite la preparación de los sustratos de partida sin que tenga lugar la ciclación de manera espontánea.

Nuestro grupo de investigación ha utilizado con éxito esta estrategia en diversas ocasiones. Así, carbamatos que contienen una función olefina en posición remota experimentan una reacción de CM con acroleína en presencia del catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2^a generación en condiciones muy suaves.⁷⁸ De la misma forma, la reacción transcurre con enonas con excelentes rendimientos (Esquema 0.17),⁷⁹ dando lugar a los correspondientes aceptores de Michael susceptibles de la reacción AMI.



Esquema 0.17

Por su parte, con el fin de extender el alcance de la reacción AMI a derivados de ácido, se llevó a cabo una reacción de CM utilizando un acil pirazol como equivalente sintético del grupo éster, obteniéndose en este caso los sustratos de partida para la reacción AMI con rendimientos moderados (Esquema 0.18).⁸⁰



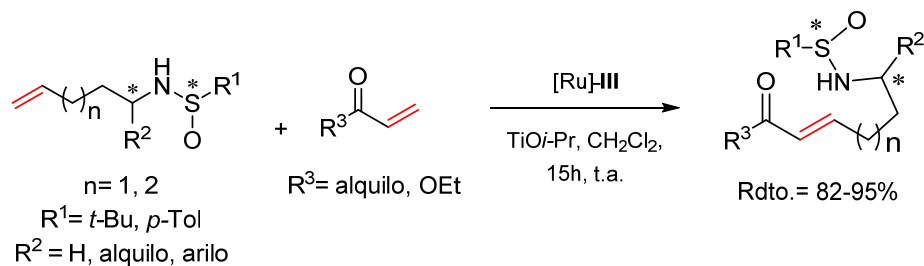
⁷⁸ (a) Fustero, S.; Jiménez, D.; Moscardó, J.; Catalán, S; del Pozo, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5283. (b) Fustero, S.; Moscardó, J.; Jiménez, D.; Pérez-Carrión, M. D.; Sánchez-Roselló, M.; del Pozo, C. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 9868.

⁷⁹ Fustero, S.; del Pozo, C.; Mulet, C.; Lázaro R.; Sánchez-Roselló, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14267.

⁸⁰ Sánchez-Roselló, M.; Mulet, C.; Guerola, M.; del Pozo, C.; Fustero, S. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15697.

Esquema 0.18

Finalmente, la reacción de CM entre *N*-sulfinilaminas y cetonas o ésteres α,β -insaturados fue también crucial para generar los sustratos de partida necesarios para llevar a cabo una reacción AMI asimétrica empleando sulfinilaminas con una función dual, como fuentes de nitrógeno nucleofílicas y auxiliares quirales (Esquema 0.19).

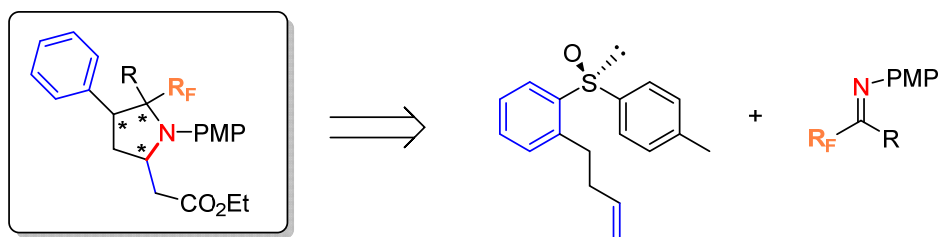
**Esquema 0.19**

0.4. OBJETIVOS GENERALES

Como hemos comentado en esta Introducción, la **reacción aza-Michael** en su versión **intramolecular** y **asimétrica** constituye una metodología muy interesante para la síntesis de heterociclos nitrogenados enantioméricamente enriquecidos mediante la formación de enlaces C-N. Muchos de estos compuestos son considerados estructuras privilegiadas que permiten acceder a una amplia variedad de productos naturales o moléculas con propiedades biológicas interesantes. En este contexto podemos enmarcar el objetivo principal de la presente Tesis Doctoral, en la cual se aplicará esta reacción a la síntesis de derivados de β -aminoácidos, piperidinas 2,5 y 2,6 disustituidas y el producto natural hipodamina. Así pues, este trabajo consta de tres capítulos:

Capítulo 1: Síntesis diastereodivergente de derivados cíclicos fluorados de β^3 -aminoácidos.

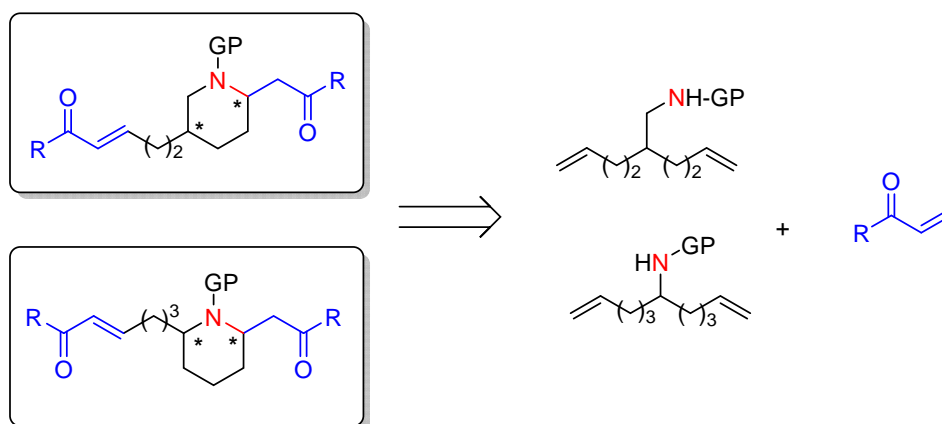
En este primer capítulo se desarrollará la síntesis estereoselectiva de derivados fluorados de homoprolina portadores de tres estereocentros (Esquema 0.20). La estrategia sintética para la preparación de estos derivados de β -aminoácidos consta de tres etapas clave: la adición de sulfinil carbaniones bencílicos a iminas fluoradas, una reacción de metátesis cruzada y una reacción aza-Michael intramolecular.



Esquema 0.20

Capítulo 2: Síntesis de piperidinas sustituidas mediante desimetrización enantioselectiva utilizando la reacción aza-Michael intramolecular.

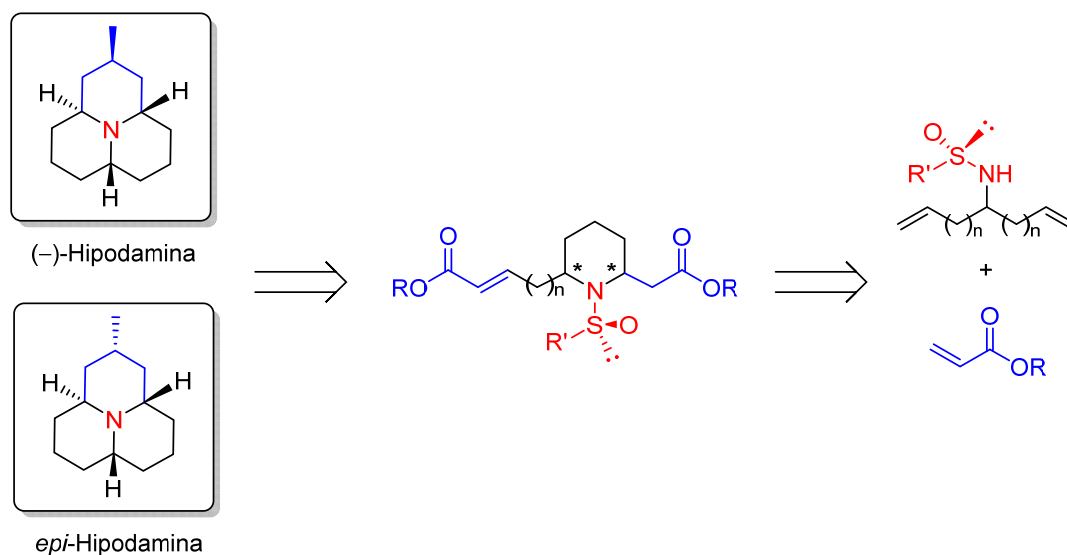
El objetivo de este capítulo corresponde al estudio de la reacción aza-Michael intramolecular organocatalítica aplicada a procesos de desimetrización de sustratos proquirales, con el fin de sintetizar piperidinas 2,5- y 2,6-disustituídas enantioméricamente enriquecidas (Esquema 0.21).



Esquema 0.21

Capítulo 3: Síntesis total de hipodamina y *epi*-hipodamina mediante la reacción aza-Michael intramolecular asimétrica.

Finalmente, en el tercer capítulo se procederá a la síntesis total del alcaloide hipodamina y el derivado *epi*-hipodamina (Esquema 0.22). La estrategia empleada se basa en el empleo de *N*-sulfonilaminas actuando como auxiliares quirales y como nucleófilos nitrogenados en un proceso de desimetrización mediante una reacción aza-Michael intramolecular asimétrica.



Esquema 0.22

Capítulo 1

Síntesis diastereodivergente de derivados cíclicos
fluorados de β^3 -aminoácidos

1.1. INTRODUCCIÓN

Importancia de los β -aminoácidos cíclicos fluorados

Los β -aminoácidos constituyen una importante clase de compuestos 1,3-difuncionalizados que ha despertado gran interés en Química Orgánica debido a sus múltiples aplicaciones, tanto desde el punto de vista terapéutico como sintético.⁸¹ Estos compuestos forman parte de la estructura de productos naturales con propiedades farmacológicas interesantes. Un ejemplo emblemático es el *paclitaxel* (*Taxol*[®]), un potente antitumoral aislado de las hojas de *Taxus Brevifolia*, que contiene la agrupación (2*R*, 3*S*)-fenilisoserina (Figura 1.1), y cuya síntesis ha constituido un gran reto para los químicos orgánicos.⁸² También existen β -aminoácidos naturales que presentan actividad biológica en forma libre como la *cispentacina*,⁸³ con propiedades antifúngicas (Figura 1.1).

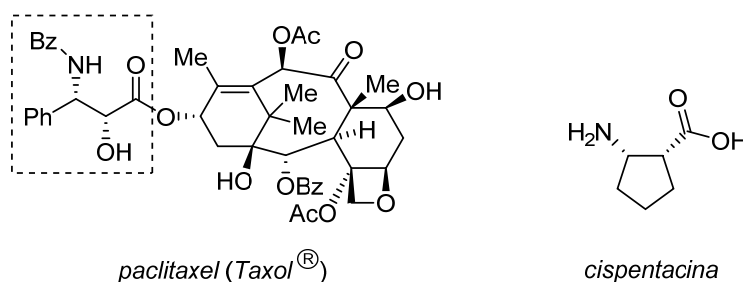


Figura 1.1

Por otra parte, la sustitución de α -aminoácidos en algunos péptidos biológicamente activos por sus isómeros β incrementa, e incluso mejora, la potencia, actividad y estabilidad enzimática de dichos sustratos. En este sentido, quizás la característica más relevante de los β -aminoácidos es que constituyen las unidades estructurales de los β -péptidos, compuestos de gran relevancia en química

⁸¹ Revisiones recientes sobre síntesis y aplicaciones de β -aminoácidos: (a) Kiss, L.; Fülöp, F. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1116. (b) Fülöp, F.; Martinek, T. A.; Tóth, G. K. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 323. (c) *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, 2nd ed.; Juaristi, E. C., Soloshonok, V. A., Eds.; Wiley-VCH: New York, 2005. (d) Kuhl, A.; Hahn, M. G.; Dumié, M.; Mittendorf, J. *Amino Acids* **2005**, *29*, 89. (e) Liu, M.; Sibi, M. P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7991.

⁸² (a) Ojima, I.; Lin, S.; Wang, T. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 927. (b) Nicolau, K. C.; Dai, W.-M.; Guy, R. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 15.

⁸³ Para el aislamiento de cispentacina, ver: (a) Oki, T.; Hirano, M.; Tomatsu, K.; Numata, K.; Kamei, H. *J. Antibiotics* **1989**, *42*, 1756. (b) Kawabata, K.; Inamoto, Y.; Sakane, K.; Iwamoto, T.; Hashimoto, S. *J. Antibiotics* **1990**, *43*, 513. Para su síntesis en forma enantioméricamente pura: (c) Davies, S. G.; Ichihara, O.; Walters, I. A. S. *Synlett*, **1993**, 461.

médica.⁸⁴ Los β -péptidos son capaces de adoptar estructuras secundarias estables⁸⁵ y presentan una elevada resistencia a la hidrólisis por proteasas,⁸⁶ por lo que representan una nueva clase de agentes terapéuticos que pueden actuar como inhibidores de diversos procesos biológicos, al mimetizar a los péptidos naturales formados por α -aminoácidos. De hecho, se han descrito β -péptidos como antibióticos,⁸⁷ antifúngicos⁸⁸ o como potenciales inhibidores de interacciones proteína-proteína.⁸⁹

Los β -aminoácidos presentan una mayor diversidad estructural que los α -aminoácidos, puesto que contienen más sitios de unión para cadenas laterales. Se pueden clasificar en tres isómeros constitucionales (β^3 -, β^2 - y $\beta^{2,3}$ -aminoácidos, Figura 1.2), en función de la posición de la cadena lateral sobre el esqueleto del ácido 3-aminoalcanoico correspondiente.⁹⁰

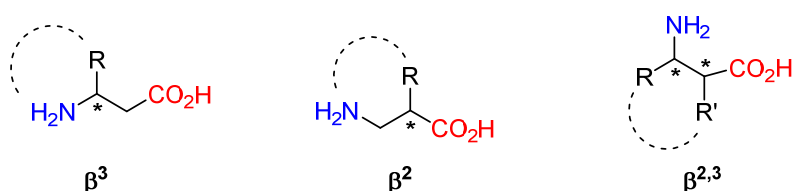


Figura 1.2

La importancia de los β -aminoácidos se refleja también en su gran versatilidad sintética, pudiendo actuar como auxiliares quirales, materiales de partida (“*building blocks*”) para la construcción de moléculas más complejas, ligandos quirales en complejos organometálicos y precursores directos en la síntesis de β -lactamas. Por todo ello, la síntesis de derivados de β -aminoácidos enantioméricamente puros constituye un reto de gran interés en la Química Orgánica moderna.

⁸⁴ (a) Cabrele, C.; Martinek, T.; Reiser, O.; Berlicki, L. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 9718. (b) Zeng, W.; Chen, Y.-L. *Protein Pept. Lett.* **2014**, *21*, 975. (c) Kudo, F.; Miyanaga, A.; Eguchi, T. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1056. (d) Seebach, D.; Gardiner, G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1366. (e) Lelais, G.; Seebach, D. *Biopolymers* **2004**, *76*, 206. (f) Cheng, R. P.; Gellman, S. H.; DeGrado, W. F. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3219.

⁸⁵ Seebach, D.; Hook, D. F.; Glättli, A. *Biopolymers* **2006**, *84*, 23.

⁸⁶ Frackenpohl, J.; Arvidsson, P. I.; Schreiber, J. V.; Seebach, D. *ChemBioChem* **2001**, *2*, 445.

⁸⁷ Porter, E. A.; Wang, X.; Lee, H.-S.; Weisblum, B.; Gellman, S. H. *Nature* **2000**, *404*, 565.

⁸⁸ Karlsson, A. J.; Pomerantz, W. C.; Weisblum, B.; Gellman, S. H.; Palecek, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12630.

⁸⁹ Kritzer, J. A.; Stephens, O. M.; Guarracino, D. A.; Reznik, S. K.; Schepartz, A. *Biorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 11.

⁹⁰ Lelais, G.; Seebach, D. *Biopolymers* **2004**, *76*, 206.

En cuanto a los **β -aminoácidos cíclicos**, podemos encontrarlos en la naturaleza como es el caso del ácido (1*R*, 2*S*)-2-aminociclopentanoico o *cispentacina* (ver Figura 1.1), que también forma parte del antibiótico *amipurimicina*.⁹¹ También se han sintetizado β -péptidos utilizando subunidades de β -aminoácidos cíclicos. En este contexto, destaca el trabajo de Gellman relacionado con la síntesis de oligómeros de los ácidos 2-aminociclopentanocarboxílico y 2-aminociclohexanocarboxílico, que constituyen hélices más rígidas y estables que las formadas por α y β aminoácidos lineales.⁹²

En general, la incorporación de β -aminoácidos cíclicos en la estructura de un péptido confiere a éste una mayor rigidez, dando lugar a peptidomiméticos⁹³ conformacionalmente restringidos los cuales presentan, frecuentemente, una mayor actividad biológica (mayor selectividad frente a receptores biológicos) y estabilidad. Además, el tamaño del ciclo permite modificar la conformación del péptido, lo que se ha utilizado para la determinación de la estructura de receptores biológicos.

Por otra parte, en el contexto de la creciente relevancia en las últimas décadas de las moléculas orgánicas fluoradas en química médica,⁹⁴ la síntesis de **aminoácidos fluorados** constituye una importante fuente de compuestos bioactivos.⁹⁵

En general, la **química de los compuestos organofluorados** constituye un importante campo de investigación debido a las numerosas aplicaciones científicas

⁹¹ Goto, T.; Toya, Y.; Ohgi, T.; Kondo, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1271.

⁹² (a) Apella, D. H.; Christianson, L. A.; Klein, D. A.; Richards, M. R.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7574. (b) Apella, D. H.; Christianson, L. A.; Karle, I. L.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6206.

⁹³ Un peptidomimético se puede definir como una estructura capaz de reemplazar a un péptido biológicamente activo en su interacción con receptores y enzimas.

⁹⁴ Revisiones recientes sobre la importancia del flúor en química médica: (a) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432. (b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320. (c) Muller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881. (d) Hagemann, W. K. *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 4359. (e) Kirk, K. L. *J. Fluor. Chem.* **2006**, *127*, 1013. (f) Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem*, **2004**, *5*, 637.

⁹⁵ Revisiones acerca de la síntesis de aminoácidos fluorados: (a) Qiu, X.-L.; Qing, F.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3261. (b) Smits, R.; Cadicamo, C. D.; Burger, K.; Koks, B. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 1727. (c) Qiu, X.-L.; Meng, W.-D.; Qing, F.-L. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 6711.

e industriales que presentan estos derivados,⁹⁶ lo que ha despertado el interés de numerosos grupos de investigación hacia el desarrollo de métodos sencillos y eficaces para la síntesis de este tipo de compuestos.

A pesar de la escasez de productos naturales fluorados, los efectos de la sustitución de hidrógeno por flúor en moléculas activas biológicamente han sido muy estudiados.⁹⁷ Actualmente, es bien conocido que la introducción de átomos de flúor en las moléculas orgánicas generalmente promueve cambios significativos en sus propiedades físico-químicas y biológicas. Ello es debido, básicamente, a las propiedades únicas y características del átomo de flúor, como son su elevada electronegatividad, su pequeño tamaño, o la elevada energía del enlace C-F,⁹⁸ lo que hace que los sustituyentes fluorados sean relativamente resistentes a las transformaciones metabólicas. Este hecho se ha utilizado en el diseño de fármacos tales como antimetabolitos e inhibidores enzimáticos. Así, en las últimas décadas se han diseñado y comercializado diversas series de fármacos que contienen en sus moléculas átomos de flúor, como el antidepresivo *fluoxetina* (*Prozac*®),⁹⁹ el antibiótico fluoroquinolónico *ciprofloxacino*,¹⁰⁰ el inhibidor de la transcriptasa inversa *efavirenz* (*Sustiva*®)¹⁰¹ para el tratamiento del virus VIH, el antiinflamatorio *celecoxib* (*Celebrex*®)¹⁰² para el tratamiento de la artritis reumatoide o el antilipémico *atorvastatina* (*Lipitor*®),¹⁰³ inhibidor de la biosíntesis del colesterol, que es el fármaco más vendido a nivel mundial (Figura 1.3).

⁹⁶ (a) "Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry"; Ojima, I.; McCarthy, J. R.; Welch, J. T.; Eds. ACS. Symp. Series, 639, American Chemical Society: Washington, D. C., 1996. (b) "Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications". Yamamoto, H.; Ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000.

⁹⁷ La primera aplicación de esta estrategia data de 1953, cuando se vio que la sustitución de hidrógeno por flúor en la posición 9 α de cortisona incrementa la actividad glucocorticoide: Fried, J.; Sabo, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2273.

⁹⁸ O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308.

⁹⁹ Molloy, B.; Schmiegel, K. US 4018895, 1997.

¹⁰⁰ Zurenko, G. A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 673.

¹⁰¹ Patel, M.; Ko, S. S.; McHugh, R. J.; Markwalder, J. A.; Srivastava, A. S.; Cordova, B. C.; Klabe, R. M.; Erickson-Viitanen, S.; Trainor, G. L.; Seitz, S. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2805.

¹⁰² Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, R. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347.

¹⁰³ Posvar, E. L.; Radulovic, L. L.; Cilla, D. D. Jr.; Whitfield, L. R.; Sedman, A. J. *J. Clin. Pharmacol.* **1996**, *36*, 728.

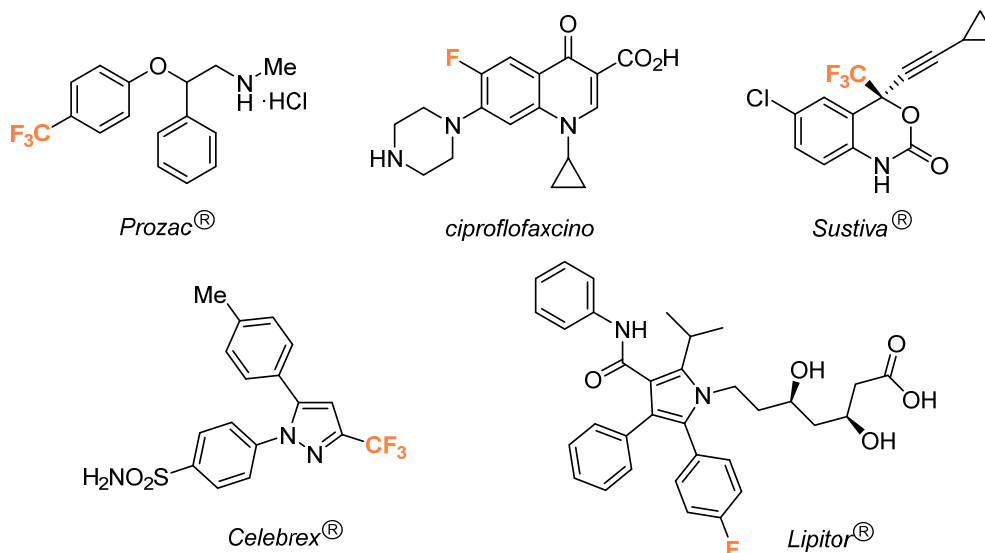


Figura 1.3

También en la industria agroquímica la fluoración juega un papel importante en la búsqueda de nuevos productos eficaces, respetuosos con el medio ambiente y seguros para el agricultor.¹⁰⁴ Como ejemplos podemos citar los herbicidas *Trifluralin®* y *Flufenacet®* (Figura 1.4).

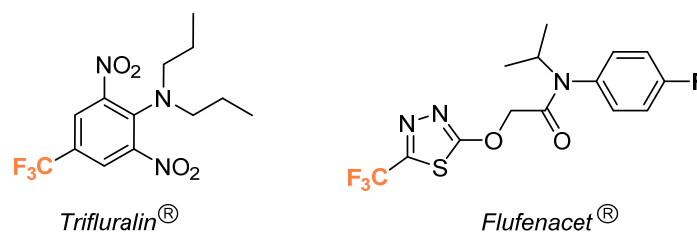


Figura 1.4

Además, los compuestos fluorados constituyen una herramienta de investigación útil en diversas áreas científicas. Por ejemplo, la fluoración de posiciones clave de moléculas bioactivas ha sido utilizada para determinar detalles mecanísticos de procesos enzimáticos. También se han desarrollado diversas técnicas instrumentales como la espectroscopía de ^{19}F -RMN o la tomografía de emisión de positrones (PET) de ^{18}F , que constituyen métodos potentes y sensibles para el análisis estructural de proteínas fluoradas, de interacciones enzima-sustrato o determinaciones farmacocinéticas *in vivo*.

Como hemos mencionado anteriormente, en la naturaleza existen muy pocos

¹⁰⁴ Jeschke, P. *ChemBioChem* **2004**, 5, 570.

compuestos fluorados, por lo que la introducción de flúor o sustituyentes fluorados en las moléculas orgánicas se tiene que realizar mediante síntesis química.¹⁰⁵ Para ello, se han desarrollado, principalmente, dos estrategias: (1) la fluoración directa mediante el uso de reactivos de fluoración capaces de sustituir ciertos grupos funcionales por flúor o grupos fluoroalquílicos y (2) el empleo de *building blocks*, es decir, moléculas de pequeño tamaño convenientemente funcionalizadas, como sustratos de partida fluorados. Este último procedimiento ha adquirido una importancia creciente debido a la variedad de sintones que han sido desarrollados y que permiten el acceso a moléculas de gran complejidad. Entre los *building blocks* fluorados utilizados en nuestro grupo de investigación destacan los haluros de imidoílo, acetilenos, nitrilos e iminas (Figura 1.5), estas últimas empleadas en el presente capítulo de la Tesis Doctoral.

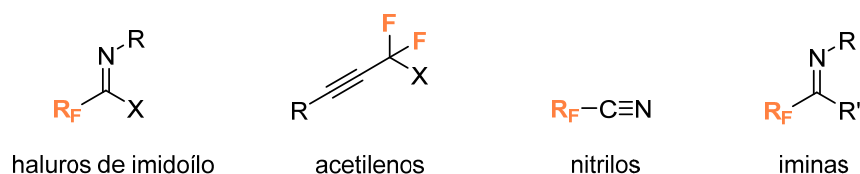


Figura 1.5

Volviendo al campo de los aminoácidos, la incorporación de flúor o agrupaciones fluoradas en los mismos ha atraído la atención de químicos médicos y bioorgánicos,⁹⁵ puesto que los **aminoácidos fluorados** resultantes han encontrado aplicaciones interesantes como potenciales inhibidores enzimáticos y agentes antitumorales y antivirales. Además, su incorporación en péptidos o proteínas está emergiendo como una herramienta importante en el diseño de plegamientos hiperestables, así como promoviendo interacciones específicas proteína-ligando o proteína-proteína.¹⁰⁶ De esta manera, es posible mejorar las propiedades terapéuticas de los compuestos fluorados resultantes. Por otro lado, la presencia de estos aminoácidos fluorados en péptidos y proteínas representa una oportunidad única para estudiar sus propiedades conformacionales y procesos metabólicos

¹⁰⁵ (a) Kirk, K. L. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 305. (b) Shimizu, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214.

¹⁰⁶ (a) Gerling, U. I. M.; Salwiczek, M.; Cadicamo, C. D.; Erdbrink, H.; Czekelius, C.; Grage, S. L.; Wadhvani, P.; Ulrich, A. S.; Behrends, M.; Haufe, G.; Kopsch, B. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 819. (b) Jäckel, C.; Kopsch, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4483. (c) Hodges, J. A.; Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15923. (d) Golbik, R.; Yu, C.; Weyher-Stingl, E.; Huber, R.; Moroder, L.; Budisa, N.; Schiene-Fischer, C. *Biochemistry* **2005**, *44*, 16026. (d) Yoder, N. C.; Kumar, K. *Chem. Soc. Rev.*, **2002**, *31*, 335.

mediante ^{19}F -RMN.

No obstante, a pesar de la importancia de los β -aminoácidos, sus análogos fluorados han recibido muy poca atención debido, principalmente, a la escasez de métodos eficaces para su obtención, particularmente en forma enantioméricamente pura. Además, la mayoría de ejemplos descritos se centran en la síntesis de compuestos acíclicos.¹⁰⁷ En el presente capítulo de la Tesis Doctoral se ha llevado a cabo la preparación de β -aminoácidos fluorados cíclicos de manera diastereo- y enantioselectiva, empleando el grupo sulfinilo como auxiliar quiral.

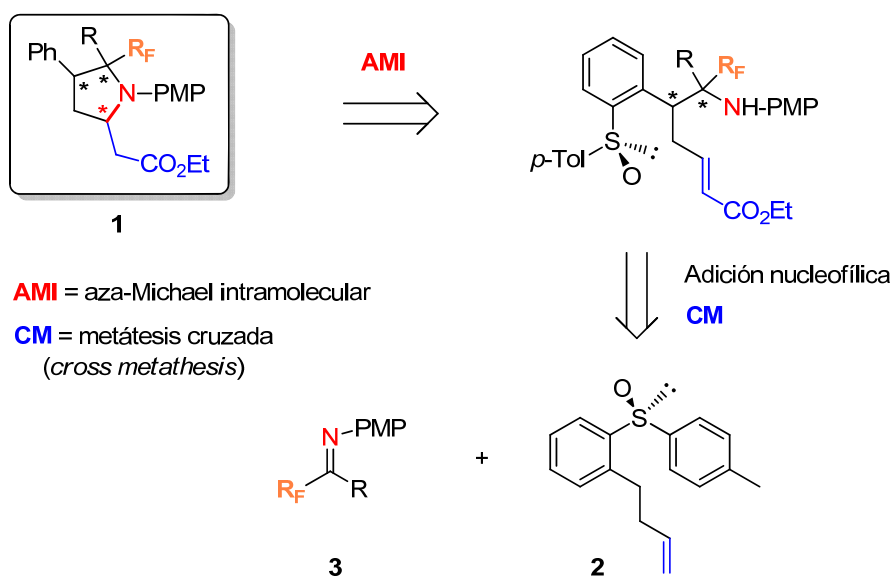
¹⁰⁷ Revisiones acerca de la síntesis de β -aminoácidos fluorados: (a) March, T. L.; Johnston, M. R.; Duggan, P. J.; Gardiner, J. *Chem. Biodiv.* **2012**, *9*, 2410. (b) Mikami, K.; Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Sorochinsky, A. *Synthesis* **2011**, *19*, 3045. (c) Aceña, J. L.; Simón-Fuentes, A.; Fustero, S. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 928. (d) Sorochinsky, A.; Soloshonok, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 127. (e) Fustero, S.; Sanz-Cervera, J. F.; Soloshonok, V. A. In: *Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids*, 2nd Edition; Juaristi, E. C.; Soloshonok, V. A.; Eds.; Wiley-VCH Ltd: New York, 2005; pp. 319-350.

1.2. OBJETIVOS

En este primer capítulo de la Tesis Doctoral, el objetivo fundamental consistirá en el desarrollo de una nueva estrategia para la síntesis estereoselectiva de β^3 -aminoácidos cíclicos fluorados. Concretamente, se describirá la síntesis de derivados fluorados de homoprolina con tres centros estereogénicos.

La estrategia desarrollada para preparar estos derivados de β^3 -aminoácidos ópticamente puros (**1**) se basa en la reacción de aldiminas y cetiminas fluoradas **3** con un sulfóxido aromático quiral portador una cadena homoalílica en posición *orto* (**2**) como inductor de la quiralidad en la molécula final.

Una de las etapas clave de la síntesis consistirá en la adición estereoselectiva de *p*-tolilcarbaniones quirales a las iminas fluoradas **3**. Previamente en nuestro grupo de investigación se observó que, procesos de adición relacionados, transcurren con un control completo de la configuración en los dos carbonos estereogénicos generados de forma simultánea. Además, se llevará a cabo una reacción de metátesis cruzada (CM, del inglés *cross metathesis*) con el fin de incorporar el aceptor de Michael necesario para la ciclación final (en medio ácido o básico) mediante la reacción aza-Michael intramolecular (Esquema 1.1). Por último, se eliminará el auxiliar quiral para obtener los productos cíclicos fluorados objetivo.



Esquema 1.17

1.3. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

1.3.1. Síntesis asimétrica de β -aminoácidos fluorados

Tal y como se comentó en la Introducción, los ejemplos descritos en la bibliografía relacionados con la síntesis asimétrica de análogos fluorados de β -aminoácidos son bastante escasos, especialmente en lo que se refiere a derivados cíclicos. Dichos aminoácidos ya vimos que se pueden clasificar en tres tipos (β^3 -, β^2 - y $\beta^{2,3}$ -aminoácidos, ver Figura 1.2), con diferentes características estructurales.

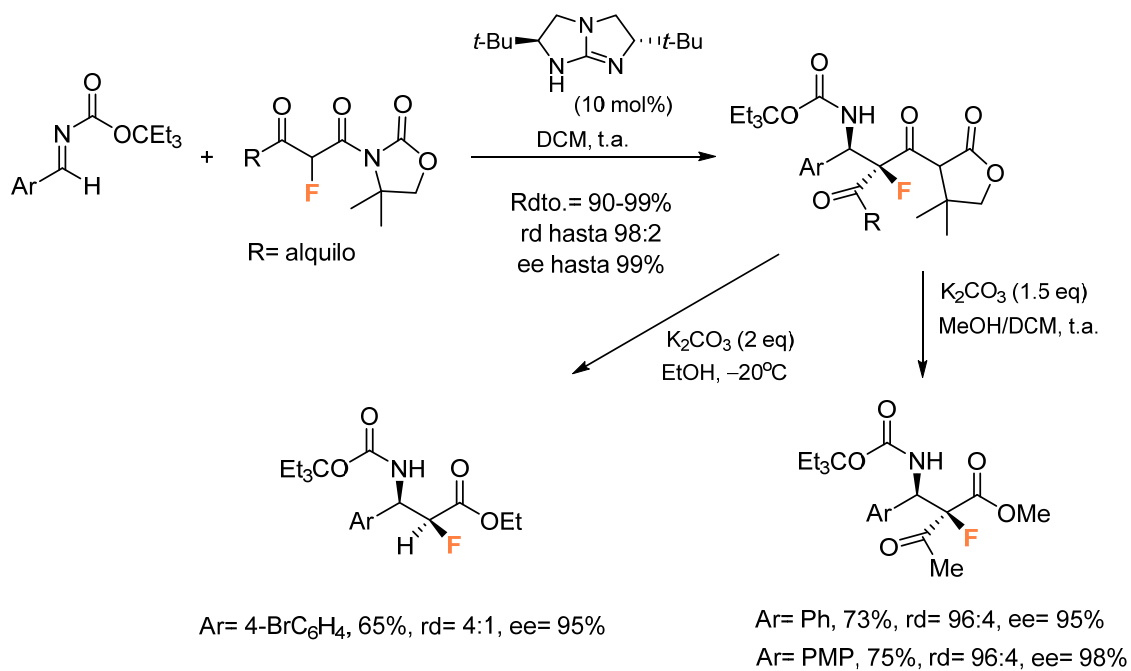
En este apartado se incluye una revisión bibliográfica acerca de las diferentes metodologías que se han empleado para su preparación. En primer lugar, revisaremos los ejemplos de β -aminoácidos fluorados **acíclicos** existentes en la bibliografía y, a continuación, los derivados **cíclicos**, siempre centrándonos en la obtención de los mismos en forma enantioméricamente pura.

A) β -Aminoácidos fluorados acíclicos

Dentro de este tipo de compuestos, los átomos de flúor o agrupaciones fluoradas pueden encontrarse en la posición α o en la posición β .

Una de las metodologías que más se ha utilizado para la síntesis de compuestos β -aminocarbonílicos de forma directa es la reacción de Mannich, la cual también se ha empleado con éxito para acceder a derivados fluorados de β^3 y $\beta^{2,3}$ -aminoácidos. Así por ejemplo, en 2010 se utilizó esta reacción para acceder a β -aminoácidos **α -fluorados** portadores de un carbono cuaternario quiral en posición α .¹⁰⁸ Los autores desarrollaron una reacción altamente enantio- y diastereoselectiva entre α -fluoro- β -ceto aciloxazolidinonas y aldiminas aromáticas catalizada por una guanidina bicíclica quiral. Posteriormente, la oxazolidinona fue convertida en un éster metílico por tratamiento con carbonato potásico a temperatura ambiente. Cuando se aumentó la cantidad de base, se observó una reacción de deacilación que condujo al correspondiente α -fluoro- β -aminoéster (Esquema 1.2).

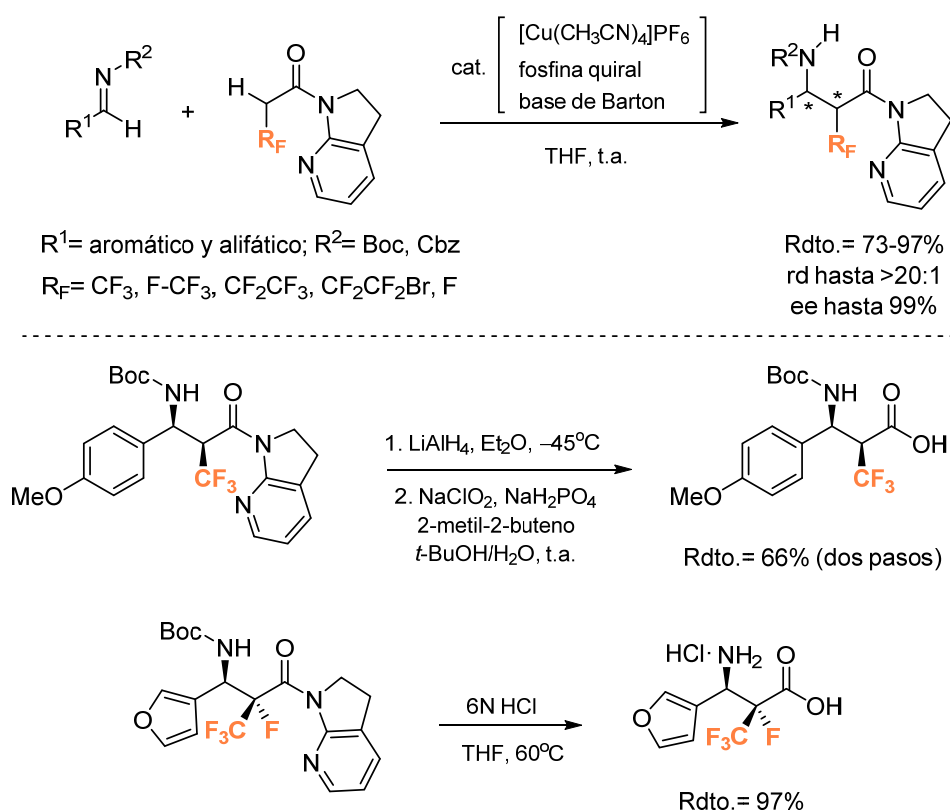
¹⁰⁸ Pan, Y.; Zhao, Y.; Ma, T.; Yang, Y.; Liu, H.; Jiang, Z.; Tan, C.-H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 779.



Esquema 1.2

En 2015, Shibasaki y Kumagai estudiaron la reacción de Mannich utilizando 7-azaindolinamidas fluoradas como pronucleófilos en presencia de un sistema catalítico cooperativo formado por un complejo de Cu(I) quiral y la base de Barton (2-*terc*-butil-1,1,3,3-tetrametilguanidina).¹⁰⁹ De esta manera, se consiguió una eficiente enolización de dichas amidas para su reacción diastereo- y enantioselectiva con diferentes iminas. Los aductos de Mannich resultantes permitieron el acceso a derivados de β -aminoácidos α -fluorados y α -fluoroalquilados con elevada diastereo- y enantioselectividad, como se observa en los ejemplos recogidos en el Esquema 1.3.

¹⁰⁹ (a) Brewitz, L.; Arteaga Arteaga, F.; Yin, L.; Alagiri, K.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15929. (b) Yin, L.; Brewitz, L.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17958.

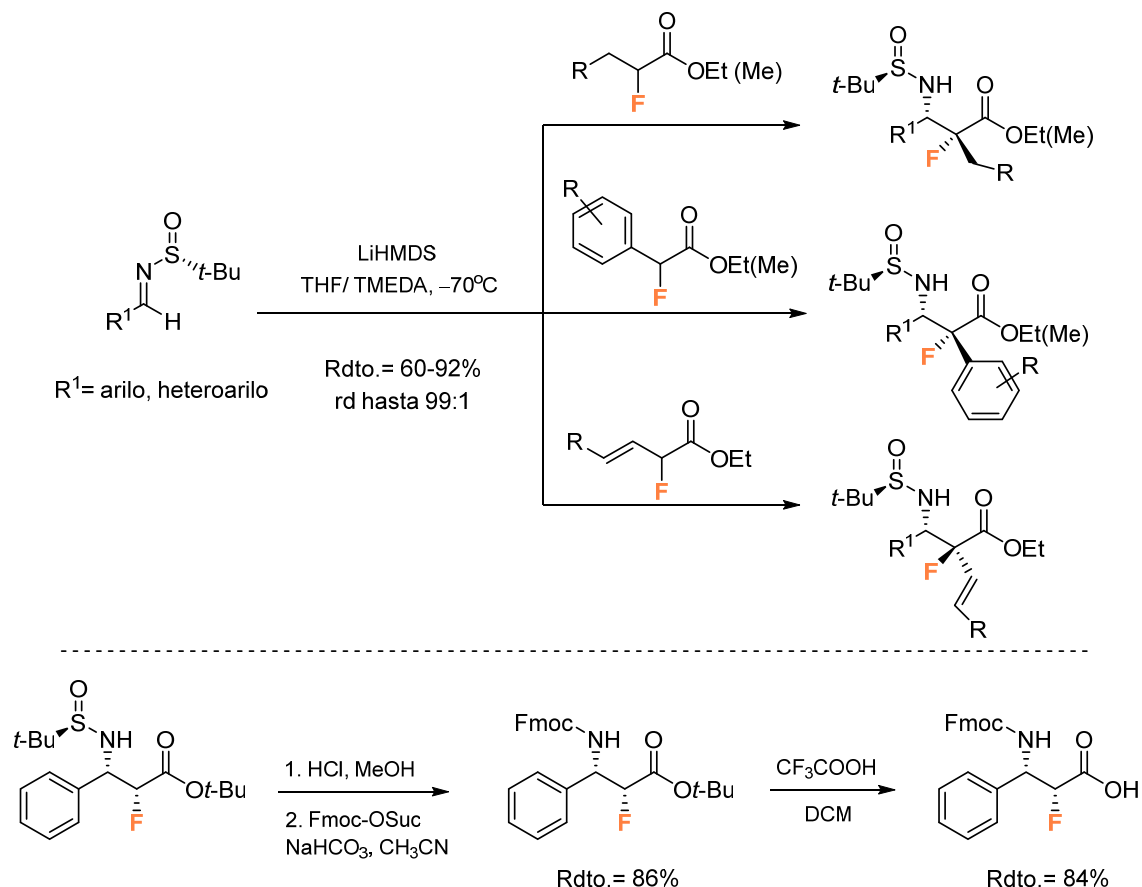


Esquema 1.3

Recientemente, Li y colaboradores describieron una reacción de Mannich diastereoselectiva de α -alquil, α -aril y α -vinil α -fluoroacetatos con *N*-terc-butilsulfinilimas que permitió acceder a una gran variedad de derivados de β -aminoácidos funcionalizados portadores de un carbono estereogénico cuaternario fluorado con muy buenos rendimientos y diastereoselectividad (Esquema 1.4).¹¹⁰ Previamente, los mismos autores demostraron la utilidad de esta metodología eliminando el auxiliar quiral y obteniendo el β -aminoácido α -fluorado *N*-Fmoc protegido que se muestra en el Esquema 1.4.¹¹¹

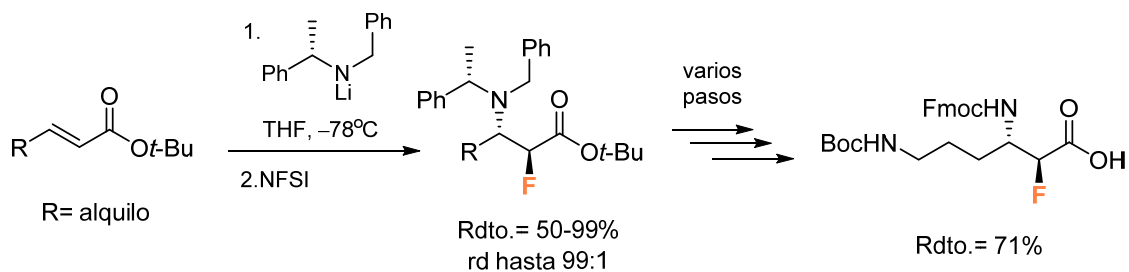
¹¹⁰ Li, X.; Li, Y.; Shang, H. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6457.

¹¹¹ Shang, H.; Li, Y.; Li, X.; Ren, X. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8739.



Esquema 1.4

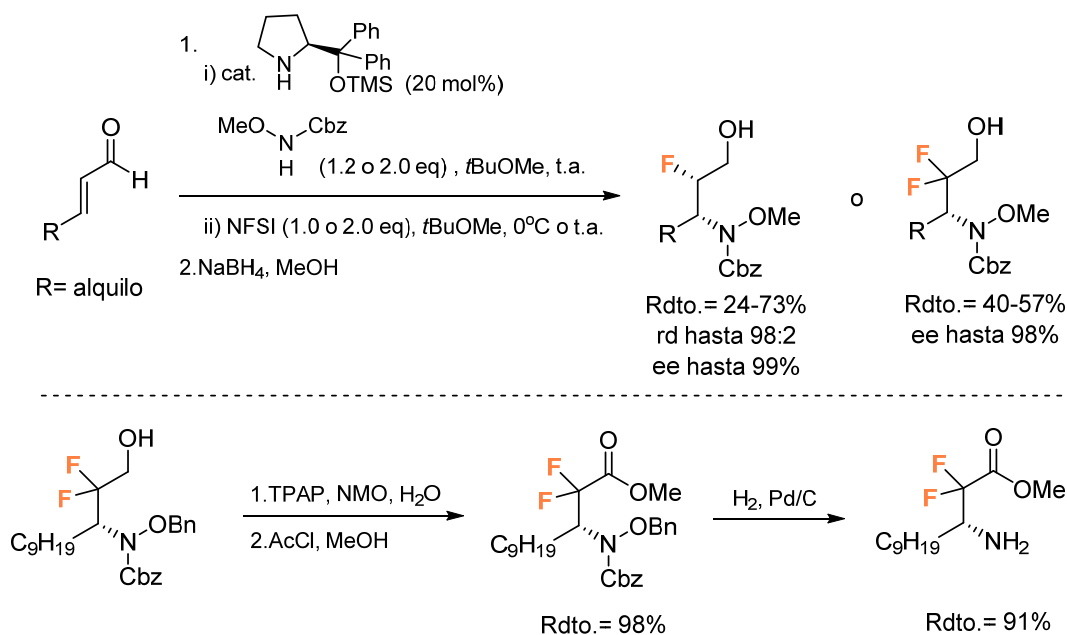
Una estrategia diferente para la síntesis de α -fluoro- β^3 aminoácidos consistió en un proceso tándem adición conjugada-fluoración, que se llevó a cabo sobre ésteres α,β -insaturados utilizando el amiduro de litio enantioméricamente puro derivado de (*S*)-*N*-bencil-*N*-(α -metilbencil)amina y el agente de fluoración electrofílico NFSI (*N*-fluorobencenosulfonimida). La utilidad de esta metodología se ejemplificó con la síntesis de (2*S*,3*S*)- α -fluoro- β^3 -lisina ortogonalmente protegida (Esquema 1.5).¹¹²



Esquema 1.5

¹¹² Duggan, P. J.; Johnston, M.; March, T. L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7365.

Recientemente, se desarrolló un proceso similar de aminofluoración de olefinas de manera organocatalítica enantioselectiva. Se trató de un proceso en cascada donde se combinaron las reacciones de formación de los enlaces C-N y C-F para dar lugar a β -fluoro y β,β -difluoroaminas quirales a partir de aldehídos α,β -insaturados. Los productos de esta reacción se pueden transformar en β -amino- α -fluoro (o α,α -difluoro) ésteres portadores de sustituyentes alquilo en la posición β (Esquema 1.6).¹¹³

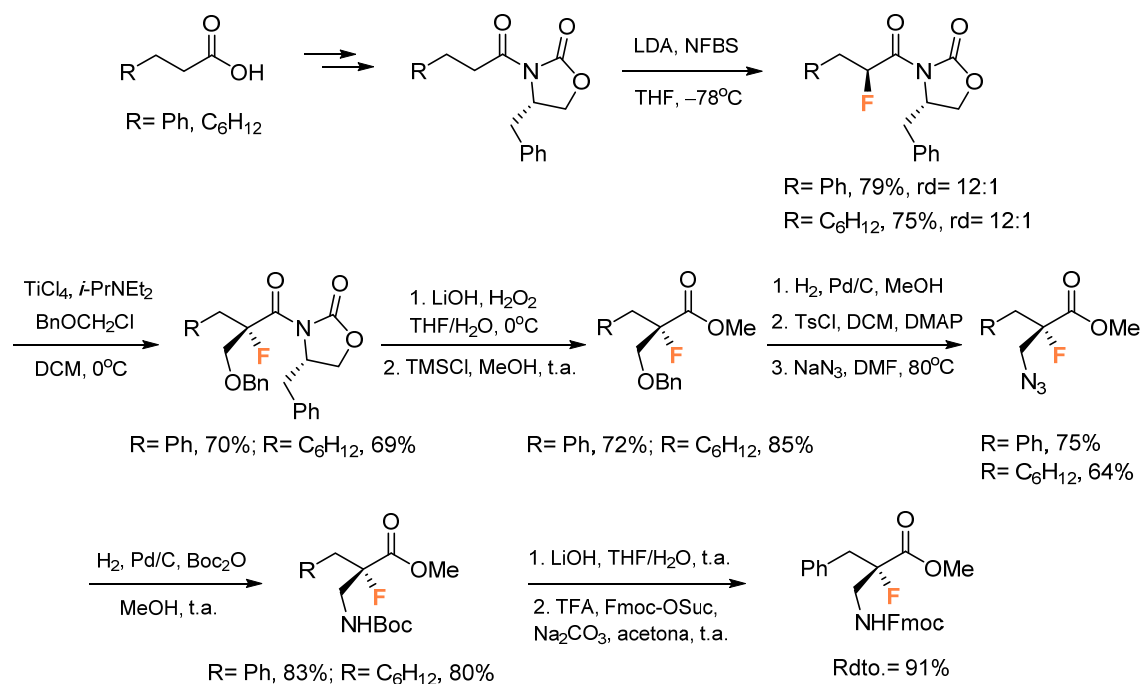


Esquema 1.6

Los ejemplos de síntesis de **β^2 -aminoácidos α -fluorados** son mucho más escasos. El primero de ellos data de 2008, cuando Abell y colaboradores describieron una metodología para su síntesis enantioselectiva a partir de ácidos carboxílicos.¹¹⁴ La estrategia sintética empleada se basó en la obtención de las correspondientes oxazolidinonas de Evans, fluoración con *N*-fluorobencenosulfonimida (NFBS) y alquilación con bencil clorometil éter. Finalmente, la eliminación del auxiliar quiral y una reacción de aminación condujo a los compuestos fluorados deseados ópticamente puros, apropiados para ser incorporados en β -péptidos con el fin de investigar la estructura y propiedades de los mismos (Esquema 1.7).

¹¹³ Jones, J. H.; Appayee, C.; Brenner-Moyer, S. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5273.

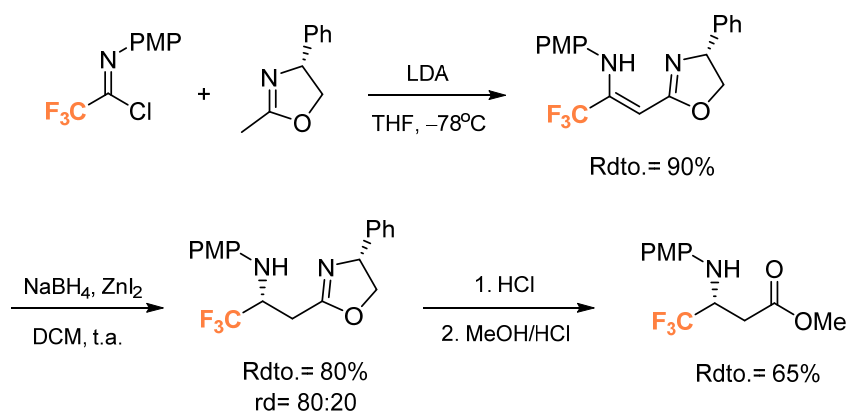
¹¹⁴ Edmonds, M. K.; Graichen, F. H. M.; Gardiner, J.; Abell, A. D. *Org. Lett.* **2008**, 10, 885.



Esquema 1.7

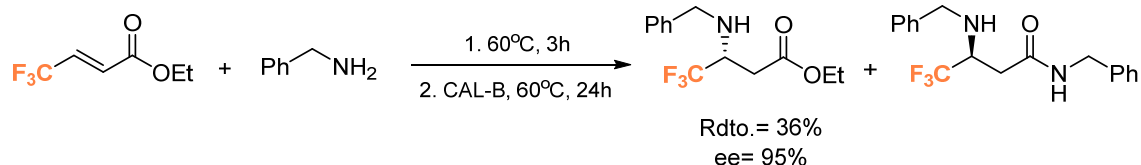
A continuación, pasaremos a comentar los procedimientos de síntesis asimétrica de **β -aminoácidos fluorados en la posición β** , entre los que predominan los β -trifluorometil β -aminoácidos. En este contexto, los β -iminoésteres y sus tautómeros enamino son precursores directos de derivados de β -aminoácidos mediante su hidrogenación o reducción. En nuestro grupo de investigación se emplearon oxazolinas como auxiliares quirales en la preparación de β -fluoroalquil β -aminoésteres.¹¹⁵ Así, la reacción de aniones derivados de oxazolinas con cloruros de imidoílo fluorados condujo a la formación de los correspondientes β -enaminoésteres que, por reducción con NaBH_4 en presencia de ZnI_2 , se transformaron en los productos deseados con moderada diastereoselectividad. En el Esquema 1.8 se muestra esta estrategia para la síntesis de un β -trifluorometil β -aminoéster.

¹¹⁵ Fustero, S.; Salavert, E.; Pina, B.; Ramírez de Arellano, C.; Asensio, A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6475.



Esquema 1.8

Una síntesis alternativa de β -trifluorometil β -aminoésteres fue descrita en 2009 por Gröger y colaboradores mediante una resolución enzimática que se llevó a cabo sobre el producto resultante de la reacción aza-Michael de bencilamina y trifluorometil crotonato de etilo. El producto de adición se trató con la enzima CAL-B (lipasa de *Candida antarctica*), originando el aminoéster indicado en el Esquema 1.9 con excelente enantioselectividad.¹¹⁶



Esquema 1.9

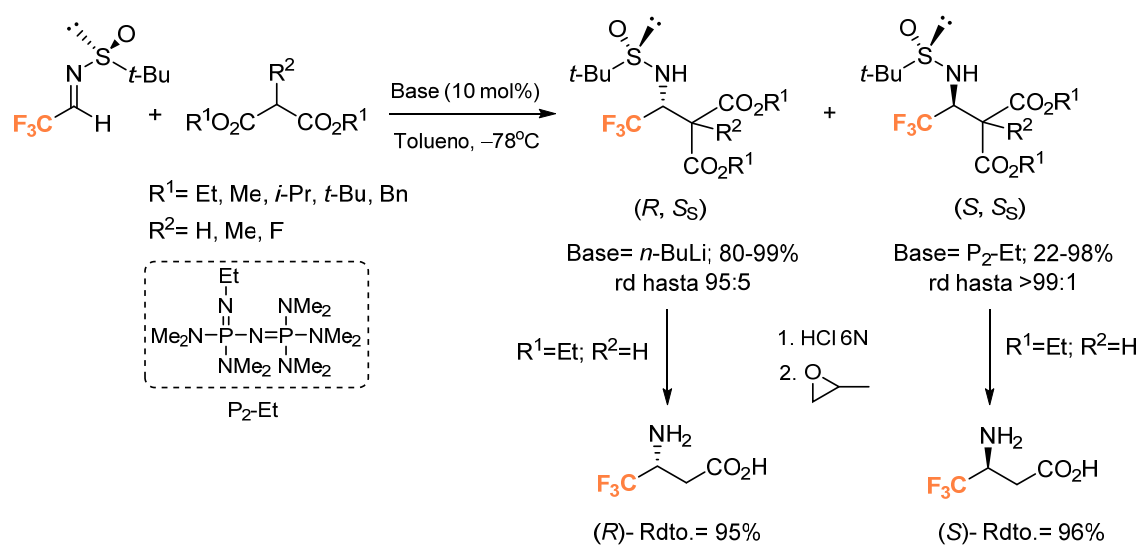
Dentro de los β -fluoroalquil β -aminoácidos, un compuesto interesante que ha atraído la atención de diversos grupos de investigación es al ácido 3-amino-4,4,4-trifluorobutanoico o β -trifluorometil- β -alanina. Este aminoácido se ha empleado como fragmento estructural clave en el diseño de retro péptidos¹¹⁷ y, además, se puede transformar en derivados importantes desde el punto de vista biológico como antibióticos β -lactámicos y β -aminoácidos α,β -disustituídos.¹¹⁸ En la bibliografía existen distintos métodos para acceder a los dos enantiómeros de este aminoácido

¹¹⁶ Weiss, M.; Gröger, H. *Synlett* **2009**, 1251.

¹¹⁷ (a) Bravo, P.; Bruche L.; Pasenti, C.; Viani, F.; Volonterio A.; Zanda, M. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 153. (b) Zanda, M. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 1401.

¹¹⁸ (a) Bevilacqua, P. F.; Keith D. D.; Roberts, J. L. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1430. (b) Jiang, J.; Shah H.; DeVita, R. *J. Org. Lett.* **2003**, *5*, 4101.

fluorado en forma enantioméricamente pura.¹¹⁹ Como ejemplo reciente destacaremos los trabajos de Shibata y Soloshonok, basados en el empleo de (*S_S*)-*N*-*tert*-butanosulfinil (3,3,3)-trifluoroacetaldimina.¹²⁰ Mediante una reacción tipo Mannich de dicha imina con derivados de ácido malónico seguida de descarboxilación, consiguieron obtener los β-aminoácidos fluorados objetivos de forma muy eficiente. Tras un exhaustivo estudio de la base necesaria para catalizar la adición de manera diastereoselectiva, los autores encontraron que, en presencia de bases inorgánicas como *n*-BuLi, la reacción da los correspondientes (*R*, *S_S*)-β-aminomalonatos con muy buenos rendimientos y diastereoselectividad (relación de diastereoisómeros de hasta 95:5); mientras que con una fosfaceno como base (*P*₂-Et), se favorece la formación del diastereoisómero (*S*, *S_S*), con selectividad de hasta 99:1 (Esquema 1.10). Así pues, simplemente eligiendo el catalizador básico apropiado para la adición tipo Mannich, se pueden obtener los ácidos 3-amino-4,4,4-trifluorobutanoicos (*R*) o (*S*) en forma enantioméricamente pura tras hidrólisis y descarboxilación de los correspondientes β-aminomalonatos.

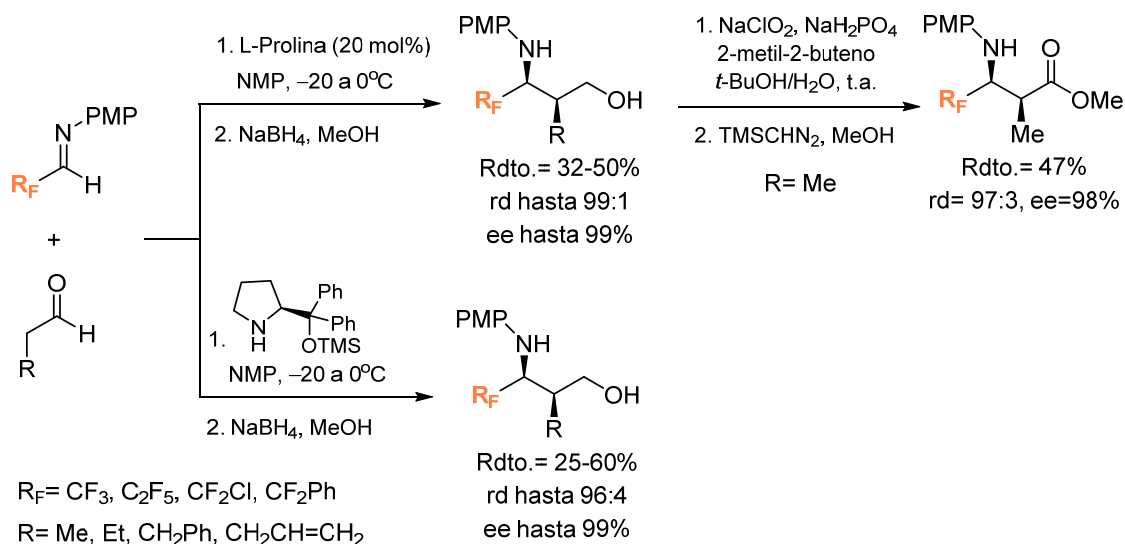


Esquema 1.10

¹¹⁹ Ver, por ejemplo: (a) Ishida, Y.; Iwahashi, N.; Nishizono, N.; Saigo, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1889. (b) Dos Santos, M.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. *Synlett* **2008**, 399. (c) Molteni, M.; Volonterio, A.; Fossati, G.; Lazzari, P.; Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 589. (d) Michaut, V.; Metz, F.; Paris, J.-M.; Plaquevent, J.-C. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 889. (e) Soloshonok, V. A.; Ohkura, H.; Yasumoto, M. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 930. (f) Huguenot, F.; Brigaud, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2159.

¹²⁰ (a) Shibata, N.; Nishimine, T.; Shibata, N.; Tokunaga, E.; Kawada, K.; Aceña, J. L.; Sorochinsky, A. E.; Soloshonok, V. A. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1454. (b) Shibata, N.; Nishimine, T.; Shibata, N.; Tokunaga, E.; Kawada, K.; Kagawa, T.; Sorochinsky, A. E.; Soloshonok, V. A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4124.

La reacción de Mannich enantioselectiva también se ha utilizado con éxito para la síntesis de $\beta^{2,3}$ -aminoésteres fluorados en la posición β . De esta forma, nuestro grupo de investigación desarrolló en 2005 la versión organocatalítica de este proceso. La adición de aldehídos a iminas fluoradas en presencia de L-prolina como catalizador permitió obtener, tras reducción *in situ* de los aldehídos resultantes, β -aminoalcoholes *syn* con rendimientos moderados y excelentes diastereo- y enantioselectividades. Posteriormente, la secuencia oxidación del alcohol seguida de esterificación, condujo a la formación de los aminoésteres deseados.¹²¹ Alternativamente, cuando este proceso se realizó en presencia del catalizador de Jørgensen derivado de difenilprolinol, se obtuvieron selectivamente los β -aminoalcoholes *anti*, de nuevo con rendimientos moderados y excelentes diastereo- y enantioselectividades (Esquema 1.11).¹²²



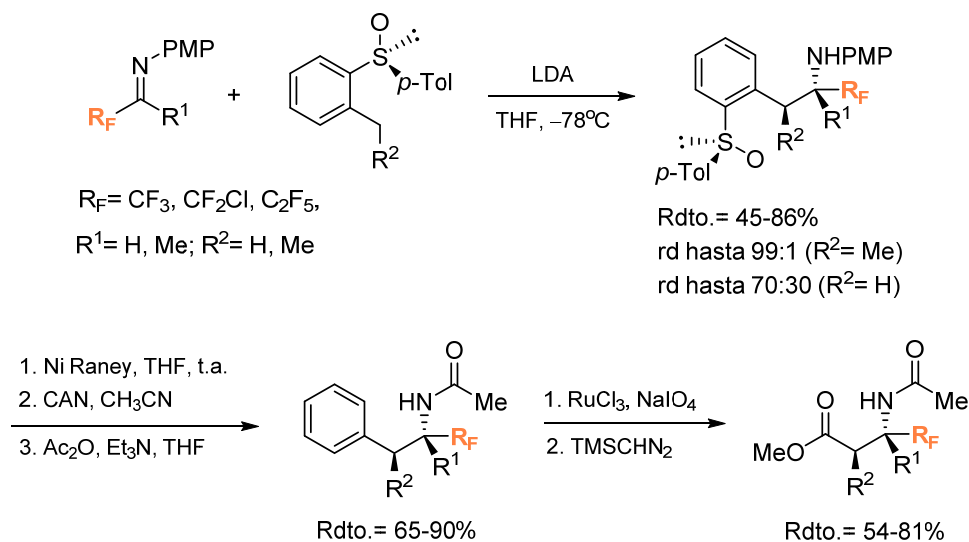
Esquema 1.11

Por último, en 2009, nuestro grupo de investigación, en colaboración con el grupo del profesor Ruano, desarrolló una nueva metodología para la síntesis diastereoselectiva de derivados de *anti*- β -fluoroalquil- β -aminoácidos por reacción de aninones bencílicos litiados derivados de sulfóxidos quirales con aldiminas y cetiminas fluoradas. Así, el sulfinil bencil carbanión funciona como inductor de quiralidad de manera que la reacción de adición tiene lugar con completa

¹²¹ Fustero, S.; Jiménez, D.; Sanz-Cervera, J. F.; Sánchez-Roselló, M.; Esteban, E.; Simón-Fuentes, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3433.

¹²² Fustero, S.; Mojarrad, F.; Pérez-Carrión, M. D.; Sanz-Cervera, J. F.; Aceña, J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5208.

selectividad y permite la formación de un centro asimétrico en posición bencílica. A continuación, los productos de adición se transformaron en β -aminoésteres fluorados mediante una secuencia que incluye desulfuración, oxidación del anillo aromático (previa sustitución del grupo PMP en el nitrógeno por un grupo acetilo) y esterificación (Esquema 1.12).¹²³ Esta metodología está directamente relacionada con la que se ha empleado en el presente capítulo de la Tesis Doctoral, por lo que se comentará con detalle más adelante.



Esquema 1.12

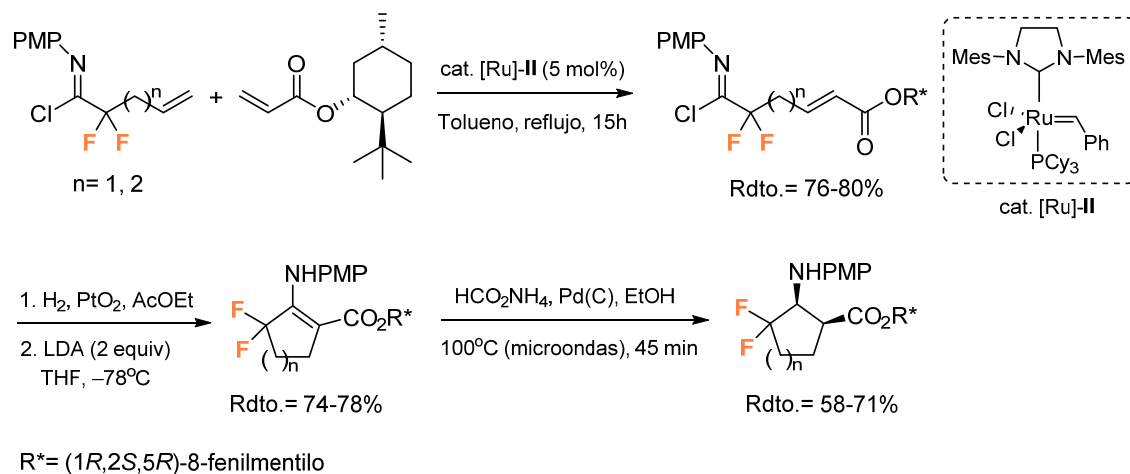
B) β -Aminoácidos fluorados cíclicos

Entre los β -aminoácidos cíclicos fluorados, los más frecuentes son los derivados fluorados de $\beta^{2,3}$ -aminoácidos, también conocidos como ácidos 2-aminocicloalcanocarboxílicos. El primer ejemplo de síntesis de este tipo de β -aminoácidos en forma enantioméricamente pura se debe a nuestro grupo de investigación.¹²⁴ La estrategia sintética empleada comenzó con una reacción de metátesis cruzada (CM, del inglés *cross-metathesis*) entre cloruros de imidoíolo fluorados y acrilato de (-)-8-fenilmentilo como auxiliar quiral. A continuación, y tras hidrogenación del doble enlace generado en la metátesis, una condensación tipo

¹²³ Fustero, S.; del Pozo, C.; Catalán, S.; Alemán, J.; Parra, A.; Marcos, V.; García-Ruano, J. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 641.

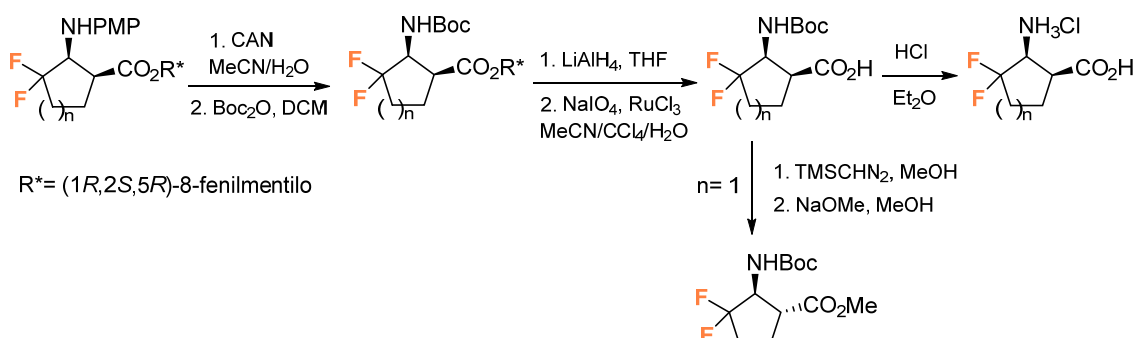
¹²⁴ (a) Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Fernández, B.; Asensio, A.; Sanz-Cervera, J. F.; del Pozo, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3414. (b) Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Sanz-Cervera, J. F.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Fernández, B.; Bartolomé, A.; Asensio, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4633.

Dieckmann seguida de reducción diastereoselectiva condujo a los β -aminoésteres cíclicos deseados con completa diastereoselectividad *cis* (Esquema 1.13).



Esquema 1.13

Posteriormente, el grupo *p*-metoxifenilo (PMP) se eliminó por tratamiento con nitrato de cerio y amonio y el grupo amino fue reprotectado como carbamato. La eliminación del auxiliar quiral se llevó a cabo por reducción con LiAlH₄ seguida de oxidación del alcohol resultante. Finalmente, el grupo amino fue desprotegido en medio ácido, obteniéndose así los correspondientes aminoácidos cíclicos fluorados en forma enantioméricamente pura. Alternativamente, la esterificación del ácido con trimetilsilildiazometano seguida de tratamiento en medio básico condujo a la epimerización completa del producto, dando lugar al aminoéster fluorado *anti*, más estable termodinámicamente (Esquema 1.14).



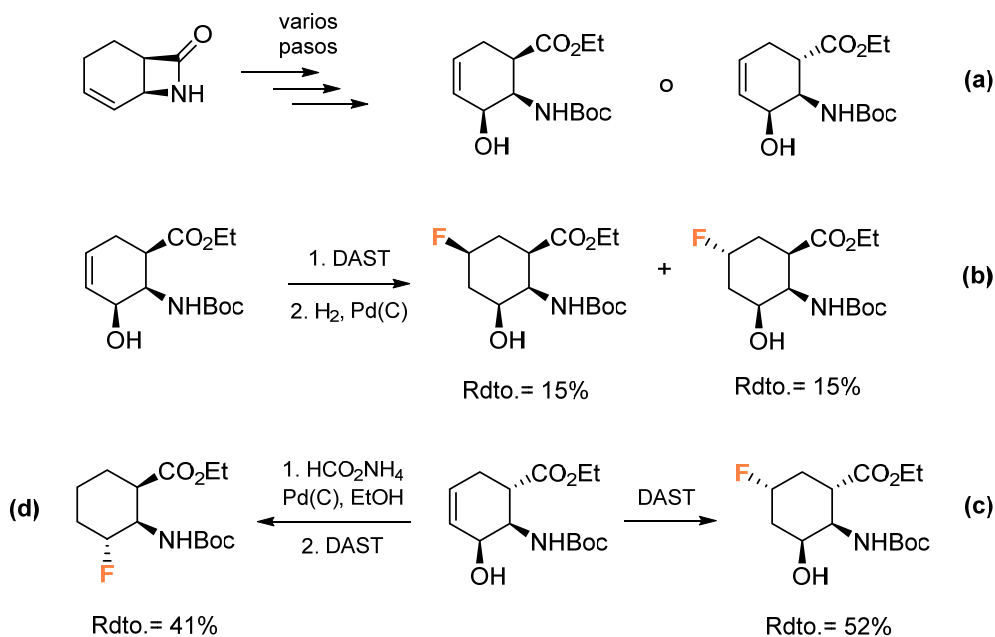
Esquema 1.14

Una estrategia diferente para la obtención de $\beta^{2,3}$ -aminoácidos cíclicos fluorados consiste en la introducción de las agrupaciones fluoradas en el paso final

de la síntesis. En este contexto se enmarca el trabajo de Fülöp y colaboradores,¹²⁵ que implica la fluoración nucleofílica de ácidos ciclohexano- y ciclopentanocarboxílicos enantioméricamente puros convenientemente funcionalizados. Siguiendo la metodología desarrollada por este grupo, y partiendo de una β -lactama bicíclica enantioméricamente pura, se sintetizaron los β -aminoácidos cíclicos representados en el Esquema 1.15 (a) portadores de un grupo hidroxilo en posición alílica.¹²⁶ Estos diastereoisómeros fueron finalmente fluorados utilizando los agentes de fluoración nucleofílicos DAST (dietilaminotrifluorosulfurano) o Deoxofluor (dimetoxietilaminotrifluorosulfurano). Así pues, cuando el diastereoisómero *sin* se trató directamente con DAST, se produjo la sustitución alílica del grupo hidroxilo, obteniéndose, tras hidrogenación del doble enlace, una mezcla equimolecular de los dos isómeros fluorados (Esquema 1.15, b). Cuando se llevó a cabo la fluoración sobre el diastereoisómero *anti*, se pudo aislar el producto de sustitución alílica con un rendimiento razonable (Esquema 1.15, c). Finalmente, cuando este compuesto se hidrogenó previamente a la fluoración, se obtuvo el producto de sustitución directa del hidroxilo con rendimiento moderado (Esquema 1.15, d).^{125a}

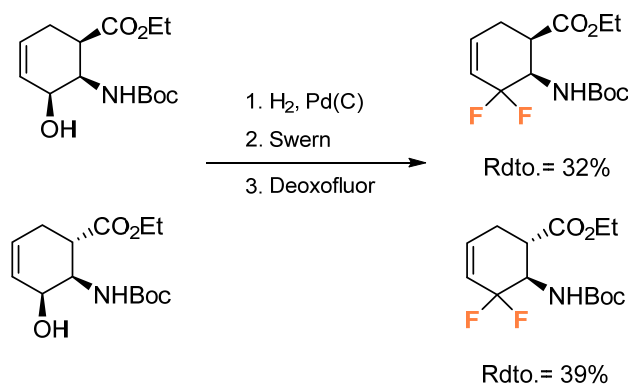
¹²⁵ (a) Kiss, L.; Forró, E.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6528. (b) Kiss, L.; Forró, E.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4993. (c) Nonn, M.; Kiss, L.; Hänninen, M. M.; Sillampää, R.; Fülöp, F. *Chem. Biodiversity* **2012**, *9*, 2571. (d) Kiss, L.; Nonn, M.; Sillampää, R.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1164. (e) Kiss, L.; Nonn, M.; Forró, E.; Sillampää, R.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4070. (f) Nonn, M.; Kiss, L.; Haukka, M.; Fustero, S.; Fülöp, F. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1074.

¹²⁶ Estos β -aminoácidos cíclicos se obtuvieron en forma enantioméricamente pura mediante la apertura enantioselectiva de la β -lactama de partida catalizada por la enzima CAL-B (lipase B de *Candida antarctica*)



Esquema 1.15

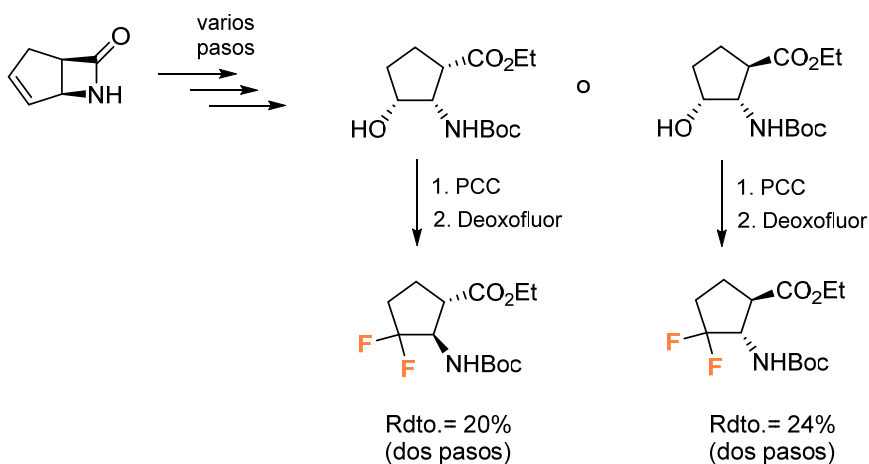
A partir de los mismos derivados de ciclohexano, se sintetizaron β-aminoésteres cíclicos *gem*-difluorados, racémicos en este caso, a través de la secuencia hidrogenación del doble enlace, oxidación de la función hidroxilo y tratamiento con Deoxofluor (Esquema 1.16).^{125a}



Esquema 1.16

Utilizando una estrategia similar, los mismos autores realizaron la síntesis de diversos derivados fluorados del aminoácido natural *cispentacina*. A partir de la correspondiente β-lactama bíciclica racémica, la apertura enzimática seguida de varios pasos de reacción condujo a los β-aminoésteres 3-hidroxilados enantioméricamente puros indicados en el Esquema 1.17. Estos derivados fueron oxidados con PCC (la oxidación del derivado *sin* transcurrió con epimerización en el carbono 2) y finalmente fluorados con Deoxofluor para dar los derivados 3,3-

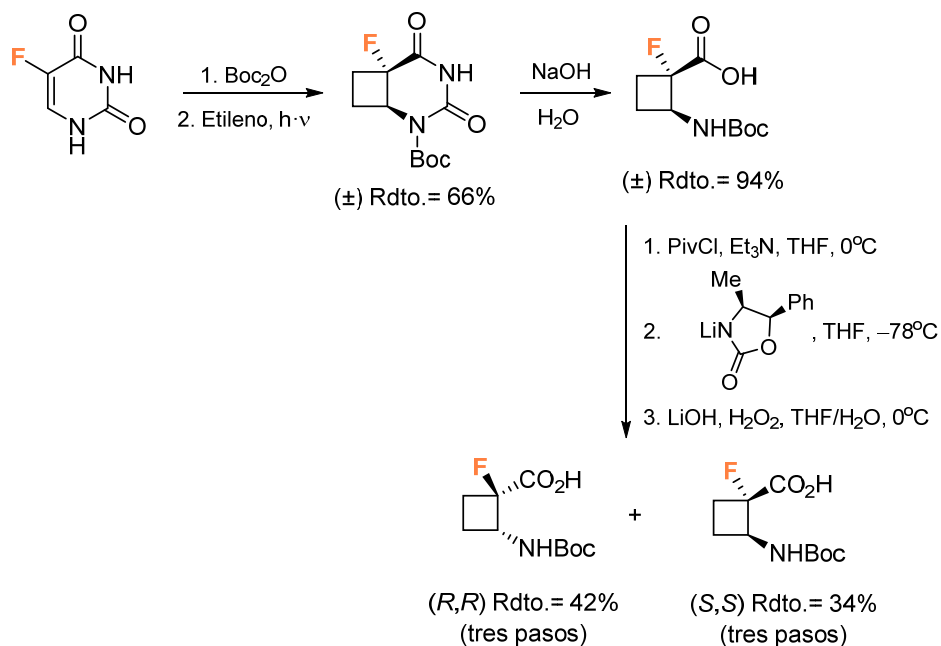
difluorados correspondientes, con rendimientos bajos (Esquema 1.18).^{125e}



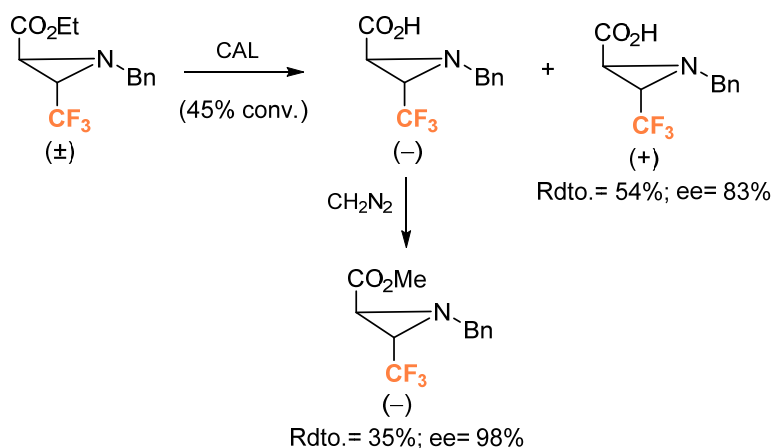
Esquema 1.17

Recientemente, Aitken y colaboradores describieron la síntesis de los dos enantiómeros del ácido *cis*-2-amino-1-fluorociclobutanocarboxílico mediante un proceso de resolución química, utilizando 5-fluorouracilo como sustrato de partida.¹²⁷ Tras la protección selectiva del N en posición 1, se llevó a cabo una reacción fotoquímica de cicloadición [2+2] con etileno, seguida de tratamiento con NaOH acuoso para dar el β -aminoácido cíclico fluorado *cis* racémico con muy buen rendimiento. Ambos enantiómeros fueron finalmente separados mediante resolución química con la sal de litio de (4*S*,5*R*)-4-metil-5-feniloxazolidin-2-ona (Esquema 1.18).

¹²⁷ Hassoun, A.; Grison, C. M.; Gillot, R.; Boddaert, T.; Aitken, D. J. *New J. Chem.* **2015**, *39*, 3270.

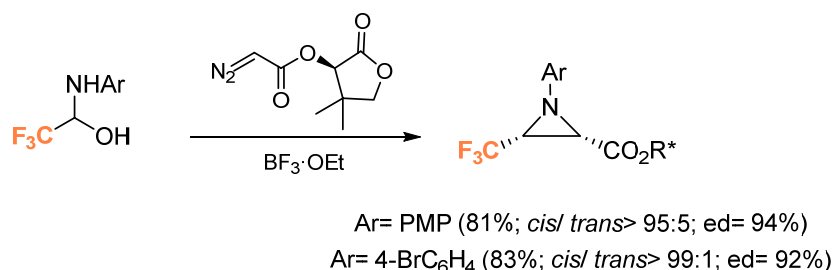

Esquema 1.18

También se han descrito un par de ejemplos de $\beta^{2,3}$ -aminoácidos cíclicos fluorados en los que el N forma parte del ciclo, concretamente de un anillo de aziridina. El primero de ellos hace referencia a la síntesis de *trans*-*N*-bencil-3-trifluorometil-2-etoxicarbonil aziridina, en forma enantioméricamente pura, mediante resolución enzimática catalizada por la lipasa de *Candida antarctica* (CAL) (Esquema 1.19).¹²⁸ La aziridina racémica se obtuvo a partir del sustrato comercial *trans*-4,4,4-trifluoro-2-butenolato de etilo por bromación seguida de reacción con bencilamina.


Esquema 1.19

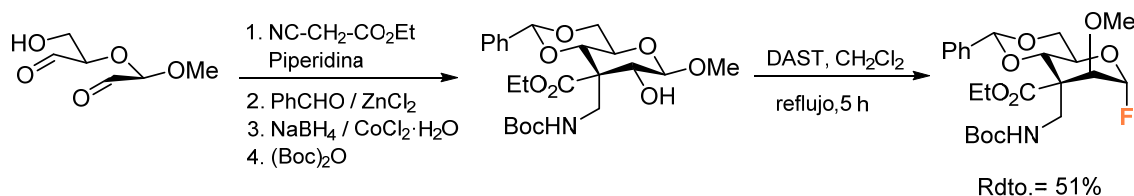
¹²⁸ Davoli, P.; Forni, A.; Franciosi, C.; Moretti, N.; Prati, F. *Tetrahedron: Asymm.* **1999**, *10*, 2361.

El empleo de un diazoacetato quiral derivado de (*R*)-pantolactona permitió al grupo de Akiyama llevar a cabo una aziridinación enantioselectiva de hemiacetales de trifluoroacetaldehído. Esta metodología condujo a las correspondientes *cis*-aziridinas con buena diastereoselectividad (Esquema 1.20).¹²⁹



Esquema 1.20

En cuanto a la obtención de derivados fluorados de β^2 -aminoácidos cíclicos enantioméricamente puros sólo existe un ejemplo en la bibliografía, según nuestro conocimiento. Se trata de la síntesis de un derivado de glucosa en la que se incorpora un átomo de flúor en la etapa final de la síntesis mediante una reacción de fluoración nucleofílica con DAST (Esquema 1.21).¹³⁰



Esquema 1.21

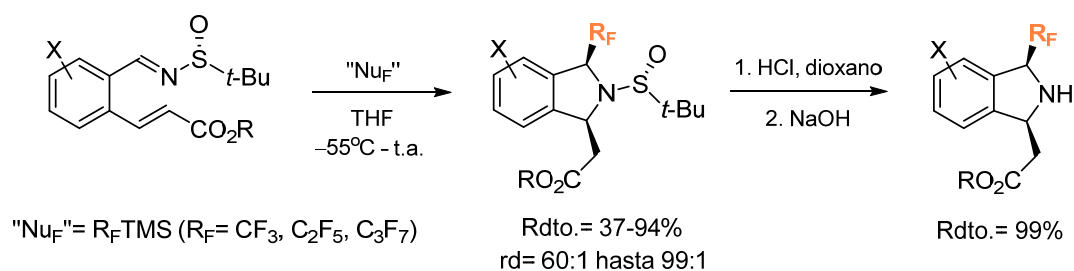
Por último, para la síntesis de derivados de β^3 -aminoácidos cíclicos fluorados, se han descrito dos estrategias. Por una parte, nuestro grupo de investigación describió en 2010 un proceso tándem consistente en una reacción de adición de nucleófilos fluorados a sulfinilimas aromáticas quirales portadoras de un éster conjugado en posición *orto* seguida de reacción aza-Michael intramolecular.¹³¹ De esta manera, se obtuvieron isoindolinas 1,3-disustituidas fluoradas con buenos rendimientos y diastereoselectividad. La eliminación del auxiliar quiral condujo a derivados de β -aminoácidos cíclicos benzofusionados con distintos sustituyentes

¹²⁹ Akiyama, T.; Ogi, S.; Fuchibe, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4011.

¹³⁰ Vera-Ayoso, Y.; Borrachero, P.; Cabrera-Escribano, F.; Diáñez, M. J.; Estrada, M. D.; Gómez-Guillén, M.; López-Castro, A.; Pérez-Garrido, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2031.

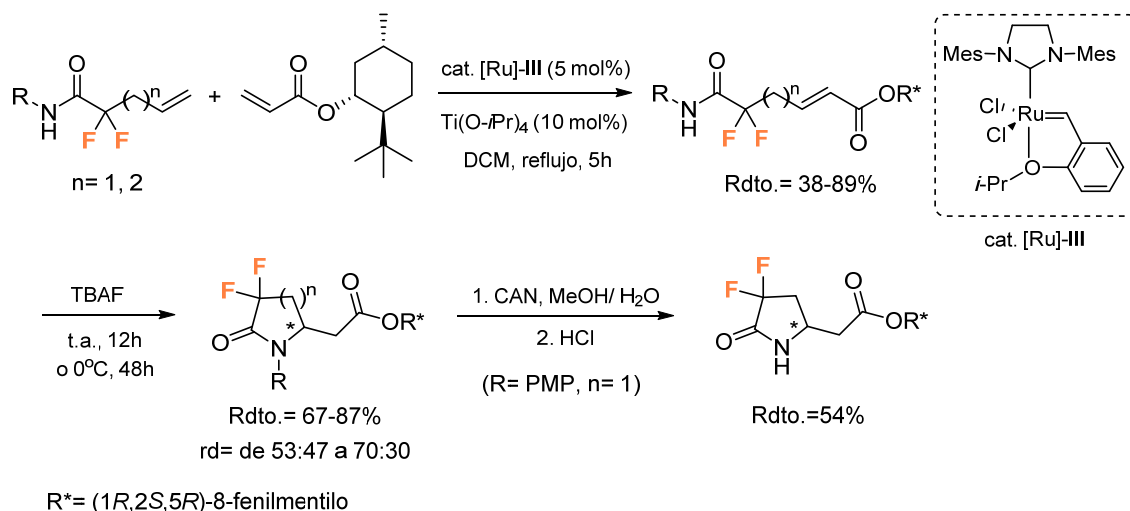
¹³¹ Fustero, S.; Moscardó, J.; Sánchez-Roselló, M.; Rodríguez, E.; Barrio, P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5494.

fluorados (Esquema 1.22).



Esquema 1.22

La segunda estrategia para la obtención de derivados de β³-aminoácidos cíclicos fluorados, también desarrollada por nuestro grupo de investigación, consistió en una reacción de metátesis cruzada entre amidas fluoradas portadoras de un doble enlace en posición remota y acrilato de (-)-8-fenilmentilo seguida de reacción aza-Michael intramolecular en medio básico.¹³² Esta secuencia de reacciones transcurrió con buenos rendimientos aunque moderada diastereoselectividad (Esquema 1.23).



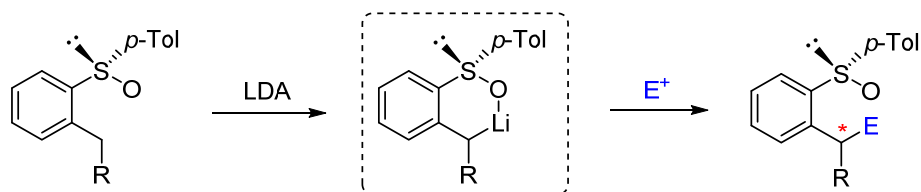
Esquema 1.23

¹³² Fustero, S.; Báez, C.; Sánchez-Roselló, M.; Asensio, A.; Miró, J.; del Pozo, C. *Synthesis* **2012**, 44, 1863.

1.3.2. Sulfóxidos derivados de carbaniones bencílicos

La formación enantioselectiva de enlaces C-C en posiciones bencílicas ha atraído el interés de muchos grupos de investigación ya que, en el esqueleto de moléculas orgánicas biológicamente activas, aparecen átomos de carbono estereogénicos en dichas posiciones.¹³³

Hace algunos años, el grupo del profesor Ruano inició una línea de investigación referente al estudio de la reactividad de carbaniones bencílicos estabilizados por grupos sulfinilo enantioméricamente puros en posición *orto*. Dichos carbaniones facilitan la creación de estereocentros en posición bencílica promoviendo reacciones diastereoselectivas con electrófilos mediante un proceso de inducción asimétrica 1,4 (Esquema 1.24).¹³⁴



Esquema 1.24

En particular, el uso de *N*-sulfiniliminas enantiopuras como electrófilos permitió la síntesis de 2-ariletil- y 2-arilpropilaminas con un control completo de la configuración en los dos estereocentros generados de forma simultánea.³³ Se trata de un ejemplo de adición nucleofílica de compuestos organometálicos a enlaces C=N de iminas quirales,¹³⁵ proceso que constituye una de las rutas más atractivas y directas para la obtención de aminas quirales. Cuando este proceso se lleva a cabo sobre cetiminas constituye un importante reto sintético, ya que se genera un centro cuaternario, siendo muy escasos los ejemplos de adiciones estereoselectivas de reactivos organometálicos sobre éstas.

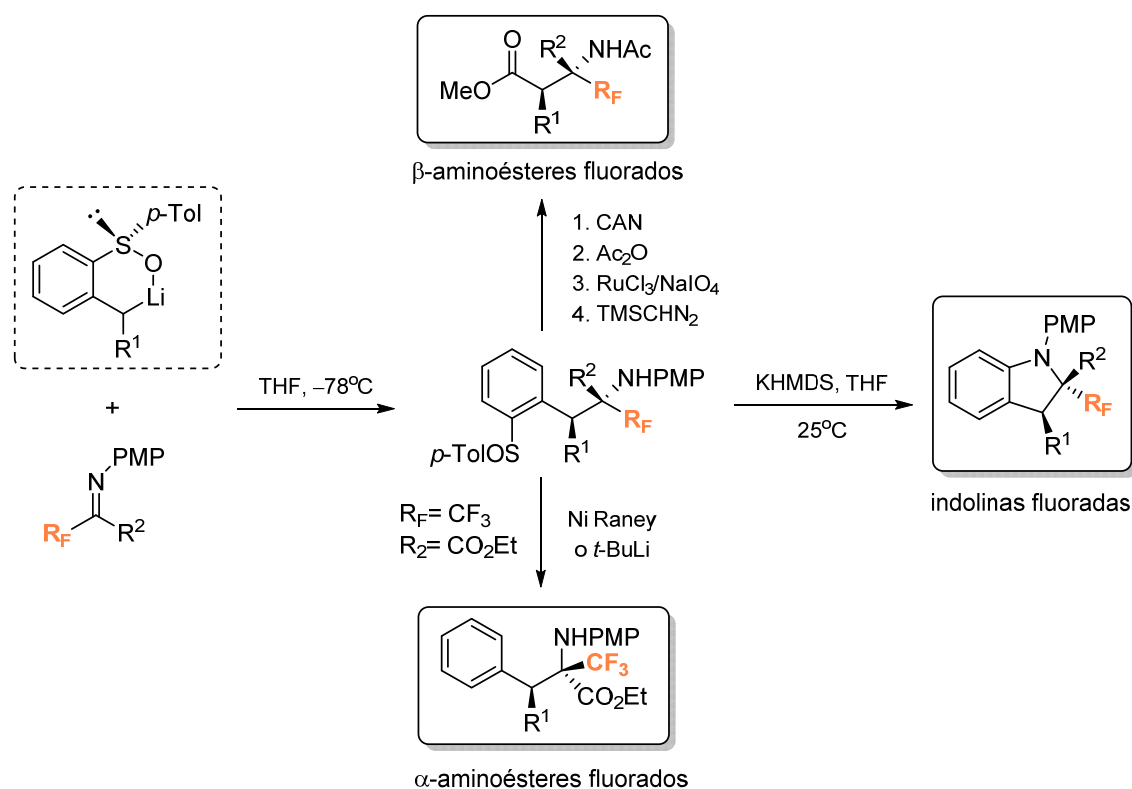
En colaboración con el grupo del profesor Ruano, nuestro grupo de investigación aplicó la metodología indicada a aldiminas, cetiminas e iminoésteres fluorados. En primer lugar, se procedió a la adición de los *orto*-sulfinil

¹³³ Rouhi, A. M. *Chem. Eng. News* **2003**, *81*, 45.

¹³⁴ García-Ruano, J. L.; Carreño, M. C.; Toledo, M. A.; Aguirre, J. M.; Aranda, M. T.; Fischer, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 2736.

¹³⁵ (a) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069. (b) Ding, H.; Friestad, G. K. *Synthesis* **2005**, 2815.

bencilcarbaniones a los citados electrófilos, reacción que transcurrió con excelente control estereoquímico, especialmente cuando R¹ no es H. Los productos de adición se transformaron en diversos derivados fluorados (Esquema 1.25). Por una parte, mediante la secuencia desulfuración-oxidación del anillo aromático, se obtuvieron derivados de β-fluoroalquil β-aminoácidos enantioméricamente puros.¹²³ Alternativamente, el tratamiento con KHMDS a temperatura ambiente promovió un proceso de sustitución nucleofílica aromática intramolecular con eliminación del grupo sulfinilo, dando lugar a indolinas fluoradas ópticamente puras. Además, esta transformación se pudo realizar de manera tándem, desde los aniones litiados de partida, simplemente permitiendo que la reacción alcanzara temperatura ambiente una vez completada la adición a la imina.¹³⁶ Por otra parte, cuando se utilizaron iminoésteres fluorados como electrófilos, si bien la adición nucleofílica tuvo lugar con diastereoselectividad moderada, se pudo acceder a una nueva familia de derivados fluorados de β-alquil-α-aminoácidos.¹³⁷



Esquema 1.25

¹³⁶ García-Ruano, J. L.; Alemán, J.; Catalán, S.; Marcos, V.; Monteagudo, S.; Parra, A.; del Pozo, C.; Fustero, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7941.

¹³⁷ Fustero, S.; Sánchez-Roselló, M.; Báez, C.; del Pozo, C.; García-Ruano, J. L.; Alemán, J.; Marzo, L.; Parra, A. *Amino Acids* **2011**, *41*, 559.

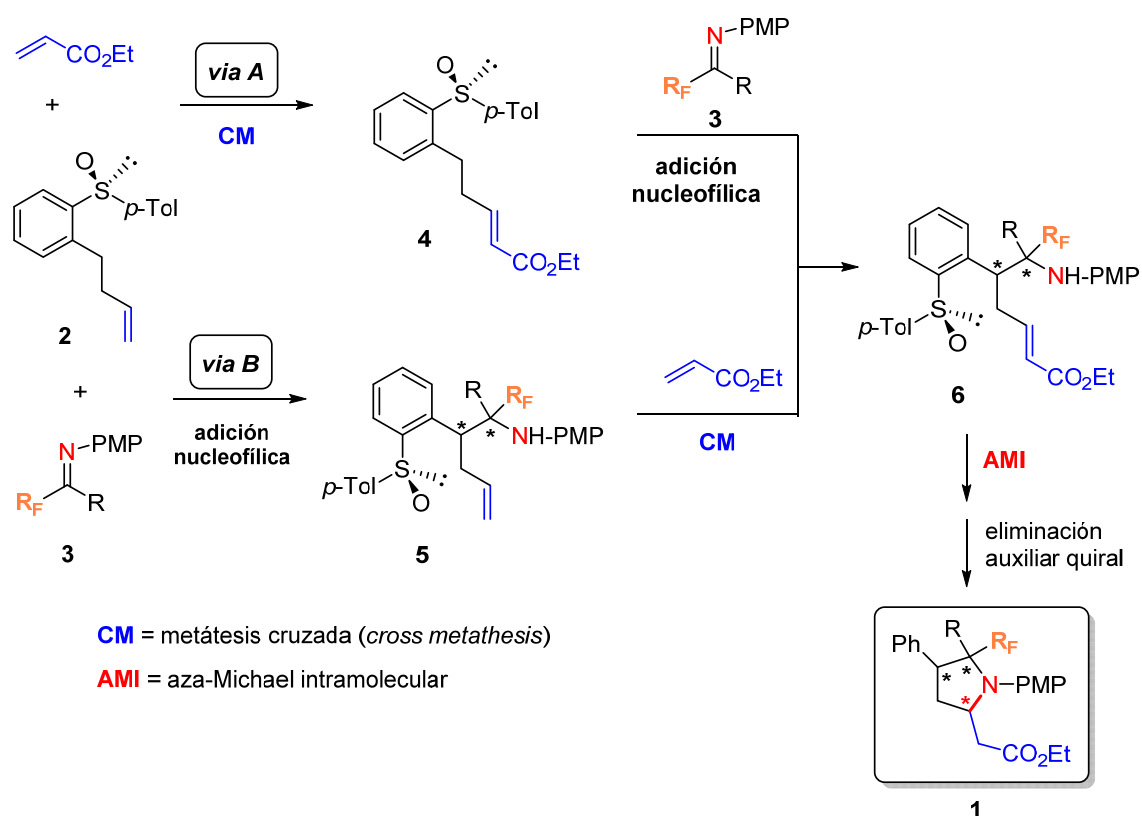
Capítulo 1

Como se indicó en los Objetivos, el presente capítulo de la Tesis Doctoral constituye una extensión de esta metodología, de manera que la presencia de una olefina en el sustituyente en posición R¹ del sulfóxido de partida nos permitirá realizar una reacción de metátesis cruzada sobre los productos de adición para, posteriormente, llevar a cabo una ciclación mediante una reacción aza-Michael intramolecular que conducirá a los derivados fluorados de β -aminoácidos cíclicos deseados.

1.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De acuerdo con los Objetivos propuestos para este trabajo, y teniendo en cuenta los antecedentes previamente comentados, en el siguiente apartado se describen las estrategias diseñadas para la síntesis estereoselectiva de derivados de homoprolina fluorados con tres centros estereogénicos en forma enantioméricamente pura, compuestos que, hasta el momento, habían permanecido prácticamente inéditos en la bibliografía.

Los sustratos de partida necesarios para nuestra síntesis son iminas fluoradas (**3**) y el *p*-tolil sulfóxido aromático quiral **2**. Una vez preparados estos compuestos en el laboratorio siguiendo metodologías descritas en la bibliografía, se pueden plantear dos estrategias sintéticas para acceder a los β^3 -aminoácidos fluorados objetivo **1** (Esquema 1.26).



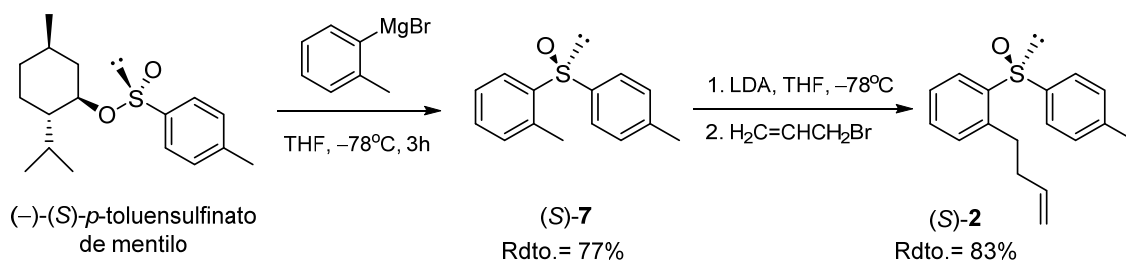
Esquema 1.26

Una reacción de metátesis cruzada entre la olefina presente en el sulfóxido **2** y acrilato de etilo, conduciría al éster α,β -insaturado **4**. A continuación, la adición del correspondiente carbanión bencílico, generado *in situ* a partir del sulfóxido **4**, a las iminas fluoradas **3** daría lugar a los productos **6**, con la formación simultánea de dos

centros estereogénicos (Esquema 1.26, **via A**). Alternativamente, los productos **6** serían también accesibles invirtiendo el orden de las dos reacciones, es decir, en primer lugar se realizaría la adición nucleofílica del carbanión derivado del sulfóxido **2** a las iminas **3** y, sobre los productos de adición **5**, se llevaría a cabo la reacción de metátesis cruzada con acrilato de etilo (Esquema 1.26, **via B**).

1.4.1. Síntesis de los sustratos de partida: sulfóxido quiral **2** e iminas fluoradas **3**

El procedimiento descrito para la síntesis del auxiliar quiral (*S*)-**2** se basó en la adición de bromuro de *o*-tolilmagnesio sobre (–)-(*S*)-*p*-toluensulfinato de mentilo a baja temperatura.^{134,138} Para ello, hubo que preparar previamente el magnesiano por medio de la adición de una disolución de 2-bromotolueno a una suspensión de magnesio en éter etílico anhidro a reflujo bajo atmósfera inerte. Una vez formado el magnesiano, se dejó enfriar la mezcla y fue entonces añadida vía cánula sobre una disolución de (–)-(*S*)-*p*-toluensulfinato de (1*R*, 2*S*, 5*R*) mentilo en THF a –78°C, lo que condujo al sulfóxido **7**. La reacción de éste con LDA en THF a –78°C generó el sulfinil bencil carbanión esperado, el cual reaccionó con bromuro de alilo para dar el compuesto deseado (*S*)-**2** con buen rendimiento (Esquema 1.27).



Esquema 1.27

Las iminas fluoradas **3** que se han utilizado para la síntesis de los productos objetivo se muestran en la siguiente figura:

¹³⁸ (a) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Aranda, M. T.; Arévalo, M. J.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 19.

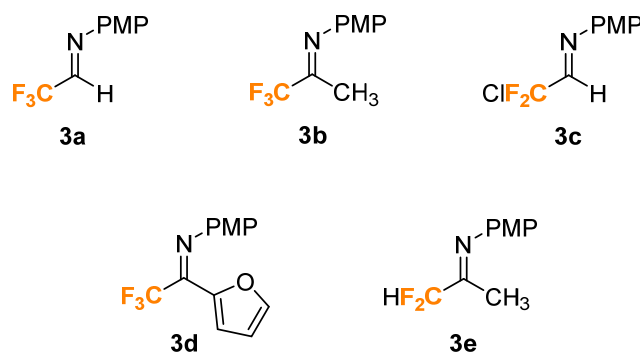
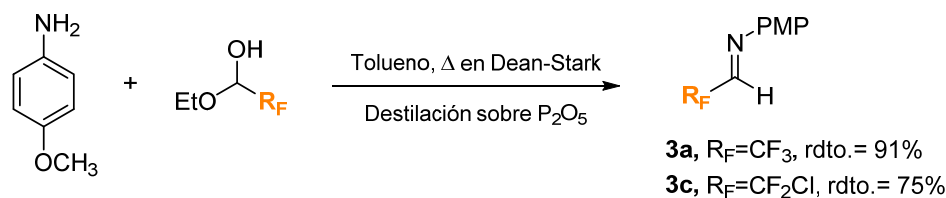


Figura 1.6

Las aldiminas **3a** y **3c** se prepararon siguiendo el protocolo descrito por Guanti y colaboradores¹³⁹ con ligeras modificaciones que permitieron una mejor adaptación de esta metodología a nuestros productos fluorados. Éste consistió en la adición de *p*-anisidina a una disolución del hemiacetal del aldehído fluorado correspondiente en tolueno, en presencia de una cantidad catalítica de ácido *p*-toluensulfónico. La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas en un matraz con una trampa Dean-Stark. Los productos finales **3a** y **3c** se purificaron por destilación a vacío en presencia de pentóxido de fósforo, lo que permite deshidratar el hemiaminal intermedio y obtener exclusivamente las aldiminas deseadas (Esquema 1.28).



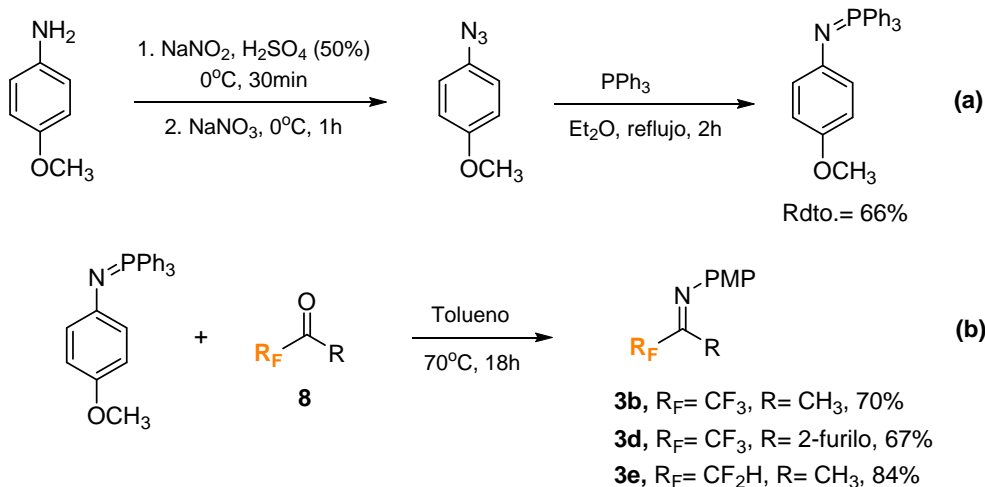
Esquema 1.28

Para la preparación de las cetiminas **3b**, **3d** y **3e** se recurrió a una reacción de tipo aza-Wittig entre cetonas fluoradas **8**, comercialmente disponibles, y el iminofosforano de *p*-metoxifenilo,¹⁴⁰ obtenido este último por tratamiento de la correspondiente azida con trifenilfosfina, según métodos descritos en la bibliografía (Esquema 1.29, a). La reacción aza-Wittig se llevó a cabo por calentamiento a 70°C y en tubo sellado de una disolución de los dos sustratos de la reacción en tolueno

¹³⁹ Guanti, G.; Banfi, L.; Narisano, E.; Scolastico, C.; Bosone, E. *Synthesis* **1985**, 609.

¹⁴⁰ Satuffer, S. R.; Sun, J.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, J. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1293.

durante 18 horas, obteniéndose las correspondientes cetiminas fluoradas **3** por destilación a vacío con buenos rendimientos (Esquema 1.29, **b**).



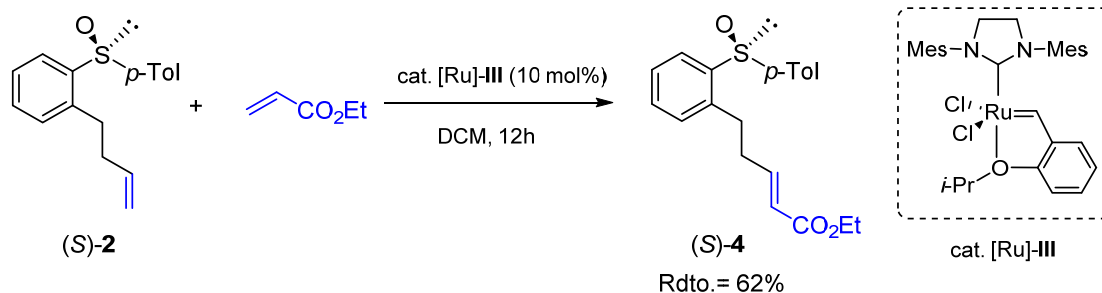
Esquema 1.29

Una vez sintetizados los sustratos de partida, procedimos a evaluar las dos rutas propuestas para llevar a cabo el objetivo planteado (ver Esquema 1.26).

1.4.2. *Via A*: metátesis cruzada seguida de adición nucleofílica

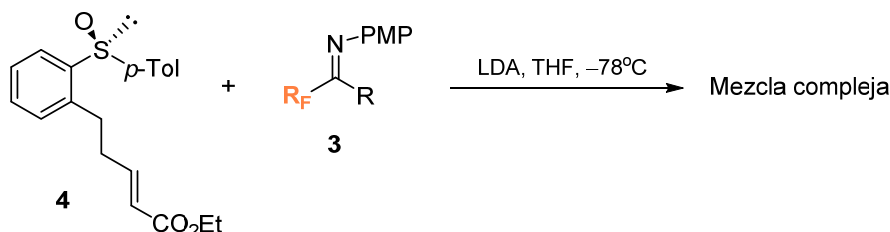
En esta primera aproximación, el primer paso de la secuencia sintética consistió en llevar a cabo una reacción de metátesis cruzada (CM, del inglés *cross metathesis*) entre el sulfóxido quiral **2** y acrilato de etilo. A pesar de que el grupo sulfínilo no ha mostrado una gran compatibilidad con los catalizadores de rutenio empleados en las reacciones de metátesis, nos decidimos a evaluar esta ruta basándonos en antecedentes previos de nuestro grupo de investigación, donde se realizó con éxito la reacción de CM en presencia de sulfóxidos.¹⁴¹ De esta manera, la reacción del sulfóxido **2** con acrilato de etilo utilizando el catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación permitió obtener el éster α,β -insaturado **4** con buen rendimiento y completa selectividad *anti* (Esquema 1.30).

¹⁴¹ Fustero, S.; Monteagudo, S.; Sánchez-Roselló, M.; Flores, S.; Barrio, P.; del Pozo, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9835.



Esquema 1.30

A continuación, el éster conjugado **4** se trató con LDA con objeto de formar el carbanión bencílico correspondiente sobre el que se adicionaron las iminas fluoradas **3a** y **3b**. Sin embargo, en diferentes condiciones ensayadas, la reacción siempre condujo a una mezcla compleja de productos que no pudimos identificar (Esquema 1.31).



Esquema 1.31

A la vista de estos resultados, decidimos abandonar esta estrategia y llevar a cabo la adición de las iminas fluoradas **3** en un paso previo a la metátesis cruzada, como se explica a continuación.

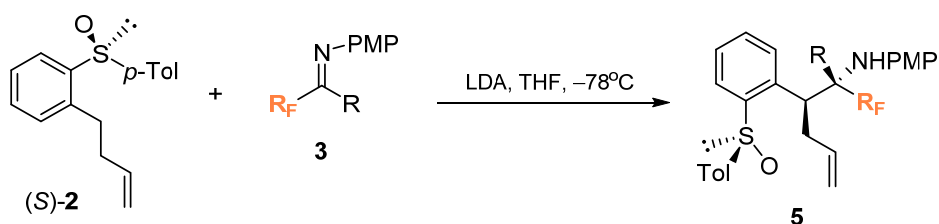
1.4.3. *Via B*: adición nucleofílica seguida de metátesis cruzada

En esta segunda estrategia, el primer paso consiste en la adición nucleofílica del carbanión bencílico derivado del sulfóxido **2** a las iminas fluoradas **3**. Tal y como se comentó en el apartado de Antecedentes, el grupo del profesor Ruano encontró que los carbaniones bencílicos podían ser estabilizados por grupos sulfinilo en posición *orto* y que estos aniones se adicionan a electrófilos de forma completamente estereoselectiva en un proceso de inducción asimétrica 1,4.¹³⁴ **Error! Marcador no definido.** Cuando estos aniones se adicionan a iminas fluoradas derivadas de *p*-metoxifenilo (PMP) como electrófilos, la reacción transcurre con un excelente control estereoquímico (*anti/sin* >98:2), es decir, se forma un único diastereoisómero, cuando la posición bencílica está sustituida, como

es el caso que nos ocupa.¹³⁶

Así pues, la desprotonación del sulfóxido (*S*)-**2** en posición bencílica con LDA en THF a -78°C , seguida de adición de las iminas fluoradas **3**, generó, tras hidrólisis de la mezcla de reacción con una disolución saturada de NH_4Cl a baja temperatura, las aminas fluoradas **5**, con la consiguiente creación de dos centros estereogénicos, como únicos diastereoisómeros *anti*. Los resultados del proceso de adición se muestran en la Tabla 1.1.

Tabla 1.1. Adición del carbanión derivado del sulfóxido **2** a las iminas fluoradas **3**.^a

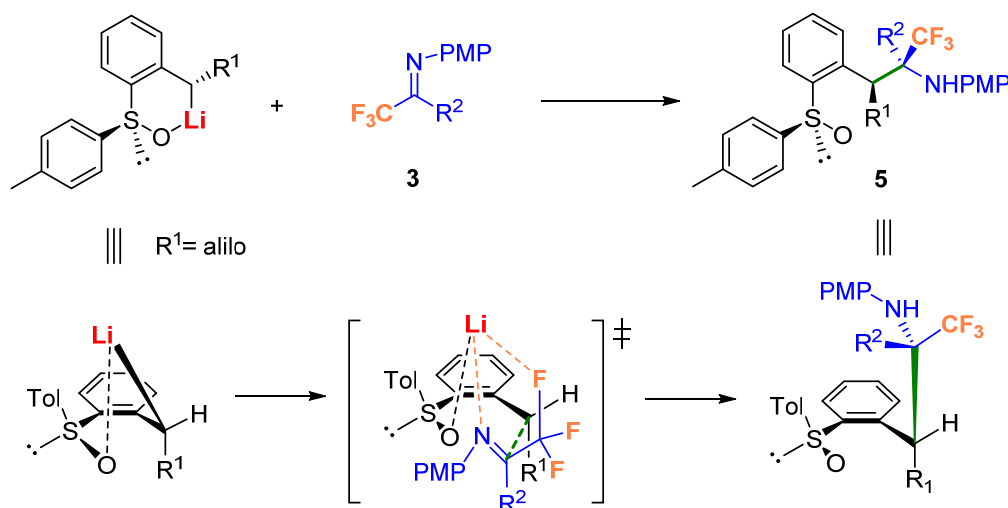


Entrada	3	R_F	R	5	Rdto. (%) ^b
1	3a	CF_3	H	5a	71
2	3b	CF_3	Me	5b	56
3	3c	CF_2Cl	H	5c	45
4	3d	CF_3	2-furilo	5d	62
5	3e	CF_2H	Me	5e	57 ^c

^a Condiciones de reacción: sulfóxido (*S*)-**2** (1.25 equiv.), LDA (1.25 equiv), imina **3** (1 equiv.), THF (0,1M), -78°C , 15 min. ^b Rendimiento del producto de adición tras purificación por cromatografía en columna. En todos los casos los compuestos **5** se obtuvieron como únicos diastereoisómeros. ^c Para evitar la dimerización de la imina **3e** y conseguir el rendimiento indicado del producto de adición **5e**, fue necesario cambiar ligeramente las condiciones de reacción: sulfóxido (*S*)-**2** (1 equiv.), LDA (1.1 equiv), imina **3** (1.0 equiv.), THF (0,1M), -78°C , 5 min.

Independientemente del tipo de imina utilizada (R_F y **R**), la estereoquímica de los productos finales es siempre la misma y parece lógico pensar que los átomos de flúor juegan un papel relevante en el mecanismo del proceso. En este sentido, se ha propuesto la existencia de una interacción flúor-litio que controla la adición. Esta interacción, unida al quelato N-Li, fija la conformación de la imina por formación de dos ciclos de cinco eslabones, de manera que sólo existe una aproximación posible de ésta al carbanión. Esta disposición hace que el sustituyente **R** de la imina se coloque en disposición relativa *cis* con respecto al sustituyente *orto*-homoalilo del

sulfóxido y, de esta manera, el nuevo estereocentro así generado en el átomo de carbono que contiene el N tendría por tanto configuración absoluta *S* (isómero *anti*) (Esquema 1.32). Este tipo de propuesta ya había sido postulado por otros autores en diversas ocasiones para justificar los resultados estereoquímicos de reacciones con aniones litiados que contienen átomos de flúor.¹⁴²



Esquema 1.32

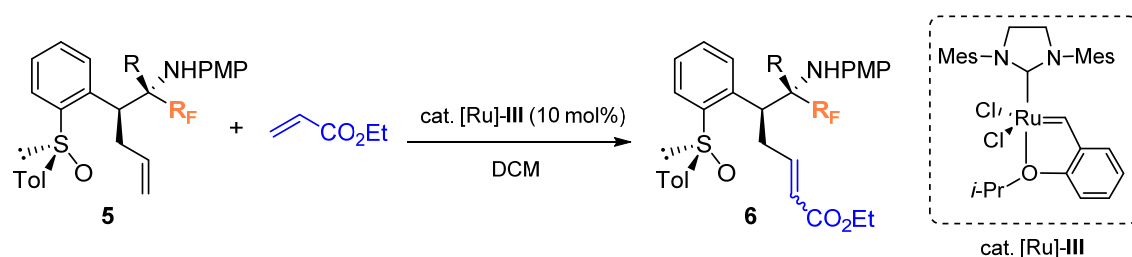
El siguiente paso de nuestra secuencia sintética es la reacción de metátesis cruzada de las aminas enantioméricamente puras **5** con acrilato de etilo. En este contexto, debemos mencionar que estos sustratos poseen dos funciones susceptibles de interaccionar con los catalizadores de rutenio: el sulfóxido y el grupo amino. Los resultados previos obtenidos en la preparación del compuesto **4** (ver Esquema 1.30) indicaron que el sulfóxido no interfiere en el proceso.¹⁴³ Por otra parte, la basicidad de la función amino presente en los compuestos **5** está muy atenuada por la presencia de las agrupaciones fluoradas en la posición contigua.

Tras una breve optimización de las condiciones de reacción, se realizó con éxito la metátesis cruzada de los sustratos **5** con acrilato de etilo (Tabla 1.2).

¹⁴² Ver, por ejemplo: Katagiri, T.; Yamaji, S.; Handa, M.; Irie, M.; Uneyama, K. *Chem. Commun.* **2001**, 2054.

¹⁴³ Los ejemplos de CM con sulfinilaminas son muy escasos en la bibliografía, probablemente debido a su basicidad. Entre ellos, podemos citar un par de ejemplos debidos a nuestro grupo de investigación: (a) Ref. 141. (b) Guerola, M.; Sánchez-Roselló, M.; Mulet, C.; del Pozo, C., Fustero, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 960.

Tabla 1.2. Reacción de metátesis cruzada entre las aminas fluoradas **5** y acrilato de etilo.



Entrada	5	R_F	R	T (°C)	Aditivo	6	Rdto. (%) ^a	E / Z ^b
1	5a	CF ₃	H	25	--	6a	74	8:1
2	5a	CF ₃	H	25	Ti(<i>i</i> -PrO) ₄	6a	10	6:1
3	5a	CF ₃	H	40	--	6a	66	9:1
4	5b	CF ₃	Me	25	--	6b	76	6:1
5	5b	CF ₃	Me	40	--	6b	70	7:1
6	5c	CF ₂ Cl	H	25	--	6c	52	5:1
7	5d	CF ₃	2-furilo	25	--	6d	50	5:1
8	5e	CF ₂ H	Me	25	--	6e	58	7:1

^a Rendimiento del producto de CM tras purificación por cromatografía en columna. ^b Relación de diastereoisómeros determinada por integración de señales en ¹H-RMN.

Las reacciones se llevaron a cabo en todos los casos empleando el catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación ($[\text{Ru}]\text{-III}$), especialmente activo en procesos de metátesis cruzada con olefinas deficientes electrónicamente, como es el caso de los compuestos carbonílicos α,β -insaturados. Inicialmente, se probó la reacción del sustrato **5a** en diclorometano a temperatura ambiente, obteniéndose el producto esperado **6a** con un 74% de rendimiento como una mezcla 8:1 de isómeros *E*/*Z* (Tabla 1.2, entrada 1). Este resultado indica que, efectivamente, la basicidad de la amina se encuentra disminuida por el grupo CF₃ y no afecta a la reacción de metátesis. De todas, formas, con objeto de comprobar si la utilización de un ácido de Lewis incrementaba la eficacia del proceso, se llevó a cabo la misma reacción en presencia de Ti(*i*-PrO)₄, encontrándose que el rendimiento de la reacción disminuyó drásticamente (Tabla 1.2, entrada 2). También se ensayó la reacción en

diclorometano a reflujo, y se observó un resultado comparable, con una ligera mejora en la diastereoselectividad (Tabla 1.2, entrada 3). El mismo comportamiento se observó con la amina fluorada **5b**, con un centro cuaternario (Tabla 1.2, entradas 3, 4). Finalmente, se efectuó la reacción con el resto de aminas fluoradas **5** en diclorometano a temperatura ambiente para obtener los correspondientes ésteres conjugados **6** con rendimientos entre moderados y buenos como mezclas separables de diastereoisómeros *E/Z* (Tabla 1.2, entradas 5-8).

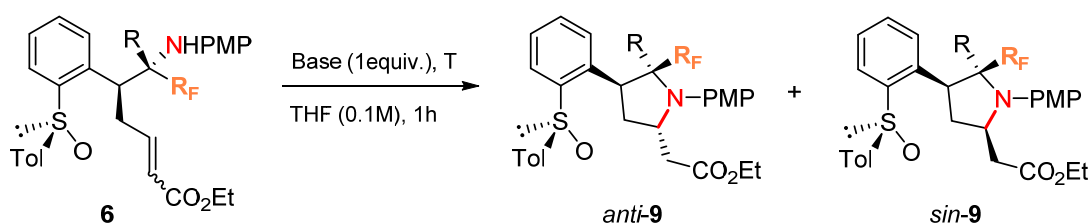
1.4.4. Ciclación de los compuestos **6** mediante la reacción aza-Michael intramolecular

Una vez sintetizados los ésteres α,β -insaturados **6**, el siguiente paso fue el estudio de la reacción aza-Michael intramolecular que daría lugar a los derivados de pirrolidina fluorados deseados. Esta reacción puede transcurrir bajo catálisis ácida o básica, por lo que se evaluaron ambos escenarios con el fin de estudiar su influencia en la diastereoselectividad del proceso de ciclación.

Los primeros intentos se llevaron a cabo con fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) sobre el compuesto **6a**, ya que esta base había dado buenos resultados en procesos análogos en nuestro grupo de investigación.¹³² Esta reacción no tuvo lugar cuando se efectuó a -78°C , recuperándose el sustrato de partida inalterado (Tabla 1.3, entrada 1); en cambio, a temperatura ambiente sí que se obtuvo el producto de ciclación **9a** con buen rendimiento (78%) y como mezcla de los diastereoisómeros *anti* y *sin* en proporción 5:1 (Tabla 1.3, entrada 2). Ambos diastereoisómeros se pudieron separar mediante cromatografía en columna. El uso de *t*-BuOK como base condujo a un rendimiento del 42% cuando la reacción se realizó a -78°C , aumentando hasta el 90% a temperatura ambiente, en ambos casos con diastereoselectividad moderada (Tabla 1.3, entradas 3, 4). También se ensayaron otras bases como DBU, NaH y KHMDS sin resultados satisfactorios pues, o bien la reacción no tuvo lugar, o bien se obtuvieron mezclas complejas de productos (Tabla 1.3, entradas 5-7). A continuación, el compuesto de partida **6b** se trató con las bases TBAF y *t*-BuOK y, al igual que ocurrió en el caso anterior, la ciclación tuvo lugar a temperatura ambiente, originando la pirrolidina fluorada **9b** con buenos rendimientos (Tabla 1.3, entradas 8, 9) y mejor selectividad *anti/sin* (7:1) con TBAF.

Por último, se aplicaron las mejores condiciones de reacción (TBAF a temperatura ambiente) al resto de aceptores de Michael **6** y se obtuvieron los derivados de homoprolina **9c**, **9d** y **9f** con buenos rendimientos (73-90%) y diastereoselectividad variable (Tabla 1.3, entradas 10-12): mientras que con el derivado portador del grupo furilo **6d**, se observó la formación exclusiva del diastereoisómero *anti*-**9d**, en el caso del producto con la agrupación CF₂H se formó una mezcla casi equimolecular de los dos diastereoisómeros *anti*- y *sin*-**9e**.

Tabla 1.3. Ciclación de los compuestos **6** mediante reacción aza-Michael intramolecular en medio básico.



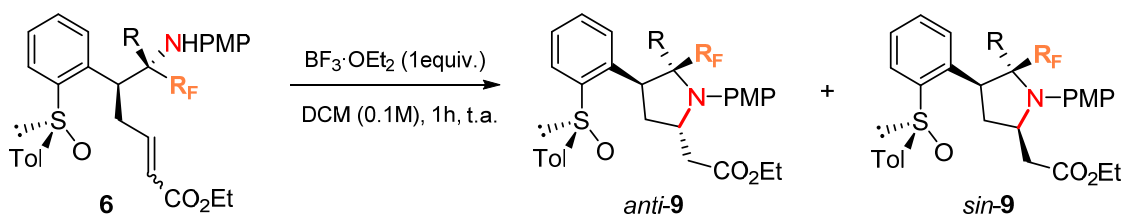
Entrada	6	Base	T (°C)	9 (Rdto.) ^a	<i>anti</i> - 9 / <i>sin</i> - 9 ^b
1	6a	TBAF	-78	--- ^c	---
2	6a	TBAF	25	9a (78%)	5:1
3	6a	<i>t</i> -BuOK	-78	9a (42%)	4:1
4	6a	<i>t</i> -BuOK	25	9a (90%)	2:1
5	6a	DBU	25	--- ^c	---
6	6a	NaH	0	--- ^d	---
7	6a	KHMDS	0	--- ^d	---
8	6b	TBAF	25	9b (70%)	7:1
9	6b	<i>t</i> -BuOK	25	9b (80%)	3:1
10	6c	TBAF	25	9c (82%)	7:1
11	6d	TBAF	25	9d (73%)	99:1
12	6e	TBAF	25	9e (90%)	1.5:1

^a Rendimiento de las pirrolidinas diastereoisoméricas **9** tras purificación por cromatografía en columna. ^b Relación de diastereoisómeros determinada por integración de señales en ¹H-RMN. ^c La reacción no tuvo lugar y se recuperó el sustrato de partida **6a**. ^d Se obtuvieron mezclas complejas de productos no identificados.

La reacción aza-Michael intramolecular también se ensayó en presencia de un ácido de Lewis. Concretamente, cuando el compuesto **6a** se trató con BF₃·OEt₂ (1

equiv.) en diclorometano a temperatura ambiente, se observó la formación exclusiva del isómero *sin-9a* con un rendimiento del 88% en una hora de reacción (Tabla 1.4, entrada 1). Este resultado nos indica que es posible llevar a cabo la síntesis de ambos diastereoisómeros de manera estereodivergente, simplemente cambiando las condiciones de reacción. Así pues, estas condiciones ácidas se aplicaron al resto de sustratos **6**, provocando una ciclación altamente diastereoselectiva, con la formación de las pirrolidinas fluoradas *sin-9* con buenos rendimientos (63-86%) (Tabla 1.4, entradas 2-5).

Tabla 1.4. Ciclación de los compuestos **6** mediante reacción aza-Michael intramolecular en medio ácido.



Entrada	6	9 (Rdto.)^a	<i>anti-9/sin-9</i> ^b
1	6a	9a (88%)	1:99
2	6b	9b (78%)	1:99
3	6c	9c (72%)	1:99
4	6d	9d (63%)	1:99
5	6e	9e (86%)	1:11

^a Rendimiento de las pirrolidinas diastereoisoméricas **9** tras purificación por cromatografía en columna. ^b Relación de diastereoisómeros determinada por integración de señales en ¹H-RMN.

Esta elevada diastereoselectividad encontrada en la reacción aza-Michael intramolecular en medio ácido puede ser atribuida a la formación de un quelato entre el oxígeno del sulfóxido y el átomo de boro, con participación, además, del carbonilo del éster y del átomo de nitrógeno (Figura 1.7). Esta disposición altamente organizada en el estado de transición promovería la adición del nucleófilo sobre la cara *Re* del éster conjugado, conduciendo así a la formación del diastereoisómero *sin* en estas condiciones, ya que el grupo éster estaría forzado a colocarse en disposición relativa *sin* respecto al grupo R_F y al anillo aromático.

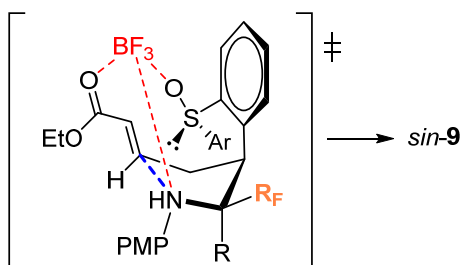


Figura 1.7

Por otra parte, la formación mayoritaria del diastereoisómero *anti* en medio básico puede explicarse considerando que la adición nucleofílica estaría controlada en este caso por los requerimientos estéricos del grupo R_F , colocado en disposición pseudoecuatorial, al igual que el éster conjugado. De esta manera, se formaría preferentemente el producto que situaría al éster en disposición relativa *anti* respecto a los grupos fenilo y R_F (Figura 1.8 **ET-A**). En el caso particular del sustrato **6e** ($R = \text{Me}$, $R_F = \text{CF}_2\text{H}$), la menor demanda estérica del grupo CF_2H permitiría la contribución de un estado de transición competitivo (Figura 1.8 **ET-B**) con el sulfóxido quiral en posición pseudoecuatorial. Este escenario podría explicar la formación de las pirrolidinas *anti*- y *sin*-**9e** en cantidades casi equimoleculares, como vimos en la Tabla 1.3, entrada 12.

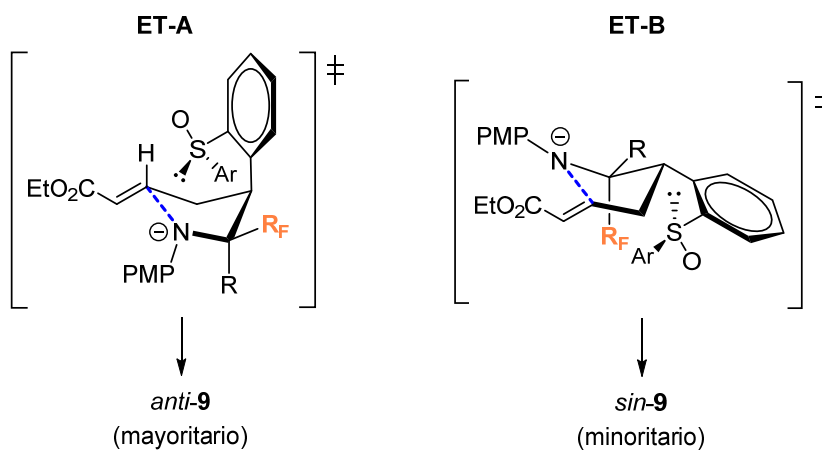
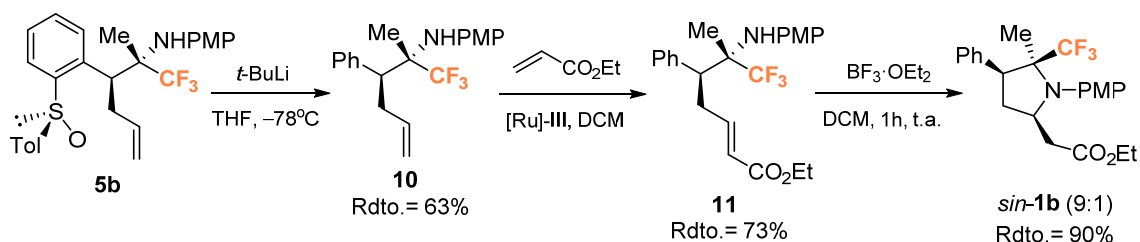


Figura 1.8

Adicionalmente, con el objetivo de verificar el papel del sulfóxido en la diastereoselectividad del proceso, se diseñó un experimento en el que se eliminó el auxiliar quiral antes de la ciclación. Para ello, el compuesto **5b** se trató con *t*-BuLi para eliminar el grupo sulfóxido y, a continuación, la trifluorometilamina resultante **10** se hizo reaccionar con acrilato de etilo en las condiciones estándar de metátesis

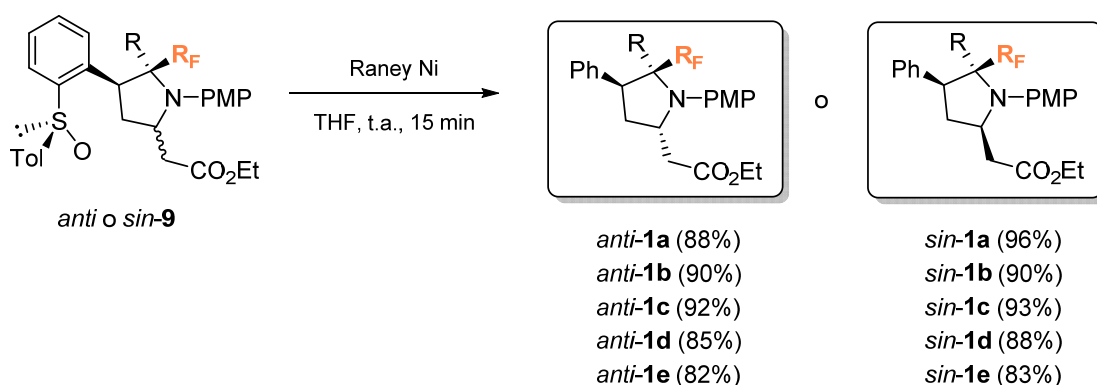
cruzada. El éster conjugado así obtenido **11** se cicló en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y se obtuvo el compuesto **1b** con muy buen rendimiento (90%) y como mezcla 9:1 de diastereoisómeros, siendo mayoritario el isómero *sin*-**1b** (Esquema 1.33). Esta drástica disminución de la selectividad indica que la presencia del sulfóxido, el cual proporciona un sitio de coordinación adicional al ácido de Lewis, probablemente juega un papel muy importante en el resultado estereoquímico del proceso de ciclación.



Esquema 1.33

1.4.5. Eliminación del auxiliar quiral y asignación estereoquímica

El último paso de nuestra secuencia sintética fue la eliminación del auxiliar quiral, que se llevó a cabo por tratamiento de los derivados de β -aminoésteres **9** con Ni Raney en THF a temperatura ambiente. De esta manera, tras 15 minutos de reacción se obtuvieron los derivados fluorados de homoprolina **1** enantioméricamente puros con muy buenos rendimientos, tanto para los derivados *anti* (82-92%) como para los *sin* (83-96%) (Esquema 1.34).

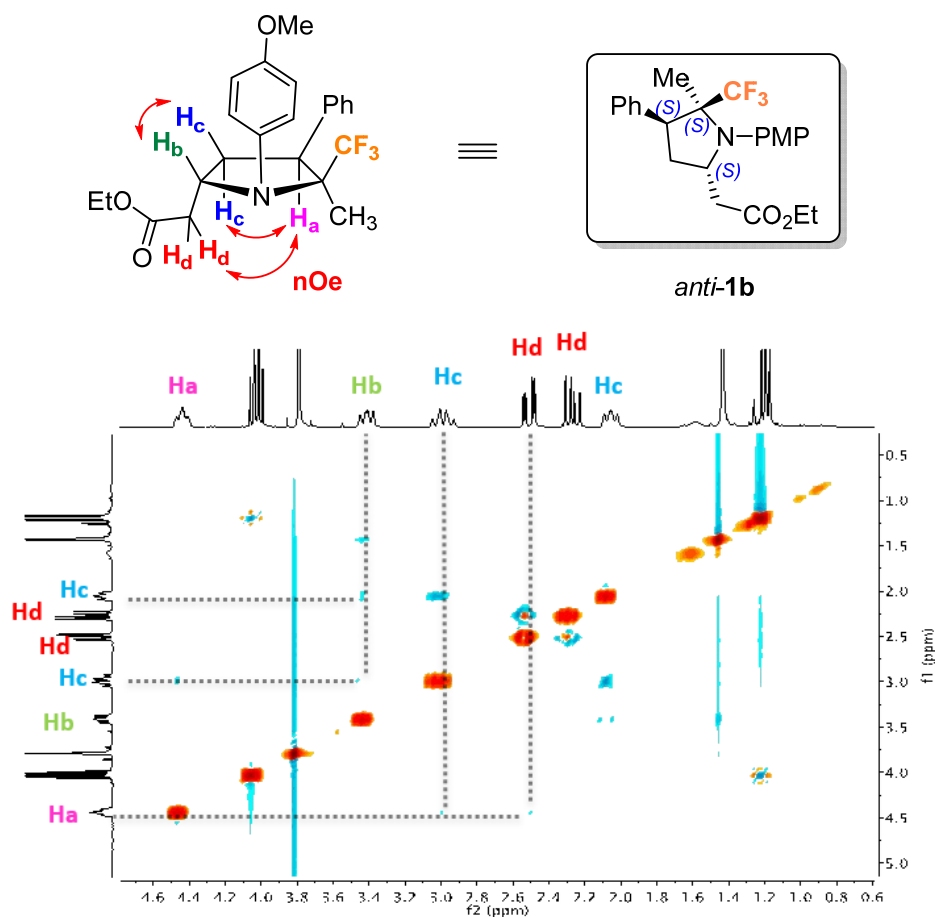


Esquema 1.34

Puesto que la configuración absoluta de los dos estereocentros generados en el proceso de adición nucleofílica (ver Tabla 1.1 y Esquema 1.32) ya había sido determinada previamente,¹³⁶ sólo nos quedaba determinar la configuración relativa

del nuevo estereocentro generado en la reacción aza-Michael intramolecular con respecto a esos dos estereocentros. De esta manera, tendríamos la configuración absoluta de los nuevos derivados de β -aminoácidos **1** sintetizados en este Capítulo.

Así pues, la configuración relativa de los productos finales **1** se determinó mediante experimentos NOESY¹⁴⁴ para los dos diastereoisómeros de los productos *anti*-**1b** y *sin*-**1b**. El compuesto *anti*-**1b** mostró dos correlaciones NOE, una entre el protón H_a y el H_c (Figura 1.9) y otra entre los protones H_a y H_d, lo que indica la disposición relativa *cis* entre estos protones (H_a y H_c) y el grupo éster. Esto dignifica que, en medio básico, la estereoquímica del nuevo estereocentro generado en la reacción aza-Michael intramolecular en el producto mayoritario es *S*, y que, efectivamente, el éster se encuentra en disposición relativa *anti* con respecto a los grupos fenilo y CF₃ (Figura 1.9).



¹⁴⁴ Los espectros bidimensionales NOESY permiten medir las interacciones magnéticas a través del espacio, por acoplamiento dipolar entre núcleos cercanos entre sí en estado líquido. De este modo, se facilita la determinación de la geometría tridimensional de la molécula, pudiendo elucidar su estereoquímica en disolución.

Figura 1.9

Por otra parte, para el compuesto *syn-1b* se detectaron también dos picos de cruce en el espectro bidimensional NOESY, uno entre H_a y H_c y otro entre H_c y H_b , indicando la disposición relativa *cis* entre estos tres protones (Figura 1.10). Por tanto, cuando se utiliza un ácido de Lewis, el proceso de ciclación conduce de manera exclusiva a la formación del diastereoisómero que posee el grupo éster, el fenilo y el CF_3 en disposición relativa *syn*, con una configuración absoluta *R* en el estereocentro generado en dicha ciclación. Para el resto de compuestos **1** se asumió una asignación estereoquímica análoga.

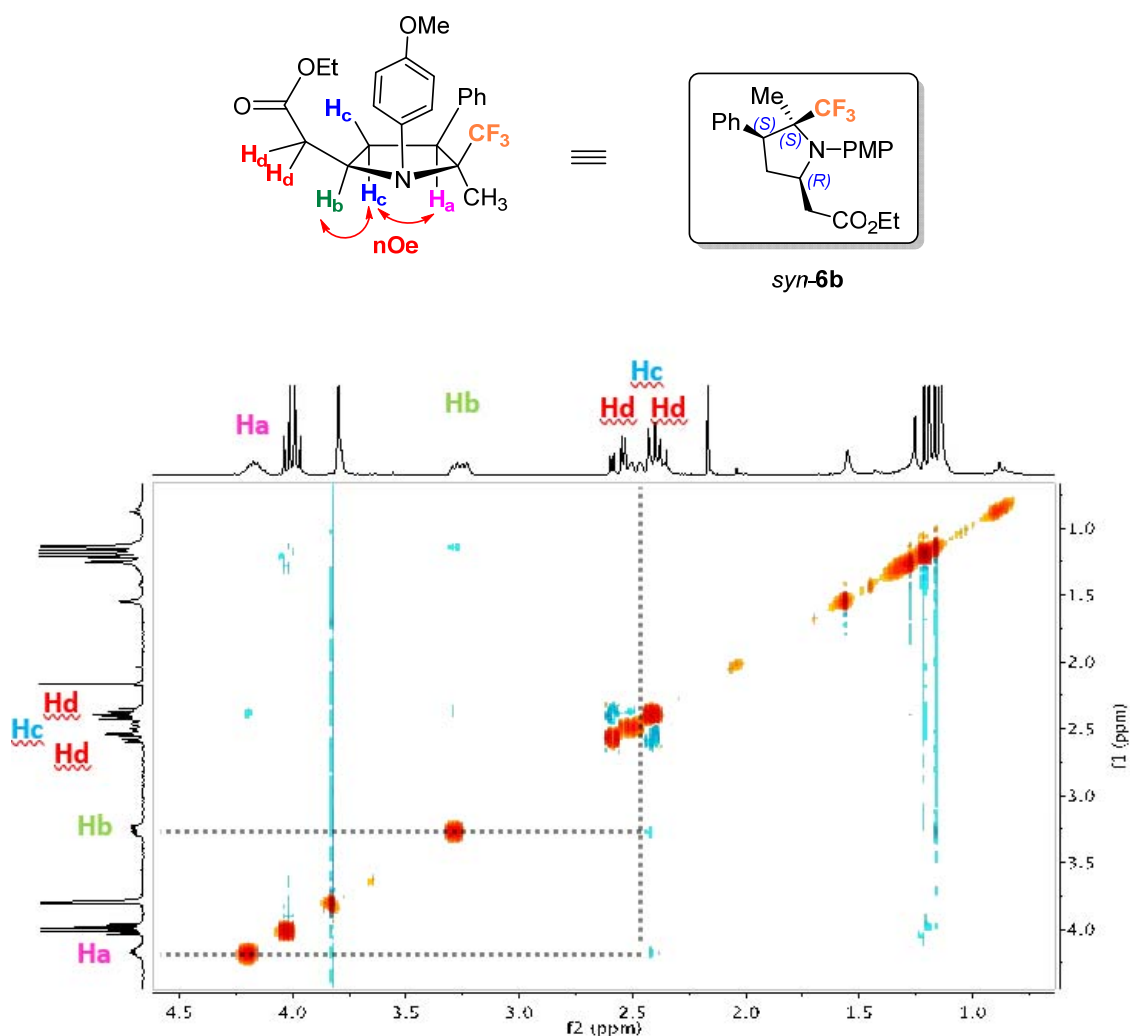


Figura 1.10

1.5. PARTE EXPERIMENTAL

1.5.1. Generalidades

ESPECTROSCOPIA DE RMN (^1H , ^{13}C)

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) y de carbono 13 (^{13}C RMN) se obtuvieron con un espectrómetro Bruker 300 MHz. El disolvente empleado para la obtención de los espectros de ^1H , y ^{13}C fue deuterocloroformo (CDCl_3).

Los valores de los desplazamientos químicos de los núcleos se expresan en valores de δ (ppm), tomando como referencia interna el cloroformo (CHCl_3) (7.26 ppm) para los espectros de protón y la señal intermedia del triplete del cloroformo deuterado (77.00 ppm) para los espectros de carbono. Las constantes de acoplamiento se dan en hertzios (Hz). La composición de las mezclas de isómeros se estableció cuantitativamente a partir de los espectros de ^1H RMN. (Abreviaturas: (a) ancho, (c) cuadruplete, (d) doblete, (h) heptuplete, (Hz) hertzios, (m) multiplete, (q) quintuplete, (s), singulete, (t) triplete).

ESPECTROSCOPIA DE MASAS

Para la obtención de los espectros de masas se utilizó un equipo VG AUTOESPEC (VG Analytical, Micromass Instruments) empleando para ello la técnica de impacto electrónico (EI) a 70 eV mientras que la velocidad de aceleración del haz de iones de Cs^+ en los espectros realizados por FAB fue de 30.000 V. Los valores listados para cada uno de los compuestos están expresados en unidades de m/z .

DETERMINACIÓN DE LA ROTACIÓN ÓPTICA

Las rotaciones ópticas fueron medidas en un polarímetro Jasco P-1020, empleando lámpara de sodio como fuente de radiación y cloroformo grado espectroscópico para preparar las disoluciones en una celda de 10 cm de largo.

DETERMINACIÓN DE PUNTOS DE FUSIÓN

Los puntos de fusión se determinaron en un equipo "Cambridge Instruments" o con un "Büchi melting point P-450".

CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

Las reacciones y purificaciones fueron monitorizadas con la ayuda cromatografía en capa fina (CCF) empleando cromatoplasmas de sílica gel activas al UV Kieselgel 60 F₂₅₄ sobre aluminio y se visualizaron utilizando una luz UV de 254 nm de longitud de onda y/o empleando el revelador apropiado como molibdato amónico de cerio, y permanganato potásico.

CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA

En la purificación de productos por cromatografía en columna *flash* se empleó sílica-gel Kiesel gel 60 (0.040-0.063 mm) de la casa comercial *Merck*. La fase móvil empleada se ha especificado en cada caso.

SECADO DE DISOLVENTES

El diclorometano se secó sobre hidruro cálcico, almacenándose a continuación bajo atmósfera de nitrógeno.

El THF y el tolueno fueron destilados sobre sodio metálico almacenándolo, posteriormente, en atmósfera de nitrógeno. El color azul de la benzofenona confirma la sequedad del disolvente.

El resto de los disolventes anhidros utilizados procedían de casas comerciales y no se llevó a cabo ningún procedimiento extra sobre ellos.

REACTIVOS Y CONDICIONES DE REACCIÓN

Los reactivos utilizados en las reacciones que proceden de fuentes comerciales (*Aldrich, Fluka, Alfa Aesar*) no se sometieron a una purificación previa. Los reactivos sensibles al aire fueron utilizados bajo atmósfera de nitrógeno. Todas las reacciones, salvo que se indique lo contrario, se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno empleando disolventes anhidros.

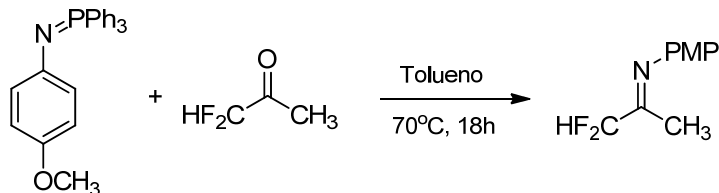
1.5.2. Síntesis y caracterización de nuevos compuestos

1.5.2.1. Síntesis de las iminas fluoradas 3.

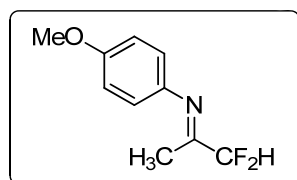
Las iminas fluoradas **3a**, **3b**, **3c** y **3d** sobre las cuales se llevará a cabo la adición del carbanión se encuentran descritas en la bibliografía, mientras que el compuesto **3e** se obtuvo por primera vez en el presente trabajo.

Por un lado, las aldiminas **3a** y **3c** se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito por Guanti en la bibliografía,¹³⁹ mientras que las cetiminas **3b**, **3d** y **3e** se recurrió a una reacción de tipo aza-Wittig entre cetonas correspondientes, y el iminofosforano de *p*-metoxifenilo.¹⁴⁰

1,1-Difluoro-N-(4-metoxifenil)propan-2-imina (3e)



Sobre una disolución de 1,1-difluoroacetona (1.05 g, 11.14 mmol) en tolueno seco (10 mL) añadimos *p*-OMe-C₆H₄-N=PPh₃ (3.00 g, 7.82 mmol) y calentamos durante 24 h a 66°C. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se concentró a vacío y añadimos Et₂O hasta la precipitación del óxido de trifenilfosfina; filtramos el precipitado y concentramos. Repetimos este procedimiento hasta no detectar más precipitación del óxido de trifenilfosfina. La consiguiente purificación por cromatografía *flash* en sílica-gel utilizando como eluyentes mezclas de *n*-hexano: EtOAc en una proporción 5:1 y un 2% trietilamina condujo a la obtención de la imina **3e** como aceite anaranjado (1.31 g, 6.60 mmol).



Estado físico:	Aceite anaranjado
Fórmula empírica:	C ₁₀ H ₁₁ F ₂ NO
Masa molecular (g/mol):	199.20
Rendimiento (%):	84

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6.93-6.88 (m, 2H), 6.78-6.73 (m, 2H), 6.03 (t, *J* = 55.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

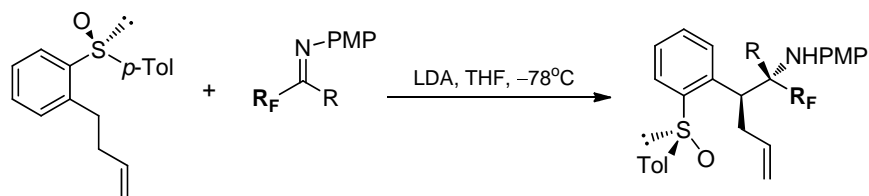
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 163.0 (t, ²*J*_{CF} = 28.6 Hz), 157.2, 141.4, 121.0, 115.3 (t, ¹*J*_{CF} = 242.5 Hz), 114.4, 55.6, 12.7.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -121.5 (s, 2F).

HRMS (IE⁺): Calculada para C₁₀H₁₂F₂NO [M+H]⁺: 200.0882, encontrada: 200.0878.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 5:1 y un 2% trietilamina.

1.5.2.2. Síntesis de las aminas quirales 5

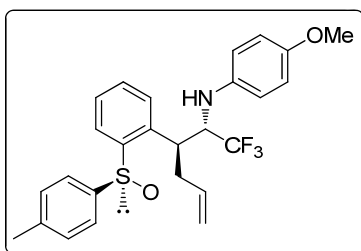


Procedimiento general A:

Preparamos LDA por adición de *n*-BuLi (1.54 mL, 1.0 mmol, 0.65 M en hexano) a i Pr₂NH (0.16 mL, 1.20 mmol) en THF (4 mL) a -20 °C. Dejamos reaccionar durante 30 min y seguidamente bajamos la temperatura a -78°C. A esta temperatura añadimos una disolución del sulfóxido **2** (270 mg, 1.0 mmol) en THF (4mL). En este momento añadimos una disolución de la imina correspondiente **3** (0.8 mmol) en THF (4 mL) vía cánula. Después de 2 min la reacción fue hidrolizada con una disolución acuosa de NH₄Cl saturado (10 mL) a -78°C. Luego, la mezcla fue extraída con diclorometano (3x15 mL), secada sobre Na₂SO₄ anhidro, concentrado a vacío y purificado por cromatografía *flash* (sílica-gel, *n*-hexano: EtOAc) para dar el compuesto **5**.

(+)-N-((*S*,2*S*,3*S*)-1,1,1-trifluoro-3-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]hex-5-en-2-il)-4-metoxianilina (5a**)**

El compuesto **5a** se obtuvo mediante el procedimiento descrito arriba (269 mg, 0.57 mmol) como sólido blanco, partiendo de **2** (270 mg, 1.0 mmol) y 162 mg (0.8 mmol) de la imina **3a** después de su purificación por cromatografía *flash* en columna con *n*-hexano: AcOEt.



Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₂₆ H ₂₆ F ₃ NO ₂ S
Masa molecular (g/mol):	473.55
Rendimiento (%):	71
[α]²⁵_D (c 1, CHCl₃):	+3.0
Punto de fusión (°C):	117-119

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.77 (dd, J=3.4 Hz, J=5.7 Hz, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 7.42 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.27 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.15 (dd, J=3.4 Hz, J=5.7 Hz, 1H), 6.11 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.45-6.53 (m, 2H), 4.66-4.79 (m, 1H), 4.61 (dd, J=2.5 Hz, J=16.9 Hz, 1H), 4.53 (dd, J=2.3 Hz, J=9.5 Hz, 1H), 3.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.73-3.84 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.43-2.51 (m, 1H), 2.33 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 152.2, 142.9, 141.7, 141.0, 140.7, 140.2, 133.5, 131.9, 130.1, 128.2, 127.7, 127.6, 125.6, 122.6 (q, JCF=285.0 Hz), 117.5, 114.4, 114.0, 60.9 (q, JCF=28.1 Hz), 55.6, 39.6, 37.0 (q, JCF=1.9 Hz), 21.4.

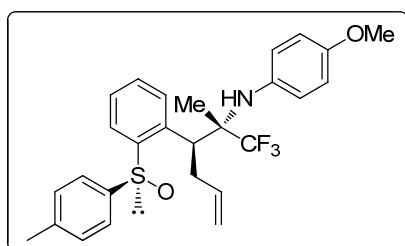
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -71.6 (d, JFH=6.1 Hz)

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₆H₂₇F₃NO₂S [M+H]⁺: 474.1715, encontrada: 474.1723.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción desde 3:1 a 1:1

(+)-N-{(S_s,2S,3S)-1,1,1-trifluoro-2-metil-3-[2-(p-tolilsulfinil)fenil]hex-5-en-2-il}-4-metoxianilina (5b)

El compuesto **5b** se obtuvo mediante el procedimiento descrito arriba (218 mg, 0.45 mmol) como sólido blanco, partiendo de **2** (270 mg, 1.0 mmol) y 173 mg (0.8 mmol) de la imina **3b** después de su purificación por cromatografía *flash* en columna con *n*-hexano: AcOEt.



Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₂₇ H ₂₈ F ₃ NO ₂ S
Masa molecular (g/mol):	487.58
Rendimiento (%):	56
[α]²⁵_D (c 1, CHCl₃):	+2.2
Punto de fusión (°C):	128-130

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.22 (dd, J=1.2 Hz, J=7.7 Hz, 1H), 6.59-6.65 (m, 2H), 6.45-6.50 (m, 2H), 4.62-4.68 (m, 2H), 4.46-4.50 (m, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.07 (dd, J=3.9 Hz, J=11.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.64 (ddd, J=3.9 Hz, J=3.9 Hz, J=13.0 Hz, 1H), 2.50 (ddd, J=6.6 Hz, J=6.6 Hz, J=11.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.38 (s, 3H),

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 155.1, 144.6, 141.0, 141.0, 140.2, 137.0, 134.5, 129.9, 129.7, 128.8 (q, JCF=273.6 Hz), 128.9, 127.6, 125.5, 125.2, 116.6, 113.5, 63.6 (q, JCF=23.6 Hz), 55.3, 43.3, 35.1 (q, JCF=2.8 Hz), 21.2, 14.9.

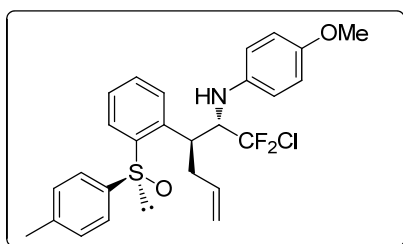
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -74.37 (s, 3F)

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₇H₂₉F₃NO₂S [M+H]⁺: 488.1866 encontrada 488.1884.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción desde 3:1 a 1:1

(+)-N-[(S,S,2S,3S)-1-Cloro-1,1-difluoro-3-[2(p-tolilsulfinil)fenil]-5-hexen-2-il]-4-metoxianilina (5c)

A través del procedimiento experimental (A) descrito arriba, el compuesto **5c** fue obtenido como sólido marrón (176 mg, 0.36 mmol) a partir del sulfóxido **2** (270 mg, 1.0 mmol) y 175 mg (0.8 mmol) de la imina **3c** después de su purificación por cromatografía en columna *flash*.



Estado físico:	Sólido marrón
Fórmula empírica:	C ₂₆ H ₂₆ ClF ₂ NO ₂ S
Masa molecular (g/mol):	490.01
Rendimiento (%):	45
[α]²⁵_D (c 0.81, CHCl₃):	+5.3
Punto de fusión (°C)	88-90

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.64-7.61 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34-7.28 (m, 5H), 6.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.68-4.66 (m, 2H), 4.57-4.53 (m, 1H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.55-2.49 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.35-2.27 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 152.1, 142.6, 141.5, 140.9, 140.6, 133.5, 132.0, 132.0 (t, ¹*J*_{CF} = 298.6 Hz), 130.0, 128.4, 128.2, 127.5, 125.5, 117.3, 114.3, 113.9, 65.9 (t, ²*J*_{CF} = 25.9 Hz), 55.6, 41.0, 36.9, 21.3.

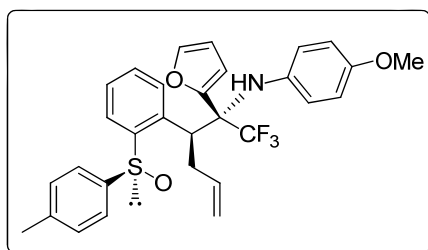
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -51.0 (d, *J* = 162.4 Hz, 1F), -56.2 (d, *J* = 162.4 Hz, 1F).

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₆H₂₇ClF₂NO₂S [M+H]⁺: 490.1419, encontrada: 490.1432.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción desde 3:1 a 1:1

(+)-N-{(S_s,2S,3S)-1,1,1-trifluoro-2-(2-furil)-3-[2(p-tolilsulfinil)fenil]-5-hexen-2-il}-4-metoxianilina (5d)

El compuesto **5d** se obtuvo mediante el procedimiento descrito arriba, (268 mg, 0.49 mmol) como sólido marrón, partiendo de **2** (270 mg, 1.0 mmol) y 215 mg (0.8 mmol) de la imina **3d**, después de su purificación por cromatografía *flash* en columna con *n*-hexano: AcOEt.



Estado físico:	Sólido marrón
Fórmula empírica:	C ₃₀ H ₂₈ F ₃ NO ₃ S
Masa molecular (g/mol):	539.61
Rendimiento (%):	62
[α]²⁵_D (c 0.81, CHCl₃):	+16.4
Punto de fusión (°C):	80-82

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.83-7.80 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 3H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 6.75-6.72 (m, 1H), 6.59-6.52 (m, 4H), 6.21 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.09 (s a, 1H), 4.48-4.41 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 2H), 4.16-4.02 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.19-2.01 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 152.4, 146.9, 143.4, 142.1, 141.0, 140.3, 139.4, 139.3, 133.8, 132.1, 131.5, 129.9, 129.2, 127.5, 126.8 (q, ¹*J*_{CF} = 294.6 Hz), 124.9, 117.4 (q, ⁵*J*_{CF} = 1.6 Hz), 116.3, 113.7, 111.9 (q, ⁴*J*_{CF} = 2.9 Hz), 111.1, 66.8 (q, ²*J*_{CF} = 25.5 Hz), 55.5, 44.5, 35.4 (q, ⁴*J*_{CF} = 3.6 Hz), 21.2.

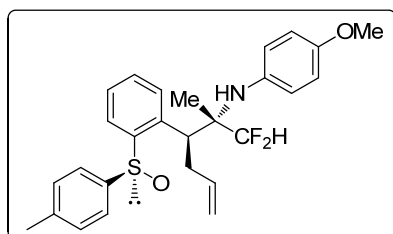
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -68.9 (s, 3F).

HRMS (IE⁺): Calculada para C₃₀H₂₉F₃NO₃S [M+H]⁺: 540.1820, encontrada: 540.1808.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción desde 3:1 a 1:1.

(+)-N-{(S_s,2S,3S)-1,1-difluoro-3-[2-(S)-(p-tolilsulfinil)fenil]-5-hexen-2-il)}-4-metoxianilina (5e)

Siguiendo el procedimiento general (A) descrito anteriormente, el compuesto **5e** fue obtenido (215 mg, 0.45 mmol) como sólido blanco a partir del sulfóxido **2** (270 mg, 1.0 mmol) y 160 mg de la imina **5e** (0.8 mmol) después de su purificación por cromatografía *flash* con *n*-hexano: acetato de etilo como mezcla de eluyentes.



Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₂₇ H ₂₉ F ₂ NOS
Masa molecular (g/mol):	469.59
Rendimiento (%):	57
[α]²⁵_D (c 1.0, CHCl₃):	+16.0
Punto de fusión (°C)	136-138

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.71-7.69 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.68-6.63 (m, 2H), 6.59-6.54 (m, 2H), 5.75 (t, *J* = 55.9 Hz, 1H, CF₂H), 4.92-4.79 (m, 1H), 4.76 (td, *J* = 16.9 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.03-3.98 (m, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.67 (dt, *J* = 14.1 Hz, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.55-2.42 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.25 (s, 3H).

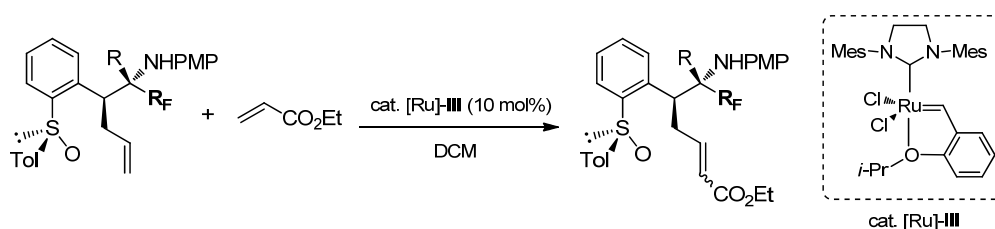
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 155.4, 145.0, 141.5, 141.1, 140.7, 137.4, 135.1, 131.5, 130.0, 129.8, 128.6, 127.6, 125.8, 125.5, 118.6 (t, ¹*J*_{CF} = 250.6 Hz), 116.7, 113.9, 61.8 (t, ²*J*_{CF} = 17.7 Hz), 55.5, 43.1 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.4 Hz), 35.4 (d, ⁴*J*_{CF} = 3.3 Hz), 21.4, 16.5.

^{19}F -RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ (ppm): -127.4 (d, $J = 271.1$ Hz, 1F), -129.7 (d, $J = 271.1$ Hz, 1F)

HRMS (IE^+): Calculada para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 470.1960, encontrada: 470.1961.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción desde 3:1 a 1:1.

1.5.2.3. Procedimiento general para la síntesis de los ésteres conjugados **6**

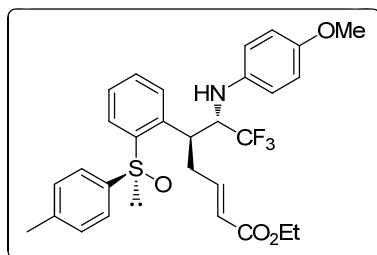


Procedimiento general B:

Las correspondientes aminas **5** (0.4 mmol) fueron disueltas en diclorometano (10 mL) bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente. A esta disolución se añadió acrilato de etilo (0.13 mL, 1.2 mmol) y el catalizador Hoveyda Grubbs de 2^a generación (25 mg, 0.04 mmol); dejamos en agitación entre 72 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante fue concentrada a vacío y directamente purificada por cromatografía de columna *flash* en sílica-gel utilizando *n*-hexano y EtOAc como eluyentes para dar los ésteres conjugados **6** como mezcla de diastereoisómeros *E/Z*.

(-)-(E)-(S_s,5S,6S)-Ethyl-7,7,7-trifluoro-6-[(4-metoxifenil)amino]-5-[2-(p-tolilsulfinil)fenil]-2-heptenoato (6a)

Mediante el procedimiento experimental descrito arriba, obtuvimos el compuesto **6a** (162 mg, 0.3 mmol) como aceite incoloro y en una mezcla diastereomérica *E/Z* 8:1 partiendo de 189 mg (0.4 mmol) de **5a**. El producto fue purificado por cromatografía *flash* con *n*-hexano: acetato de etilo. Los datos de caracterización corresponden al diastereoisómero mayoritario.



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₂₉ H ₃₀ F ₃ NO ₄ S
Masa molecular (g/mol):	545.62
Rendimiento (%):	74
[α]²⁵_D (c 0.78, CHCl₃):	-23.4

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.77-7.74 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27-7.20 (m, 5H), 6.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.84-5.74 (m, 1H), 5.34 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.03 (dq, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.77-3.66 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.52-2.35 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 165.5, 152.0, 143.2, 142.4, 141.4, 141.0, 140.3, 140.0, 132.5, 130.2, 129.3, 128.4, 127.8, 126.2 (q, ¹*J*_{CF} = 284.9 Hz), 124.8, 124.3, 123.5, 114.4, 113.9, 61.4 (q, ²*J*_{CF} = 28.3 Hz), 60.0, 55.5, 38.3, 34.9 (q, ⁴*J*_{CF} = 2.9 Hz), 21.2, 14.1.

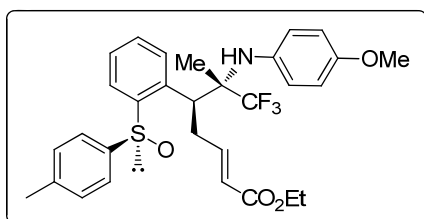
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -71.5 (d, *J* = 6.8 Hz, 3F).

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₉H₃₁F₃NO₄S [M+H]⁺: 546.1920, encontrada: 546.1912.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción (6:1).

(-)-(E)-(Ss,5S,6S)-Etil-7,7,7-trifluoro-6-[(4-metoxifenil)amino]-6-metil-5-[2-(*p*-tolilsulfinil)phenyl]2-heptenoato (6b)

El compuesto **6b** (170 mg, 0.3 mmol) se obtuvo por medio del procedimiento arriba descrito como solido blanco en una mezcla de diastereoisómeros *E/Z* 6:1 partiendo de 195 mg (0.4 mmol) de **5b** después de la purificación cromatográfica en columna *flash* con sílica-gel y mezclas de *n*-hexano: AcOEt (6:1). Los datos descritos en la tabla corresponden al diastereoisómero mayoritario.



Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₃₀ H ₃₂ F ₃ NO ₄ S
Masa molecular (g/mol):	559.64
Rendimiento (%):	76
[α]²⁵_D (c 0.84, CHCl₃):	-37.5
Punto de fusión (°C):	136-138

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.79-7.76 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 4H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.80-5.70 (m, 1H), 5.44 (dt, *J* = 15.5 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 4.05 (dq, *J* = 7.2 Hz, *J* = 2.1 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.71-2.53 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 165.5, 155.2, 144.4, 144.2, 141.1, 140.3, 139.8, 136.8, 132.0, 130.1, 130.1, 130.0, 127.9, 126.5 (q, ¹*J*_{CF} = 292.4 Hz), 125.3, 124.9, 123.0, 113.6, 63.8 (q, ²*J*_{CF} = 23.7 Hz), 60.0, 55.4, 42.0, 33.5, 21.3, 14.5, 14.2.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -74.5 (s, 3F).

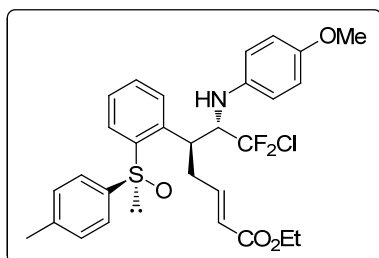
HRMS (IE⁺): Calculada para C₃₀H₃₃F₃NO₄S [M+H]⁺: 560.2077, encontrada: 560.2061.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 6:1.

(-)-(E)-(S_s,5S,6S)-Etil-7-Cloro-7,7-difluoro-6-[(4-metoxifenil)amino]-5-[2-(p-tolilsulfinil)fenil]-2-heptenoato (6c)

A través del procecimiento descrito arriba, obtuvimos el compuesto **6c** (117 mg, 0.21 mmol) como mezcla diasteromérica E/Z 5:1 partiendo de 196 mg (0.4 mmol) de **5c** después de su purificación por cromatografía en columna *flash* (*n*-

hexano: acetato de etilo como eluyentes). Los siguientes datos corresponden al diasteroisómero mayoritario.



Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₂₉ H ₃₀ ClF ₂ NO ₄ S
Masa molecular (g/mol):	562.07
Rendimiento (%):	52
[α]²⁵_D (c 0.56, CHCl₃):	-119.8
Punto de fusión (°C):	110-112

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.84-7.80 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33-7.25 (m, 5H), 6.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.84-5.74 (m, 1H), 5.39 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.07 (dq, *J* = 7.1 Hz, *J* = 2.0 Hz, 3H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.93-3.80 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 165.6, 152.0, 143.4, 142.3, 141.4, 141.0, 140.2, 132.5, 132.0 (t, ¹*J*_{CF} = 299.9 Hz), 130.2, 129.7, 128.6, 127.8, 124.8, 123.4, 114.4, 113.9, 66.3 (t, ²*J*_{CF} = 22.2 Hz), 60.1, 55.6, 39.8, 34.9, 21.3, 14.2.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -51.5 (d, *J* = 163.2 Hz, 1F), -54.7 (d, *J* = 159.8 Hz, 1F)

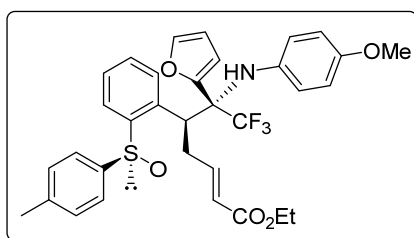
HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₉H₃₁ClF₂NO₄S [M+H]⁺: 562.1630, encontrada: 562.1642.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 6:1.

(-)-(E)-(S_s,5S,6S)-Etl-7,7,7-trifluoro-6-(2-furil)-6-[(4-metoxifenil)amino]-5-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]-2-heptenoato (6d)

El compuesto **6d** (122 mg, 0.20 mmol) fue obtenido mediante el procedimiento experimental descrito arriba como mezcla de diasteroisómeros E/Z 5:1 partiendo de 176 mg (0.4 mmol) de **5d** después de la purificación cromatográfica

con mezclas de *n*-hexano: acetato de etilo como eluyentes. A continuación se presentan los datos del diastereoisómero mayoritario.



Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₃₃ H ₃₂ F ₃ NO ₅ S
Masa molecular (g/mol):	611.68
Rendimiento (%):	50
[α]²⁵_D (c 0.56, CHCl₃):	-26.2

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.84-7.81 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 5H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.56-6.51 (m, 6H), 6.23 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.30-5.25 (m, 1H), 5.28 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.07-3.99 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.64-2.57 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.29-2.05 (m, 1H), 1.20 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 152.4, 146.9, 143.3, 142.1, 141.0, 140.3, 139.3, 133.8, 133.6, 132.2, 131.5, 129.9, 129.2, 127.9 (t, ¹*J*_{CF} = 271.0 Hz), 127.6, 124.9, 117.4, 116.4, 113.7, 111.9, 111.1, 66.8 (t, ²*J*_{CF} = 25.6 Hz), 61.3, 55.5, 44.5, 35.4, 21.2, 14.1.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -68.9 (s, 3F)

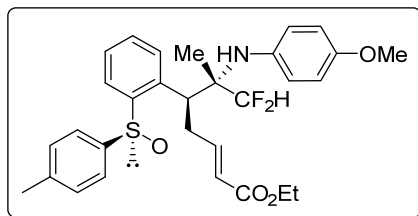
HRMS (IE⁺): Calculada para C₃₂H₃₃F₃NO₅S [M+H]⁺: 612.2032, encontrada: 612.2020.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 6:1.

(-)-(E)-(S_s,5S,6S)-Etil 7,7-difluoro-6-[(4-metoxifenil)amino]-6-metil-5-(2-[(S)-*p*-tolilsulfinil]fenil)-2-heptenoato (6e)

El ester conjugado **6a** fue obtenido mediante el procedimiento general descrito anteriormente como un sólido blanco (126 mg, 0.23 mmol) y mezcla de diastereoisómeros *E/Z* 7:1 partiendo de 188 mg (0.4 mmol) de **5a** y después de la

purificación por cromatografía en columna *flash* con sílica-gel y mezclas de *n*-hexano: AcOEt como eluyentes. Diastereoisómero mayoritario:



Estado físico:	Sólido blanco
Fórmula empírica:	C ₃₀ H ₃₃ F ₄ NO ₄ S
Masa molecular (g/mol):	541.65
Rendimiento (%):	58
[α]²⁵_D (c 1.0, CHCl₃):	-8.9
Punto de fusión (°C)	122-124

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 8.74 (dd, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.68-6.63 (m, 2H), 6.63-6.58 (m, 2H), 5.92-5.85 (m, 1H), 5.76 (t, *J* = 55.8 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.11-4.03 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 165.8, 155.4, 145.1, 144.3, 141.2, 141.0, 140.3, 137.4, 132.0, 130.2, 130.1, 129.7, 127.8, 125.5, 125.2, 123.1, 118.6 (t, ¹*J*_{CF} = 252.1 Hz), 114.0, 61.8 (t, ²*J*_{CF} = 18.0 Hz), 60.1, 55.6, 41.7, 33.8, 21.4, 16.4, 14.3.

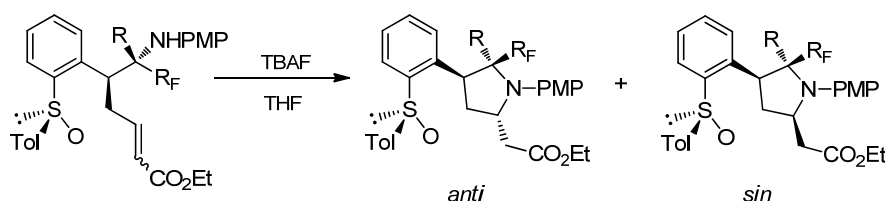
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -126.6 (d, *J* = 271.1 Hz, 1F), -129.7 (d, *J* = 271.1 Hz, 1F)

HRMS (IE⁺): Calculada para C₃₀H₃₄F₂NO₄S [M+H]⁺: 542.2171, encontrada: 542.2181.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 6:1.

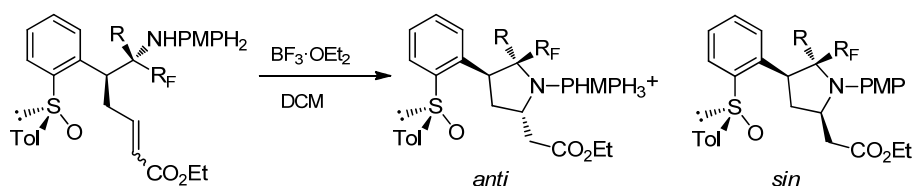
1.5.2.4. Reacción aza-Michael intramolecular de los substratos 6

Procedimiento general C (en medio básico).



Sobre una disolución de **6** (0.2 mmol) en THF, bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente se añadió TBAF (0.2 mmol, 1.0 M disolución in THF). Cuando la capa fina mostró la reacción completa del producto de partida (1h) la mezcla fue hidrolizada con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (10 mL) y extraída con acetato de etilo (3 x 10 mL). El crudo de reacción fue secado sobre Na_2SO_4 , concentrado y purificado por cromatografía en columna *flash* para dar el compuesto **9** como mezcla de diastereoisómeros.

Procedimiento general D (bajo catálisis por ácido de Lewis).

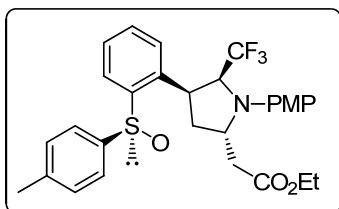


A una disolución de **6** (0.2 mmol) en DCM (0.05M) bajo atmósfera de nitrógeno añadimos a temperatura ambiente BF_3OEt_2 (0.2 mmol). Después de 1h en agitación la disolución se volvió anaranjada. Pasado este tiempo la capa fina revelaba que el producto de partida se había consumido totalmente. Esta mezcla se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (10 mL) y fue extraída con acetato de etilo (3 x 10 mL). El crudo de reacción fue secado sobre Na_2SO_4 , concentrado y purificado por cromatografía flash empleando sílica-gel y mezclas de *n*-hexano: AcOEt como eluyentes. De esta manera se obtuvo el compuesto *sin*-**9** como único diastereoisómero en casi todos los casos a excepción del sustrato **6e**.

(+)-(S₅,2S,4S,5S)-2-Etoxicarbonilmetil-1-(4-metoxifenil)-4-[2-(p-tolilsulfinil) fenil]-5-trifluorometil-pirrolidina (anti-9a)

El producto **9a** se obtuvo a través del método *C* descrito anteriormente como aceite amarillo brillante y mezcla diastereomérica 5:1 (*anti*-**9a**: *sin*-**9a**) partiendo de

109 mg (0.2 mmol) de **6a** después de la cromatografía en columna *flash* utilizando *n*-hexano: acetato de etilo como eluyentes. Los siguientes datos corresponden al diastereoisómero mayoritario (*anti-9a*). Se obtuvieron 85 mg, (0.16 mmol) del diastereoisómero mayoritario.



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₂₉ H ₃₀ F ₃ NO ₄ S
Masa molecular (g/mol):	545.62
Rendimiento (%):	78
[α]²⁵_D (c 0.69, CHCl₃):	+46.9

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.88-7.85 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 3H), 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.57-4.51 (m, 1H), 4.22-4.00 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.02-1.91 (s, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 171.7, 152.7, 143.6, 142.1, 140.8, 137.7, 135.2, 131.6, 130.3, 129.2, 128.6, 127.5, 126.4, 125.6 (q, ¹*J*_{CF} = 289.1 Hz), 117.7, 114.5, 61.1 (q, ²*J*_{CF} = 28.1 Hz), 60.6, 55.6, 54.5, 38.9, 36.4, 33.7, 21.4, 14.2.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -68.5 (d, *J* = 7.3 Hz, 3F)

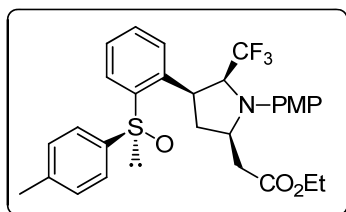
HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₉H₃₁F₃NO₄S [M+H]⁺: 546.1920, encontrada: 546.1908.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 5:1.

(-)-(S_s,2R,4S,5S)-2-Etoxicarbonilmetil-1-(4-metoxifenil)-4-[2-(p-tolilsulfinil)fenil]-5-trifluorometil-pirrolidina (sin-9a)

El producto *sin-9a* se obtuvo a través del método *D* descrito anteriormente (96 mg, 0.176 mmol) como aceite amarillo brillante como único diastereoisómero

partiendo de 109 mg (0.2 mol) de **6a** después de la cromatografía en columna *flash* utilizando *n*-hexano: acetato de etilo como eluyentes.



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₂₉ H ₃₀ F ₃ NO ₄ S
Masa molecular (g/mol):	545.62
Rendimiento (%):	88
[α]²⁵_D (c 0.62, CHCl₃):	-15.2

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.94-7.89 (m, 1H), 7.57-7.50 (m, 3H), 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.42 (quint, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 15.6 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.28 t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 171.3, 153.9, 143.1, 142.3, 140.7, 140.5, 134.5, 131.2, 130.4, 128.8, 128.6, 127.0, 126.0, 125.6 (q, ¹*J*_{CF} = 284.6 Hz), 117.0, 114.6, 66.4 (q, ²*J*_{CF} = 26.9 Hz), 60.6, 57.3, 55.6, 40.8, 39.9, 35.8, 21.4, 14.6.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -69.2 (d, *J* = 8.1 Hz, 3F).

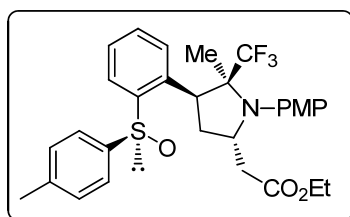
HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₉H₃₁F₃NO₄S [M+H]⁺: 546.1920, encontrada: 546.1906.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 5:1.

(+)-(S_s,2S,4S,5S)-2-Etoxicarbonilmetil-1-(4-metoxifenil)-4-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]-5-trifluorometil-pirrolidina (*anti*-9b**)**

El compuesto **9b** fue obtenido mediante el método *C* descrito arriba, como aceite marrón y mezcla diastereomérica 5:1 (*anti*-**9b**: *sin*-**9a**) partiendo de 112 mg (0.2 mmol) de **6b**. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía *flash* empleando *n*-hexano: acetato de etilo como eluyentes. Los datos de la tabla

corresponden al diastereoisómero mayoritario *anti-9b*. Se obtuvieron 78 mg, (0.14 mmol) del diastereoisómero mayoritario.



Estado físico:	Aceite marrón.
Fórmula empírica:	C ₃₀ H ₃₂ F ₃ NO ₄ S
Masa molecular (g/mol):	559.64
Rendimiento (%):	70
[α]²⁵_D (c 0.88, CHCl₃):	+13.2

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.49-4.37 (m, 2H), 4.04 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.83 (q, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 15.6 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (dd, *J* = 15.9 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 171.8, 157.4, 145.4, 141.1, 141.0, 138.2, 135.3, 131.6, 130.6, 130.0, 129.9, 128.7 (q, ¹*J*_{CF} = 296.1 Hz), 128.6, 125.9, 113.8, 70.2 (q, ²*J*_{CF} = 22.6 Hz), 60.3, 57.4, 55.3, 47.1, 40.8, 36.1, 21.7, 21.3, 14.2.

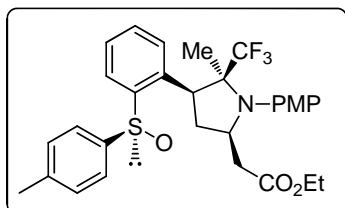
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -65.6 (s, 3F).

HRMS (IE⁺): Calculada para C₃₀H₃₃F₃NO₄S [M+H]⁺: 560.2077, encontrada: 560.2058.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 5:1.

(-)-(S_s,2R,4S,5S)-2-Etoxicarbonilmetil-1-(4-metoxifenil)-5-metil-4-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]-5-trifluorometil-pirrolidina (sin-9b)

Mediante el procedimiento general descrito arriba (método *D*), el compuesto *sin-9b* (87 mg, 0.16 mmol) fue obtenido como único diastereoisómero partiendo 112 mg (0.2 mmol) de **6b** después de la purificación por cromatografía *flash* con *n*-hexano: acetato de etilo como eluyentes.



Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₃₀ H ₃₂ F ₃ NO ₄ S
Masa molecular (g/mol):	559.64
Rendimiento (%):	78
[α]²⁵_D (c 0.99, CHCl₃):	-85.7

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 7.47 (dd, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H) 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 4.30 (dd, *J* = 13.1 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.18-4.06 (m, 1H), 3.99 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.54 (dd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.41-2.33 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.06 (m, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 172.1, 158.1, 145.6, 141.5, 141.2, 138.6, 137.5, 132.2, 131.5, 130.3, 130.2, 129.2, 129.0, 127.1 (q, ¹*J*_{CF} = 286.0 Hz), 126.2, 114.1, 70.1 (q, ²*J*_{CF} = 25.0 Hz), 60.2, 60.0, 55.2, 48.7, 40.3, 36.6, 20.9, 20.1, 13.7.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -72.4 (s, 3F)

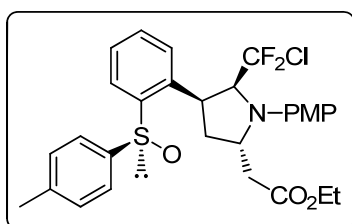
HRMS (IE⁺): Calculada para C₃₀H₃₃F₃NO₄S [M+H]⁺: 560.2077, encontrada: 560.2053.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 5:1.

(+)-(S_s,2S,4S,5S)-5-Clorodifluorometil-2-etoxicarbonilmetil-1-(4-metoxifenil)-4-[2-(p-tolilsulfinil)fenil]-pirrolidina (anti-9c)

Mediante el procedimiento experimental descrito arriba (*método C*) obtuvimos el compuesto **9c** como aceite amarillo claro como mezcla diastereomérica (*anti-9c*-: *sin-9c*) partiendo de 112 mg de **6c**. El producto fue

purificado por cromatografía en columna con *n*-hexano: acetato de etilo. Se obtuvieron 92 mg, (0.16 mmol) del diastereoisómero mayoritario.



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₂₉ H ₃₀ ClF ₂ NO ₄ S
Masa molecular (g/mol):	562.07
Rendimiento (%):	82
[α]²⁵_D (c 1.0, CHCl₃):	+ 89.3

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.88-7.84 (m, 1H), 7.60-7.49 (m, 5H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.58-4.48 (m, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 4.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.84 (dd, *J* = 15.6 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.05-1.89 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 171.8, 153.1, 143.7, 142.0, 140.6, 138.0, 133.9, 131.5, 130.2, 129.9 (q, ¹*J*_{CF} = 303.9 Hz), 129.7, 128.5, 127.5, 126.3, 119.0, 114.4, 66.7 (q, ²*J*_{CF} = 22.2 Hz), 60.5, 55.6, 54.8, 39.7, 36.8, 33.7, 21.4, 14.2.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -51.8 (dd, *J* = 167.2 Hz, *J* = 4.4 Hz, 1F), -55.4 (dd, *J* = 167.3 Hz, *J* = 14.2 Hz, 1F).

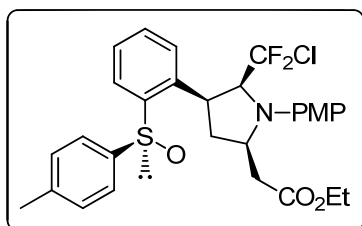
HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₉H₃₁ClF₂NO₄S [M+H]⁺: 562.1630, encontrada: 562.1642.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 5:1.

(-)-(S_s,2R,4S,5S)-5-Clorodifluorometil-2-etoxicarbonilmetil-1-(4-metoxifenil)-4-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]-pirrolidina (sin-9c)

Partiendo de 112 mg (0.2 mmol) de **6c** el compuesto *sin-9c* (67 mg, 0.12 mmol) fue obtenido a través del procedimiento experimental descrito arriba (*método D*),

como único diastereoisómero después de su purificación por cromatografía *flash* en columna con sílica-gel y mezclas de *n*-hexano: AcOEt.



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₂₉ H ₃₀ ClF ₂ NO ₄ S
Masa molecular (g/mol):	562.07
Rendimiento (%):	60
[α]²⁵_D (c 1.0, CHCl₃):	-129.6

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.90-7.86 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.95-4.20 (m, 2H), 4.16 (dq, *J* = 7.2 Hz, *J* = 1.1 Hz, 2H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.98 (dd, *J* = 15.6 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.68-2.42 (m, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 171.3, 154.2, 143.4, 142.2, 141.1, 140.2, 135.0, 131.2, 130.3, 129.9 (q, ¹*J*_{CF} = 299.4 Hz), 129.3, 128.6, 126.9, 126.5, 118.3, 114.6, 71.7 (q, ²*J*_{CF} = 22.1 Hz), 60.6, 58.0, 55.6, 41.7, 40.1, 35.8, 21.5, 14.2.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -53.4 (dd, *J* = 167.1 Hz, *J* = 8.7 Hz, 1F), -57.0 (dd, *J* = 167.1 Hz, *J* = 14.4 Hz, 1F).

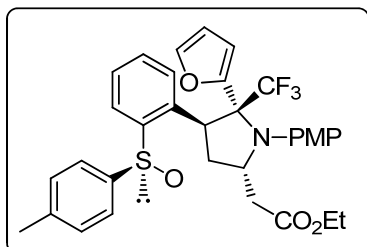
HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₉H₃₁ClF₂NO₄S [M+H]⁺: 562.1630, encontrada: 562.1644.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 5:1.

(-)-(S_s,2S,4S,5R)-2-Etoxicarbonilmetil-5-(2-furil)-1-(4-metoxifenil)-4-[2-(p-tolilsulfinil)fenil]-5-trifluorometil-pirrolidina (anti-9d)

El compuesto **9d** fue obtenido a partir de 122 mg (0,2 mmol) de **6d** como mezcla de diastereoisómeros 99:1 (*anti-9d*: *sin-9d*) siguiendo el procedimiento

arriba descrito (*método C*) después de su purificación por cromatografía en columna *flash* empleando para ello mezclas de *n*-hexano: AcOEt. El compuesto *anti*-**9d** fue recuperado como aceite amarillo claro 89 mg (0.15 mmol).



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₃₃ H ₃₂ F ₃ NO ₅ S
Masa molecular (g/mol):	611.68
Rendimiento (%):	73
[α]²⁵_D (c 1.0, CHCl₃):	- 36.0

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.24-6.99 (m, 6H), 6.60 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 6.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.98 (dd, *J* = 3.4 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.19 (dd, *J* = 12.9 Hz, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.01 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.16-3.05 (m, 1H), 2.73 (dd, *J* = 15.9 Hz, *J* = 3.4 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 15.9 Hz, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 171.9, 155.8, 148.3, 146.7, 142.2, 140.7, 140.4, 137.0, 136.0, 131.7, 129.5, 129.2, 129.1, 128.8, 126.1, 125.8 (q, ¹*J*_{CF} = 292.5 Hz), 125.7, 113.9, 112.3, 111.0, 73.8 (q, ²*J*_{CF} = 25.6 Hz), 60.4, 57.9, 55.2, 47.6, 38.8, 35.0, 21.2, 14.2.

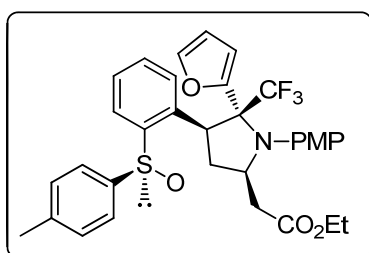
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -65.2 (s, 3F).

HRMS (IE⁺): Calculada para C₃₃H₃₃F₃NO₅S [M+H]⁺: 612.2032, encontrada: 612.2020.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 5:1.

(-)-(S_s,2R,4S,5R)-2-Etoxicarbonilmetil-5-(2-furil)-1-(4-metoxifenil)-4-[2-(p-tolilsulfinil)fenil]-5-trifluorometil-pirrolidina (sin-9d)

El compuesto *sin-9d* (77 mg, 0.13 mmol) fue sintetizado a través del procedimiento experimental descrito arriba (*método D*) como aceite amarillo claro y como único diastereoisómero partiendo de 122 mg (0.2 mmol) de **6d**. El producto fue purificado por cromatografía *flash* con gel de sílice y empleando mezclas de *n*-hexano: acetato de etilo.



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₃₃ H ₃₂ F ₃ NO ₅ S
Masa molecular (g/mol):	611.68
Rendimiento (%):	63
[α]²⁵_D (c 1.0, CHCl₃):	-104.1

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.18-7.13 (m, 6H), 6.67 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.91 (dd, *J* = 3.4 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.39-5.34 (m, 1H), 4.48-4.38 (m, 1H), 4.08 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.56 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.49-2.34 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 171.9, 155.8, 148.3, 146.7, 142.2, 140.7, 140.4, 137.0, 136.0, 131.7, 129.5, 129.2, 129.1, 128.8, 126.1, 125.8 (q, ¹*J*_{CF} = 292.5 Hz), 125.7, 123.9, 113.9, 112.2, 111.0, 73.8 (q, ²*J*_{CF} = 25.1 Hz), 60.4, 57.9, 55.2, 47.6, 38.8, 35.00, 21.3, 14.7.

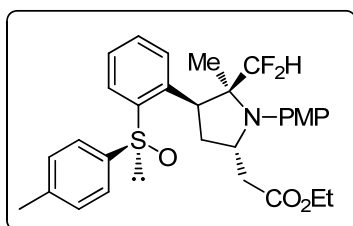
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -67.4 (s, 3F).

HRMS (IE⁺): Calculada para C₃₃H₃₃F₃NO₅S [M+H]⁺: 612.2032, encontrada: 612.2040.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 5:1.

(-)-(S_s,2R,4S,5S)-2-Etoxicarbonilmetil-5-difluorometil-1-(4-metoxifenil)-4-[2-(p-tolilsulfinil)fenil]-pirrolidina (anti-9e)

Mediante el método (C) obtuvimos el compuesto **9e** partiendo de 108 mg de **6e** como mezcla diastereomérica 1.5:1 (*anti-9e*: *sin-9e*). Después de su purificación por cromatografía *flash* con *n*-hexano: AcOEt como eluyente se obtuvo un aceite amarillo. Se obtuvieron 98 mg, (0.18 mmol) del diasteroisómero mayoritario (*anti-9e*).



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₃₀ H ₃₃ F ₂ NO ₄ S
Masa molecular (g/mol):	541.65
Rendimiento (%):	90
[α]²⁵_D (c 0.83, CHCl₃):	+ 15.7

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 7.8 Hz, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.23-7.17 (m, 2H), 6.86-6.81 (m, 2H), 5.49 (t, *J* = 54.4 Hz, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 4.01 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.49 (dd, *J* = 15.4 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (dd, *J* = 15.4 Hz, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.12 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 171.9, 157.3, 145.4, 141.2, 141.1, 140.0, 135.7, 131.7, 130.5, 130.2, 129.8, 128.5, 128.4, 125.9, 119.5 (t, ¹*J*_{CF} = 249.5 Hz), 113.9, 67.8 (t, ²*J*_{CF} = 17.4 Hz), 60.2, 58.0, 55.3, 46.9, 41.3, 37.0, 22.1, 21.3, 14.2.

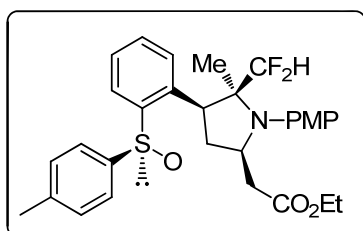
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -122.4 (d, *J* = 278.2 Hz, 1F), -125.1 (d, *J* = 278.2 Hz, 1F).

HRMS (IE⁺): Calculada para C₃₀H₃₄F₂NO₄S [M+H]⁺: 542.2171, encontrada: 542.2173.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 5:1

(-)-(S_s,2R,4S,5S)-2-Etoxicarbonilmetil-5-difluorometil-1-(4-metoxifenil)-4-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]-pirrolidina (*sin*-9e**)**

El compuesto **9e** fue obtenido siguiendo el procedimiento experimental arriba descrito (método *D*) a partir de 108 mg (0.2 mmol) de **6e**, esta vez como mezcla de diastereoisómeros 11:1 (*sin*-**9e**: *anti*-**9e**). Después de la purificación por cromatografía *flash* con mezclas de *n*-hexano: AcOEt obtuvimos 93 mg (0.17 mmol) del producto *sin*-**9e** como aceite amarillo.



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₃₀ H ₃₃ F ₂ NO ₄ S
Masa molecular (g/mol):	541.65
Rendimiento (%):	86
[α]²⁵_D (c 0.88, CHCl₃):	-30.5

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.21-7.15 (m, 2H), 6.87-6.82 (m, 2H), 5.53 (t, *J* = 55.6 Hz, 1H), 4.24-4.15 (m, 2H), 4.02 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.58 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.29-2.18 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 171.9, 157.2, 145.3, 141.4, 140.7, 139.7, 137.5, 132.0, 130.0, 129.7, 128.7, 128.6, 126.0, 117.5 (t, ¹*J*_{CF} = 245.5 Hz), 114.0, 68.4 (t, ²*J*_{CF} = 18.4 Hz), 60.4, 58.7, 55.5, 48.3, 40.4, 37.6, 21.5, 18.6, 14.3.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -124.5 (d, *J* = 278.1 Hz, 1F), -125.9 (d, *J* = 278.1 Hz, 1F).

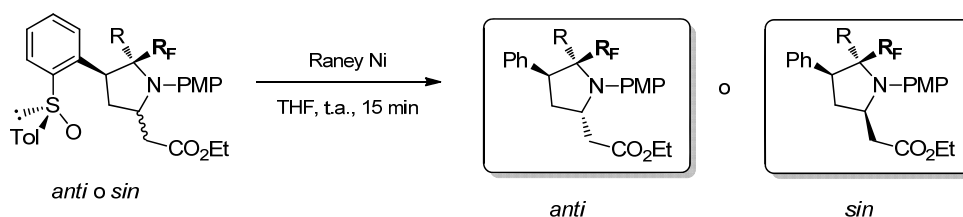
HRMS (IE⁺): Calculada para C₃₀H₃₄F₂NO₄S [M+H]⁺: 542.2171, encontrada: 542.2169.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 5:1.

1.3.2.5. Procedimiento general para la eliminación del auxiliar quiral.

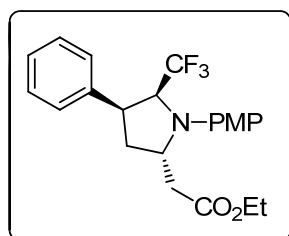
Síntesis de las correspondientes pirrolidinas **1**

A una disolución de **9** (0.1 mmol) en THF (0.1 M) se añadió Ni-Raney (1g) y esta suspensión se dejó en agitación durante 30 min. Luego la mezcla fue filtrada sobre celite® y lavada con acetato de etilo varias veces. La disolución resultante fue secada sobre Na₂SO₄, concentrada y purificada por cromatografía *flash* para dar la pirrolidina **1**.



(+)-(2*S*,4*S*,5*S*)-2-Etoxicarbonilmetil-1-(4-metoxifenil)-4-fenyl-5-trifluorometil-pirrolidina (anti-1a)

A través del procedimiento general descrito arriba obtuvimos el compuesto *anti-1a* (36 mg, 0.088 mmol) como aceite amarillo partiendo de 55 mg (0.1 mmol) de *anti-9a* después de su purificación por cromatografía *flash* con mezclas de *n*-hexano.



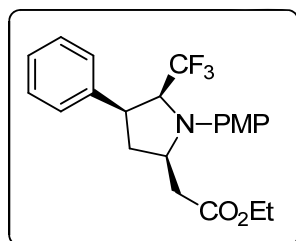
Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₂₂ H ₂₄ F ₃ NO ₃
Masa molecular (g/mol):	407.43
Rendimiento (%):	88
[α]²⁵_D (c 0.48, CHCl₃):	+36.5

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.38-7.29 (m, 5H), 6.88-6.80 (m, 4H), 4.68-4.60 (m, 2H), 4.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.93-3.84 (m, 1H), 3.78 (s, 3H),

	3.05-2.04 (m, 2H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
^{13}C-RMN (CDCl_3, 75.5 MHz) δ (ppm):	171.9, 152.6, 137.9, 135.5, 128.6, 128.6, 127.7, 126.4 (q, $^1J_{\text{CF}} = 291.7$ Hz), 117.4, 114.6, 62.1 (q, $^2J_{\text{CF}} = 26.9$ Hz), 60.6, 55.6, 54.9, 43.4, 36.7, 32.5, 14.2.
^{19}F-RMN (CDCl_3, 282.4 MHz) δ (ppm):	-68.2 (d, $J = 7.2$ Hz, 3F).
HRMS (IE^+):	Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 408.1781, encontrada: 408.1799.
Purificación:	Purificación por cromatografía <i>flash</i> , con una mezcla <i>n</i> -hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 7:1.

***(+)*-(2*R*,4*S*,5*S*)-2-Etoxicarbonilmetil-1-(4-metoxifenil)-4-fenil-5-trifluorometil-pirrolidina (*sin-1a*)**

A través del procedimiento general descrito arriba obtuvimos el compuesto *sin-1a* (39 mg, 0.096 mmol) partiendo de 55 mg (0.1 mmol) de *sin-9a* después de su purificación por cromatografía *flash* con mezclas de *n*-hexano: AcOEt.



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_3$
Masa molecular (g/mol):	407.43
Rendimiento (%):	96
$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ (c 0.51, CHCl_3):	+10.7

^1H-RMN (CDCl_3, 300 MHz) δ (ppm):	7.37-7.28 (m, 5H), 6.95-6.87 (m, 4H), 4.29-4.17 (m, 2H), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.09 (dd, $J = 15.7$ Hz, $J = 3.2$ Hz, 1H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.49 (dd, $J = 15.7$ Hz, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).
^{13}C-RMN (CDCl_3, 75.5 MHz) δ (ppm):	171.6, 153.3, 141.0, 135.3, 128.4, 128.3 127.3, 126.0 (q, $^1J_{\text{CF}} = 283.2$ Hz), 115.7, 114.9, 67.7 (q, $^2J_{\text{CF}} = 27.5$ Hz), 60.6, 56.9, 55.7, 45.1, 40.0, 34.4, 14.2.

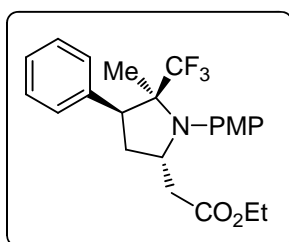
^{19}F -RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ (ppm): -68.9 (d, $J = 7.9$ Hz, 3F).

HRMS (IE^+): Calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 408.1781, encontrada: 408.1796.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 7:1.

***(+)*-(2*S*,4*S*,5*S*)-2-Etoxicarbonilmetil-1-(4-metoxifenil)-5-metil-4-fenil-5-trifluorometil-pirrolidina (*anti*-1*b*)**

El compuesto *anti*-**1b** fue obtenido a través del procedimiento experimental descrito anteriormente a partir de 56 mg (0.1 mmol) de *anti*-**9b**. Después de la purificación por cromatografía *flash* empleando *n*-hexano: AcOEt se recuperaron 38 mg (0.09 mmol) de producto.



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	$\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_3$
Masa molecular (g/mol):	421.46
Rendimiento (%):	90
$[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ (c 0.83, CHCl_3):	+51.8

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.40-7.28 (m, 5H), 7.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 4.48-4.42 (m, 1H), 4.04 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.52 (dd, $J = 15.1$ Hz, $J = 3.9$ Hz, 1H), 2.28 (dd, $J = 15.1$ Hz, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.45 (s, 3H) 1.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ (ppm): 171.9, 157.3, 136.5, 135.8, 130.3, 129.1, 128.1, 127.7 (q, $^1J_{\text{CF}} = 293.5$ Hz), 127.4, 113.8, 69.9 (q, $^2J_{\text{CF}} = 21.8$ Hz), 60.2, 57.5, 55.3, 53.2, 41.0, 33.0, 21.6, 14.2.

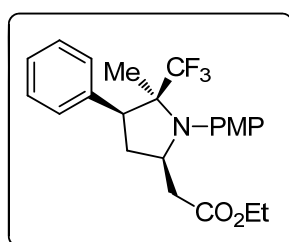
^{19}F -RMN (CDCl_3 , 282.4 MHz) δ (ppm): -67.2 (s, 3F).

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₃H₂₇F₃NO₃ [M+H]⁺: 422.1930, encontrada: 422.1939.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 7:1.

(-)-(2R,4S,5S)-2-Etoxicarbonilmetil-1-(4-metoxifenil)-5-metil-4-fenil-5-trifluorometil-pirrolidina (sin-1b)

El compuesto *sin-1b* fue obtenido siguiendo el procedimiento descrito anteriormente a partir de 56 mg (0.1 mmol) de *sin-9b*. Después de la purificación por cromatografía *flash* con sílica-gel y utilizando mezclas de *n*-hexano: AcOEt recuperamos 36 mg (0,09 mol) del producto.



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₂₃ H ₂₆ F ₃ NO ₃
Masa molecular (g/mol):	421.46
Rendimiento (%):	90
[α]²⁵_D (c 0.67, CHCl₃):	-36.1

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.34-7.28 (m, 5H), 7.21 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.18-4.12 (m, 1H), 4.00 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.29-3.23 (m, 1H), 2.57 (dd, *J* = 15.1 Hz, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.51-2.47 (m, 1H), 2.39 (dd, *J* = 15.1 Hz, *J* = 8.6 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.14 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 172.9, 158.1, 138.3, 137.3, 131.2, 129.5, 128.9, 128.0, 127.5 (q, ¹*J*_{CF} = 294.1 Hz), 114.4, 70.0 (q, ²*J*_{CF} = 24.7 Hz), 60.5, 59.9, 40.7, 34.7, 20.0, 14.1.

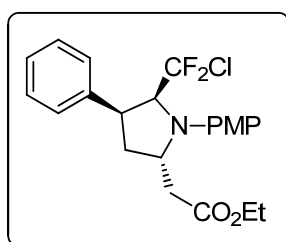
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -73.3 (s, 3F).

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₃H₂₇F₃NO₃ [M+H]⁺: 422.1930, encontrada: 422.1951.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 7:1.

(+)-(2*S*,4*S*,5*S*)-5-Clorodifluorometil-2-etoxicarbonilmetil-1-(4-metoxifenil)-4-fenil-pirrolidina (*anti*-1*c*)

A través del procedimiento experimental descrito arriba, el compuesto *anti*-1*c* (38 mg, 0.092 mmol) se obtuvo como aceite amarillento a partir de 56 mg (0.1 mmol) de *anti*-9*c* después de la cromatografía *flash* con *n*-hexano: AcOEt.



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₂₂ H ₂₄ F ₂ NO ₃
Masa molecular (g/mol):	423.88
Rendimiento (%):	92
[α]²⁵_D (c 0.55, CHCl₃):	+70.5

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.41-7.29 (m, 5H), 6.86 (s, 4H), 4.78 (dd, *J* = 14.1 Hz, *J* = 7.4 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.66 (ddd, *J* = 10.4 Hz, *J* = 8.1 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.95-3.86 (m, 1H), 3.78 (s 3H), 3.18-3.06 (m, 1H), 2.94 (dd, *J* = 15.3 Hz, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 171.9, 152.9, 138.2, 135.6, 129.9 (t, ¹*J*_{CF} = 304.3 Hz), 129.2, 118.2, 127.5, 118.5, 114.5, 67.5 (t, ²*J*_{CF} = 27.5 Hz), 60.6, 55.6, 55.2, 44.3, 37.0, 32.6, 14.2.

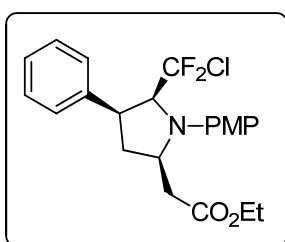
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -50.8 (dd, *J* = 166.6 Hz, *J* = 3.8 Hz, 1F), -55.4 (dd, *J* = 166.8 Hz, *J* = 14.1 Hz, 1F).

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₂H₂₅ClF₂NO₃ [M+H]⁺: 424.1491, encontrada: 424.1480.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 7:1.

(+)-(2R,4S,5S)-5-Clorodifluorometil-2-etoxicarbonilmetil-1-(4-metoxifenil)-4-fenil-pirrolidina (*sin-1c*)

El compuesto *sin-1c* fue obtenido a través del procedimiento descrito arriba, a partir de 56 mg (0.1 mmol) de *sin-9c* después de purificarlo por cromatografía *flash* en columna con sílica-gel y mezclas de *n*-hexano: AcOEt como eluyentes. Se obtuvieron 39 mg (0.093 mmol).



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₂₂ H ₂₄ F ₂ NO ₃
Masa molecular (g/mol):	423.88
Rendimiento (%):	93
[α]²⁵_D (c 0.59, CHCl₃):	+6.2

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.35-7.27 (m, 5H), 6.92 (s, 4H), 4.41-4.31 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.06 (dd, *J* = 15.6 Hz, *J* = 3.3 Hz, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.53 (dd, *J* = 15.6 Hz, *J* = 10.1 Hz, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 171.6, 153.6, 141.2, 135.5, 130.2 (t, ¹*J*_{CF} = 301.2 Hz), 129.0, 128.2, 127.4, 116.6, 114.9, 72.9 (t, ²*J*_{CF} = 23.9 Hz), 60.6, 57.6, 55.7, 46.2, 440.1, 34.5, 14.2.

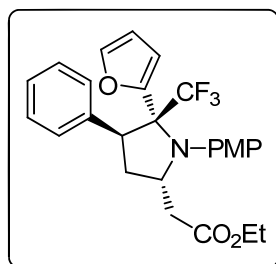
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -52.3 (dd, *J* = 166.7 Hz, *J* = 7.6 Hz, 1F), -56.7 (dd, *J* = 166.8 Hz, *J* = 14.5 Hz, 1F).

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₂H₂₅ClF₂NO₃ [M+H]: 424.1491, encontrada: 424.1482.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 7:1.

(+)-(2*S*,4*S*,5*R*)-2-Etoxicarbonilmetil-5-(2-furil)-1-(4-metoxifenil)-4-fenil-5-trifluorometil-pirrolidina (anti-1*d*)

El compuesto *anti*-**1d** fue obtenido siguiendo el procedimiento experimental descrito arriba a partir de 61 mg de *anti*-**9d** (0.01 mmol) el compuesto fue purificado por cromatografía *flash* con *n*-hexano: AcOEt recuperando 40 mg (0.085 mmol) del producto como aceite amarillo.



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₂₆ H ₂₆ F ₃ NO ₄
Masa molecular (g/mol):	473.49
Rendimiento (%):	85
[α]²⁵_D (c 1.0, CHCl₃):	+57.3

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.65 (dd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.69 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.42 (dd, *J* = 3.4 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.23-6.20 (m, 1H), 4.65 (dt, *J* = 8.7 Hz, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 13.6 Hz, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.11 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.19-3.08 (m, 1H), 2.78 (dd, *J* = 15.3 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 15.3 Hz, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 172.0, 155.5, 149.1, 141.8, 136.3, 135.3, 128.5, 128.0, 127.3, 126.2 (q, ¹*J*_{CF} = 311.7 Hz), 125.4, 113.9, 111.8, 111.3, 73.7 (q, ²*J*_{CF} = 25.4 Hz), 60.4, 57.2, 55.3, 50.4, 39.5, 31.6, 14.2.

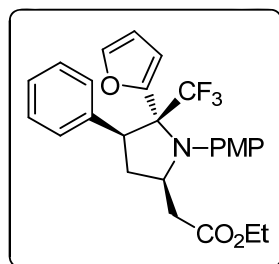
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -65.5 (s, 3F).

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₆H₂₇F₃NO₄ [M+H]⁺: 474.1892, encontrada: 474.1901.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 7:1.

(-)-(2R,4S,5R)-2-Etoxicarbonilmetil-5-(2-furil)-1-(4-metoxifenil)-4-fenil-5-trifluorometil-pyrrolidina (sin-1d)

A través del procedimiento experimental descrito anteriormente, se obtuvo el compuesto *sin-1d* partiendo de 61 mg (0.1 mmol) de *sin-9d*. El producto se purificó por cromatografía *flash* con *n*-hexano: AcOEt recuperando 41 mg (0.088 mmol) de un aceite amarillo.



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₂₆ H ₂₆ F ₃ NO ₄
Masa molecular (g/mol):	473.49
Rendimiento (%):	88
[α]²⁵_D (c 1.0, CHCl₃):	-54.7

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.41 (dd, *J* = 1.8 Hz, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.07-7.03 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 6.20 (dd, *J* = 3.4 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.16-6.12 (m, 1H), 4.61 (dd, *J* = 12.8 Hz, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.07 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.65-2.52 (m, 3H), 2.41 (dd, *J* = 15.3 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 172.0, 155.5, 149.1, 141.8, 136.3, 135.3, 128.5, 128.3, 127.3, 126.1 (t, ¹*J*_{CF} = 289.4 Hz), 125.4, 113.9, 111.8, 111.3, 73.7 (t, ²*J*_{CF} = 24.3 Hz), 60.4, 57.2, 55.3, 50.5, 39.5, 31.6, 14.2.

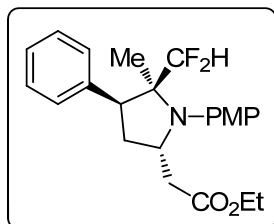
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -68.5 (s, 3F).

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₆H₂₇F₃NO₄ [M+H]⁺: 474.1892, encontrada: 474.1896.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 7:1.

(+)-(2*S*,4*S*,5*S*)-2-Etoxicarbonilmetil-5-difluorometil-1-(4-metoxifenil)-5-metil-4-fenyl-pirrolidina (1*e*-anti)

El compuesto *anti*-**1e** fue obtenido siguiendo el procedimiento experimental arriba descrito. Partiendo de 54 mg (0.1 mmol) *anti*-**9e** se obtuvieron 32 mg (0.082 mmol) del producto buscado después de su purificación por cromatografía *flash* con *n*-hexano: AcOEt.



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₂₃ H ₂₇ F ₂ NO ₃
Masa molecular (g/mol):	403.47
Rendimiento (%):	82
[α]^{25D} (c 0.45, CHCl₃):	+34.0

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.40-7.29 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.24 (t, *J* = 54.5 Hz, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 4.03 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.53 (dd, *J* = 14.9 Hz, *J* = 4.1 Hz, 1H), 2.29 (dd, *J* = 14.9 Hz, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 172.1, 157.0, 137.1, 136.6, 130.2, 129.2, 128.4, 127.3, 119.7 (t, ¹*J*_{CF} = 247.3 Hz), 113.8, 67.6 (t, ²*J*_{CF} = 16.9 Hz), 60.1, 58.2, 55.3, 53.3, 41.4, 33.7, 21.8, 14.2.

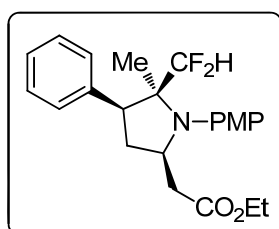
¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -123.0 (d, *J* = 282.0 Hz, 1F), -127.0 (d, *J* = 289.6 Hz, 1F).

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₃H₂₈F₂NO₃ [M+H]⁺: 404.2032, encontrada: 404.2025.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 7:1.

(-)-(2R,4S,5S)-2-Etoxicarbonilmetil-5-difluorometil-1-(4-metoxifenil)-5-metil-4-fenil-pirrolidina (*sin-1e*).

A través del procedimiento experimental se obtuvo el compuesto *sin-1e* (33 mg, 0.083 mmol) como aceite amarillo partiendo de 54 mg (0.1 mmol) de *sin-9e* después de la cromatografía *flash* con *n*-hexano: acetato de etilo.



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₂₃ H ₂₇ F ₂ NO ₃
Masa molecular (g/mol):	403.47
Rendimiento (%):	83
[α]²⁵_D (c 0.37, CHCl₃):	-25.8

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.36-7.29 (m, 5H), 7.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.12 (t, *J* = 55.9 Hz, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.05 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.24-3.16 (m, 1H), 2.67 (dd, *J* = 15.2 Hz, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.45-2.37 (m, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.05 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 172.2, 156.2, 138.0, 137.0, 128.9, 128.5, 128.2, 127.4, 116.8 (t, ¹*J*_{CF} = 243.6 Hz), 113.8, 67.5 (t, ²*J*_{CF} = 17.1 Hz), 60.2, 58.1, 55.4, 54.8, 40.2, 34.6, 19.5, 14.2.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -123.8 (d, *J* = 276.8 Hz, 1F), -129.5 (d, *J* = 276.8 Hz, 1F).

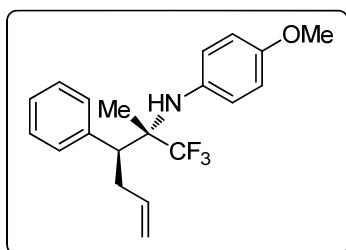
HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₃H₂₈F₂NO₃ [M+H]⁺: 404.2032, encontrada: 404.2024.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 7:1.

1.5.2.6. Síntesis de la amina 10

(+)-(2S,3S)-N-[-1,1,1-trifluoro-2-metil-3-fenil]-5-hexen-2-il]-4-metoxianilina (10)

A una disolución de la amina **5b** (122 mg, 0.25 mmol) en THF (10 mL) y a -78°C se añadió gota a gota terc-BuLi (0.88 mL, 1.7 M en hexano). Esta mezcla se dejó agitar durante 10 min y se hidrolizó con NH₄Cl (10 mL) a -78°C y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, concentraron y purificaron por cromatografía en columna *flash* con *n*-hexano: acetato de etilo (6:1) para dar 55 mg (0.15 mmol) de la amina **10**.



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₂₀ H ₂₂ F ₃ NO
Masa molecular (g/mol):	349.40
Rendimiento (%):	63
[α]²⁵_D (c 1.0, CHCl₃):	+28.8

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.34-7.28 (m, 5H), 6.75-6.67 (m, 4H), 5.55-5.42 (m, 1H), 5.00 (dq, *J* = 17.1 Hz, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.89-4.85 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.36 (s, 1H), 3.13 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.78 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (s, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 155.9, 139.0, 136.6, 136.5, 130.1, 128.3, 127.7 (q, ¹*J*_{CF} = 290.2 Hz), 126.2, 125.8, 116.4, 113.8, 63.6 (q, ²*J*_{CF} = 23.0 Hz), 55.4, 50.8, 34.1, 17.4.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -72.9 (s, 3F)

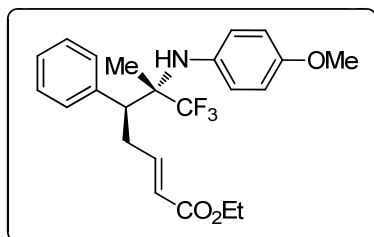
HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₀H₂₃F₃NO [M+H]⁺: 350.1732, encontrada: 350.1722.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 6:1.

1.5.2.7. Síntesis del éster conjugado 11

(-)-(E)-(5S,6S)-Etil-7,7,7-Trifluoro-6-[(4-metoxifenil)amino]-6-metil-5-fenil-2-heptenoato (11)

Siguiendo el procedimiento experimental descrito para la preparación de los ésteres conjugados **6**, se obtuvieron 46 mg (0.11 mmol) del compuesto **11** partiendo de 55 mg (0.15 mmol) de **10**.



Estado físico:	Aceite amarillo
Fórmula empírica:	C ₂₃ H ₂₆ F ₃ NO ₃
Masa molecular (g/mol):	421.46
Rendimiento (%):	73
[α]²⁵_D (c 0.44, CHCl₃):	+30.9

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.38-7.26 (m, 5H), 6.75-6.63 (m, 4H), 6.61-6.59 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 166.2, 156.1, 146.6, 138.1, 136.2, 129.8, 128.5, 126.5 (q, ¹*J*_{CF} = 288.1 Hz), 126.4, 123.0, 113.8, 63.6 (q, ²*J*_{CF} = 23.0 Hz), 60.2, 55.4, 49.9, 32.8, 17.6, 14.2.

¹⁹F-RMN (CDCl₃, 282.4 MHz) δ (ppm): -73.2 (s, 3F)

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₃H₂₇F₃NO₃ [M+H]⁺: 422.1943, encontrada: 422.1940.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 7:1.

1.5.2.8. Ciclación del compuesto 11

(-)-(2R,4S,5S)-2-Etoxicarbonilmetil-1-(4-metoxifenil)-5-metil-4-fenil-5-trifluorometil-pirrolidina (sin-1b)

El compuesto **11** fue ciclado siguiendo el procedimiento experimental para la ciclación de los compuestos **6** bajo catálisis por ácido de Lewis (método *D*). Bajo

Capítulo 1

estas condiciones, partiendo de 46 mg (0.11 mmol) de **11**, se obtuvieron 41.4 mg (0.098 mmol) de *sin*-**1b** (90% Rdto.) como mezcla de diastereoisómeros 9:1 (*sin*-**1b**: *anti*-**1b**).

Capítulo 2

Síntesis de piperidinas sustituidas mediante desimetrización enantioselectiva utilizando la reacción aza-Michael intramolecular

2.1. INTRODUCCIÓN

Como hemos mencionado en la Introducción General, la organocatálisis asimétrica constituye uno de los tres pilares de la catálisis asimétrica. Una vez que ya hemos comentado las generalidades de esta metodología, en este capítulo nos centraremos en la aminocatálisis, por formar parte del trabajo recogido en ella.

2.1.1. Aminocatálisis asimétrica

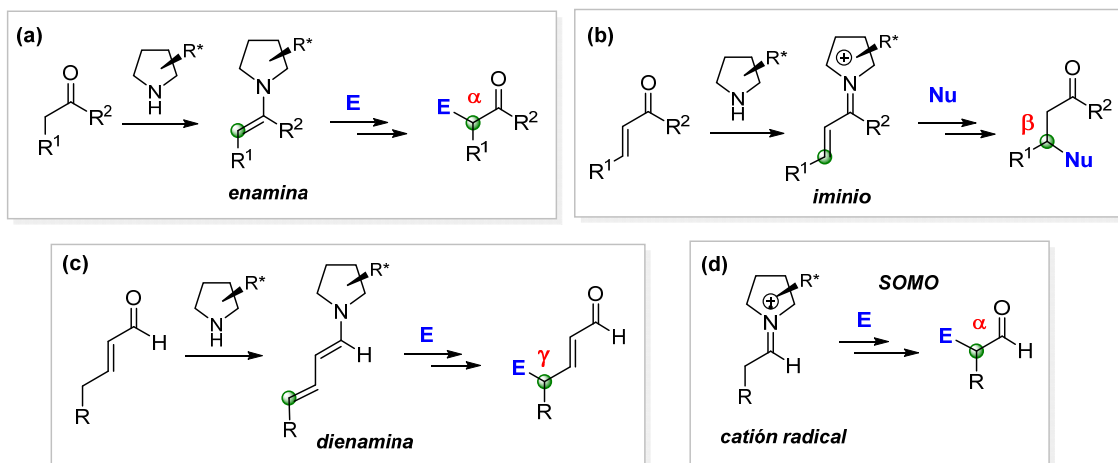
El uso de aminas quirales como catalizadores para la funcionalización enantioselectiva de compuestos carbonílicos (aldehídos y cetonas) ha experimentado un enorme auge dentro del campo de la organocatálisis asimétrica.⁴³ Dichos catalizadores actúan a través de la formación reversible de intermedios reactivos tales como enaminas (**catálisis enamínica**)¹⁴⁵ e iones iminio (**catálisis imínica**),¹⁴⁶ permitiendo así activar de manera sencilla el carbono α y el carbono β , respectivamente, de aldehídos y cetonas para formar enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo (Esquema 2.1, **a**, **b**). Además, mediante la activación vía **dienamina** es posible funcionalizar la posición γ de aldehídos α,β -insaturados con electrófilos (Esquema 2.1, **c**).¹⁴⁷ Un cuarto tipo de activación en aminocatálisis, basado en la utilización de radicales, es la activación vía **SOMO** (orbital molecular ocupado con un único electrón), con la cual es posible introducir diferentes grupos en posición α de un grupo carbonilo (Esquema 2.1 **d**).¹⁴⁸

¹⁴⁵ Revisiones bibliográficas sobre activación vía enamina: (a) Kano, T.; Maruoka, K. *Chem. Commun.* **2008**, 5465. (b) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. (c) Sulzer-Mossé, S.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2007**, 3123. (d) Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2006**, 2001.

¹⁴⁶ Revisiones bibliográficas sobre activación vía ión iminio: (a) Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Synlett* **2008**, 1759. (b) Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416. (c) Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79.

¹⁴⁷ (a) Marcos, V.; Alemán, J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6812. (b) Ramachay, D. B.; Reddy, Y. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 865. (c) Bencivenni, G.; Galzerano, P.; Mazzanti, A.; Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 20642. (d) Bertelsen, S.; Marigo, M.; Brandes, S.; Diner, P.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973.

¹⁴⁸ (a) Meciárová, M.; Tisovský, P.; Sebesta, R. *New. J. Chem.* **2016**, *40*, 4845. (b) Bertelsen, S.; Nielsen, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7356. (c) Beeson, T. D.; Mastracchio, A.; Hong, J.; Ashton, K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2007**, *316*, 582-585. (d) Sibi, M. P.; Hasegawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4124.



Esquema 2.1

Como catalizadores versátiles y altamente eficientes para la funcionalización asimétrica de aldehídos lineales y enales se han empleado con éxito aminas secundarias cíclicas quirales como la prolina¹⁴⁹ y sus derivados, incluyendo los éteres de α,α -diarilprolinol,¹⁵⁰ introducidos por Jørgensen¹⁵¹ y Hayashi,¹⁵² y las imidazolidinonas derivadas de aminoácidos, desarrolladas por el grupo de MacMillan.¹⁵³ (Figura 2.1).

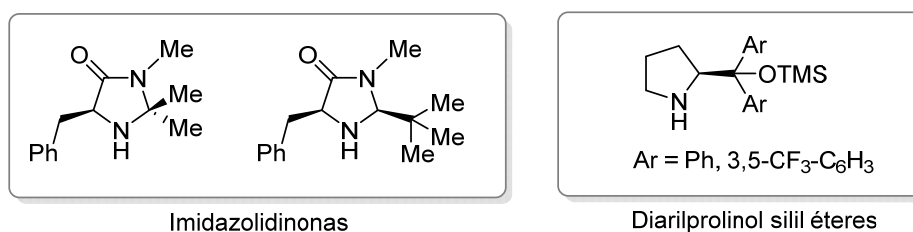


Figura 2.1

Junto con la catálisis enamínica, la **catálisis vía ión iminio** es el modo de activación más prominente en aminocatálisis asimétrica. Este tipo de activación organocatalítica, propuesto por MacMillan en el año 2000,³⁵ consiste en la formación de un ión iminio por condensación reversible de un compuesto

¹⁴⁹ (a) List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573. (b) Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. *Science* **2002**, *298*, 1904.

¹⁵⁰ Revisiones sobre éteres de diarilprolinol como organocatalizadores: (a) Jensen, K. L.; Dickmeiss, G.; Jiang, H.; Albrecht, L.; Jørgensen, K. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 248. (b) Lattanzi, A. *Chem. Commun.* **2009**, 1452. (c) Mielgo, A.; Palomo, C. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 922. (d) Palomo, C.; Mielgo, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7876.

¹⁵¹ Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794.

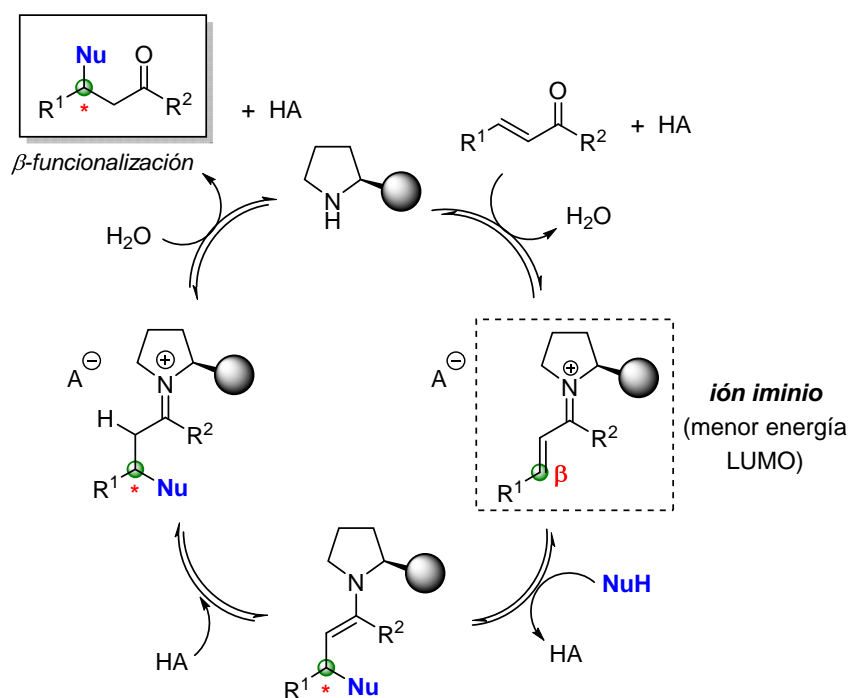
¹⁵² Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212.

¹⁵³ Lelais, G.; MacMillan, D. W. C. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 79.

carbonílico α,β -insaturado con el catalizador (amina quiral). De esta manera, disminuye la energía del orbital LUMO del compuesto carbonílico (de manera similar a la catálisis convencional por ácidos de Lewis), favoreciendo así el ataque del nucleófilo en posición β . Se forma así una enamina intermedia, en equilibrio tautomérico con el ión iminio correspondiente que, tras la hidrólisis, libera el producto de la reacción y regenera el catalizador (Esquema 2.2). En este tipo de catálisis se suelen añadir ácidos débiles como co-catalizadores con el fin de promover la condensación inicial del compuesto α,β -insaturado con la amina quiral y facilitar la formación del ión iminio, así como para favorecer la hidrólisis del segundo intermedio imínico formado tras la etapa de adición.

La aproximación del nucleófilo a una u otra de las caras diastereotópicas del ión iminio intermedio determinará una estereodiferenciación adecuada. Ésta puede venir establecida por factores estéricos en el caso de que una de las caras esté bloqueada por un sustituyente voluminoso presente en el catalizador. Dicho sustituyente puede ejercer, además, un papel director y obligar al nucleófilo a aproximarse por una cara determinada del ión iminio (catalizadores bifuncionales).¹⁵⁴ Además, el control de la geometría del ión iminio resulta crucial a la hora de conseguir una buena estereodiscriminación facial, puesto que la formación de una mezcla de isómeros *Z/E* disminuiría la estereoselectividad del proceso.

¹⁵⁴ Revisiones bibliográficas sobre organocatálisis bifuncional: (a) Sun, Y.-L.; Wei, Y.; Shi, M. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 718. (b) Sonsona, I. G.; Marqués-Lopez, E.; Herrera, R. P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 505. (c) Fang, X., Wang, C.-J. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1185. (d) Bhadury, P. S.; Song, B. A.; Yang, S.; Hu, D. Y.; Xue, W. *Curr. Org. Synth.* **2009**, *6*, 380. (e) Connon, S. J. *Chem. Commun.* **2008**, 2499.



Esquema 2.2

La **diferente reactividad de aldehídos y cetonas** en la condensación con aminas es un hecho a considerar. Por una parte, formación del ión iminio es mucho más eficiente con aldehídos α,β -insaturados. Además, el control de la geometría *Z/E* del ión iminio resulta más difícil en el caso de cetonas α,β -insaturadas, puesto que los sustituyentes a ambos lados del grupo carbonilo pueden ser de tamaño similar. Estos problemas aparecen principalmente cuando se emplean aminas secundarias como catalizadores, cuya actividad está limitada a la funcionalización de aldehídos debido al impedimento estérico en la generación del ión iminio. Para solucionar esta cuestión, se empezaron a utilizar **aminas primarias quirales** como catalizadores,¹⁵⁵ de manera que la reacción de condensación entre la enona y el aminocatalizador está más favorecida estéricamente y el control de la geometría resulta más fácil por la gran diferencia estérica entre los sustituyentes coplanares del doble enlace C-N (Figura 2.2).

¹⁵⁵ Revisiones bibliográficas sobre reacciones asimétricas catalizadas por aminas primarias: (a) Xu, L.-W.; Luo, J.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 1807. (b) Peng, F.; Shao, Z. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, 285, 1. (c) Xu, L.-W.; Lu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 2047.

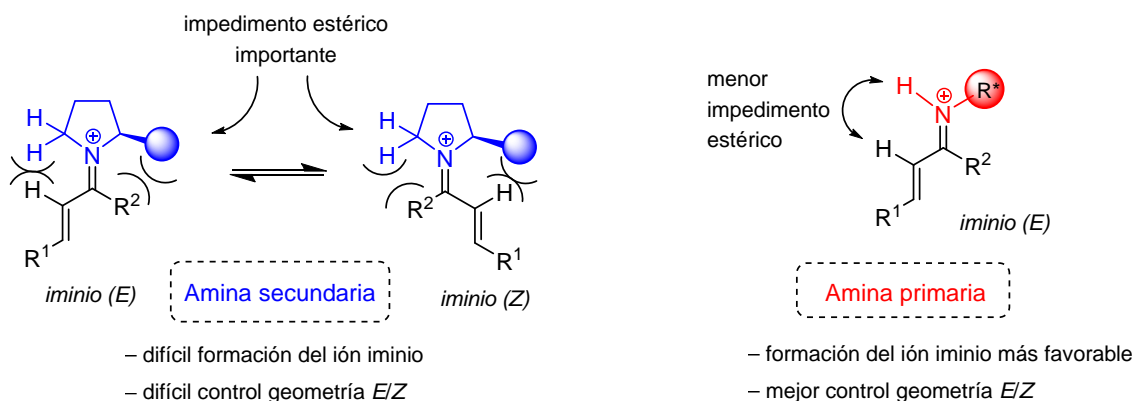


Figura 2.2

En particular, la utilización de **aminas primarias derivadas de alcaloides *Cinchona*** se ha revelado en los últimos años como una estrategia muy valiosa para la funcionalización estereoselectiva de compuestos carbonílicos con impedimento estérico como cetonas α,β -insaturadas o aldehídos α -sustituídos, entre otros.¹⁵⁶ Por una parte, al ser aminas primarias se evitan los problemas en la formación del ión iminio entre cetonas y aminas secundarias, habitualmente utilizadas para la activación de enales. Por otra parte, al poseer además una amina terciaria en el anillo de quinuclidina, se comportan como catalizadores bifuncionales.¹⁵⁴ Así, el catalizador activa simultáneamente al electrófilo mediante la formación del ión iminio con la amina primaria, y al nucleófilo gracias a la desprotonación promovida por el grupo amino terciario, consiguiéndose un estado de transición bien organizado que proporciona un excelente estereocontrol (Figura 2.3).

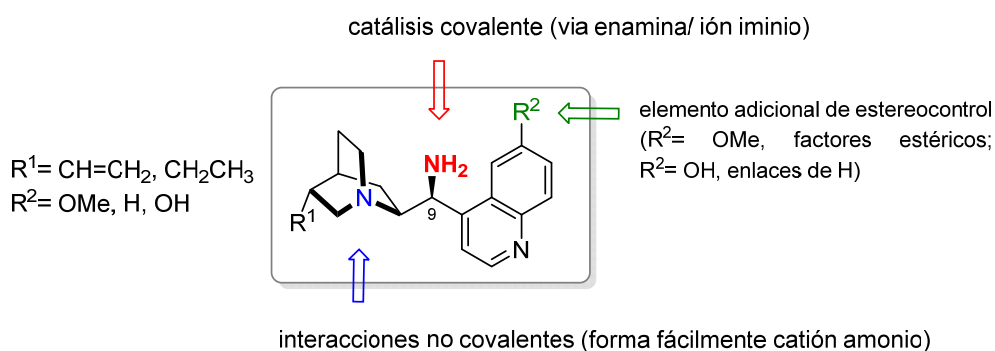
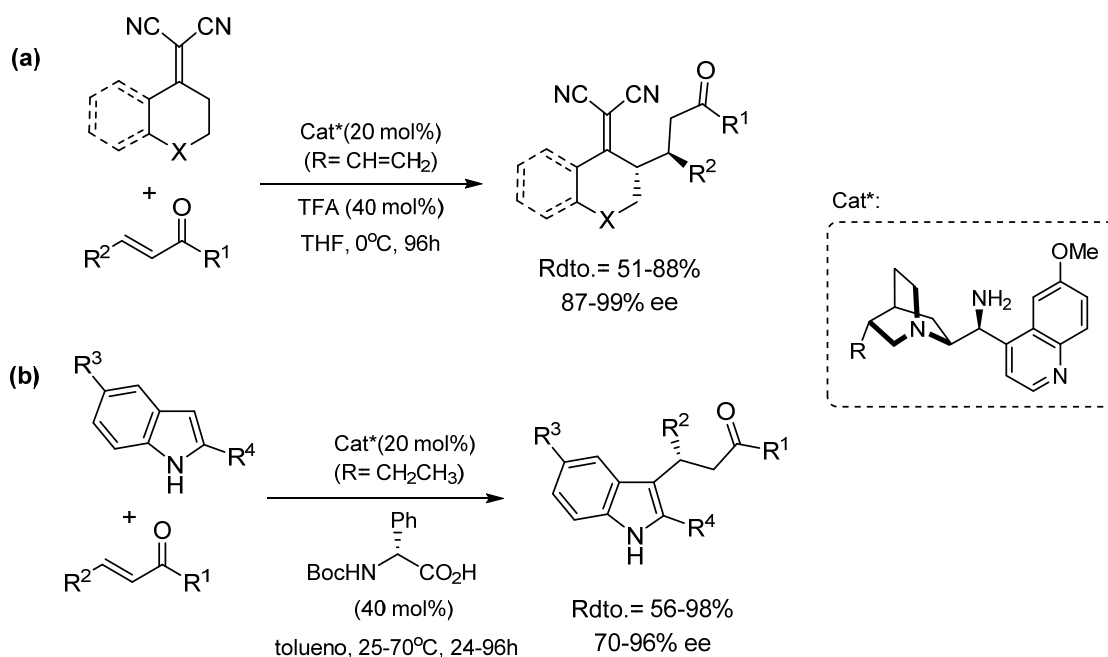


Figura 2.3

¹⁵⁶ Revisiones bibliográficas sobre reacciones asimétricas catalizadas por aminas primarias derivadas de alcaloides *Cinchona*: (a) Duan, J.; Li, P. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 311. (b) Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748. (c) Jiang, L.; Chen, Y.-C. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 354. (d) Chen, Y.-C. *Synlett* **2008**, 1919. (e) Bartoli, G.; Melchiorre, P. *Synlett* **2008**, 1759.

En el año 2007 los grupos de investigación de Chen y Melchiorre introdujeron por primera vez los derivados *epi*-9-amino de alcaloides *Cinchona* como catalizadores efectivos para la activación imínica de cetonas α,β -insaturadas. Utilizando este tipo de catalizadores y ácido trifluoroacético como co-catalizador, Chen y colaboradores llevaron a cabo la adición de Michael de α,α -dicianoalquenos a enonas (Esquema 2.3, **a**).¹⁵⁷ Por su parte, el grupo de Melchiorre estudió la alquilación tipo Friedel-Crafts de indoles utilizando uno de estos catalizadores y un co-catalizador quiral, *D*-*N*-Boc fenilglicina (Esquema 2.3, **b**).¹⁵⁸



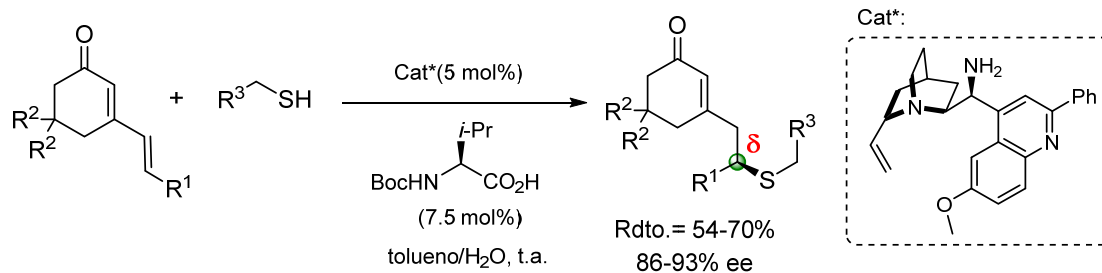
Esquema 2.3

Recientemente, se ha dado un paso más en el campo de la aminocatálisis al ampliar la activación vía ión iminio a adiciones conjugadas vinílogas. Así, la disminución de energía del LUMO debida a la formación del ión iminio se extiende por conjugación del sistema π en compuestos carbonílicos $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados y se puede controlar la adición de un nucleófilo en posición δ . Con esta idea, en 2012 Melchiorre y colaboradores describieron la adición 1,6 de alquiltioles a dienonas

¹⁵⁷ Xie, J.-W.; Chen, W.; Li, R.; Zeng, M.; Du, W.; Yue, L.; Chen, Y.-C.; Wu, Y.; Zhu, J. Deng, J.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 389.

¹⁵⁸ Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Pesciaioli, F.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1403.

cíclicas utilizando aminas primarias quirales derivadas de alcaloides Cinchona (Esquema 2.4).¹⁵⁹



Esquema 2.4

Finalmente, cabe destacar que los modos de activación vía iminio y enamina pueden combinarse en la misma reacción dando lugar a procesos en cascada, tándem o multicomponente.¹⁶⁰ De esta manera, es posible sintetizar moléculas con elevada complejidad estructural en una única etapa de forma enantio- y diastereoselectiva. En este contexto, los grupos de MacMillan y Jørgensen describieron en 2005 los primeros ejemplos relacionados con la activación secuencial ión iminio/enamina de aldehídos α,β -insaturados mediante organocatálisis.¹⁶¹ Entre los numerosos procesos tándem organocatalíticos existentes en la bibliografía,¹⁶² un ejemplo interesante lo constituye la triple cascada (Michael/Michael/condensación aldólica) desarrollada por Enders y colaboradores para la formación de ciclohexenocarbaldehídos en la que se forman tres enlaces C-C y cuatro estereocentros de forma totalmente estereocontrolada (Esquema 2.5).¹⁶³

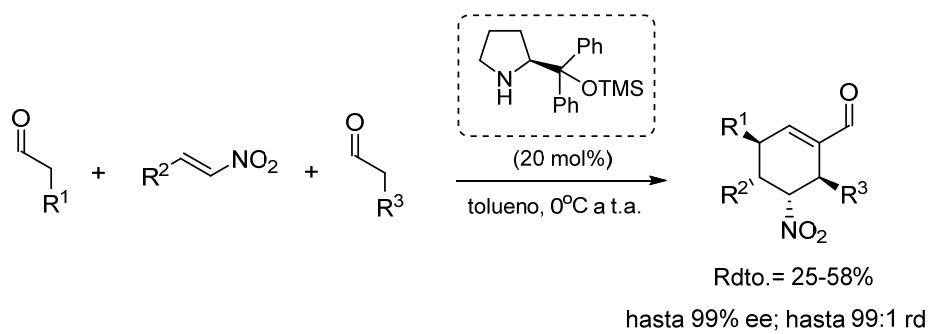
¹⁵⁹ Tian, X.; Liu, Y.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6439.

¹⁶⁰ Revisiones bibliográficas sobre reacciones en cascada o procesos tándem: (a) Nayak, S.; Panda, P.; Bhakta, S.; Mishra, S. K.; Mohapatra, S. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 9654. (b) Alba, A.-N.; Companyó, X.; Viciano, M.; Rios, R. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1432. (c) Yu, X.; Wang, W. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *2037*. (d) Enders, D.; Grondal, C.; Hüttl, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1570.

¹⁶¹ (a) Kunz, R. K.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3240. (b) Marigo, M.; Franzén, J.; Poulsen, T. B.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6964. (c) Huang, Y.; Waiji, A. M.; Larsen, C. H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051. (d) Marigo, M.; Schulte, T.; Franzén, J.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15710.

¹⁶² Ver, por ejemplo: (a) Cabrera, S.; Alemán, J.; Bolze, P.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 121. (b) Zu, L.; Li, H.; Xie, H.; Wang, J.; Jiang, W.; Yang, Y.; Wang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3732. (c) Carlone, A.; Cabrera, S.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1101.

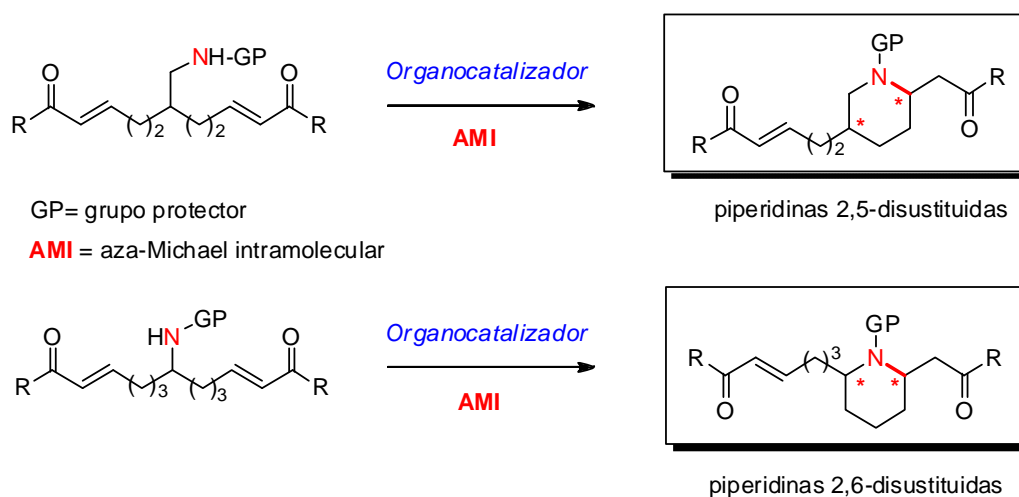
¹⁶³ Enders, D.; Hüttl, M. R. M. *Nature* **2006**, *441*, 861.



Esquema 2.5

2.2. OBJETIVOS

Como se ha indicado en la Introducción, el desarrollo de nuevas metodologías de síntesis asimétrica es primordial en el campo de la Química Orgánica, puesto que permiten la obtención de nuevas entidades químicas enantioméricamente enriquecidas lo cual, a su vez, es clave para el descubrimiento de nuevos fármacos. Por otra parte, en la naturaleza existe una gran cantidad de compuestos nitrogenados, muchos de los cuales presentan actividades biológicas interesantes. Con estas ideas fundamentales, en el presente capítulo se abordará el estudio de la reacción aza-Michael intramolecular (AMI) asimétrica aplicada a la desimetrización de compuestos proquirales (Esquema 2.6).



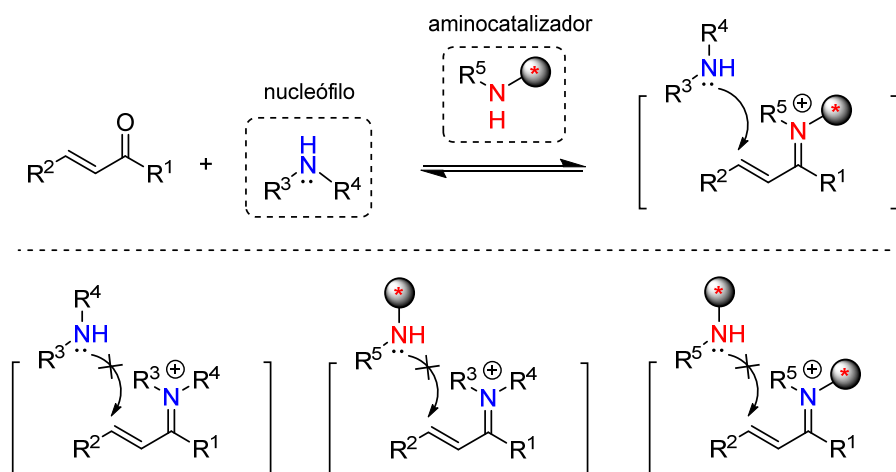
Esquema 2.6

Los sustratos sobre los que se llevará a cabo la desimetrización enantioselectiva serán bis-enonas portadoras de un nucleófilo nitrogenado en posición central, es decir, compuestos con dos aceptores de Michael y un dador. Estos compuestos se obtendrán mediante una reacción de doble metátesis cruzada y, a continuación, se estudiarán las condiciones de reacción más apropiadas (organocatalizador, co-catalizador, disolvente, temperatura...) para llevar a cabo la reacción AMI. Esta transformación nos permitirá la síntesis de heterociclos nitrogenados enantioméricamente enriquecidos, concretamente piperidinas disustituídas, que son estructuras presentes en una gran variedad de productos naturales con interés biológico.

2.3. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

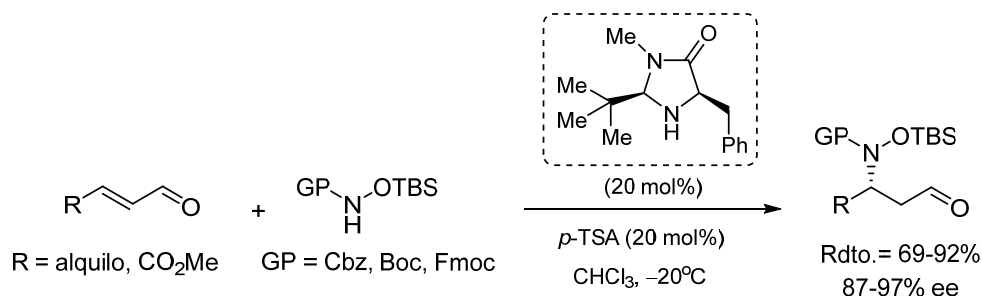
2.3.1. La reacción aza-Michael asimétrica organocatalítica

El gran auge de la organocatálisis asimétrica también ha alcanzado a la reacción aza-Michael.⁵⁷ Teniendo en cuenta que la mayoría de ejemplos descritos en la bibliografía relacionados con la reacción aza-Michael organocatalítica asimétrica transcurren mediante la activación vía ión iminio del aceptor de Michael, hay que considerar los retos que se presentan para poder llevar a cabo con éxito esta transformación. En la catálisis imínica, el catalizador se condensa con el aceptor de Michael (aldehído o cetona α,β -insaturada) y da lugar a una especie imínica intermedia, activando así la posición β para el ataque del nucleófilo. Así pues, el primer aspecto a considerar en la reacción aza-Michael organocatalítica es un problema de quimioselectividad, puesto que tanto el catalizador como el nucleófilo son aminas. Por tanto, el catalizador no debe participar como nucleófilo en el proceso de adición conjugada ya que supondría su desactivación y, por otra parte, la amina empleada como nucleófilo no debe participar en la formación del ión iminio, (adición 1,2) ya que en este caso se formaría un intermedio aquiral que conduciría a un producto final racémico (Esquema 2.7). Por ello, es crucial seleccionar cuidadosamente la fuente de nitrógeno nucleofílico y el catalizador.



Esquema 2.7

La primera reacción aza-Michael aminocatalítica fue descrita por MacMillan en 2006,¹⁶⁴ gracias al empleo de *N*-siloxicarbamatos como nucleófilos. Su reacción con **aldehídos α,β -insaturados**, empleando como catalizador una imidazolidinona quiral, se mostró altamente eficiente, tanto en rendimiento como en enantiocontrol (Esquema 2.18).



Esquema 2.8

Poco tiempo después, fueron apareciendo más ejemplos de reacciones aza-Michael organocatalíticas empleando aldehídos conjugados como aceptores de Michael y diferentes nucleófilos nitrogenados como carbamatos,¹⁶⁵ succinimidias,¹⁶⁶ triazoles,¹⁶⁷ tetrazoles,¹⁶⁸ indoles,¹⁶⁹ y otros heterociclos nitrogenados.¹⁷⁰

La participación de **enonas** en la reacción aza-Michael aminocatalítica permaneció prácticamente inexplorada hasta que en 2008 Deng y colaboradores describieron la primera reacción de este tipo catalizada por una amina primaria derivada de quinina (Esquema 2.9, a).^{171,172} Casi al mismo tiempo, Melchiorre y

¹⁶⁴ Chen, Y. K.; Yoshida, M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328.

¹⁶⁵ (a) Chen, L. Y.; He, H.; Pei, B. J.; Chan, W. H.; Lee, A. W. M. *Synthesis* **2009**, 1573. (b) Vesely, J. Ibrahim, I.; Rios, R.; Zhao, G. L. Xu, Y.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2193.

¹⁶⁶ Jiang, H.; Nielsen, J. B.; Nielsen, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 9068.

¹⁶⁷ Diner, P.; Nielsen, M.; Marigo, M.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1983.

¹⁶⁸ (a) Uria, U.; Reyes, E.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 336. (b) Uria, U.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Chem. Commun.* **2007**, 2509.

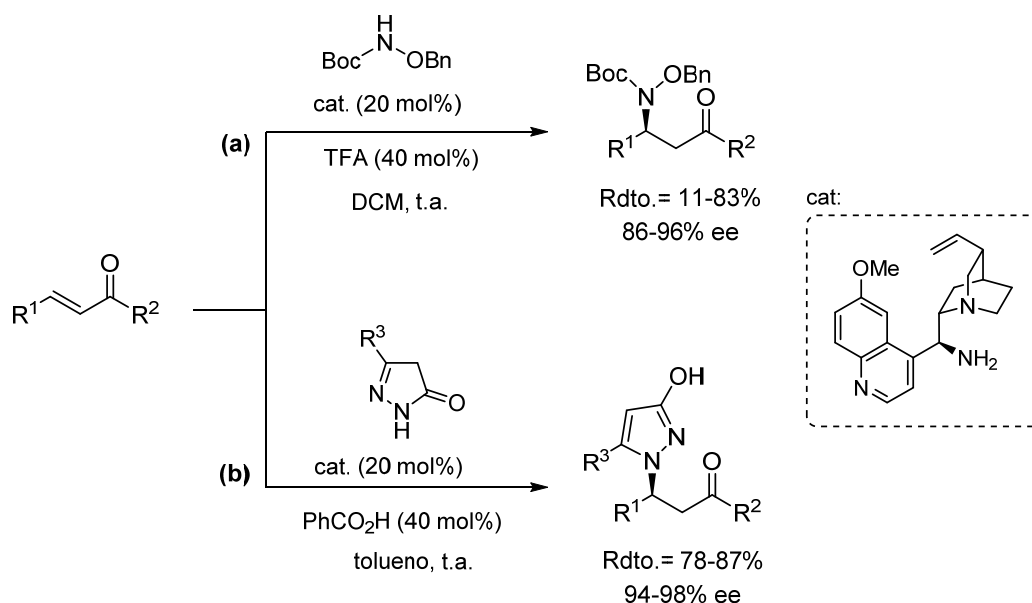
¹⁶⁹ (a) Enders, D.; Joie, C.; Deckers, K. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10818. (b) Enders, D.; Greb, A.; Deckers, K.; Selig, P.; Merckens, C. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10226.

¹⁷⁰ (a) Guo, H.-M.; Yuan, T.-F.; Niu, H.-Y.; Liu, J.-Y.; Mao, R.-Z.; Li, D.-Y.; Qu, G.-R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4095. (b) Lee, S.-J.; Youn, S.-H.; Cho, C.-W. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7734. (c) Lin, Q.; Meloni, D.; Pan, Y.; Xia, M.; Rodgers, J.; Shepard, S.; Li, M.; Galya, L.; Metcalf, B.; Yue, T.-Y.; Liu, P.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1999.

¹⁷¹ Lu, X. J.; Deng, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7710.

¹⁷² De forma precisa, la primera participación de enonas en una reacción de adición conjugada aminocatalizada data de 2005: H. Sundén, I. Ibrahim, L. Eriksson, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4877. Estos autores describieron una reacción aza-Diels-Alder enantioselectiva catalizada por prolina que transcurre a través de una secuencia tándem Mannich/aza-Michael

colaboradores desarrollaron una reacción de aziridinación enantioselectiva de enonas a través de una secuencia de activación iminio/enamina y catalizada por una amina primaria derivada de hidroquinina (Esquema 2.9, **b**).¹⁷³



Esquema 2.9

Aunque la mayoría de ejemplos descritos en la bibliografía sobre la reacción aza-Michael organocatalítica se basan en una activación vía iminio, también existen algunos ejemplos en los que se emplean otros modos de activación. En este sentido, el primer ejemplo de una reacción aza-Michael organocatalítica consistió en la adición 1,4 de TMSN₃ a oxazolidinonas α,β -insaturadas catalizada por péptidos derivados de histidina.¹⁷⁴ Por otra parte, también se han utilizado derivados de alcaloides *Cinchona* como bases quirales para llevar a cabo la adición conjugada de heterociclos nitrogenados¹⁷⁵ y de azidas¹⁷⁶ sobre nitroalquenos. Este mismo tipo de catalizadores fueron utilizados para la adición de hidrazonas a enonas cíclicas¹⁷⁷ y para la adición de anilinas a diferentes chalconas en ausencia de disolvente.¹⁷⁸ Finalmente, las tioureas quirales y sus derivados también se han

intramolecular.

¹⁷³ Pesciaioli, F.; De Vincentiis, F.; Galzerano, P.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8703.

¹⁷⁴ (a) Horstmann, T. E.; Guerin, D. J.; Miller, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3635. (b) Guerin, D. J.; Miller, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2134.

¹⁷⁵ Wang, J.; Li, H.; Zu, L.; Wang, W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1391.

¹⁷⁶ Nielsen, M.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5849.

¹⁷⁷ Jørgensen, K. A.; Perdicchia, D. J. *Org. Chem.* **2007**, *72*, 3565.

¹⁷⁸ (a) Yang, H.-M.; Li, L.; Li, F.; Jiang, K.-Z.; Shang, J.-Y.; Lai, G.-Q.; Xu, L.-W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6508. (b) Scettri, A.; Massa, A.; Palombi, L.; Villano, R.; Acocella, M. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*,

empleado como inductores de quiralidad en reacciones aza-Michael. Por ejemplo, en la adición de hidroxilaminas a pirazolamidas,¹⁷⁹ en la adición conjugada de O-bencilhidroxilamina sobre chalconas¹⁸⁰ o, más recientemente, en la adición formal de amoníaco a nitroalquenos.¹⁸¹

Por lo que respecta a la **versión intramolecular organocatalítica de la reacción aza-Michael**, que es la que se ha utilizado en el presente capítulo de la Tesis Doctoral, ésta ha sido bastante menos estudiada que la correspondiente variante intermolecular, a pesar de ser una herramienta de especial relevancia para la síntesis de heterociclos nitrogenados enantioméricamente enriquecidos de una manera sencilla.¹⁸² Esto se debe, probablemente, a la dificultad asociada a la generación del nucleófilo y del aceptor de Michael al mismo tiempo, con el objetivo de evitar la ciclación espontánea (no estereocontrolada) que puede darse con aminas libres, oximas e hidrazonas y aldehídos o cetonas α,β -insaturados. Por ello, la naturaleza del aceptor de Michael determinará tanto el tipo de organocatalizador como de la fuente de nitrógeno nucleófila. En este contexto, el uso de nitrógenos con moderada nucleofilia como carbamatos o sulfonamidas ha sido crucial para conseguir llevar a cabo con éxito esta reacción.

El primer ejemplo de una reacción AMI asimétrica organocatalítica data de 2003 y en él se describe la adición intramolecular de amidas a aldehídos α,β -insaturados, conduciendo a la formación de tetrahidroisoquinolinas enantioméricamente enriquecidas, aunque con resultados muy pobres en cuanto a enantioselectividad (Esquema 2.10).¹⁸³

2149.

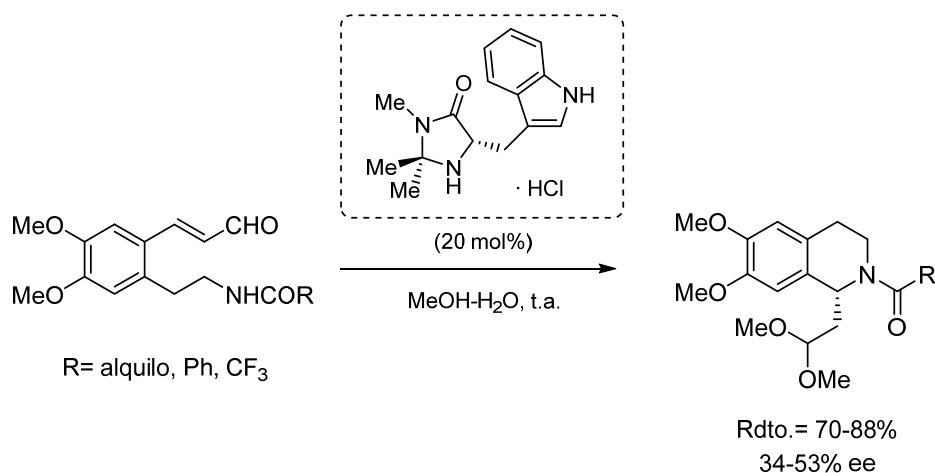
¹⁷⁹ Sibi, M. P.; Itoh, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8064.

¹⁸⁰ Pettersen, D.; Piana, P.; Bernardi, L.; Fini, F.; Fochi, M.; Sgarzani, V.; Ricci, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7805.

¹⁸¹ Lykke, L.; Monge, D.; Nielsen, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13330.

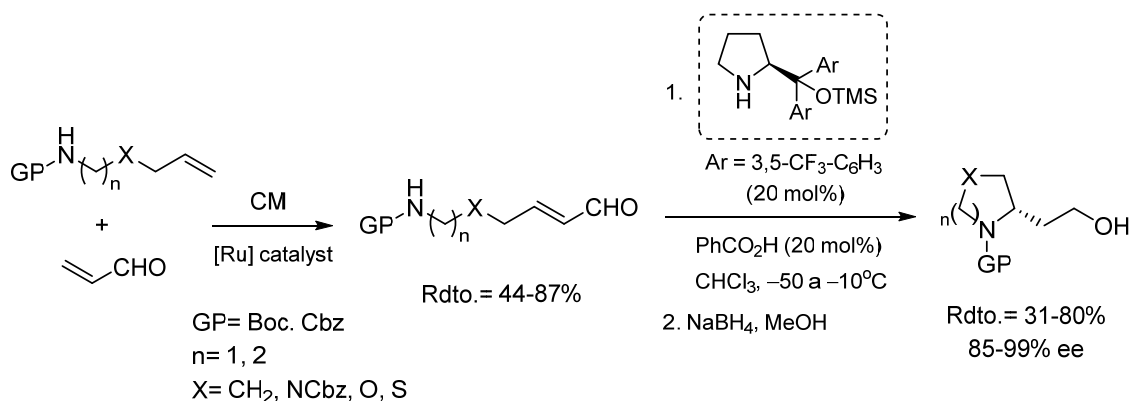
¹⁸² Revisión sobre la reacción aza-Michael intramolecular asimétrica organocatalítica: Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Simón-Fuentes, A.; del Pozo, C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 7430.

¹⁸³ Takasu, K.; Maiti, S.; Ihara, M. *Heterocycles* **2003**, *59*, 51.



Esquema 2.10

El segundo ejemplo se debe a nuestro grupo de investigación y consiste en la adición intramolecular enantioselectiva de carbamatos como fuente de nitrógeno nucleofílico a aldehídos α,β -insaturados, utilizando un derivado de diarilprolinol fluorado (catalizador de Jørgensen-Hayashi) como catalizador y ácido benzoico como co-catalizador.^{78a,184} En estas condiciones, y tras la reducción in situ del grupo formilo, se consiguieron buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos en la síntesis de diferentes heterociclos nitrogenados de 5 y 6 miembros (Esquema 2.11). Una de las claves para el éxito de este protocolo fue el uso de la reacción de metátesis cruzada (CM) para la obtención de los sustratos de partida para la reacción AMI.

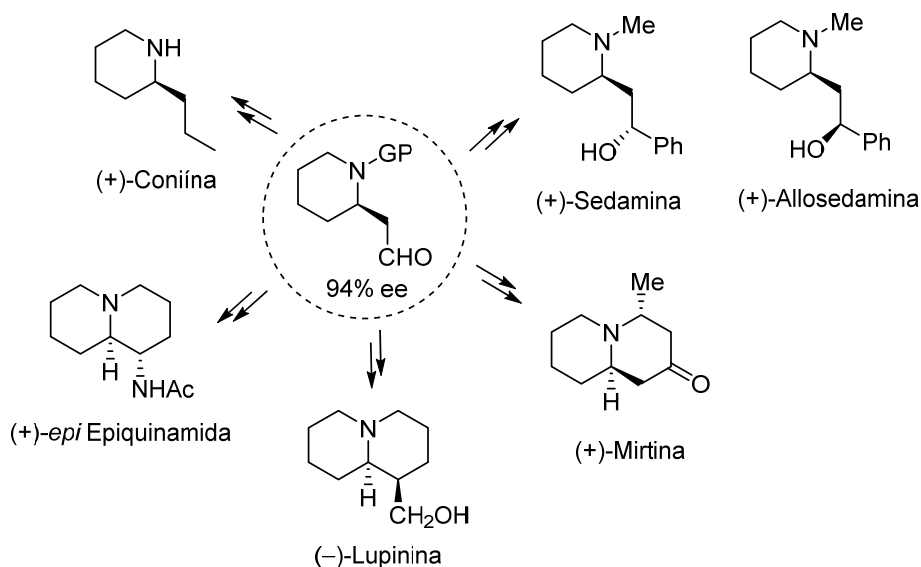


Esquema 2.11

La utilidad sintética de la metodología desarrollada fue ilustrada con la síntesis de varios alcaloides naturales, tres con estructura de piperidina: (+)-

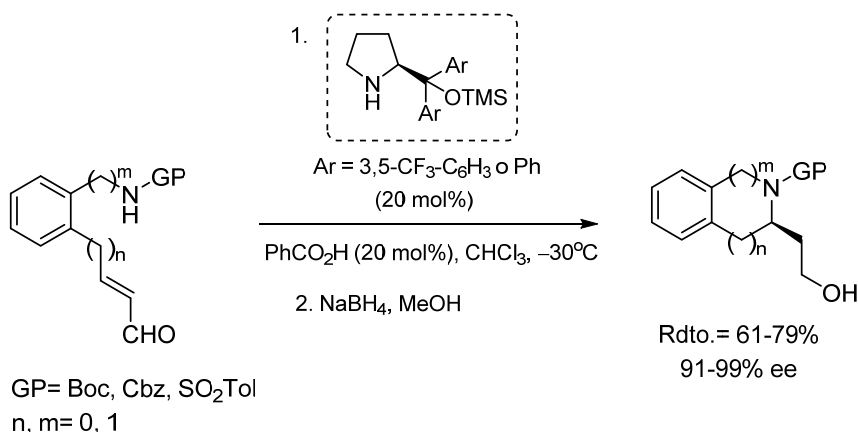
¹⁸⁴ Carlson, E. C.; Rathbone, L. K.; Yang, H.; Collett, N. D.; Carter, R. G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5155.

Coniína, (+)-Sedamina y (+)-Allosedamina,^{184a} y otros tres con estructura de quinolizidina: (+)-Mirtina, (-)-Lupinina y (+)-epi-Epiquinamida (Esquema 2.12).¹⁸⁵



Esquema 2.12

La extensión de la reacción AMI con enales a derivados benzofusionados permitió la síntesis de indolinas, isoindolinas, tetrahydroquinolinas y tetrahydroisoquinolinas enantioméricamente enriquecidas.^{78b} En este caso, tanto el diarilprolinol fluorado como el no fluorado resultaron efectivos en la reacción AMI, dando lugar a excelentes excesos enantioméricos en los productos finales cuando se utilizaron carbamatos o sulfonamidas como nucleófilos (Esquema 2.13).

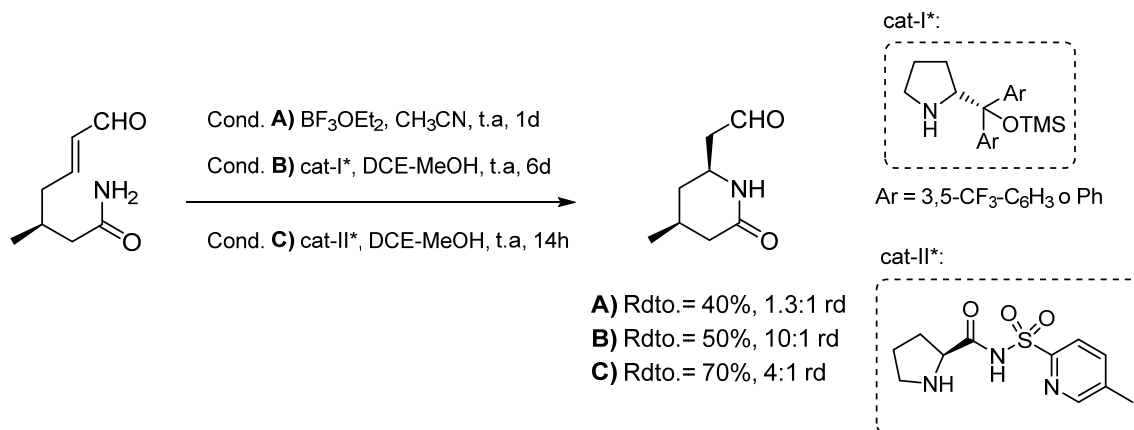


Esquema 2.13

Recientemente, Carter y colaboradores describieron una reacción AMI de

¹⁸⁵ Fustero, S.; Moscardó, J.; Sánchez-Roselló, M.; Flores, S.; Guerola, M.; del Pozo, C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7412.

amidas primarias enantiopuras como nucleófilos y enales como aceptores de Michael, dando lugar a δ -lactamas. El uso de un diarilprolinol (Esquema 2.14, cond. B) como organocatalizador permitió aumentar la diastereoselectividad de la ciclación respecto a la reacción en presencia de un ácido de Lewis aquiral (Esquema 2.14, cond. A). Por otra parte, el empleo de una sulfonamida derivada de prolina, incrementó la velocidad de la reacción, así como el rendimiento químico, aunque disminuyó la selectividad (Esquema 2.14, cond. C).¹⁸⁶



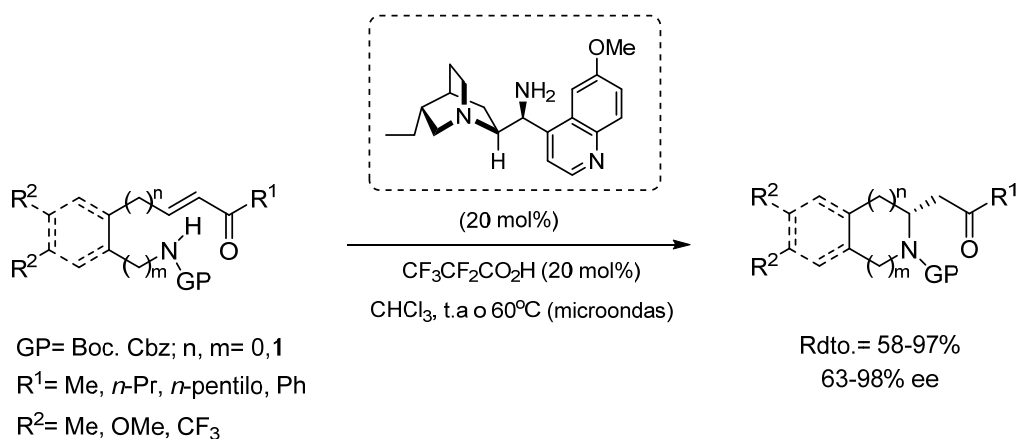
Esquema 2.14

Los primeros ejemplos de reacción AMI con cetonas conjugadas catalizada por aminas primarias fueron llevados a cabo por los grupos de Chen y Fan¹⁸⁷ y nuestro grupo de investigación casi simultáneamente,⁷⁹ utilizando como catalizador 9-amino-9-desoxi-*epi*-(hidro)quinina. En nuestro caso, la reacción transcurrió en presencia de ácido pentafluoropropiónico como co-catalizador, en cloroformo a temperatura ambiente o bien bajo irradiación por microondas (Esquema 2.15). De esta manera se sintetizaron pirrolidinas, piperidinas y sus derivados benzofusionados (indolinas, isoindolinas, tetrahydroquinolinas y tetrahydroisoquinolinas) con muy buenos resultados en cuanto a rendimiento y enantiocontrol. Cabe destacar que la presencia de sustituyentes dadores de electrones en el anillo de benceno ($\text{R}^2 = \text{OMe}$), especialmente con derivados de anilina ($n = 0$) incrementa la nucleofilia del nitrógeno, aumentando la enantioselectividad ($ee > 95\%$), mientras que la presencia de sustituyentes electrón

¹⁸⁶ Veerasamy, N.; Carlson, E. C.; Collett, N. D.; Saha, M.; Carter, R. G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4779.

¹⁸⁷ Liu, J.-D.; Chen, Y.-C.; Zhang, G.-B.; Li, Z.-Q.; Chen, P.; Du, J.-Y.; Tu Y.-Q.; Fan, C.-A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2721.

atractores ($R^2 = CF_3$), produce el efecto contrario (63-68% ee).



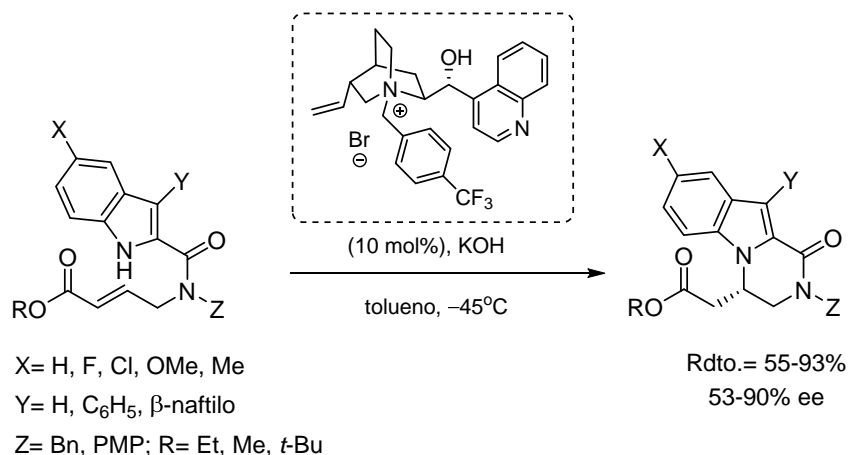
Esquema 2.15

Además de la activación de compuestos carbonílicos α,β -insaturados a través de la formación de un ión iminio para la adición intramolecular de nucleófilos nitrogenados, también se ha descrito esta transformación empleando otros modos de activación, así como distintos nucleófilos nitrogenados y aceptores de Michael.

En 2008 Umani-Ronchi y Bandini llevaron a cabo esta reacción haciendo uso de la catálisis por transferencia de fase. Para ello, emplearon ésteres conjugados que incorporaban un indol en su estructura junto con sales de amonio quirales derivadas de cinconidina como catalizadores, obteniendo así compuestos pirazinoindólicos con rendimientos de moderados a excelentes y enantioselectividades variables (Esquema 2.16).¹⁸⁸ En este caso, la enantiodiscriminación se atribuye a la formación de un par iónico entre la sal de amonio en el anillo de quinuclidina y el indolato nucleofílico intermedio.¹⁸⁹

¹⁸⁸ Bandini, M.; Eichholzer, A.; Tragni, M.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3238.

¹⁸⁹ Bandini, M.; Bottoni, A.; Eichholzer, A.; Miscione, G. P.; Stenta, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12462.

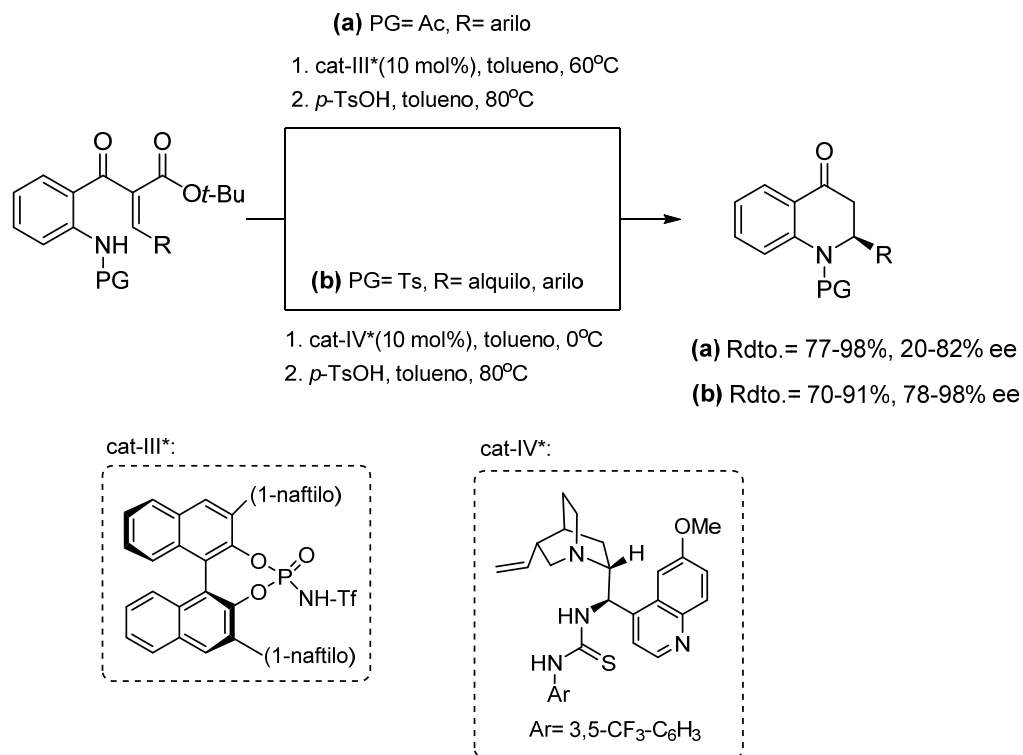


Esquema 2.16

Otros ejemplos de reacción AMI con cetonas α,β -insaturadas se basan en la activación del aceptor de Michael con ácidos de Brønsted quirales como catalizadores. El primer ejemplo fue descrito por You a principios de 2010 y consistió en la adición de acetamidas sobre cetonas conjugadas activadas por un grupo éster en la posición α . La reacción en presencia de una *N*-trifilil fosforamida quiral derivada de BINOL como catalizador permitió la obtención de dihidroquinolonas con buenos rendimientos y moderada enantioselectividad (Esquema 2.17, **a**).¹⁹⁰ Esta estrategia para la síntesis de dihidroquinolonas fue mejorada por Lu y colaboradores utilizando tosilamidas como fuente de nitrógeno nucleofílica y una tiourea bifuncional derivada de quinina como catalizador (Esquema 2.17, **b**).¹⁹¹

¹⁹⁰ Feng, Z.; Xu, Q.-L.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *Heterocycles*, **2010**, *80*, 765.

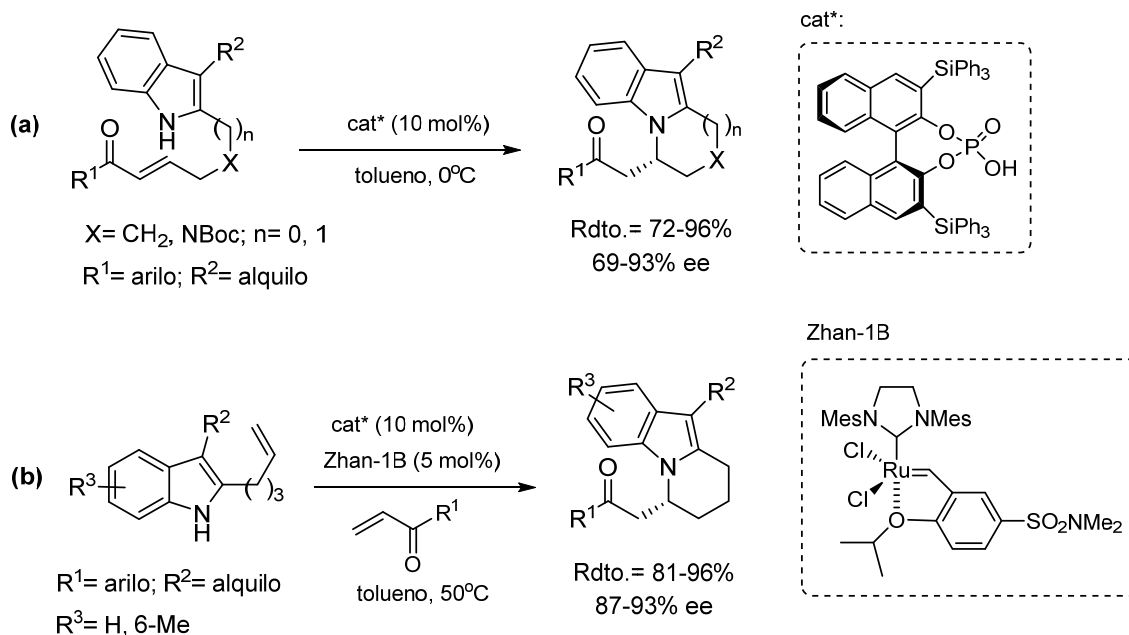
¹⁹¹ Liu X.; Lu, Y. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 5592.



Esquema 2.17

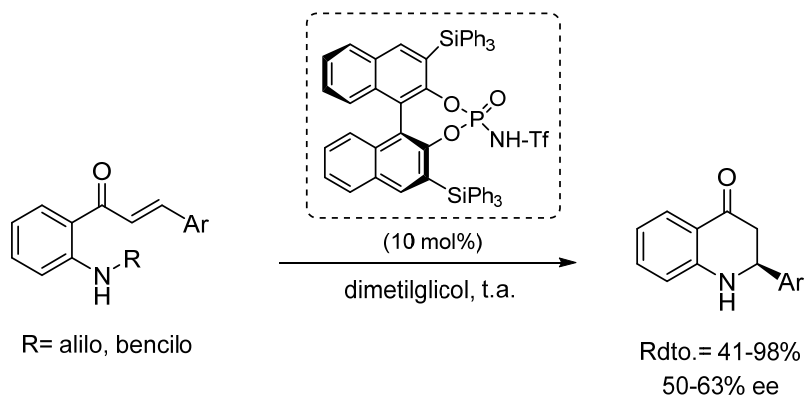
Casi al mismo tiempo, You y colaboradores describieron la adición aza-Michael intramolecular enantioselectiva de indoles sobre cetonas conjugadas catalizada por un ácido fosfórico quiral derivado de BINOL, obteniendo los correspondientes derivados indólicos tricíclicos con muy buenos rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 2.18, **a**). Adicionalmente, este catalizador se pudo combinar con un catalizador de rutenio para llevar a cabo un proceso tándem metátesis cruzada de olefinas/aza-Michael intramolecular con resultados similares al proceso en dos etapas (Esquema 2.18, **b**).¹⁹²

¹⁹² Cai, Q.; Zheng, C.; You, S.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8666.



Esquema 2.18

En 2012 Rueping publicó una nueva metodología para la síntesis de dihidroquinolonas partiendo de *N*-alil o *N*-bencil anilinas portadoras de una agrupación chalcona en posición orto. La ciclación mediante una reacción AMI tuvo lugar con buenos rendimientos y enantioselectividad moderada en presencia de un catalizador quiral de tipo fosforamida (Esquema 2.19).¹⁹³

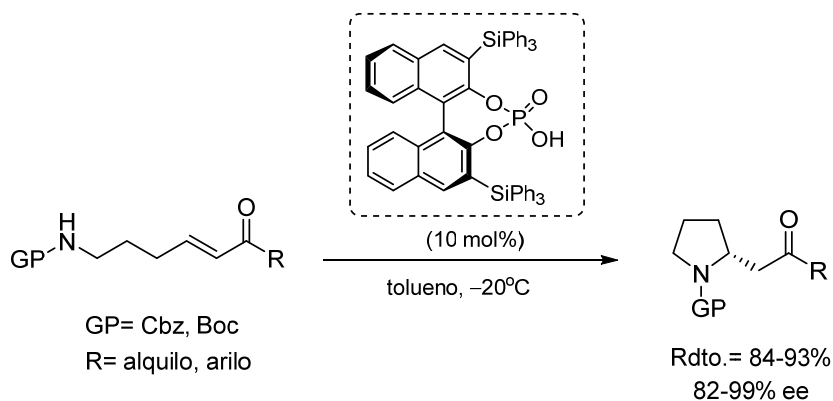


Esquema 2.19

Recientemente, se consiguió llevar a cabo una síntesis de pirrolidinas con excelentes excesos enantioméricos partiendo de carbamatos portadores de enonas en posición remota. El empleo de un derivado de ácido BINOL fosfórico resultó

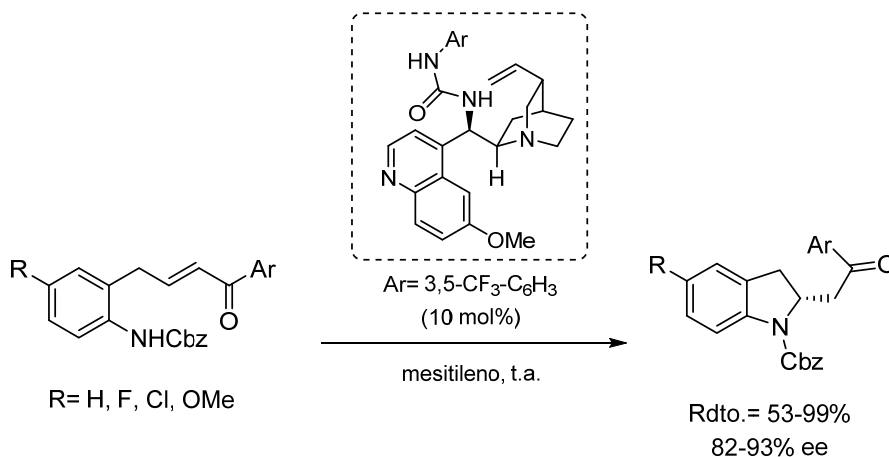
¹⁹³ Rueping, M.; Moreth, S. A.; Bolte, M. Z. *Naturforsch* **2012**, 67b, 1021.

clave para el éxito de esta reacción AMI (Esquema 2.20).¹⁹⁴ Previamente, se había realizado la misma transformación utilizando aminas primarias como catalizadores pero, en ese caso, la formación de pirrolidinas había mostrado ser menos eficiente en términos de enantioselectividad que la de los análogos de seis miembros.^{187,79}



Esquema 2.20

En 2013, Matsubara y Asano describieron la síntesis de indolinas 2-sustituidas utilizando como catalizador una urea bifuncional derivada de quinina. Los mejores resultados se obtuvieron con cetonas conjugadas aromáticas como aceptores de Michael (Esquema 2.21).¹⁹⁵



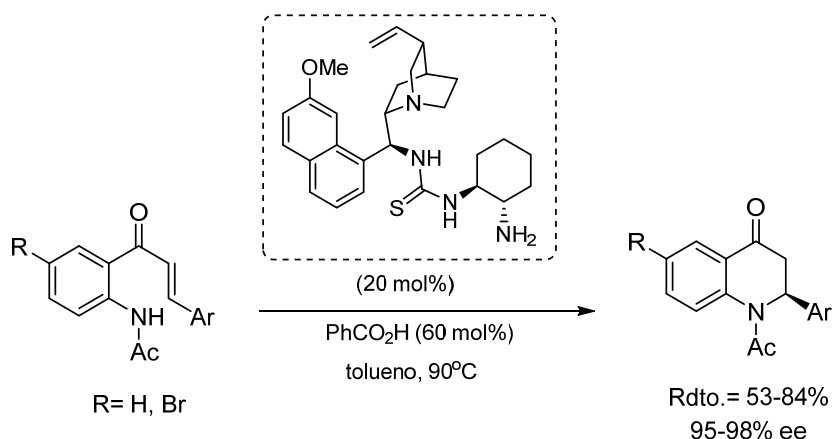
Esquema 2.21

El último ejemplo de una reacción AMI con cetonas conjugadas como aceptores de Michael apareció en 2014. En este trabajo se hicieron reaccionar amino chalconas en presencia de una tiourea bifuncional como catalizador y ácido

¹⁹⁴ Liu, H.; Zeng, C.; Guo, J.; Zhang, M.; Yu, S. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 1666.

¹⁹⁵ Miyaji, R.; Asano, K.; Matsubara, S. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3658.

benzoico como co-catalizador, obteniéndose aza-flavanonas con excelente enantioselectividad (Esquema 2.22).¹⁹⁶ En este ejemplo se combina una activación vía ión iminio del aceptor de Michael con una activación de tipo no covalente (enlace de hidrógeno) del nucleófilo.



Esquema 2.22

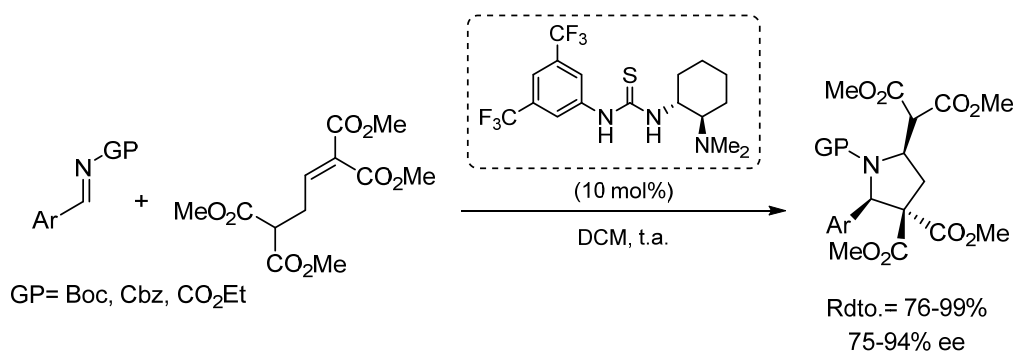
Por último, cabe destacar que también existen ejemplos de reacciones aza-Michael intramoleculares organocatalíticas pero que forman parte de procesos dominó, como serían las secuencias aza-Morita-Baylis-Hilman/AMI,¹⁹⁷ Mannich/AMI,¹⁹⁸ o aminooxidación/AMI.¹⁹⁹ Por ejemplo, Enders y colaboradores en 2010 describieron un proceso dominó Mannich/aza-Michael para la obtención de cis-pirrolidinas polisustituídas, haciendo reaccionar ésteres α,β -insaturados portadores de un grupo malonato en posición γ con aldiminas aromáticas *N*-protegidas.^{198b} El catalizador que mejores resultados proporcionó fue una tiourea bifuncional (catalizador de Takemoto) (Esquema 2.23).

¹⁹⁶ Chen, S.; Zhao, L.; Yu, S. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 982.

¹⁹⁷ Takizawa, S.; Inoue, N.; Hirata, S.; Sasai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9725.

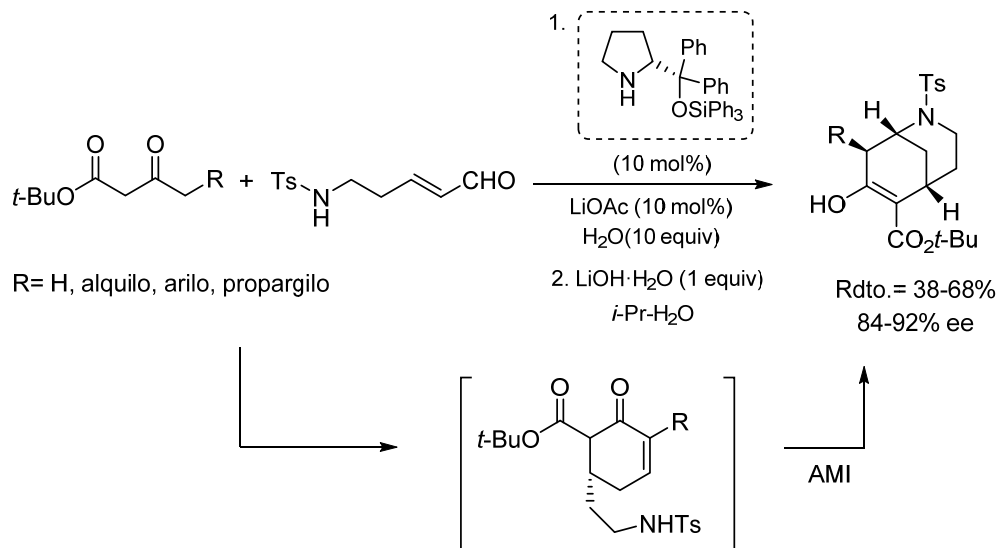
¹⁹⁸ Ver, por ejemplo: (a) Liu, Y.; Kang, T.-R.; Liu, Q.-Z.; Chen, L.-M.; Wang, Y.-C.; Liu, J.; Xie, Y.-M.; Yang, J.-L.; He, L. *Org. Lett.* **2013**, 15, 6090. (b) Enders, D.; Göddertz, D. P.; Beceño, C.; Raabe, G. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2863. (c) Yang, H.; Carter, R. G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5151. (d) Khaliel, S.; Nandakumar, M. V.; Krautscheid, H.; Schneider, C. *Synlett.* **2008**, 2705. (e) Rueping, M.; Azap, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7832.

¹⁹⁹ Ver, por ejemplo: (a) Lu, M.; Zhu, D.; Lu, Y. P.; Hou, Y. X.; Tan, B.; Zhong, G. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 10187. (b) Zhu, D.; Lu, M.; Chua, P. J.; Tan, B.; Wang, F.; Yang, X.; Zhong, G. *Org. Lett.* **2008**, 10, 4585. (c) Momiyama, N.; Yamamoto, Y.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1190.



Esquema 2.23

En este contexto, recientemente Bradshaw y Bonjoch llevaron a cabo una secuencia de anulación de Robinson seguida de reacción AMI para acceder al esqueleto heterocíclico de los alcaloides de la familia *Lycopodium*.²⁰⁰ La misma estrategia fue utilizada poco tiempo después para la síntesis del esqueleto de morfano, presente en un gran número de alcaloides biológicamente activos. Así, la reacción de β-cetoésteres con distintos aldehídos conjugados en presencia de un catalizador derivado de diarilprolinol, seguida de tratamiento con LiOH, condujo a los derivados bicíclicos deseados con rendimiento moderado y muy buena enantioselectividad (Esquema 2.24).²⁰¹



Esquema 2.24

²⁰⁰ Bradshaw, B.; Luque-Corredera, C.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 326.

²⁰¹ Bradshaw, B.; Parra, C.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2458.

2.3.2. Desimetrización asimétrica organocatalítica mediante reacciones (hetero)Michael

Como se comentó en la Introducción General, la desimetrización asimétrica es una metodología muy potente para transformar moléculas proquirales o meso en compuestos funcionalizados enantioméricamente enriquecidos. En cuanto al empleo de la organocatálisis para llevar a cabo este tipo de procesos, en la última década ha experimentado un enorme crecimiento en comparación con las metodologías tradicionales basadas en complejos metálicos o enzimas. Así, se han descrito desimetrizaciones enantioselectivas organocatalíticas sobre anhídridos, epóxidos, aziridinas, dioles, dienos, diinos, cetonas, enonas, y otros compuestos simétricos, utilizando para ello distintos tipos de transformaciones químicas.²⁰² Concretamente, la reacción tipo Michael o hetero-Michael ha sido relativamente poco utilizada como herramienta para llevar a cabo la desimetrización asimétrica.

A continuación, se comentarán brevemente los ejemplos más significativos que han aparecido en la bibliografía recientemente en los que se utiliza este tipo de transformación (reacción tipo Michael), haciendo énfasis en los procesos intramoleculares, por estar directamente relacionados con el trabajo de investigación desarrollado en la presente Tesis Doctoral.

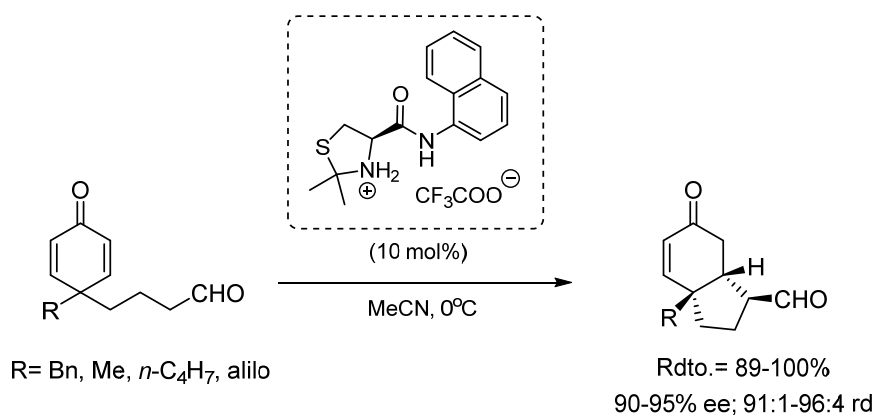
La mayor parte del trabajo en esta área ha sido realizado utilizando 2,5-ciclohexadienonas 4,4-disustituídas como plataforma para la desimetrización asimétrica a través de reacciones de adición conjugada, generalmente, intramoleculares. Esta estrategia ha sido explotada con éxito en los últimos años para la síntesis de compuestos bicíclicos y policíclicos enantioméricamente enriquecidos.²⁰³

El primer ejemplo de una desimetrización organocatalítica de ciclohexadienonas a través de una adición de Michael fue descrito en 2005 por Hayashi utilizando un derivado de cisteína, capaz de activar el aldehído de partida mediante catálisis enamínica. En este proceso se crearon 3 estereocentros en un

²⁰² Borissov, A.; Davies, T. Q.; Ellis, S. R.; Fleming, T. A.; Richardson, M. S. W.; Dixon, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5474 y referencias allí citadas.

²⁰³ Revisiones recientes relacionadas con desimetrizaciones sobre 2,5-ciclohexadienonas: (a) Kalstabakken, K. A.; Harned, A. M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9571. (b) Maertens, G.; Ménard, M.-A.; Canesi, S. *Synthesis* **2014**, *46*, 1573.

único paso, obteniéndose los productos bicíclicos finales con elevados rendimientos químicos, así como excelente diastereo- y enantioselectividad (Esquema 2.25).²⁰⁴



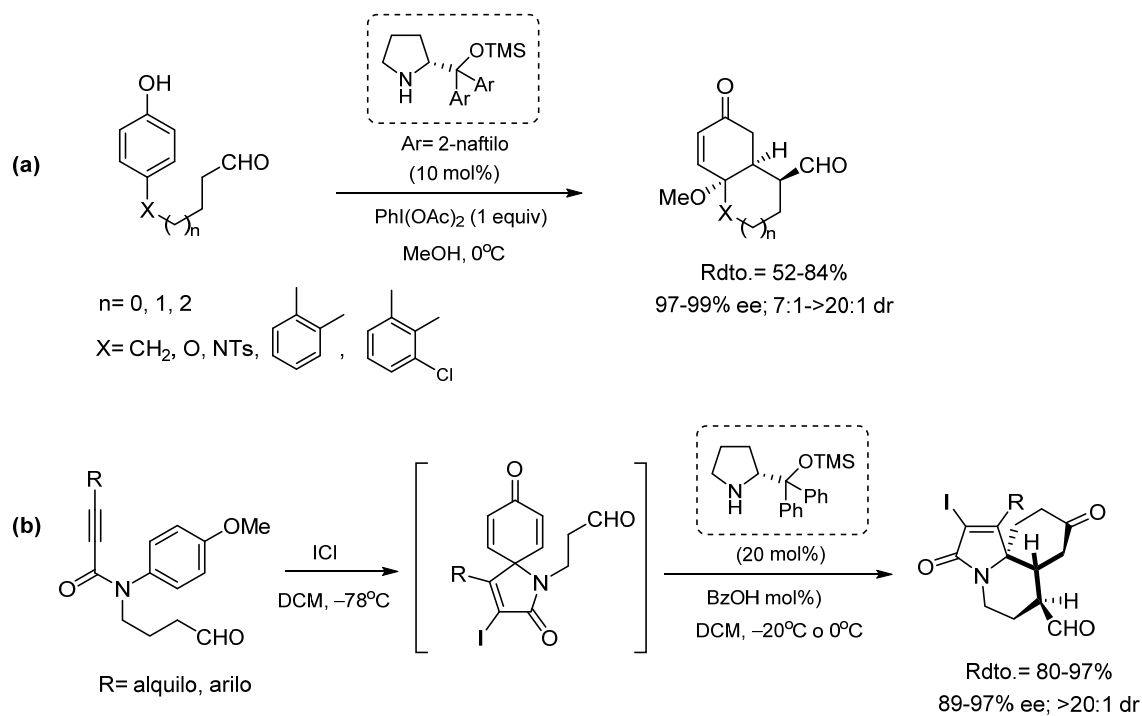
Esquema 2.25

Dos años después, Gaunt y colaboradores emplearon la misma estrategia en un proceso tándem iniciado por la desaromatización de fenoles por oxidación con $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ seguido de la desimetrización vía adición conjugada. El organocatalizador utilizado en este caso fue un derivado de diaril prolinol, que permitió la síntesis eficiente de ciclohexenonas fusionadas con heterociclos de cinco, seis y siete miembros (Esquema 2.26, **a**).²⁰⁵ Los mismos autores extendieron el alcance de esta secuencia sintética (desaromatización-desimetrización) a espirolactamas obtenidas, a su vez, a partir de alquinamidas aromáticas utilizando ICl en un proceso one-pot. De esta manera obtuvieron derivados tricíclicos altamente funcionalizados con tres estereocentros contiguos (Esquema 2.26, **b**).²⁰⁶

²⁰⁴ Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Tamura, T.; Yamaguchi, H.; Masui, R.; Shoji, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16028.

²⁰⁵ Vo, N. T.; Pace, R. D. M.; O'Hara, F.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *130*, 404.

²⁰⁶ (a) Leon, R.; Jawalekar, A.; Redert, T.; Gaunt, M. J. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1487. (b) Williamson, A. E.; Nguonsavanh, Pace, R. D. M.; Ellen, A. E.; Cuthbertson, J. D.; Gaunt, M. J. *Synlett* **2016**, *27*, 116.



Esquema 2.26

Harned y colaboradores también llevaron a cabo una desimetrización enantioselectiva de ciclohexadienonas 4,4-disustituídas mediante la reacción de Michael intramolecular, empleando sales de amonio cuaternarias derivadas de alcaloides *Cinchona*.²⁰⁷ Por su parte, You utilizó el mismo tipo de transformación sobre ciclohexadienonas portadoras de un grupo bis(fenilsulfonil) metileno con una urea derivada de cinconidina como catalizador.²⁰⁸

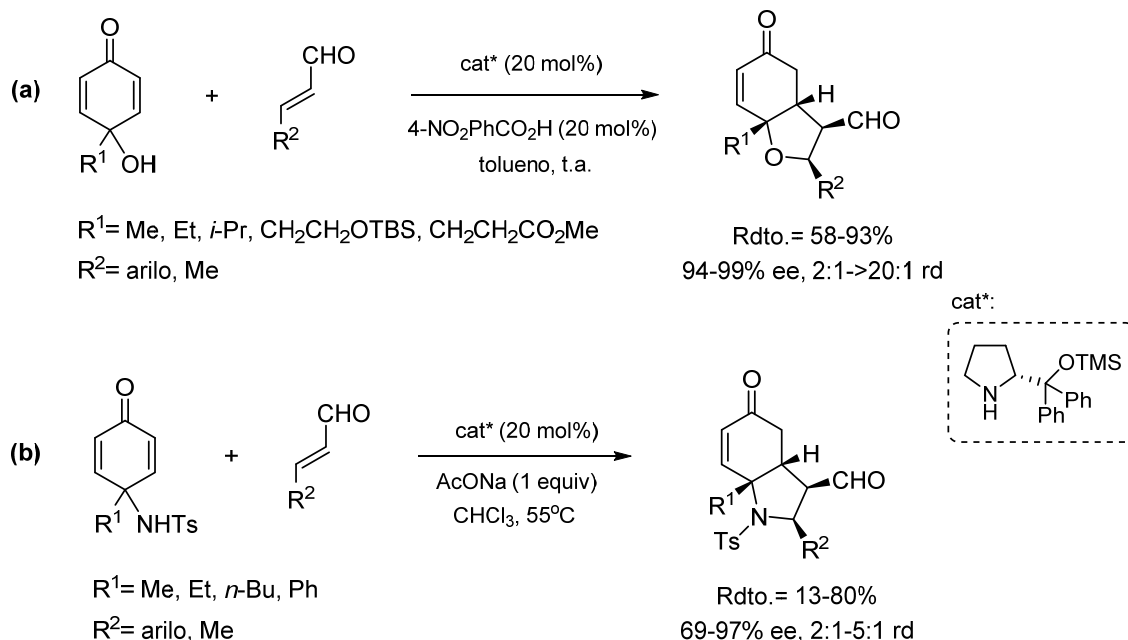
Por último, en relación con la reacción de Michael intramolecular en ciclohexadienonas 4-sustituídas, cabe destacar un par de ejemplos de reacciones en cascada que comprenden una reacción oxa- o aza-Michael intermolecular seguida de la adición de Michael intramolecular para la desimetrización. Ambos pasos están catalizados por una amina secundaria derivada de diarilprolinol (catalizador tipo Jørgensen-Hayashi), capaz de promover la activación imínica y enamínica de aldehídos. En 2013, Johnson y colaboradores publicaron la secuencia oxa-Michael-Michael partiendo de *p*-quinoles y aldehídos α,β -insaturados (Esquema 2.27, a).²⁰⁹ Dos años más tarde, Greck y Coeffard desarrollaron la reacción en cascada a partir de *p*-quinaminas, lo que condujo a los

²⁰⁷ Tello-Aburto, R.; Kalstabakken, K. A.; Volp, K. A.; Harnes, A. M. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7849.

²⁰⁸ Gu, Q.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5192.

²⁰⁹ Corbett, M. T.; Johnson, J. S. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2828.

correspondientes hidroindoles funcionalizados con rendimientos de moderados a buenos (Esquema 2.27, **b**).²¹⁰ En ambos casos se generaron cuatro estereocentros contiguos, incluyendo un carbono cuaternario.



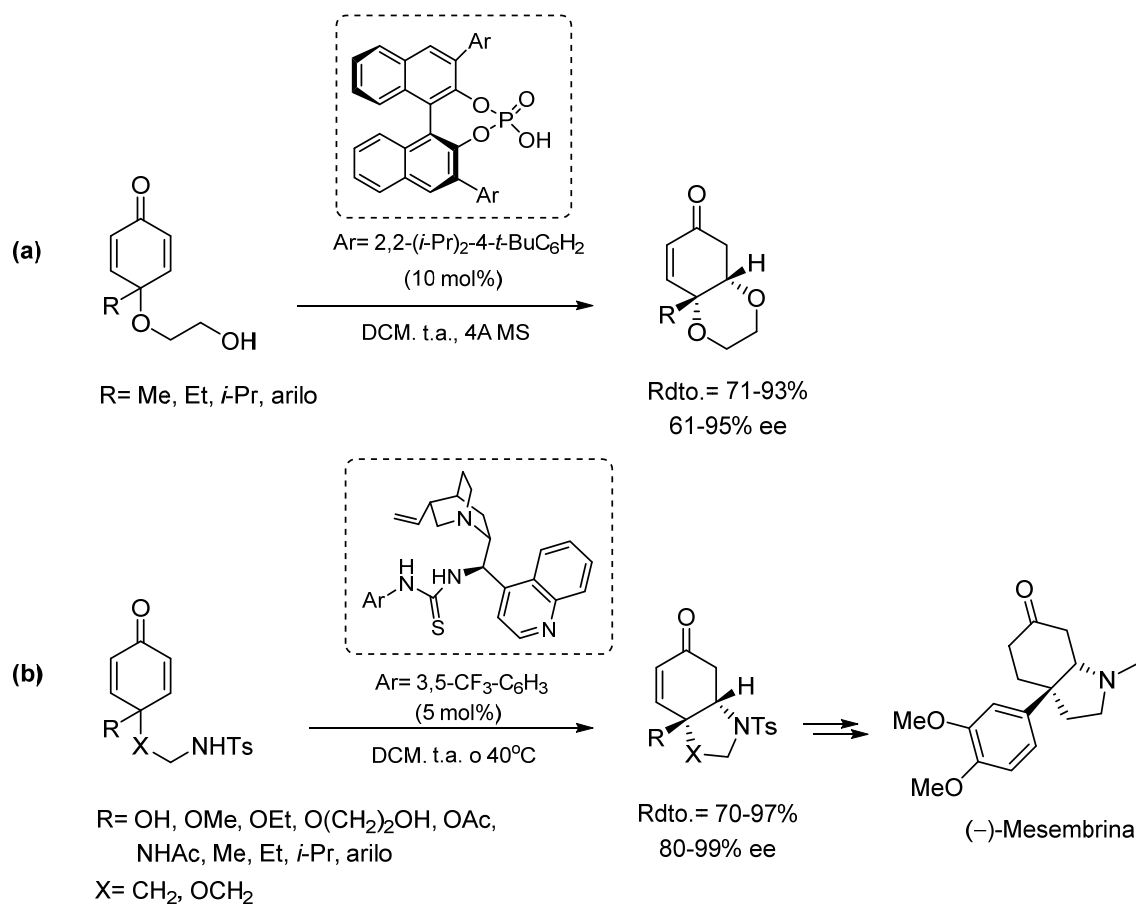
Esquema 2.27

En cuanto al uso de **reacciones hetero-Michael** intramoleculares en procesos de desimetrización de ciclohexadienonas, el primer ejemplo se trata de una reacción **oxa-Michael** catalizada por un ácido fosfórico quiral derivado de BINOL, que permitió la obtención de derivados bicíclicos de 1,4-dioxano con elevados niveles de esterocontrol (Esquema 2.28, **a**).²¹¹ También en este caso se obtuvieron los sustratos de partida a través de la desaromatización de fenoles 4-sustituídos con PhI(OAc)₂. Los mismos autores describieron en 2011 uno de los tres ejemplos existentes en la bibliografía acerca de la reacción **aza-Michael intramolecular (AMI)** en procesos de desimetrización organocatalítica. Siguiendo una estrategia análoga a la anterior y utilizando en este caso una tiourea derivada de cinconina como catalizador, se obtuvieron pirrolidinas y morfolinás bicíclicas con excelente rendimiento y enantioselectividad (Esquema 2.28, **b**).²¹² Además, esta metodología se aplicó con éxito a la síntesis total de (-)-Mesembrina.

²¹⁰ Pantaine, L.; Coeffard, V.; Moreau, X.; Greck, C. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3674.

²¹¹ Gu, Q.; Rong, Z.-Q.; Zheng, C.; You, S.-L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4056.

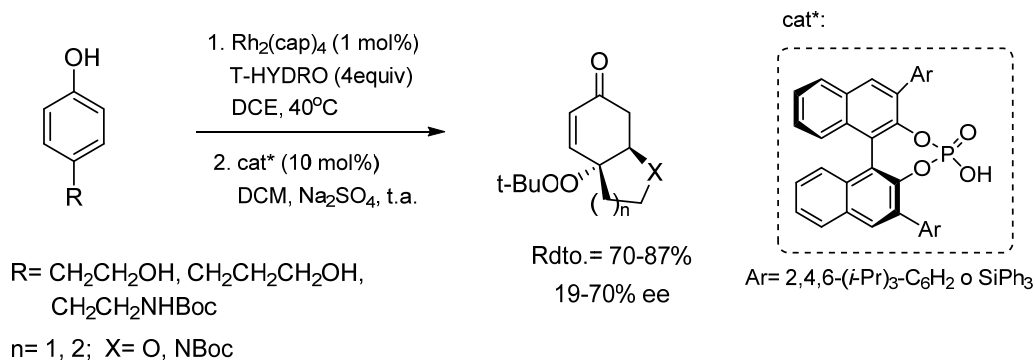
²¹² Gu, Q.; You, S.-L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1519.



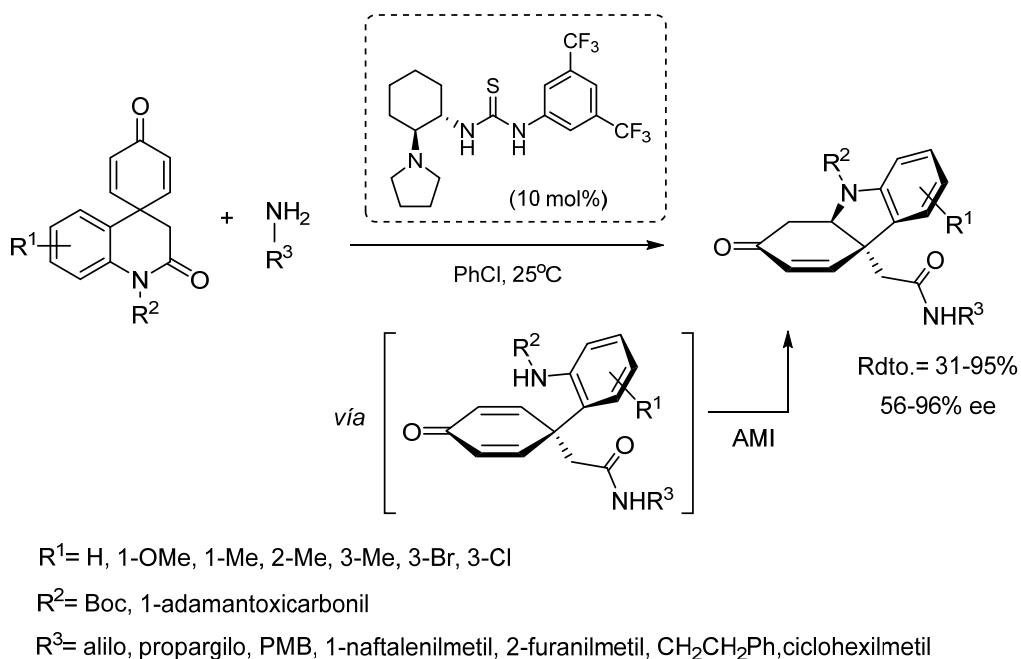
Esquema 2.28

En 2012, Doyle publicó un segundo ejemplo de desimetrización enantioselectiva de ciclohexadienonas a través de reacciones oxa- y aza-Michael intramoleculares. Aunque la reacción transcurrió con excelente diastereocontrol, la enantioselectividad fue bastante pobre cuando se utilizaron ácidos fosfóricos quirales como catalizadores (Esquema 2.29). En este caso, las dienonas de partida fueron obtenidas *in situ* mediante oxidación de fenoles con *tert*-butil hidropéroxido (T-HYDRO) catalizada por el complejo dirrodio caprolactama [Rh₂(cap)₄].²¹³

²¹³ Ratnikov, M. O.; Farkas, L. E.; Doyle, M. P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10294.


Esquema 2.29

El tercer ejemplo de una reacción AMI en procesos de desimetrización forma parte de la secuencia tándem enantioselectiva aminolisis-AMI, descrita por Fan y colaboradores en 2015, que condujo a derivados funcionalizados de tetrahidrocarbazol con un estereocentro cuaternario. El empleo de catalizadores bifuncionales con la agrupación tiourea y una amina terciaria permitió acceder, con elevada enantioselectividad, a estos interesantes esqueletos presentes en diversos productos naturales (Esquema 2.30).²¹⁴ De hecho, esta estrategia se empleó en la síntesis total de dos alcaloides naturales de la familia *Apocynaceae*.


Esquema 2.30

²¹⁴ Du, J.-Y.; Zeng, C.; Han, X.-J.; Qu, H.; Zhao, X.-H.; An, X.-T.; Fan, C.-A. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4267.

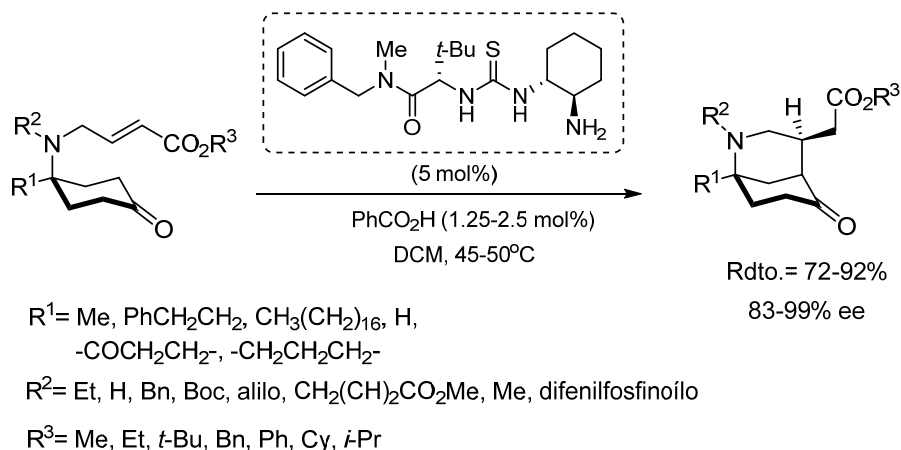
Por último, citaremos un par de ejemplos más, referentes a reacciones **oxa-Michael** intramoleculares, de nuevo tomando ciclohexadienonas proquirales como plataforma para la desimetrización. En 2013, Ye y colaboradores consiguieron elevados niveles de enantioselectividad en esta transformación utilizando diaminas quirales como catalizadores, lo cual permitió la obtención de éteres bicíclicos con muy buenos rendimientos.²¹⁵ Por otra parte, Rovis y colaboradores describieron la reacción de p-peroxiquinoles con aldehídos a través de una secuencia en cascada acetalización-oxa-Michael intramolecular, catalizada por un ácido de Brønsted quiral, que condujo a 1,2,4 trioxanos con elevados rendimiento y selectividad.²¹⁶

Por lo que respecta a reacciones Michael o hetero-Michael como estrategia para llevar a cabo la desimetrización organocatalítica de compuestos proquirales distintos de 2,5-ciclohexadienonas, según nuestro conocimiento, sólo existen dos ejemplos en la literatura científica. Así, en 2015, Dixon describió la primera desimetrización de ciclohexanonas 4-sustituidas mediante una adición de Michael intramolecular enantioselectiva con la cual se consiguió la síntesis de derivados del esqueleto de morfano. El organocatalizador empleado en esta transformación fue una amina primaria derivada de ciclohexanodiamina portadora, además, de una agrupación tiourea. Este catalizador permitió la obtención de los productos bicíclicos deseados, con tres centros estereogénicos, como únicos diastereoisómeros a partir de ciclohexanonas portadoras de un éster α,β -insaturado en la posición 4 (Esquema 2.31).²¹⁷

²¹⁵ Wu, W.; Li, X.; Huang, H.; Yuan, X.; Lu, J.; Zhu, K.; Ye, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1743.

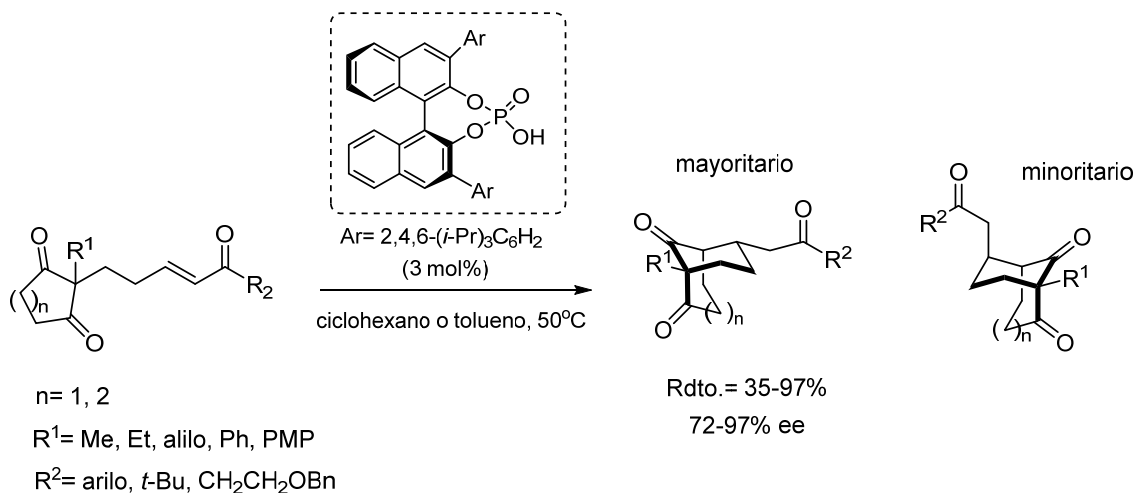
²¹⁶ Rubush, D. M.; Morges, M. A.; Rose, B. J.; Thamm, D. H.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13554.

²¹⁷ Gammack Yamagata, A. D.; Datta, S.; Jackson, K. E.; Stegbauer, L.; Paton, R. S.; Dison, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4899.



Esquema 2.31

El mismo año, Lam y colaboradores propusieron un método eficiente para la construcción de biciclo[3.2.1]octanos y biciclo[3.3.1]nonanos enantioméricamente enriquecidos a través de una reacción de desimetrización de 1,3-dicetonas cíclicas 2, 2-disustituídas catalizada por un ácido fosfórico quiral derivado de BINOL (Esquema 2.32).²¹⁸



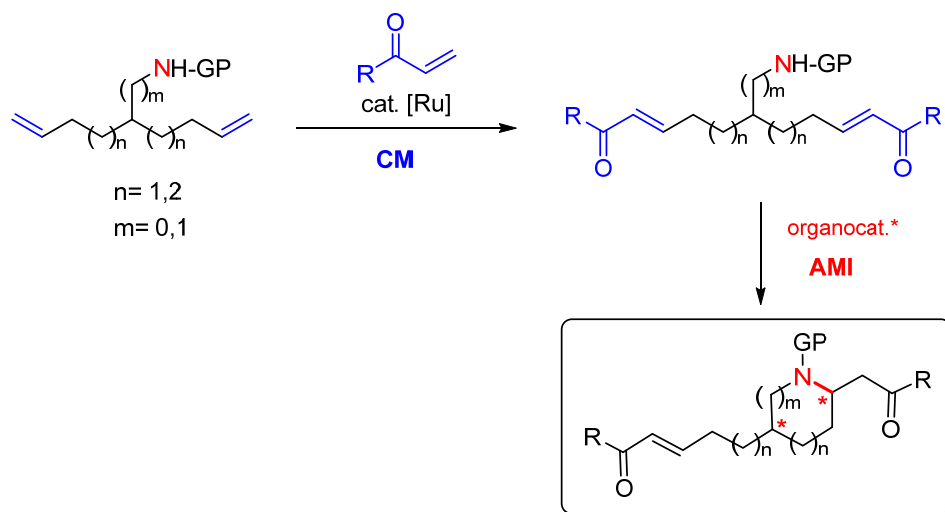
Esquema 2.32

²¹⁸ Burns, A. R.; Madec, A. G. E.; Low, D. W.; Roy, I. D.; Lam, H. W. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 3550.

2.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Teniendo en cuenta los objetivos propuestos para el segundo capítulo de la presente Tesis Doctoral, a continuación se procederá a la descripción detallada de los resultados más relevantes obtenidos de esta investigación.

Previamente en nuestro grupo de investigación, se desarrolló una metodología eficaz para la síntesis enantioselectiva de compuestos β -aminocarbonílicos cíclicos a través de la adición conjugada intramolecular organocatalítica de carbamatos a aldehídos y cetonas α,β -insaturados.^{78,79} En este trabajo, nos propusimos ampliar el alcance de esta metodología, la reacción aza-Michael intramolecular (AMI) organocatalítica, a la desimetrización de compuestos aquirales. Esta transformación nos permitirá obtener piperidinas 2,5- y 2,6-disustituídas enantioméricamente enriquecidas, con la generación de un enlace carbono-nitrógeno y dos estereocentros en un solo paso de reacción. La estrategia sintética empleada para acceder a estos derivados consiste en una reacción de doble metátesis cruzada (CM, del inglés *cross-metathesis*) entre diferentes aminas diolefinicas protegidas y cetonas α,β -insaturadas, seguida de la adición conjugada intramolecular organocatalítica (Esquema 2.33).



Esquema 2.33

2.4.1. Preparación de los sustratos de partida

Las aminas diolefinicas de partida **12** y **13** (Figura 2.4), protegidas en forma de carbamato, se sintetizaron siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía y que se comentan en este apartado.

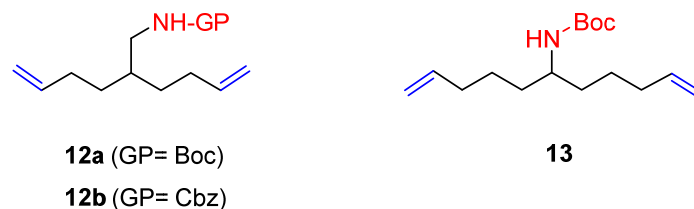
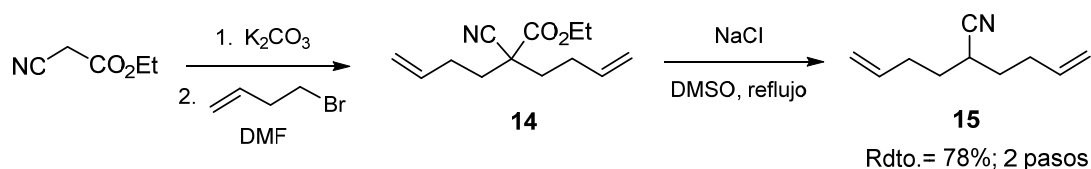


Figura 2.4

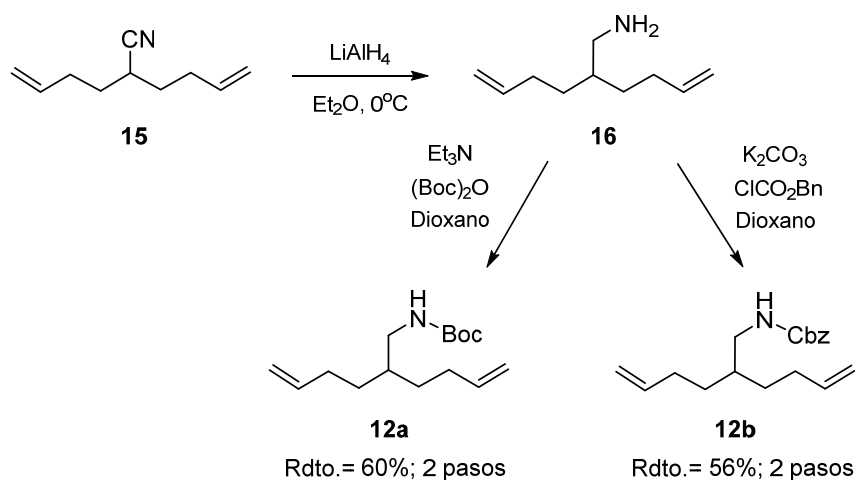
Los compuestos **12**, precursores de piperidinas 2,5-disustituídas tras metátesis cruzada y ciclación, se obtuvieron en cuatro pasos a partir de cianoacetato de etilo, comercialmente disponible. En primer lugar, se realizó una doble alilación por tratamiento con K_2CO_3 en DMF y posterior adición de bromuro de homoalilo,²¹⁹ lo que condujo al cianoéster **14**, que se utilizó directamente en la etapa siguiente. Así, el crudo de reacción se trató con NaCl en DMSO a reflujo con el fin de llevar a cabo una reacción de descarboxilación que permitió la obtención del nitrilo **15** con muy buen rendimiento (Esquema 2.34).



Esquema 2.34

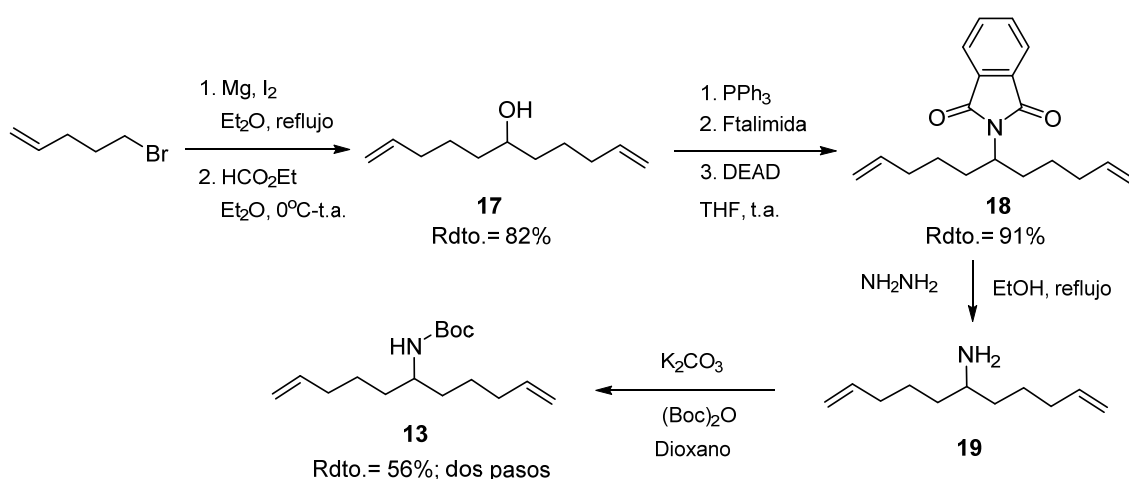
A continuación, se procedió a la reducción del grupo nitrilo utilizando $LiAlH_4$ en éter a $0^\circ C$. De esta manera se obtuvo la amina primaria **16** que, sin purificación previa, se protegió en forma de carbamato por reacción con anhídrido de Boc o cloroformiato de bencilo, para dar las aminas protegidas **12a** y **12b**, respectivamente, con rendimientos moderados (Esquema 2.35).

²¹⁹ Hu, H.; Faraldos, J. A.; Coates, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11998.



Esquema 2.35

Para la obtención de la amina diolefinica protegida **13**, necesaria para la síntesis de piperidinas 2,6-disustituídas, se partió de 5-bromo-1-penteno cuyo magnesiano se adicionó a formiato de etilo en éter a 0°C. Tras tratamiento con una disolución acuosa de KOH para hidrolizar cualquier éster de formiato formado por transesterificación seguido de purificación cromatográfica, se obtuvo el alcohol simétrico **17** con buen rendimiento (82%). A continuación, se llevó a cabo una reacción de Mitsunobu con trifenilfosfina, ftalimida y dietilazodicarboxilato (DEAD), que transcurrió con excelente rendimiento (91%), conduciendo a la amina protegida **18**.²²⁰ La ftalimida obtenida se hidrolizó con hidracina a reflujo de etanol para acceder a la amina primaria **19**, que se protegió en forma de carbamato de *tert*-butoxicarbonilo **13** (Esquema 2.36).



Esquema 2.36

²²⁰ Ma, S.; Ni, B. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3286.

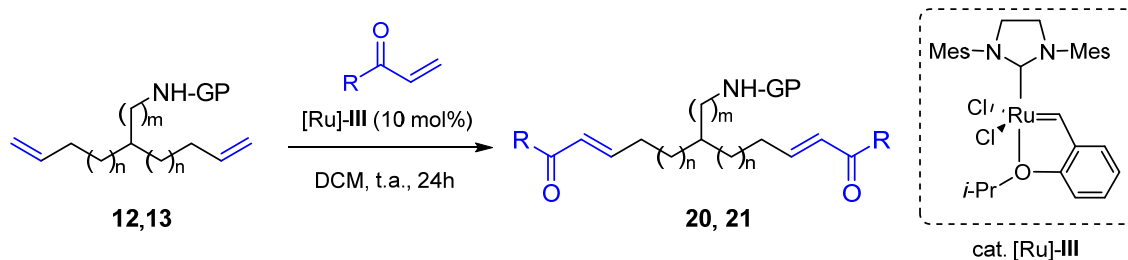
2.4.2. Reacción de metátesis cruzada

Una vez obtenidos los carbamatos diolefinicos simétricos **12** y **13** mencionados en el apartado anterior, se sometieron a la reacción de doble metátesis cruzada con cetonas α,β -insaturadas utilizando el catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2^a generación ([Ru]-**III**), especialmente activo en procesos de metátesis cruzada con olefinas deficientes electrónicamente, como es el caso de los compuestos carbonílicos α,β -insaturados. Esta reacción de doble metátesis cruzada es una estrategia que se ha utilizado con éxito para la homologación bidireccional de α,ω -dienos.²²¹ Así, la reacción de las aminas protegidas **12** y **13** con diferentes cetonas conjugadas en presencia del catalizador [Ru]-**III** en diclorometano a temperatura ambiente dio lugar a las bis-enonas diolefinicas **20** y **21** con total selectividad²²² y rendimientos de moderados a buenos (Tabla 2.1). De esta manera, fuimos capaces de sintetizar nuestros aceptores de Michael: carbamatos sustituidos en posición remota con dos funciones carbonílicas α,β -insaturadas, susceptibles de experimentar la desimetrización enantioselectiva mediante la reacción aza-Michael intramolecular.

²²¹ Ver, por ejemplo: Newton, A. F.; Roe, S. J.; Legeay, J.-C.; Aggarwal, P.; Gignoux, C.; Birch, N.J.; Nixon, R.; Alcaraz, M.-L.; Stockman, R. A. *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 2274.

²²² La constante de acoplamiento entre los dos protones olefinicos es del orden de 15 Hz, lo cual confirma la estereoquímica *E, E* de los productos formados.

Tabla 2.1. Reacción de doble metátesis cruzada de los carbamatos diolefínicos **12,13**



Entrada	GP	n	m	Carbamato	R	Producto	Rdto. (%) ^a
1	Boc	1	1	12a	Me	20a	58
2	Boc	1	1	12a	Pr	20b	63
3	Boc	1	1	12a	Pent	20c	62
4	Cbz	1	1	12b	Me	20d	79
5	Cbz	1	1	12b	Pr	20e	83
6	Cbz	1	1	12b	Pent	20f	76
7	Boc	2	0	13	Me	21a	72
8	Boc	2	0	13	Pr	21b	68
9	Boc	2	0	13	Pent	21c	63

^a Rendimiento del producto de doble metátesis cruzada tras purificación por cromatografía en columna.

2.4.3. Estudio de la desimetrización asimétrica organocatalítica mediante reacción aza-Michael intramolecular

Una vez obtenidas las bis-enonas **20** y **21** mediante metátesis cruzada, se procedió a estudiar la reacción aza-Michael en su versión intramolecular con el fin de encontrar las condiciones y organocatalizador óptimos para la desimetrización enantioselectiva.

Tomando como punto de partida los resultados obtenidos en nuestro grupo de investigación para la reacción aza-Michael intramolecular con enonas (ver Esquema 2.15), los primeros ensayos se llevaron a cabo sobre el compuesto **20a** utilizando como organocatalizador 9-amino-9-desoxi-*epi*-hidroquinina (**I**, HQ-NH₂,

Figura 2.5) (20 mol%), preparada previamente en el laboratorio siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía.²²³ Además, en este tipo de reacciones resulta crucial la adición de un co-catalizador ácido que favorece la formación del ión iminio intermedio del ciclo catalítico. En nuestro caso, los ácidos que mejores resultados habían proporcionado fueron el ácido trifluoroacético y el ácido pentafluoropropiónico (20 mol%). Por tanto, comenzamos nuestros estudios de desimetrización con el compuesto modelo **20a** en las condiciones mencionadas, a temperatura ambiente y en cloroformo como disolvente. Como era de esperar, la adición conjugada intramolecular transcurrió en 4 horas, conduciendo a la piperidina 2,5-disustituída **22a** con un 82% de rendimiento y como mezcla de diastereoisómeros *trans/ cis* en proporción 2:1. En cuanto a la enantioselectividad del proceso, el diastereoisómero mayoritario se obtuvo con una discreta relación 76:24 de enantiómeros, mientras que el diastereoisómero minoritario mostró una relación enantiomérica (*re*) de 95:5 (Tabla 2.2, entrada 1). A continuación, decidimos realizar un estudio de condiciones de reacción con el fin de optimizar el proceso de desimetrización. Para ello, en primer lugar, se evaluaron distintos organocatalizadores que también habían dado buenos resultados en reacciones aza-Michael intramoleculares sobre enonas, haciendo uso de la activación del aceptor de Michael mediante enlace de hidrógeno y ácidos de Brønsted quirales. Así, tomando como base la estructura privilegiada de la quinina, se ensayó la reacción con la tiourea **II** y con la escuaramida **III** como organocatalizadores (Figura 2.6). Sin embargo, en ambos casos la ciclación no tuvo lugar, recuperándose el sustrato de partida inalterado (Tabla 2.2, entradas 2,3). También se ensayó la reacción con un ácido fosfórico derivado de BINOL con grupos triisopropilfenilo en las posiciones 3 y 3', así como con su derivado fosforamida, con un grupo *N*-trifluorometilsulfonilo (catalizadores **IV** y **V**, Figura 2.6). En estos casos, la reacción sí que condujo a la correspondiente piperidina **22a** con buenos rendimientos y excesos enantioméricos del orden del 70% para los dos diastereoisómeros (Tabla 2.2, entradas 4,5).

²²³ Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967.

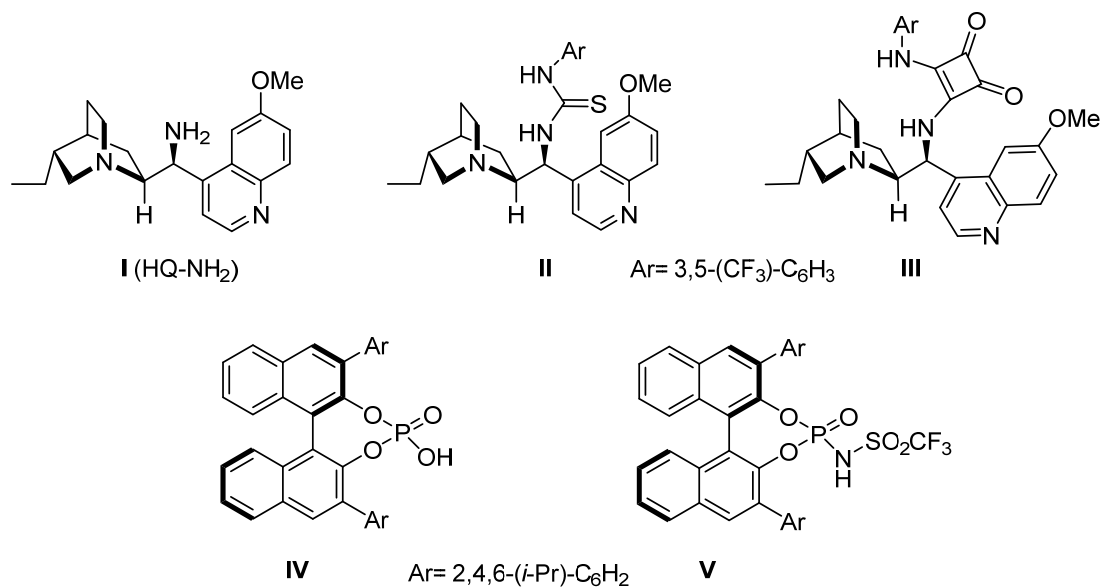


Figura 2.5

El cambio de disolvente tampoco condujo a resultados mejores que los obtenidos en cloroformo (Tabla 2.2, entradas 6-8). La reacción en DCM y en THF proporcionó resultados inferiores tanto en rendimiento como en enantioselectividad, mientras que el uso de tolueno suprimió por completo la reactividad de nuestro sistema.

También estudiamos la carga de TFA empleado en la ciclación organocatalítica; más específicamente, la relación entre la carga de catalizador y la de co-catalizador. En este estudio encontramos que, al disminuir la cantidad de TFA a la mitad (10 mol%) respecto a la cantidad de organocatalizador (20 mol%), conseguíamos un efecto interesante en cuanto a la enantioselectividad del proceso: en este caso, el diastereoisómero minoritario se obtenía con muy pobre enantioselectividad ($re = 56:44$), mientras que el mayoritario era el que mostraba una elevada relación enantiomérica (94:6; Tabla 2.2, entrada 9). Por otra parte, cuando se utilizó el doble de TFA que de catalizador (Tabla 2.2, entrada 10), los resultados fueron similares a los obtenidos con cantidades equimoleculares de ambos componentes.

Finalmente, la disminución de la temperatura de reacción hasta -10°C mejoró ligeramente la enantioselectividad así como la diastereoselectividad del proceso, si bien las piperidinas diastereoisoméricas **22a** se aislaron con rendimientos moderados (Tabla 2.2, entradas 11-12).

Tabla 2.2. Optimización de la desimetrización organocatalítica mediante la reacción AMI.^a

Entrada	Cat. (mol%)	mol% TFA	Dvente.	<i>rd</i> ^b	<i>re</i> ^b (<i>D.mayor.</i>)	<i>re</i> ^b (<i>D.minor.</i>)	Rdto. (%) ^c
1	I (20)	20	CHCl ₃	2:1	76:24	95:5	82
2	II (20)	---	CHCl ₃	---	---	---	NR
3	III (20)	---	CHCl ₃	---	---	---	NR
4	IV (20)	---	CHCl ₃	3:1	88:12	86:14	60
5	V (20)	---	CHCl ₃	3:1	85:15	85:15	62
6	I (20)	20	DCM	2:1	70:30	90:10	80
7	I (20)	20	THF	3:1	70:30	79:21	70
8	I (20)	20	Tol.	---	---	---	NR
9	I (20)	10	CHCl ₃	5:1	94:6	56:44	68
10	I (10)	20	CHCl ₃	5:1	88:12	90:10	70
11 ^d	I (20)	20	CHCl ₃	5:1	80:20	97:3	48
12 ^d	I (20)	10	CHCl ₃	6:1	96:4	60:40	44

D.mayor.= diastereoisómero mayoritario (*trans*); *D.minor.*= diastereoisómero minoritario (*cis*). NR= no reacción. *rd*= relación diastereoisomérica; *re*= relación enantiomérica.

^a En general, las reacciones se llevaron a cabo con el compuesto **20a** (0.1 mmol) y la correspondiente carga de catalizador/ co-catalizador (TFA) en el disolvente indicado a temperatura ambiente durante 12h. ^b Determinados por cromatografía líquida de alta resolución en fase estacionaria quirál. ^c Rendimiento de la mezcla de piperidinas diastereoisoméricas **22a** tras purificación por cromatografía en columna. ^d Estas reacciones se realizaron a -10°C.

Con estos resultados podemos establecer como condiciones óptimas de reacción las que se recogen en las entradas 1 y 9, para la obtención de los diastereoisómeros minoritario y mayoritario, respectivamente, de las piperidinas 2,5-disustituidas **22**. Con estas condiciones se procedió a estudiar el alcance de la

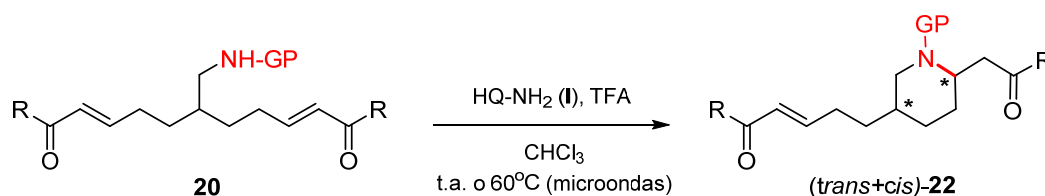
reacción organocatalítica de desimetrización. En concreto, se evaluó la compatibilidad del proceso con otras cetonas α,β -insaturadas, así como el cambio del grupo protector en el nitrógeno. Los resultados de este estudio se recogen en la Tabla 2.3.

La reacción AMI resultó también muy eficiente para la preparación de las piperidinas **22b** y **22c**, con los sustituyentes propilo y pentilo, respectivamente. Al igual que con el sustituyente metilo, también en estos casos observamos que, cuando se utiliza una cantidad equimolecular de catalizador/co-catalizador, el diastereoisómero minoritario (*cis*-**22b** y *cis*-**22c**) se obtiene con excelente enantioselectividad (92:8 y 98:2, respectivamente, Tabla 2.3, entradas 1 y 3). Por el contrario, el diastereoisómero mayoritario (*trans*-**22b** y *trans*-**22c**) se encuentra mucho más enriquecido enantioméricamente cuando se emplea una proporción 2:1 de catalizador/co-catalizador (Tabla 2.3, entradas 2 y 4). También observamos que, en estos últimos casos, se necesitan tiempos de reacción mayores para conseguir rendimientos moderados de producto final (56 y 60%, respectivamente). Desafortunadamente, la reacción transcurre en todos los casos con diastereoselectividad moderada y ninguna de las mezclas de diastereoisómeros pudieron ser separadas por cromatografía en columna.

El tipo de carbamato (Boc o Cbz) no afectó significativamente al proceso y las correspondientes piperidinas 2,5-disustituídas **22d-f** se obtuvieron con rendimientos de moderados a buenos y excelente enantioselectividad (Tabla 2.3, entradas 5-10). También en estos casos comprobamos que la reacción sigue la misma tendencia observada anteriormente en cuanto a la relación enantiomérica de cada uno de los diastereoisómeros, la cual se encuentra fuertemente afectada por la relación entre la carga de catalizador y la de co-catalizador. Por otra parte, se puede observar que los tiempos de reacción para la síntesis de los derivados *N*-Cbz son mayores que los de las reacciones de los derivados *N*-Boc. Especialmente largas resultaron las reacciones efectuadas con una proporción 2:1 de catalizador/co-catalizador (3-6 días) y, además, en estos casos se aislaron las correspondientes piperidinas **22d**, **22e** y **22f** con bajos rendimientos (25, 35 y 30%, Tabla 2.3, entradas 6, 8 y 10, respectivamente). Con el fin de mejorar estos resultados, se llevaron a cabo estas reacciones a 60°C bajo irradiación por

microondas, observándose una drástica disminución del tiempo de reacción junto con mejores rendimientos de producto **22d-f** aislado y valores de enantioselectividad excelentes, comparables a los obtenidos a temperatura ambiente (Tabla 2.3, entradas 11-13).

Tabla 2.3. Síntesis enantioselectiva de piperidinas 2,5-disustituídas mediante desimetrización organocatalítica.



En.	R	GP	20	mol% I: mol% TFA	t(h)	22 (<i>re</i>) ^a <i>D.mayor.</i>	22 (<i>re</i>) ^a <i>D.minor.</i>	<i>rd</i> ^a	Rdto. (%) ^b
1	Pr	Boc	20b	20:20	4	<i>trans</i> - 22b (83:17)	<i>cis</i> - 22b (92:8)	2:1	82
2	Pr	Boc	20b	20:10	12	<i>trans</i> - 22b (96:4)	<i>cis</i> - 22b (56:44)	2.4:1	56
3	Pent	Boc	20c	20:20	8	<i>trans</i> - 22c (88:12)	<i>cis</i> - 22c (98:2)	2:1	87
4	Pent	Boc	20c	20:10	20	<i>trans</i> - 22c (96:4)	<i>cis</i> - 22c (84:16)	4:1	60
5	Me	Cbz	20d	20:20	24	<i>trans</i> - 22d (93:7)	<i>cis</i> - 22d (99:1)	3:1	65
6	Me	Cbz	20d	20:10	96	<i>trans</i> - 22d (98:2)	<i>cis</i> - 22d (56:44)	5:1	25 ^c
7	Pr	Cbz	20e	20:20	12	<i>trans</i> - 22e (94:6)	<i>cis</i> - 22e (>99:1)	1.5:1	69
8	Pr	Cbz	20e	20:10	72	<i>trans</i> - 22e (99:1)	<i>cis</i> - 22e (56:44)	3:1	35 ^d
9	Pent	Cbz	20f	20:20	48	<i>trans</i> - 22f (91:9)	<i>cis</i> - 22f (>99:1)	2:1	74
10	Pent	Cbz	20f	20:10	144	<i>trans</i> - 22f (95:5)	<i>cis</i> - 22f (70:30)	1.8:1	30 ^e
11 ^f	Me	Cbz	20d	20:10	2	<i>trans</i> - 22d (94:6)	<i>cis</i> - 22d (61:39)	2.2:1	60
12 ^f	Pr	Cbz	20e	20:10	2	<i>trans</i> - 22e (95:5)	<i>cis</i> - 22e (65:35)	2.2:1	65
13 ^f	Pent	Cbz	20f	20:10	2	<i>trans</i> - 22f (98:2)	<i>cis</i> - 22f (63:37)	2.2:1	71

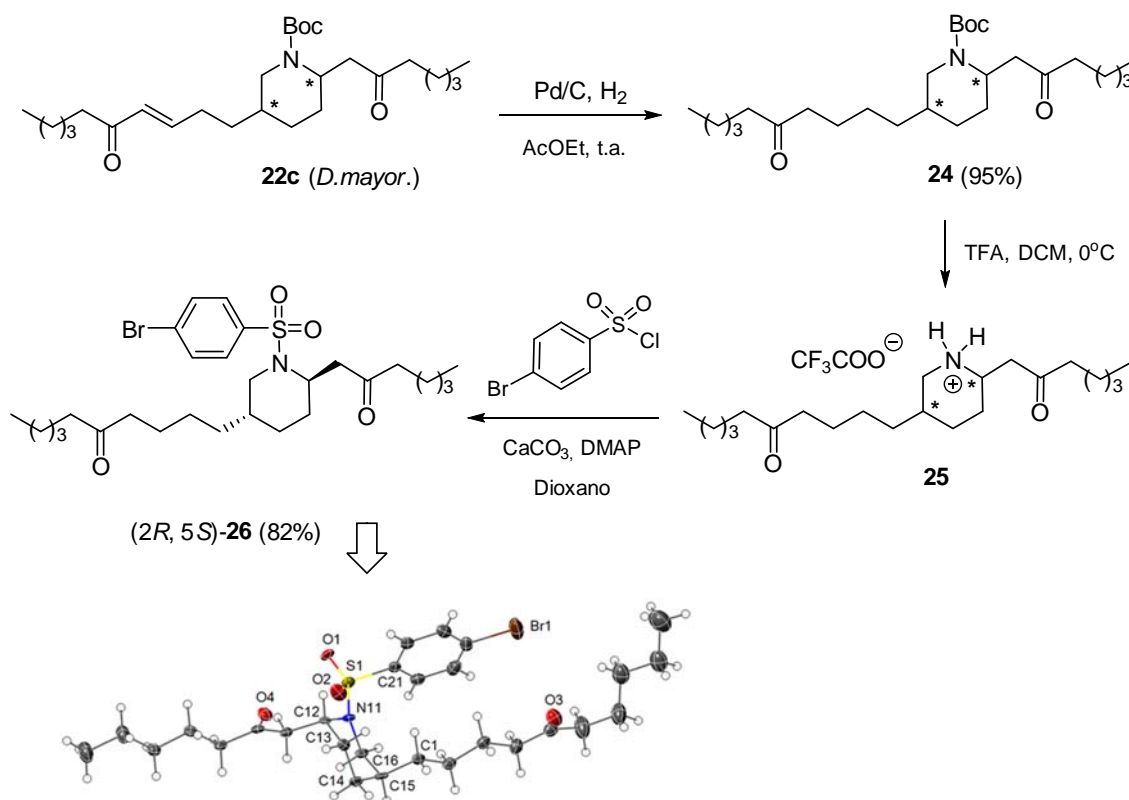
D.mayor.= diastereoisómero mayoritario; *D.minor.*= diastereoisómero minoritario. *rd*= relación diastereoisomérica; *re*= relación enantiomérica.

^a Determinados por cromatografía líquida de alta resolución en fase estacionaria quiral.

^b Rendimiento de la mezcla de piperidinas diastereoisoméricas tras purificación por cromatografía en columna. ^c 60% sustrato de partida **20d** recuperado. ^d 50% sustrato

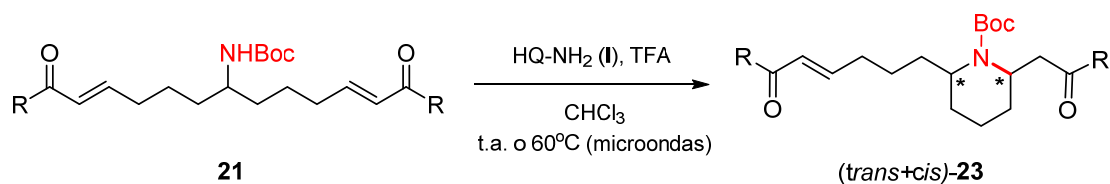
de partida **20e** recuperado. ^e 57% sustrato de partida **20f** recuperado. ^f Estas reacciones se llevaron a cabo a 60°C bajo irradiación por microondas.

La configuración absoluta de los dos nuevos centros estereogénicos generados en la reacción organocatalítica de desimetrización se asignó por análisis del patrón de difracción de rayos X de cristales de un derivado *p*-bromobenzenosulfonato del diastereoisómero mayoritario **22c**. En primer lugar, la mezcla de piperidinas diastereoisoméricas **22c** se separó mediante HPLC quiral semipreparativo. A continuación, el diastereoisómero mayoritario se sometió a hidrogenación catalítica del doble enlace para dar la *N*-Boc piperidina saturada **24** que, a continuación, se desprotegió con TFA y, sin purificar la sal **25**, se hizo reaccionar con cloruro de *p*-bromobenzenosulfonilo. Tras una breve optimización de esta reacción, conseguimos obtener el brosilato deseado **26** utilizando carbonato de calcio y DMAP en dioxano a temperatura ambiente (Esquema 2.40). La evaporación lenta de una disolución del derivado **26** en diisopropil éter nos permitió obtener cristales adecuados para su análisis por difracción de rayos X, el cual reveló una configuración absoluta (*2R*, *5S*) y, por tanto, una disposición relativa *trans* de los dos sustituyentes en el anillo de piperidina (Esquema 2.37).



Esquema 2.37

El siguiente paso en nuestro estudio fue extender el alcance de la metodología desarrollada a la síntesis de piperidinas 2,6-disustituídas, llevando a cabo para ello la reacción AMI sobre las bis-enonas **21**, portadoras de un grupo amino protegido en posición central. Los resultados obtenidos fueron similares a los obtenidos anteriormente en la síntesis de las piperidinas 2,5-disustituídas **22**, si bien en este caso los dos diastereoisómeros formados en la reacción pudieron separarse mediante cromatografía en columna. Tal y como se recoge en la Tabla 2.4, la desimetrización organocatalítica de los compuestos **21** transcurrió con rendimientos de moderados a buenos, tanto con los derivados de metilcetona como con los sustituyentes propilo y pentilo, conduciendo a las correspondientes piperidinas 2,6-disustituídas **23a-c**. Además, en función de la proporción catalizador/co-catalizador, se pudo obtener un diastereoisómero u otro con elevada enantioselectividad. Así, con una proporción 1:1, el diastereoisómero minoritario *trans*-**23a-c** es el que se obtiene con mejor relación enantiomérica (Tabla 2.4, entradas 1, 3 y 5); mientras que la situación se invierte cuando se utiliza una proporción 2:1, siendo en este caso el diastereoisómero mayoritario *cis*-**23a-c** el que presenta mejor enantioselectividad (Tabla 2.4, entradas 2, 4 y 6). En este último caso, al igual que habíamos observado anteriormente, fue necesario calentar las mezclas de reacción a 60°C bajo irradiación por microondas para conseguir los resultados indicados.

Tabla 2.4. Síntesis enantioselectiva de piperidinas 2,6-disustituídas mediante desimetrización organocatalítica.


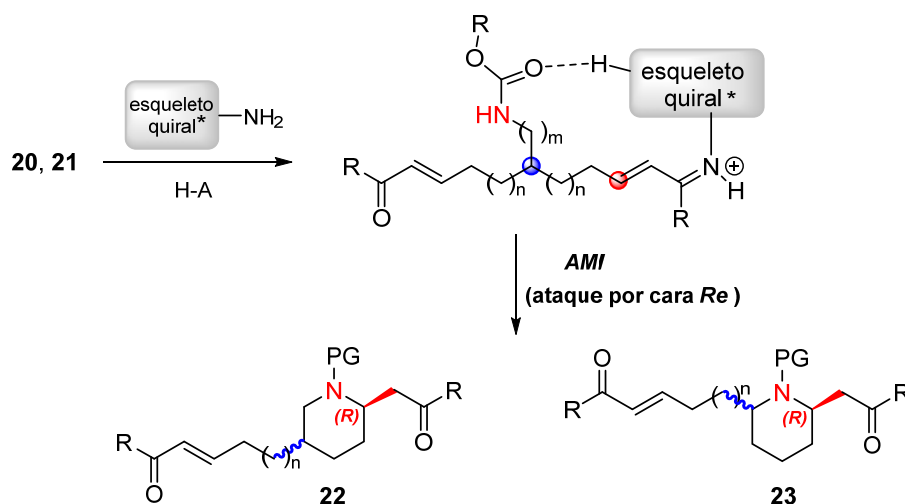
En.	R	21	mol% I: mol% TFA	T(°C)	t(h)	23 (<i>re</i>) ^a <i>D.may.</i>	23 (<i>re</i>) ^a <i>D.min.</i>	<i>rd</i> ^a	Rdto (%) ^b
1	Me	21a	20:20	25	12	<i>cis</i> -23a (88:12)	<i>trans</i> -23a (84:16)	2.4:1	80
2	Me	21a	20:10	60 ^c	4	<i>cis</i> -23a (87:13)	<i>trans</i> -23a (57:43)	1.7:1	64
3	Pr	21b	20:20	25	12	<i>cis</i> -23b (76:24)	<i>trans</i> -23b (94:6)	3.5:1	78
4	Pr	21b	20:10	60 ^c	3	<i>cis</i> -23b (90:10)	<i>trans</i> -23b (59:41)	1.6:1	60
5	Pent	21c	20:20	25	15	<i>cis</i> -23c (83:17)	<i>trans</i> -23c (93:7)	3.2:1	75
6	Pent	21c	20:10	60 ^c	5	<i>cis</i> -23c (88:12)	<i>trans</i> -23c (61:39)	2:1	70

D.mayor.= diastereoisómero mayoritario; *D.minor.*= diastereoisómero minoritario. *rd*= relación diastereoisomérica; *re*= relación enantiomérica.

^a Determinados por cromatografía líquida de alta resolución en fase estacionaria quiral. ^b Rendimiento de la mezcla de piperidinas diastereoisoméricas tras purificación por cromatografía en columna. ^c Irradiación por microondas.

El mecanismo comúnmente aceptado para racionalizar la adición conjugada de nucleófilos nitrogenados a compuestos carbonílicos α,β -insaturados cuando se emplean aminas primarias quirales como catalizadores consiste en la activación del aceptor de Michael mediante la formación de un ión iminio quiral, lo cual facilita la adición del nucleófilo al carbono β de forma enantioselectiva. En el caso de la reacción AMI con cetonas conjugadas como aceptores de Michael, previamente descrita por nuestro grupo de investigación (ver Esquema 2.15),⁷⁹ el grupo amino primario del catalizador forma el ión iminio intermedio (proceso favorecido por el co-catalizador ácido) y, simultáneamente, el nitrógeno de la quinuclidina, presente también en el catalizador, estaría protonado y establecería una interacción por enlace de hidrógeno con el oxígeno del carbamato. En esta disposición, el ataque nucleofílico tendría lugar por la cara *Re* del catión iminio en

su conformación (*E*), menos impedida estéricamente, para producir el aducto aza-Michael correspondiente tras la hidrólisis. Este producto tendría configuración (*R*) en el estereocentro creado en la adición conjugada intramolecular, tal y como fue confirmado por difracción de rayos X. En el presente trabajo, la situación se complica por la presencia de un carbono proquiral flanqueado por las dos agrupaciones enona enantiotópicas en los sustratos de partida **20**, **21** susceptibles de desimetrización (Esquema 2.38).



Esquema 2.38

Si consideramos que el estereocentro generado en la reacción AMI posee la misma configuración absoluta que en los compuestos **22** (carbono 2, Figura 2.6), la configuración relativa *cis* del diastereoisómero mayoritario de las piperidinas 2,6-disustituídas **23** se pudo asignar mediante un experimento NOESY en el compuesto **23a**, donde se observó un pico de cruce entre los protones H_a y H_b en los carbonos contiguos al átomo de nitrógeno (en posición 2 y 6 del anillo de piperidina) (Figura 2.6). En el diastereoisómero minoritario no se observó dicho pico de cruce (ver Parte Experimental).

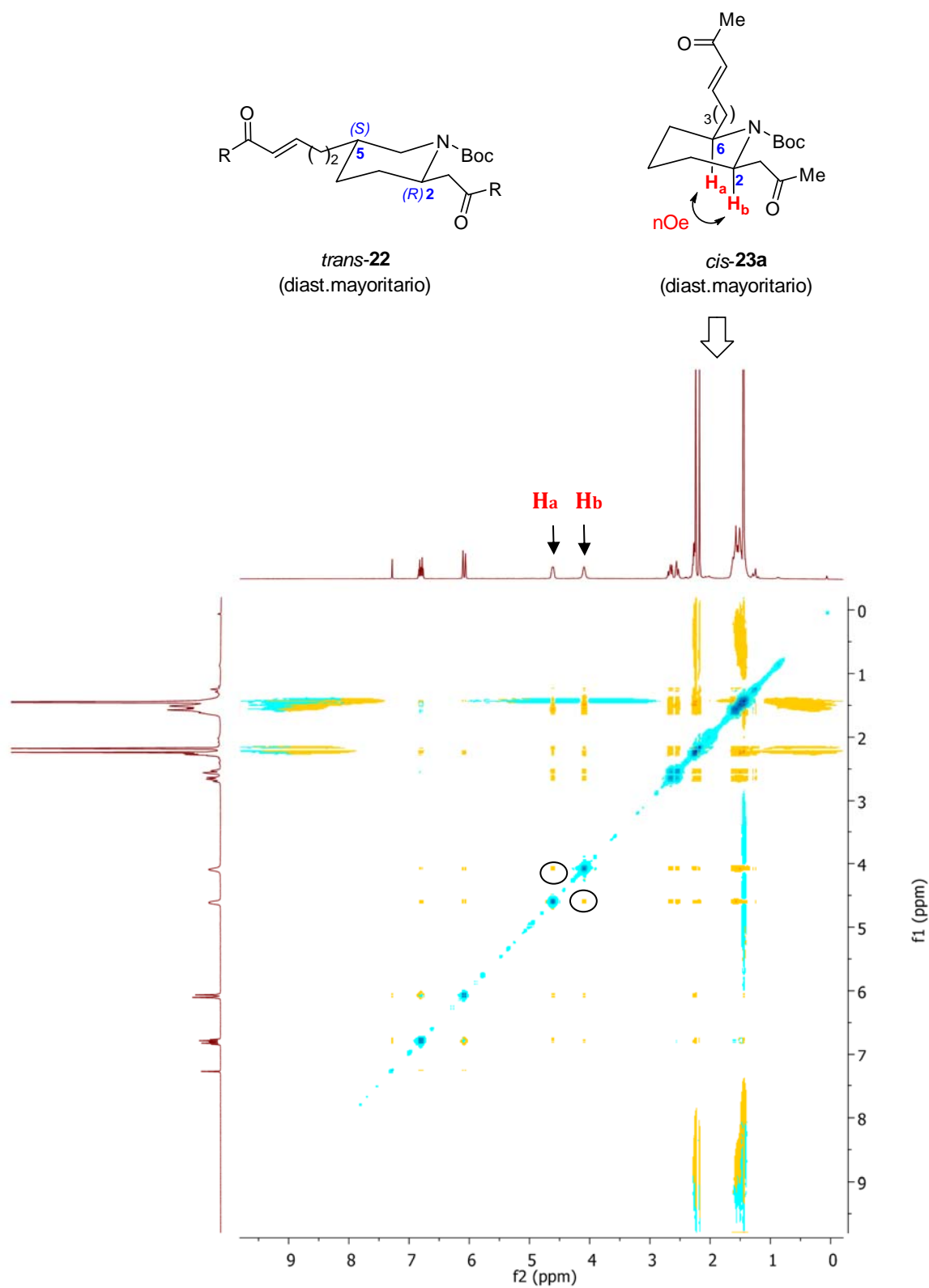


Figura 2.6

2.4.4. Estudio teórico de la reacción de desimetrización vía AMI

Una vez obtenidos los resultados comentados y con objeto de proponer una explicación razonable acerca de la enantioselectividad y diastereoselectividad observadas, así como del mecanismo de la reacción de desimetrización, decidimos llevar a cabo cálculos computacionales DFT de minimización de energía (M06-2x/6-311G**).²²⁴ En este contexto, estábamos interesados en dilucidar el modo de activación de la enona y el papel del co-catalizador ácido.

Inicialmente se asumió que la reacción de una de las enonas enantiotópicas del sustrato de partida con la amina primaria del catalizador da lugar a un fragmento imínico electrofílico, cuya formación está favorecida probablemente en presencia del co-catalizador ácido TFA. A continuación, se produce el ataque nucleofílico conjugado del grupo NH al ión iminio generándose así el anillo de piperidina. Debido a la elevada diversidad conformacional y configuracional de nuestros sustratos, lo cual complica el número y la complejidad de los cálculos a realizar, fue necesario hacer algunas simplificaciones con el fin de trabajar con un número razonable de estructuras y de átomos en las mismas. Por una parte, en un estudio preliminar se encontró que la relación *trans, trans* entre los tres átomos de hidrógeno en átomos de CH-NH consecutivos marcados en rojo en la Figura 2.7 (a) era la conformación más estable, y así se mantuvo durante todo el estudio computacional. En lo que respecta a la geometría del ión iminio, se consideraron dos conformaciones: *transoide* y *cisoide* (Figura 2.7, b), así como en los estados de transición para la formación de los ciclos de 6 miembros: las conformaciones de *silla* y de *bote* (Figura 2.7, c), teniendo en cuenta también las posibles combinaciones de sustituyentes en posiciones axiales y ecuatoriales. Además, para cada estructura existirían dos orientaciones diferentes del éster *terc*-butílico en el nitrógeno. Por último, es importante destacar que la simplificación más significativa que se hizo consistió en la sustitución del sustituyente portador de la segunda agrupación enona por un grupo metilo, tal y como aparece en la Figura 2.7 (c). De esta manera, se evita el cálculo de un elevado número de átomos y conformaciones en esta cadena lateral.

²²⁴ Este estudio computacional se realizó en colaboración con el profesor Enrique Gómez-Bengoia de la Universidad del País Vasco.

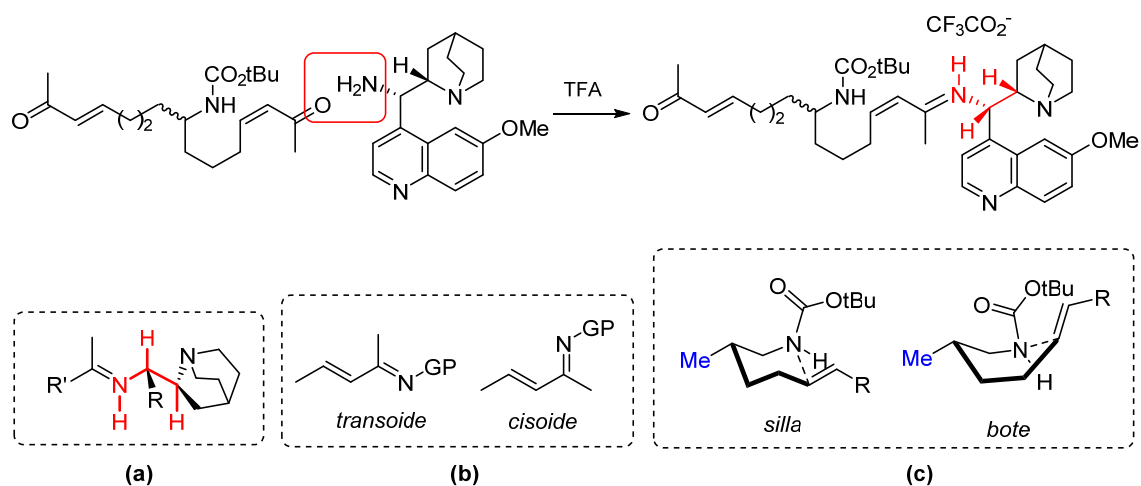


Figura 2.7

En cuanto a la influencia del co-catalizador ácido en la reacción, se calcularon y compararon tres posibilidades de participación diferentes: (1) la reacción neutra en ausencia del ácido (Figura 2.8, **a**), (2) la reacción a través del ión iminio protonado (sin tener en cuenta el contraión trifluoroacetato, Figura 2.8, **b**) y (3) el sistema completo incluyendo toda la molécula de ácido trifluoroacético. En este estudio se encontró que las energías de activación más bajas correspondían a este último tipo de mecanismo (Figura 2.8, **c**). Por tanto, el co-catalizador CF₃CO₂H juega un doble papel: hace a la imina más electrofílica por protonación y activa la nucleofilia del nitrógeno del carbamato por donación de carga desde el carboxilato. De esta manera, la formación de esta estructura con dos enlaces por puente de hidrógeno hace más rígido el estado de transición y también reduce el número de estructuras posible para cada isómero. Es importante destacar que este último modelo (Figura 2.8, **c**), además de mostrar la barrera de activación más baja, es el único que permite explicar los resultados experimentales relativos a la estereoselectividad del proceso, como se mostrará a continuación.

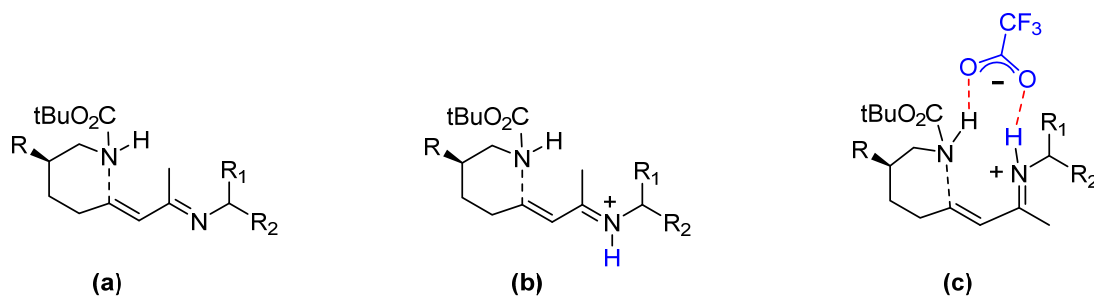


Figura 2.8

Teniendo en cuenta todo lo comentado anteriormente, se calculó el conjunto completo de estados de transición para la formación de las piperidinas 2,5- y 2,6-disustituídas. Para cada caso hay 4 aproximaciones diastereoisoméricas que conducen a los 4 isómeros finales. A su vez para cada producto, se encontraron un número diferente de estructuras operativas (hasta 12), que difieren en la orientación del grupo *terc*-butilo, la conformación de silla o bote y, especialmente, en la disposición del anión trifluoroacetato alrededor del sitio de reacción.

En el caso de las piperidinas 2,6-disustituídas (Figura 2.9), el estado de transición de más baja energía corresponde al isómero 2*R*, 6*R* (**TS1**), lo cual se ajusta a los resultados experimentales obtenidos. La diferencia con su estado de transición enantiomérico 2*S*, 6*S* (**TS2**), es 3.0 Kcal/mol, energía suficiente para explicar cualquier enantioselectividad mayor del 80% de exceso enantiomérico. La otra pareja de enantiómeros (2*R*, 6*S*, **TS3** y 2*S*, 6*R*, **TS4**) presenta valores más elevados de energía, 3.1 y 2.4 Kcal/mol, respectivamente, de acuerdo con el sentido de la diastereoselectividad observada experimentalmente. Sin embargo, el enantiómero mayoritario de este par encontrado en los experimentos (**TS3**) presenta una energía mayor que el minoritario **TS4**, aunque la diferencia calculada (0.7 kcal/mol) no es significativa y puede considerarse dentro del error computacional.

Como se puede apreciar en la Figura 2.9, en los 4 estados de transición los sustituyentes en el carbono 6 se encuentran en posición ecuatorial, el catión iminio presenta conformación *cisoid*e, y los grupos éster de *terc*-butilo ocupan posiciones *pseudo*-ecuatoriales sobre el nitrógeno. En la pareja de enantiómeros mayoritarios (**TS1** y **TS2**), el doble enlace en la posición 2 que es atacado por el átomo de nitrógeno aparece en posición *pseudo*-ecuatorial, mientras que en la otra pareja de enantiómeros (**TS3** y **TS4**) es *pseudo*-axial, lo que explica el incremento de la barrera energética en estos casos. Cabe destacar que **TS1** es la única estructura donde el anión trifluoroacetato activa la reacción a través de un solo punto, ya que uno de los átomos de oxígeno enlaza simultáneamente el NH nucleofílico y el NH protonado del ión iminio mediante enlaces por puente de hidrógeno. Cualquier otra disposición de grupos induce la formación de estados de transición de mayor energía para los cuatro isómeros.

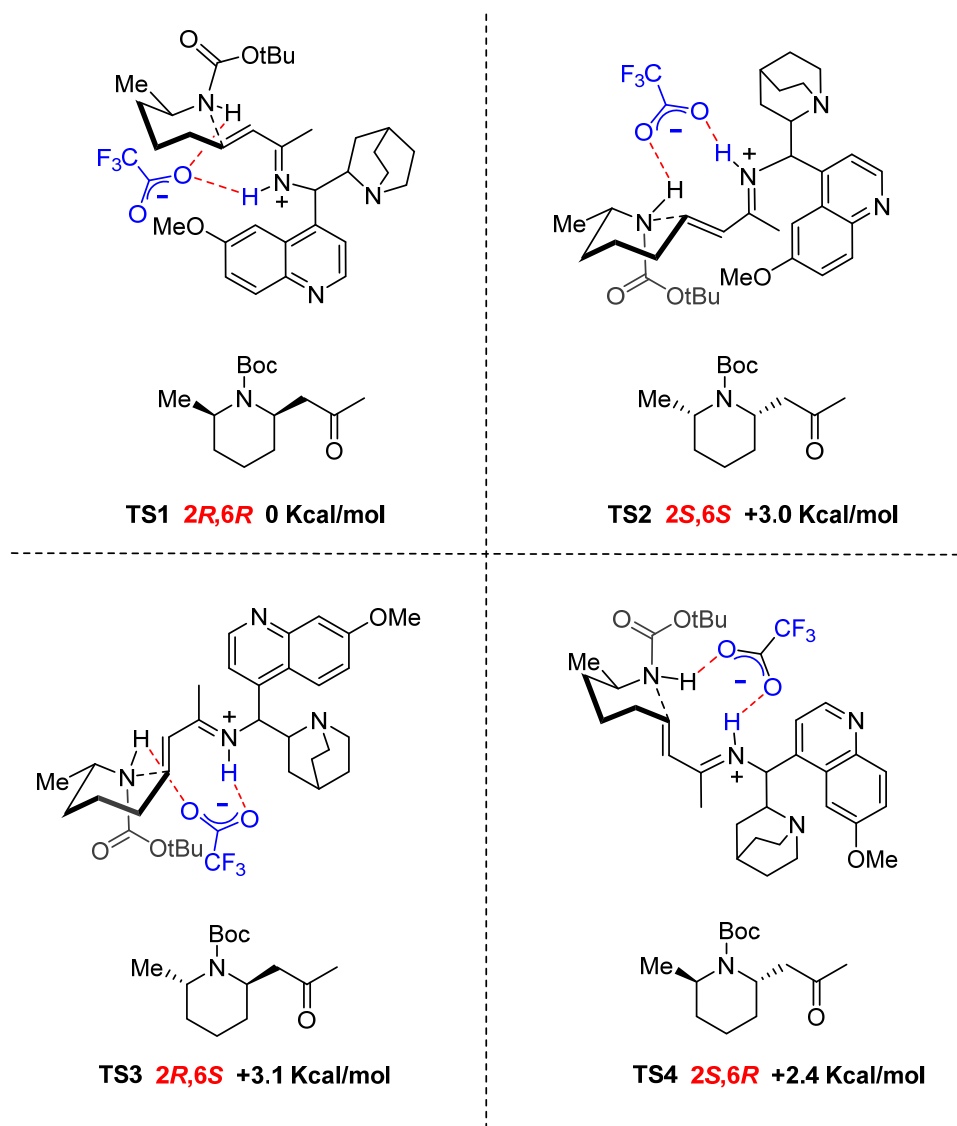


Figura 2.9

Los resultados experimentales para la obtención de las piperidinas 2,5-disustituídas pueden explicarse de manera similar (Figura 2.10). El estado de transición de más baja energía calculado fue **TS5** (2R, 5S) y la diferencia de energía relativa con su correspondiente estructura *pseudo*-enantiomérica **TS6** (2S, 5R) es de 4.8 Kcal/mol, suficientemente elevada para explicar la enantioselectividad observada. El diastereoisómero minoritario se forma como una mezcla de un enantiómero favorecido energéticamente **TS7** (2R, 5R) y su *pseudo* enantiómero **TS8** (2S, 5S), cuyos valores de energía libre de Gibbs son 0.9 y 2.8 Kcal/mol, respectivamente, más altas que para **TS5**. Todos estos valores de energía están en concordancia con los resultados experimentales obtenidos.

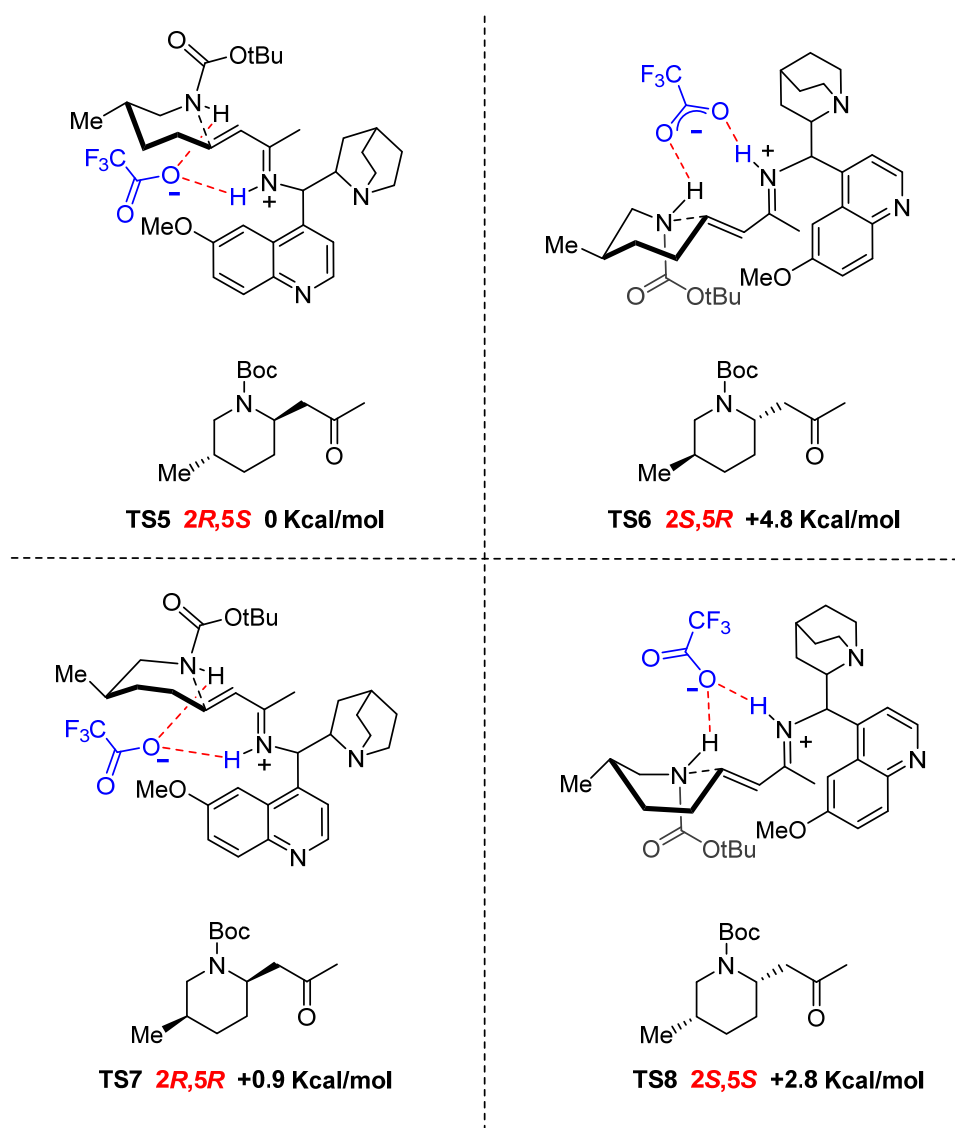


Figura 2.10

Es importante destacar que las estructuras de transición más favorecidas para la formación de las piperidinas 2,6- y 2,5-disustituídas (**TS1** y **TS5**, respectivamente) son bastante similares, con la única diferencia de la posición del grupo metilo en el carbono 6 o 5. Una relación parecida se observa también para **TS2** y **TS6**. Sin embargo, los 4 estados de transición recogidos en la Figura 2.10 muestran una disposición ecuatorial de los sustituyentes tanto en el carbono 2 como en el 5. La razón por la que los estados de transición **TS5** y **TS6** presentan energías más bajas que **TS7** y **TS8** se debería en este caso a la conformación de silla de los primeros frente a la conformación de bote de estos últimos.

Es importante señalar en este punto que en ambos casos los cálculos predicen la formación del enantiómero mayoritario, siendo el de menor energía en

ambos casos (piperidinas 2,6- y 2,5-disustituídas). Sin embargo, la variación de enantioselectividad observada con la modificación de la cantidad de cocatalizador (TFA) y el hecho de que según esta cantidad mejore el exceso enantiomérico de un diastereoisómero u otro, no ha podido explicarse.

2.5. PARTE EXPERIMENTAL

2.5.1. Generalidades

ESPECTROSCOPIA DE RMN (^1H , ^{13}C)

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) y de carbono 13 (^{13}C RMN) se obtuvieron con un espectrómetro Bruker 300 MHz. El disolvente empleado para la obtención de los espectros de ^1H , y ^{13}C fue deuterocloroformo (CDCl_3).

Los valores de los desplazamientos químicos de los núcleos se expresan en valores de δ (ppm), tomando como referencia interna el cloroformo (CHCl_3) (7.26 ppm) para los espectros de protón y la señal intermedia del triplete del cloroformo deuterado (77.00 ppm) para los espectros de carbono. Las constantes de acoplamiento se dan en hertzios (Hz). La composición de las mezclas de isómeros se establecieron cuantitativamente a partir de los espectros de ^1H RMN. [Abreviaturas: (a) ancho, (c) cuadruplete, (d) doblete, (h) heptuplete, (Hz) hertzios, (m) multiplete, (q) quintuplete, (s), singulete, (t) triplete].

ESPECTROSCOPIA DE MASAS

Para la obtención de los espectros de masas se utilizó un equipo VG AUTOESPEC (VG Analytical, Micromass Instruments) empleando para ello la técnica de impacto electrónico (EI) a 70 eV mientras que la velocidad de aceleración del haz de iones de Cs^+ en los espectros realizados por FAB fue de 30.000 V. Los valores listados para cada uno de los compuestos están expresados en unidades de m/z .

DETERMINACIÓN DEL EXCESO ENANTIOMÉRICO.

Los excesos enantioméricos fueron determinados mediante análisis por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (bomba: Jasco PU-2089 *Plus* y detector: Jasco MD-2010) de las correspondientes disoluciones de los compuestos en mezclas *n*-hexano: *i*-propanol como eluyentes.

Las columnas quirales empleadas fueron:

- Chiracel OD-H (25 cm x 0.46 cm).

- Chiracel AD (25 cm x 0.46 cm).
- Chiralpak IC (25 cm x 2.0 cm).

DETERMINACIÓN DE LA ROTACIÓN ÓPTICA

Las rotaciones ópticas fueron medidas en un polarímetro Jasco P-1020, empleando lámpara de sodio como fuente de radiación y cloroformo grado espectroscópico para preparar las disoluciones en una celda de 10 cm de largo.

CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

Las reacciones y purificaciones fueron monitorizadas con la ayuda cromatografía en capa fina (CCF) empleando cromatoplasmas de sílica gel activas al UV Kieselgel 60 F₂₅₄ sobre aluminio y se visualizaron utilizando una luz UV de 254 nm de longitud de onda y/o empleando el revelador apropiado como molibdato amónico de cerio, permanganato potásico y *p*-anisaldehído.

CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA

En la purificación de productos por cromatografía en columna *flash* se empleó sílica-gel Kiesel gel 60 (0.040-0.063 mm) de la casa comercial *Merck*. La fase móvil empleada se ha especificado en cada caso.

SECADO DE DISOLVENTES

El diclorometano se secó sobre hidruro cálcico, almacenándose a continuación bajo atmósfera de nitrógeno.

El THF y el tolueno fueron destilados sobre sodio metálico almacenándolos, posteriormente, en atmósfera de nitrógeno. El color azul de la benzofenona confirma la sequedad del disolvente.

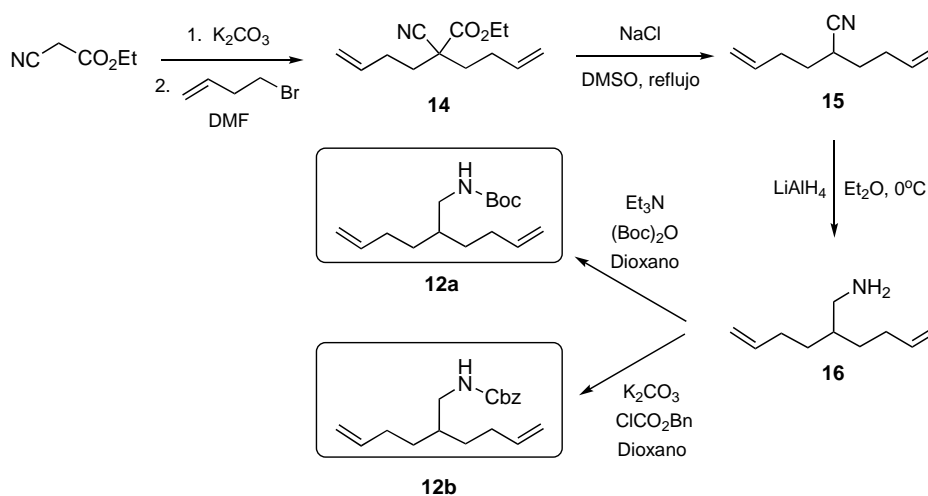
El resto de disolventes anhidros utilizados procedían de casas comerciales y no se llevó a cabo ningún procedimiento extra sobre ellos.

REACTIVOS Y CONDICIONES DE REACCIÓN

Los reactivos utilizados en las reacciones que proceden de fuentes comerciales no se sometieron a una purificación previa. Los reactivos sensibles al aire fueron utilizados bajo atmósfera de nitrógeno. Todas las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno empleando disolventes anhidros.

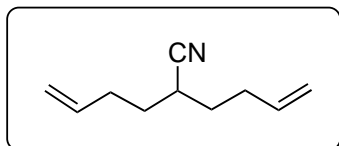
2.5.2. Síntesis y caracterización de nuevos compuestos

2.5.2.1. Síntesis de las aminas diolefinicas *N*-protegidas de partida 12.



Síntesis de 2-(3-butenil)-5-hexenenitrilo (**15**).

Sobre una disolución de cianoacetato de etilo (2.5 g, 22.1 mmol) en DMF (100 mL), se añadió K_2CO_3 (12.2g, 88,4 mmol) poco a poco. Pasados 5 min, se añadió gota a gota una disolución de 4-bromo-1-buteno (6.7 mL, 66.3 mmol) en DMF (20 mL). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 20h, hasta la completa desaparición del cianoacetato de etilo. A continuación, la mezcla de reacción que contenía el α,α -dihomoalilcianoacetato **14** se diluyó con agua (150 mL), y se extrajo con éter etílico (3 x 30 mL). Después de lavar las fases orgánicas con salmuera, secar sobre Na_2SO_4 y concentrar a vacío, el crudo de reacción (que contiene el cianoacetato **14**) se redisolvió en DMSO (100 mL) y se añadió NaCl (5.2 g, 88.4 mmol). Esta suspensión se calentó a $150^\circ C$ y se dejó reaccionar durante 8 horas hasta que la cromatografía en capa fina mostró la completa descarboxilación del producto de partida. Pasado este tiempo, se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con agua (150 mL) y el producto se extrajo con Et_2O (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de eliminar el disolvente a presión reducida, el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna *flash* sobre gel de sílice empleando mezclas de *n*-hexano: acetato de etilo como eluyentes. De esta manera se obtuvo el nitrilo **15** (2.6g) como aceite incoloro.



Estado físico: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₁₀H₁₅N

Masa molecular (g/mol): 149.12

Rendimiento (%): 78 (2 pasos)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 5.69-5.83 (m, 2H), 5.02-5.13 (m, 4H), 2.53-2.63 (m, 1H), 2.14-2.35 (m, 4H), 1.58-1.80 (m, 4H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 136.4, 121.8, 116.3, 31.3, 31.1, 30.2.

HRMS (IE⁺): Calculada para C₁₀H₁₅N [M+H]⁺: 150.1204; encontrada: 150.1201.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 6:1.

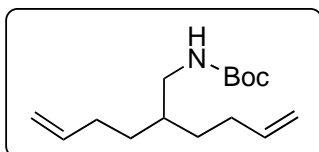
Síntesis de 2-(3-butenil)-5-hexen-1-amina (16).

A una suspensión de LiAlH₄ (6 g, 40 mmol) en Et₂O anhidro (80 mL), se añadió lentamente y a 0°C una disolución del nitrilo **15** (3 g, 20 mmol) también disuelto en Et₂O (20 mL). La mezcla se dejó reaccionar durante 3 h a temperatura ambiente. Seguidamente se hidrolizó con Na₂SO₄·10H₂O, hasta la completa precipitación de las sales de litio. La mezcla se filtró sobre Celite® y se lavó repetidamente con abundante Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. Se obtuvo un líquido incoloro (crudo **16**) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación previa.

Síntesis de [2-(but-3-en-1-il)hex-5-en-1-il]carbamato de terc-butilo (12a).

El crudo procedente de la reacción anterior (crudo **16**) (1 g, 6.52 mmol) se redisolvió en dioxano (30 mL) y se añadió K₂CO₃ (1.35 g, 9.78 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP (70 mg, 10 % mol). A los 5 minutos se adicionó (Boc)₂O (1.6 g, 7.2 mmol) y se dejó 4 horas en agitación a temperatura ambiente. En este momento, se eliminó el disolvente y el residuo resultante se diluyó con agua (50 mL), se acidificó con HCl 1M hasta pH 5 y se extrajo con DCM (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El residuo obtenido tras evaporar el disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía *flash* en gel de sílice, eluyendo con

una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo, obteniéndose 1 g de la amina diolefínica *N*-Boc-protegida como carbamato **12a**.



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₅ H ₂₇ NO ₂
Masa molecular (g/mol):	253.39
Rendimiento (%):	60 (en 2 pasos)

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 5.71-5.85 (m, 2H), 4.92-5.03 (m, 4H), 4.50 (s, 1H), 3.08 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.03-2.10 (m, 4H), 1.48-1.54 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.32- 1.40 (m, 4H).

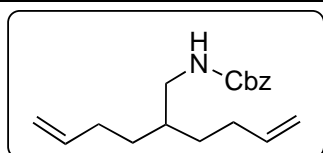
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 156.1, 138.7, 114.5, 79.0, 43.4, 37.2, 30.8, 28.4.

HRMS (IE⁺): Calculada para C₁₅H₂₇NO₂ [M+H]⁺: 254.2042; encontrada: 254.2039.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 10: 1.

Síntesis de [2-(3-Butenil)-5-hexenil] carbamato de bencilo (12b).

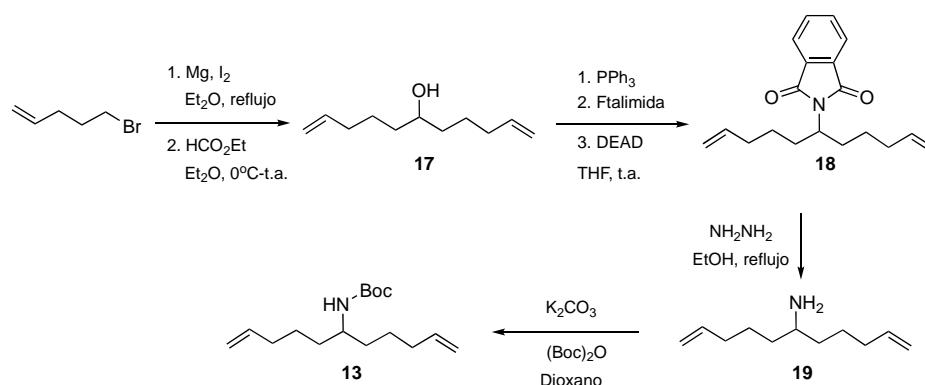
El crudo de la reacción anterior que contenía la amina diolefínica **16** (1 g, 6.52 mmol) se redisolvió en dioxano (33 mL) y se añadió K₂CO₃ (1.4g, 9.78mmol). A los 5 minutos, a esta suspensión se adicionó ClCO₂Bn (1.85 mL, 13.04 mmol) gota a gota y tras 1 hora en agitación se eliminó el disolvente, se redisolvió en DCM, se adicionó HCl 1M (30 mL) y se extrajo con DCM (3 x 20 mL). A continuación, las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El residuo obtenido tras evaporar el disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente resultando en 1 g de la amina *N*-Cbz-protegida **12b** como aceite incoloro.



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₈ H ₂₅ NO ₂
Masa molecular (g/mol):	287.40

	Rendimiento (%):	60 (en 2 pasos)
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):	7.31-7.37 (m, 5H), 5.74-5.85 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.94-5.04 (m, 4H), 4.71 (s a, 1H), 3.18 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.04-2.11 (m, 4H), 1.54-1.58 (m, 1H), 1.34-1.41 (m, 4H).	
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):	156.5, 138.5, 136.6, 128.5, 128.1, 114.7, 66.7, 43.9, 37.1, 30.8, 30.7.	
HRMS (IE⁺):	Calculada para C ₁₈ H ₂₅ NO ₂ [M+H] ⁺ : 288.1958; encontrada: 288.1953.	
Purificación:	Purificación por cromatografía <i>flash</i> , con una mezcla <i>n</i> -hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 5: 1.	

2.5.2.2. Síntesis de la amina diolefínica *N*-protegidas de partida 13.



Síntesis de 1,10-undecadien-6-amina (19).

A una disolución de la ftalimida **18** prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía (3 g, 10.1 mmol) en EtOH (50 mL), se añadió hidracina monohidratada (1.1 g, 21.21 mmol) y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 12 h (durante este tiempo se observó la precipitación de un sólido blanco). La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente fue eliminado a presión reducida. El residuo fue diluido con dietil éter y sobre este se añadió HCl (37% p/p) gota a gota. Se añadió un poco de agua y esta disolución acuosa resultante se lavó con repetidas veces con dietil éter (3 x 20 mL). La fase orgánica se desechó y la fase acuosa se trató con NaOH sólido hasta alcanzar pH 12 observándose la formación de un precipitado fino blanco, que se filtró sobre Celite® y se lavó

repetidas veces con abundante Et₂O. Las fases orgánicas resultantes se juntaron y el disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite resultante que contenía la amina diolefinica **19** se utilizó directamente en la siguiente reacción de protección sin previa purificación.

Síntesis de 6-terc-butiloxicarbonilamino-1,10-undecadieno (13).

El crudo de la reacción anterior que contenía la amina libre **19** se redisolvió en dioxano (50 mL), y se añadió K₂CO₃ (2.1g, 15.15 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP (50 mg). A los 5 minutos se adicionó (Boc)₂O (2.4 g, 11.11 mmol) y tras 8 horas de agitación se evaporó el disolvente, se adicionó agua y se extrajo con DCM (3 x 25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de NaCl y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El residuo obtenido tras evaporar el disolvente a presión reducida se purificó por cromatografía *flash* en gel de sílice, eluyendo con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo (8:1). Se obtuvo así la amina *N*-Boc-protegida **13** con un 59% de rendimiento. Los datos de RMN corresponden con los publicados anteriormente en la literatura.²²⁰

2.5.2.3. Reacción de metátesis cruzada para la síntesis de las bis-enonas simétricas 20, y 21.

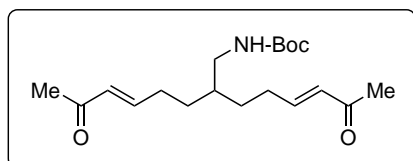
Procedimiento general:

En un matraz bajo atmósfera inerte se disolvió la amina protegida correspondiente (1 eq) en DCM (0.2 M) y seguidamente se añadió la cetona α,β -insaturadas pertinente (5 eq). En este momento, se adicionó el catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2^a generación [Ru]-III (10 mol %) en tres porciones cada 8 horas. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y, transcurrido este tiempo, se concentró a sequedad y se purificó mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente mezclas de *n*-hexano: acetato de etilo.

Síntesis de [(E)-7-oxo-2-((E)-5-oxohex-3-en-1-il)oct-5-en-1-il] carbamato de terc-butilo (20a).

El producto **20a** (231 mg) se obtuvo mediante el procedimiento anteriormente descrito a partir de 300 mg (1.18 mmol) de **12a**, tras purificación

por cromatografía *flash* en columna utilizando *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente.



Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₁₉ H ₃₁ NO ₄
Masa molecular (g/mol):	337.46
Rendimiento (%):	58

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6.77 (dt, *J*₁ = 15.9 Hz, *J*₂ = 6.9 Hz, 2H), 6.08 (dt, *J*₁ = 16.2 Hz, *J*₂ = 1.4 Hz, 2H), 4.54 (s a, 1H), 3.11 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.23-2.29 (m, 10H), 1.52-1.58 (m, 1H), 1.43-1.49 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

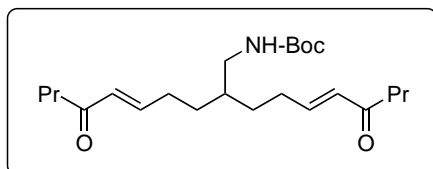
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 198.5, 156.0, 147.6, 131.4, 79.3, 42.9, 37.7, 29.8, 29.4, 28.3, 26.9.

HRMS (IE⁺): Calculada para C₁₉H₃₁NO₄[M+H]⁺: 338.2326; encontrada: 338.2326.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 2: 1.

Síntesis de [(E)-7-oxo-2-((E)-5-oxooct-3-en-1-il)dec-5-en-1-il] carbamato de terc-butilo (20b).

El producto **20b** (293 mg) se obtuvo mediante el procedimiento anteriormente descrito a partir de 300 mg (1.18 mmol) de **12a**, tras purificación por cromatografía *flash* en columna utilizando *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente.



Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₂₃ H ₃₉ NO ₄
Masa molecular (g/mol):	393,56
Rendimiento (%):	63

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6.77 (dt, *J*₁ = 15.9, *J*₂ = 6.8 Hz, 2H), 6.08(dt, *J*₁ =15.9, *J*₂ =1.5Hz, 2H), 4.57 (s a, 1H), 3.09(t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.48 (t, *J*=7.4 Hz, 4H), 2.19-2.26 (m, 4H), 1.57-

1.67 (m, 5H), 1.40-1.46 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 0.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H).

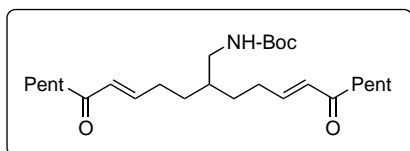
^{13}C -RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 200.6, 156.1, 146.2, 130.5, 79.4, 43.0, 42.1, 37.7, 29.9, 29.4, 28.4, 17.6, 13.8.

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₃H₃₉NO₄ [M+H]⁺: 394.2952; encontrada: 394.2947.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 3: 1.

Síntesis de [(E)-7-oxo-2-((E)-5-oxodec-3-en-1-il)dodec-5-en-1-il] carbamato de terc-butilo (20c).

El producto **20c** (329 mg) se obtuvo mediante el procedimiento anteriormente descrito a partir de 300 mg (1.18 mmol) de **12a**, tras purificación por cromatografía *flash* en columna utilizando *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente.



Estado físico: Aceite marrón
Fórmula empírica: C₂₇H₄₇NO₄
Masa molecular (g/mol): 449,68
Rendimiento (%): 62

^1H -RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6.78 (dt, $J_1 = 15.6$ Hz, $J_2 = 6.8$ Hz, 2H), 6.09 (dt, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz, 2H), 4.54 (s, 1H), 3.10 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.19- 2.27 (m, 4H), 1.54-1.64 (m, 5H), 2.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.40-1.47 (m, 3H), 1.24-1.32 (m, 9H), 0.88 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H).

^{13}C -RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 200.7, 156.0, 146.2, 130.5, 79.3, 43.0, 40.2, 37.7, 31.4, 29.9, 29.4, 28.3, 23.9, 22.4, 13.9.

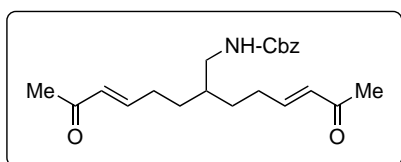
HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₇H₄₇NO₄ [M+H]⁺: 450.3578; encontrada: 450.3572.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano:

acetato de etilo como eluyente en una proporción 4: 1.

Síntesis de [(E)-7-oxo-2-((E)-5-oxohex-3-en-1-il)oct-5-en-1-il] carbamato de bencilo (20d).

El producto **20d** (305 mg) se obtuvo mediante el procedimiento anteriormente descrito a partir de 300 mg (1.04 mmol) de **12b**, tras purificación por cromatografía *flash* en columna utilizando *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente.



Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₂₂ H ₂₉ NO ₄
Masa molecular (g/mol):	371,47
Rendimiento (%):	79

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.33 (s, 5H), 6.74 (dt, *J*₁ = 15.9, *J*₂ = 6.9 Hz, 2H), 6.06 (d, *J* = 15.9 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.94 (s a, 1H), 3.18 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.14-2.28 (m, 10H), 1.53-1.59 (m, 1H), 1.41-1.48 (m, 4H).

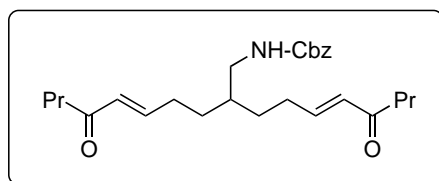
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 198.4, 156.5, 147.4, 136.4, 131.4, 26.9, 128.5, 128.1, 128.0, 66.7, 43.4, 37.6, 29.7, 29.4.

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₂H₂₉NO₄ [M+H]⁺: 372.2169; encontrada: 372.2171.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 2: 1.

Síntesis de [(E)-7-oxo-2-((E)-5-oxooct-3-en-1-il)dec-5-en-1-il]carbamato de bencilo (20e).

El producto **20e** (369 mg) se obtuvo mediante el procedimiento anteriormente descrito a partir de 300 mg (1.04 mmol) de **12b**, tras purificación por cromatografía *flash* en columna utilizando *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente.



Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₂₆ H ₃₇ NO ₄
Masa molecular (g/mol):	427,59
Rendimiento (%):	83

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.32 (s, 5H) 0.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H), 6.76 (dt, *J*₁ = 15.9, *J*₂ = 6.9 Hz, 2H), 6.08 (d, *J* = 15.9 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.92 (s a, 1H), 3.17 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.18-2.25 (m, 4H), 1.55-1.67 (m, 5H), 1.40-1.47 (m, 4H).

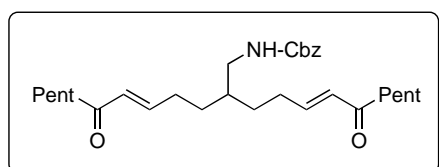
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 200.5, 156.5, 146.0, 136.4, 130.5, 128.4, 128.0, 127.9, 66.7, 43.4, 42.0, 37.6, 29.8, 29.3, 17.6, 13.7.

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₆H₃₈NO₄[M+H]⁺: 428.2795 encontrada: 428.2789

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 3: 1.

Síntesis de [(E)-7-oxo-2-((E)-5-oxododec-3-en-1-il)dodec-5-en-1-yl]carbamato de bencilo (20f).

El producto **20f** (382 mg) se obtuvo mediante el procedimiento anteriormente descrito a partir de 300 mg (1.04 mmol) de **12b**, tras purificación por cromatografía *flash* en columna utilizando *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente.



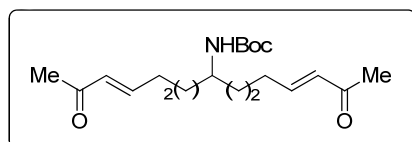
Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₃₀ H ₄₅ NO ₄
Masa molecular (g/mol):	483,69
Rendimiento (%):	76

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.34 (s, 5H), 6.77 (dt, *J*₁ = 15.6, *J*₂ = 6.9 Hz, 2H), 6.09 (d, *J* = 15.9 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.79 (s a, 1H), 3.18 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H), 2.20-2.27 (m, 4H), 1.55-1.65 (m, 4H), 1.41-1.48 (m,

	4H), 1.25-1.33 (m, 9H), 0.89 (t, $J = 6.9$ Hz, 6H).
^{13}C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):	200.6, 156.5, 146.0, 136.4, 130.5, 128.5, 128.2, 128.1, 66.8, 43.5, 40.3, 37.7, 31.4, 29.9, 29.4, 23.9, 22.4, 13.9.
HRMS (IE⁺):	Calculada para C ₃₀ H ₄₆ NO ₄ [M+H] ⁺ : 484.3421 encontrada: 484.3420.
Purificación:	Purificación por cromatografía <i>flash</i> , con una mezcla <i>n</i> -hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 3: 1.

Síntesis de [(3E,12E)-2,14-dioxopentadeca-3,12-dien-8-il]carbamato de terc-butilo (21a).

El producto **21a** (283 mg) se obtuvo mediante el procedimiento anteriormente descrito a partir de 300 mg (1.12 mmol) de **13**, tras purificación por cromatografía *flash* en columna utilizando *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente.

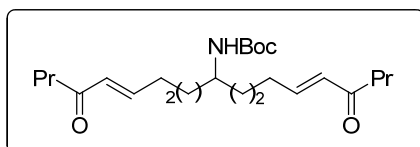


Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₂₀ H ₃₃ NO ₄
Masa molecular (g/mol):	351.49
Rendimiento (%):	72

^1H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):	6.77 (dt, $J_1 = 15.9$, $J_2 = 6.9$ Hz, 2H), 6.07 (d, $J = 15.9$ Hz, 2H), 4.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.57 (s a, 1H), 2.16-2.30 (m, 10H), 1.62 (s a, 2H), 1.47-1.53 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.29-1.36 (m, 1H).
^{13}C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):	198.6, 155.7, 147.7, 131.5, 79.2, 50.0, 35.3, 32.2, 28.4, 26.9, 24.5.
HRMS (IE⁺):	Calculada para C ₂₀ H ₃₄ NO ₄ [M+H] ⁺ : 352.2482 encontrada: 352.2471
Purificación:	Purificación por cromatografía <i>flash</i> , con una mezcla <i>n</i> -hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 2: 1.

Síntesis de [(5E,14E)-4,16-dioxoicosa-5,14-dien-10-il] carbamato de *tert*-butilo (21b).

El producto **21b** (310 mg) se obtuvo mediante el procedimiento anteriormente descrito a partir de 300 mg (1.12 mmol) de **13**, tras purificación por cromatografía *flash* en columna utilizando *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente.



Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₂₄ H ₄₁ NO ₄
Masa molecular (g/mol):	407,60
Rendimiento (%):	68

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6.77 (dt, *J*₁ = 15.9, *J*₂ = 6.9 Hz, 2H), 6.07 (d, *J* = 15.9 Hz, 2H), 4.24 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.49 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 3.57 (s a, 1H), 2.16-2.25 (m, 4H), 1.58-1.68 (m, 4H), 1.42-1.52 (m, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.27-1.37 (m, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H).

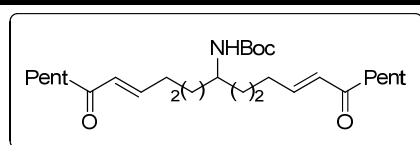
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 200.7, 155.7, 146.4, 130.6, 79.1, 50.0, 42.1, 35.2, 32.1, 28.4, 24.5, 17.6, 13.8.

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₄H₄₂NO₄ [M+H]⁺: 408.3108 encontrada: 408.3095.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción 3: 1.

Síntesis de [(7E,16E)-6,18-dioxotricosa-7,16-dien-12-il] carbamato de *tert*-butilo (21c).

El producto **21c** (327 mg) se obtuvo mediante el procedimiento anteriormente descrito a partir de 300 mg (1.12 mmol) de **13**, tras purificación por cromatografía *flash* en columna utilizando *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente.



Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₂₈ H ₄₉ NO ₄
Masa molecular (g/mol):	463.70

	Rendimiento (%):	63
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):	6.77 (dt, <i>J</i> ₁ = 15.9 Hz, <i>J</i> ₂ = 6.9 Hz, 2H), 6.07 (d, <i>J</i> = 15.9 Hz, 2H), 4.23 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.56 (s a, 1H), 2.49 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 4H), 2.15-2.25 (m, 4H), 1.42-1.63 (m, 10H), 1.42 (s, 9H), 1.26-1.32 (m, 10H), 0.87 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 6H).	
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):	200.8, 155.7, 146.4, 130.5, 79.1, 50.0, 40.2, 35.3, 32.1, 31.4, 28.4, 24.5, 23.9, 22.4, 13.9.	
HRMS (IE⁺):	Calculada para C ₂₈ H ₄₉ NO ₄ [M+H] ⁺ : 464.3734 encontrada: 464.3715.	
Purificación:	purificación por cromatografía <i>flash</i> , con una mezcla <i>n</i> -hexano:acetato de etilo como eluyente en proporción 4:1.	

2.5.2.4. Reacción aza-Michael intramolecular organocatalítica. Síntesis de las piperidinas 22 y 23.

Procedimiento general:

En un bulbo de 10 mL bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió la cetona α,β -insaturada correspondiente (**20**, **21**) (1.0 eq) en cloroformo (0.1 M). Sobre esta disolución se añadió una mezcla del catalizador **I** (20 mol%) y ácido trifluoroacético (20 mol% o 10 mol %) en cloroformo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante el tiempo especificado en las tablas (Tablas 2.2, 2.3 y 2.4). En este momento, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente *n*-hexano:acetato de etilo.

***(E)*-5-(5-oxohex-3-en-1-il)-2-(2-oxopropil) piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**22a**).**

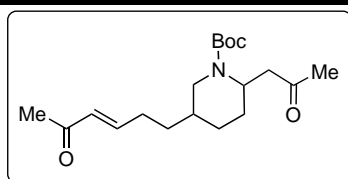
Siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito, la piperidina 2,5-disustituida **22a** se sintetizó a partir del compuesto **20a** (33.7 mg, 0.1 mmol) empleando una relación 20:20 mol% de catalizador **I**/ TFA. Se obtuvieron 28 mg (rendimiento del 82%) de un aceite incoloro como mezcla 2:1 de diastereoisómeros no separables por cromatografía *flash*; con relaciones

enantioméricas de 76:24 y 95:5 para el diastereoisómero mayoritario (*trans*-**22a**) y el diastereoisómero minoritario (*cis*-**22a**), respectivamente.

Empleando una relación 20:10 mol% de catalizador **I**/ TFA se obtuvieron 23 mg (rendimiento del 68%) de la piperidina **22a** como mezcla 5:1 de diastereoisómeros; con relaciones enantioméricas de 94:6 y 56:44 para el diastereoisómero mayoritario (*trans*-**22a**) y el diastereoisómero minoritario (*cis*-**22a**), respectivamente.

El exceso enantiomérico se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución con una columna Chiracel OD-H (*n*-hexano: *i*-propanol, 95:5); flujo:1.0 mL/ min; diastereoisómero mayoritario (*trans*-**22a**): $t_{\text{mayor.}} = 17.2$ min, $t_{\text{minor.}} = 18.6$ min; diastereoisómero minoritario (*cis*-**22a**): $t_{\text{mayor.}} = 29.1$ min, $t_{\text{minor.}} = 46.0$ min.

Tras la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente *n*-hexano: acetato de etilo, los datos de RMN se expresan como mezcla de diastereoisómeros (*trans+cis*)-**22a**.



Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₁₉ H ₃₁ NO ₄
Masa molecular (g/mol):	337.46

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6.64-6.75 (m, 1H), 6.48 (dt, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz, 1H), 4.70 (s a, 0.2H), 4.55-4.59 (m, 0.8H), 3.97 (s a, 0.2H), 3.70 (d, $J = 14.1$ Hz, 0.8H), 2.91 (dd, $J_1 = 14.0$ Hz, $J_2 = 2.9$ Hz, 1H), 2.14-2.15 (m, 5H), 2.51-2.62 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.35 (s, 9H), 1.49-1.72 (m, 4H), 1.24-1.31 (m, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 206.7, 198.3, 154.9, 154.3, 147.7, 147.4, 131.2, 79.5, 47.4, 44.5, 43.9, 41.8, 35.2, 32.4, 32.2, 30.1, 29.8, 29.2, 28.5, 28.2, 26.7, 25.4, 23.7, 23.5.

HRMS (IE⁺): Calculada para C₁₉H₃₀NO₄ [M+Na⁺]:360.2145 encontrada 360.2145.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en proporción 2:1.

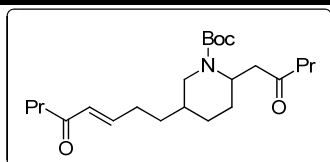
***(E)*-5-(5-oxonon-3-en-1-il)-2-(2-oxopentil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (**22b**).**

Siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito, la piperidina 2,5-disustituida **22b** se sintetizó a partir del compuesto **20b** (78.7 mg, 0.2 mmol) empleando una relación 20:20 mol% de catalizador **I**/ TFA. Se obtuvieron 64.5 mg (rendimiento del 82%) de un aceite incoloro como mezcla 2:1 de diastereoisómeros no separables por cromatografía *flash*; con relaciones enantioméricas de 83:17 y 92:8 para el diastereoisómero mayoritario (*trans*-**22b**) y el diastereoisómero minoritario (*cis*-**22b**), respectivamente.

Empleando una relación 20:10 mol% de catalizador **I**/ TFA se obtuvieron 44 mg (rendimiento del 56%) de la piperidina **22b** como mezcla 2.4:1 de diastereoisómeros; con relaciones enantioméricas de 96:4 y 56:44 para el diastereoisómero mayoritario (*trans*-**22b**) y el diastereoisómero minoritario (*cis*-**22b**), respectivamente.

El exceso enantiomérico se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución con una columna Chiracel OD-H (*n*-hexano: *i*-propanol, 95:5); flujo:1.0 mL/ min; diastereoisómero mayoritario (*trans*-**22b**): $t_{\text{mayor.}} = 9.0$ min, $t_{\text{minor.}} = 10.0$ min; diastereoisómero minoritario (*cis*-**22b**): $t_{\text{mayor.}} = 16.3$ min, $t_{\text{minor.}} = 19.2$ min.

Tras la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente *n*-hexano: acetato de etilo, los datos de RMN se expresan como mezcla de diastereoisómeros (*trans+cis*)-**22b**.



Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₂₃ H ₃₉ NO ₄
Masa molecular (g/mol):	393.57

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):	6.74-6.85 (m, 1H), 6.10 (dt, $J_1 = 15.6$ Hz, $J_2 = 1.4$ Hz, 1H), 4.64 (s a, 1H), 3.00 (dd, $J_1 = 13.8$ Hz, $J_2 = 3.0$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.63-2.66 (m, 2H), 2.39-2.52 (m, 4H), 2.18-2.30 (m, 2H), 1.75-1.84 (m, 1H), 1.54-1.64 (m, 7H), 1.44 (s,
---	---

	9H), 1.32-1.44 (m, 3H), 0.88-0.95 (m, 6H).
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):	209.3, 200.9, 155.3, 154.7, 146.8, 146.5, 130.6, 13.8, 79.9, 47.8, 44.9, 43.9, 43.2, 42.2, 35.6, 32.8, 32.6, 30.4, 29.5, 28.8, 28.5, 25.8, 24.1, 23.8, 17.8, 17.7, 17.2, 13.9.
HRMS (IE⁺):	Calculada para C ₂₃ H ₄₀ NO ₄ [M+H] ⁺ : 394.2957 encontrada: 394.2952.
Purificación:	Purificación por cromatografía <i>flash</i> , con una mezcla de <i>n</i> -hexano: acetato de etilo como eluyente en proporción 3:1.

***(E)*-5-(5-oxodec-3-en-1-il)-2-(2-oxoheptil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (22c).**

Siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito, la piperidina 2,5-disustituida **22c** se sintetizó a partir del compuesto **20c** (89.9 mg, 0.2 mmol) empleando una relación 20:20 mol% de catalizador **I**/ TFA. Se obtuvieron 78 mg (rendimiento del 87%) de un aceite incoloro como mezcla 2:1 de diastereoisómeros no separables por cromatografía *flash*; con relaciones enantioméricas de 88:12 y 98:2 para el diastereoisómero mayoritario (*trans*-**22c**) y el diastereoisómero minoritario (*cis*-**22c**), respectivamente.

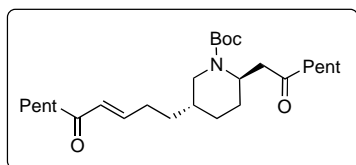
Empleando una relación 20:10 mol% de catalizador **I**/ TFA se obtuvieron 54 mg (rendimiento del 60%) de la piperidina **22c** como mezcla 4:1 de diastereoisómeros; con relaciones enantioméricas de 96:4 y 84:16 para el diastereoisómero mayoritario (*trans*-**22c**) y el diastereoisómero minoritario (*cis*-**22c**), respectivamente.

El exceso enantiomérico se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución con una columna Chiracel OD-H (*n*-hexano: *i*-propanol, 95:5); flujo:1.0 mL/ min; diastereoisómero mayoritario (*trans*-**22c**): $t_{\text{mayor.}} = 7.7$ min, $t_{\text{minor.}} = 9.1$ min; diastereoisómero minoritario (*cis*-**22c**): $t_{\text{mayor.}} = 12.9$ min, $t_{\text{minor.}} = 16.0$ min.

El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente mezclas de *n*-hexano: acetato de etilo. La mezcla de diastereoisómeros fue separada por HPLC utilizando una columna semipreparativa

Chiralpak IC (*n*-hexano: *i*-propanol 98:2, flujo: 4 mL/min. En la siguiente tabla aparecen los datos correspondientes al diastereoisómero mayoritario (*trans*-**22c**).

Datos del diastereoisómero mayoritario (*trans*-22c**)**



Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₂₇ H ₄₇ NO ₄
Masa molecular (g/mol):	449.68
[α]²⁵_D (c 1.0, CHCl₃):	+21.0

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6.80 (dt, *J*₁ = 15.9 Hz, *J*₂ = 6.9 Hz, 1H), 6.10 (dt, *J*₁ = 15.9 Hz, *J*₂ = 1.4 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.78 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.99 (dd, *J*₁ = 14.0 Hz, *J*₂ = 2.9 Hz, 1H), 2.60-2.71 (m, 2H), 2.40-2.53 (m, 4H), 2.18-2.29 (m, 2H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 7H), 1.43 (s, 9H), 1.24- 1.36 (m, 10H), 0.85-0.90 (m, 6H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 209.2, 200.8, 155.1, 146.6, 130.4, 79.7, 47.7, 43.8, 42.9, 42.1, 40.2, 32.7, 31.5, 31.3, 30.2, 28.8, 28.4, 24.0, 23.7, 23.4, 22.5, 13.9, 13.8.

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₇H₄₇NO₄[M+H]⁺: 450.3505 encontrada 450.3498.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en proporción 3:1.

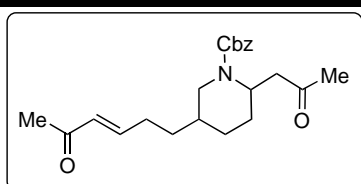
***(E)*-5-(5-oxohex-3-en-1-il)-2-(2-oxopropil) piperidin-1-carboxilato de bencilo (**22 d**).**

Siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito, la piperidina 2,5-disustituida **22d** se sintetizó a partir del compuesto **20d** (74.3 mg, 0.2 mmol) empleando una relación 20:20 mol% de catalizador **I**/ TFA. Se obtuvieron 48 mg (rendimiento del 65%) de un aceite incoloro como mezcla 3:1 de diastereoisómeros no separables por cromatografía *flash*; con relaciones enantioméricas de 93:7 y 99:1 para el diastereoisómero mayoritario (*trans*-**22d**) y el diastereoisómero minoritario (*cis*-**22d**), respectivamente.

Empleando una relación 20:10 mol% de catalizador **I**/ TFA se obtuvieron 19 mg (rendimiento del 25%) de la piperidina **22d** como mezcla 5:1 de diastereoisómeros; con relaciones enantioméricas de 98:2 y 56:44 para el diastereoisómero mayoritario (*trans*-**22d**) y el diastereoisómero minoritario (*cis*-**22d**), respectivamente.

El exceso enantiomérico se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución con una columna Chiracel OD-H (*n*-hexano: *i*-propanol, 75:25); flujo:1.0 mL/ min; diastereoisómero mayoritario (*trans*-**22d**): $t_{\text{mayor.}} = 12.0$ min, $t_{\text{minor.}} = 14.8$ min; diastereoisómero minoritario (*cis*-**22d**): $t_{\text{mayor.}} = 18.1$ min, $t_{\text{minor.}} = 24.1$ min.

Tras la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente *n*-hexano: acetato de etilo, los datos de RMN se expresan como mezcla de diastereoisómeros (*trans+cis*)-**22d**.



Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₂₂ H ₂₉ NO ₄
Masa molecular (g/mol):	371.48

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.31-7.34 (m, 5H), 6.65-6.74 (m, 1H), 5.97-6.08 (m, 1H), 5.03-5.17 (m, 2H), 4.78-4.86 (m, 0.3H), 4.65- 4.71 (m, 0.7H), 3.96-4.14 (m, 0.3H), 3.82 (d, $J = 13.8$ Hz, 0.7H), 3.07 (dd, $J_1 = 13.9$ Hz, $J_2 = 3.2$ Hz, 1H), 2.62-2.76 (m, 2H), 2.16-2.21 (m, 5H), 2.05-2.12 (m, 3H), 1.55-1.82 (m, 4H), 1.34-1.41 (m, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 206.7, 198.5, 155.6, 155.1, 147.7, 147.4, 136.6, 131.3, 128.4, 128.0, 127.9, 67.1, 48.0, 47.0, 44.7, 44.6, 44.0, 42.6, 32.6, 30.2, 30.0, 29.3, 28.6, 26.9, 26.8, 25.5, 23.8, 23.7.

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₂H₂₉NO₄[M+H]⁺: 372.2169 encontrada 372.2171.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en proporción 2:1.

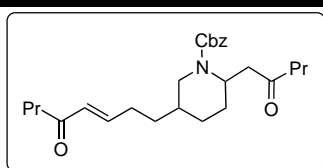
(E)-5-(5-oxooct-3-en-1-il)-2-(2-oxopentil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (22e).

Siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito, la piperidina 2,5-disustituida **22e** se sintetizó a partir del compuesto **20e** (85.5 mg, 0.2 mmol) empleando una relación 20:20 mol% de catalizador **I**/ TFA. Se obtuvieron 59 mg (rendimiento del 69%) de un aceite incoloro como mezcla 1.5:1 de diastereoisómeros no separables por cromatografía *flash*; con relaciones enantioméricas de 94:6 y >99:1 para el diastereoisómero mayoritario (*trans-22e*) y el diastereoisómero minoritario (*cis-22e*), respectivamente.

Empleando una relación 20:10 mol% de catalizador **I**/ TFA se obtuvieron 30 mg (rendimiento del 35%) de la piperidina **22e** como mezcla 3:1 de diastereoisómeros; con relaciones enantioméricas de 99:1 y 56:44 para el diastereoisómero mayoritario (*trans-22e*) y el diastereoisómero minoritario (*cis-22e*), respectivamente.

El exceso enantiomérico se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución con una columna Chiracel OD-H (*n*-hexano: *i*-propanol, 98:2); flujo:1.0 mL/ min; diastereoisómero mayoritario (*trans-22e*): $t_{\text{mayor.}} = 19.2$ min, $t_{\text{minor.}} = 26.8$ min; diastereoisómero minoritario (*cis-22e*): $t_{\text{mayor.}} = 31.5$ min, $t_{\text{minor.}} = 45.2$ min.

Tras la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente *n*-hexano: acetato de etilo, los datos de RMN se expresan como mezcla de diastereoisómeros (*trans+cis*)-**22e**.



Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₂₂ H ₂₉ NO ₄
Masa molecular (g/mol):	371.48

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):	7.30-7.34 (m, 5H), 6.68-6.79 (m, 1H), 6.00-6.10 (m, 1H), 5.03-5.16 (m, 2H), 4.78 (s a, 0.2H), 4.63-4.70 (m, 0.8H), 3.96-4.13 (m, 0.2H), 3.82 (d, $J = 13.8$ Hz, 0.8H), 3.07 (dd, $J_1 = 13.9$ Hz, $J_2 = 3.2$ Hz, 1H), 2.61-2.68 (m, 2H), 2.45-2.49 (m, 2H), 2.34-2.39 (m, 2H), 2.10-2.23 (m, 2H), 1.74-1.84 (m, 1.5H), 1.50-1.65 (m,
---	---

6.5H), 1.34-1.41 (m, 3H), 0.83-0.95 (m, 6H).

^{13}C -RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 208.8, 200.6, 155.6, 146.4, 136.6, 130.5, 130.4, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8, 67.1, 48.1, 47.1, 44.8, 43.6, 43.0, 42.6, 42.1, 42.0, 32.6, 30.1, 29.3, 28.7, 25.5, 23.8, 23.7, 17.6, 17.0, 13.8, 13.6.

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₆H₃₇NO₄[M+H]⁺: 428.2795 encontrada 428.2787.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en proporción 2:1.

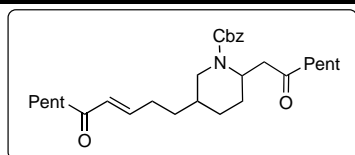
***(E)*-5-(5-oxodec-3-en-1-il)-2-(2-oxoheptil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (22f).**

Siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito, la piperidina 2,5-disustituida **22f** se sintetizó a partir del compuesto **20f** (96.7 mg, 0.2 mmol) empleando una relación 20:20 mol% de catalizador **I**/ TFA. Se obtuvieron 72 mg (rendimiento del 74%) de un aceite incoloro como mezcla 2:1 de diastereoisómeros no separables por cromatografía *flash*; con relaciones enantioméricas de 91:9 y >99:1 para el diastereoisómero mayoritario (*trans*-**22f**) y el diastereoisómero minoritario (*cis*-**22f**), respectivamente.

Empleando una relación 20:10 mol% de catalizador **I**/ TFA se obtuvieron 29 mg (rendimiento del 30%) de la piperidina **22f** como mezcla 1.8:1 de diastereoisómeros; con relaciones enantioméricas de 95:5 y 70:30 para el diastereoisómero mayoritario (*trans*-**22f**) y el diastereoisómero minoritario (*cis*-**22e**), respectivamente.

El exceso enantiomérico se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución con una columna Chiracel OD-H (*n*-hexano: *i*-propanol, 95:5); flujo:1.0 mL/ min; diastereoisómero mayoritario (*trans*-**22f**): $t_{\text{mayor.}}$ = 28.1 min, $t_{\text{minor.}}$ = 44.8 min; diastereoisómero minoritario (*cis*-**22f**): $t_{\text{mayor.}}$ = 48.7 min, $t_{\text{minor.}}$ = 72.9 min.

Tras la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente *n*-hexano: acetato de etilo, los datos de RMN se expresan como mezcla de diastereoisómeros (*trans+cis*)-**22f**.



Estado físico: Aceite marrón

Fórmula empírica: C₃₀H₄₅NO₄

Masa molecular (g/mol): 483.69

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.32-7.35 (m, 5H), 6.68-6.80 (m, 1H), 6.01-6.11 (m, 1H), 5.04-5.17 (m, 2H), 4.80 (s a, 0.3H), 4.64-4.70 (m, 0.7H), 3.98-4.15 (m, 0.3H), 3.83 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.7H), 3.08 (dd, *J*₁ = 13.9 Hz, *J*₂ = 3.2 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* = 7.2 Hz, 1.5 H), 2.49 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.13-2.24 (m, 1.5H), 1.47-1.86 (m, 8.5H), 1.21-1.42 (m, 11.5H), 0.85-0.92 (m, 6H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 209.0, 200.8, 155.7, 146.4, 136.7, 130.5, 128.5, 128.0, 127.8, 67.1, 48.1, 47.1, 44.9, 43.6, 43.0, 42.7, 40.3, 40.2, 32.6, 31.5, 31.3, 30.2, 29.4, 28.8, 25.5, 23.9, 23.8, 23.7, 23.4, 22.5, 22.4, 13.9.

HRMS (IE⁺): Calculada para C₃₀H₄₅NO₄[M+H]⁺: 484.3421 encontrada 484.3430.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en proporción 3:1.

***(E)*-2-(6-oxohept-4-en-1-il)-6-(2-oxopropil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**23a**).**

Siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito, la piperidina 2,6-disustituida **23a** se sintetizó a partir del compuesto **21a** (70.3 mg, 0.2 mmol) empleando una relación 20:20 mol% de catalizador **I**/ TFA. Se obtuvieron 56 mg (rendimiento del 80%) de un aceite incoloro como mezcla 2.4:1 de diastereoisómeros; con relaciones enantioméricas de 88:12 y 84:16 para el diastereoisómero mayoritario (*cis*-**23a**) y el diastereoisómero minoritario (*trans*-**23a**), respectivamente.

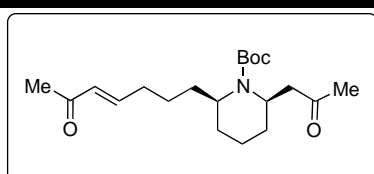
Empleando una relación 20:10 mol% de catalizador **I**/ TFA se obtuvieron 45 mg (rendimiento del 64%) de la piperidina **23a** como mezcla 1.7:1 de diastereoisómeros; con relaciones enantioméricas de 87:13 y 57:43 para el

diastereoisómero mayoritario (*cis*-**23a**) y el diastereoisómero minoritario (*trans*-**23a**), respectivamente.

El exceso enantiomérico se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución con una columna Chiracel AD (*n*-hexano: *i*-propanol, 97:3); flujo: 1.0 mL/ min; diastereoisómero minoritario (*trans*-**23a**): $t_{\text{mayor.}} = 11.2$ min, $t_{\text{minor.}} = 12.4$ min; diastereoisómero mayoritario (*cis*-**23a**): $t_{\text{mayor.}} = 15.5$ min, $t_{\text{minor.}} = 17.7$ min.

El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente *n*-hexano: acetato de etilo, obteniéndose ambos diastereoisómeros *cis*-(*2R,6R*)-**23a** y *trans*-(*2R,6S*)-**23a** por separado.

Datos del diastereoisómero mayoritario (*2R,6R*)-**23a**



Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₂₀ H ₃₃ NO ₄
Masa molecular (g/mol):	351.49

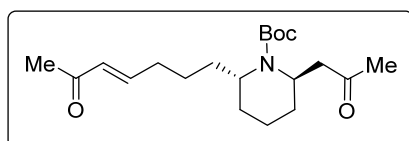
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6.78 (dt, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 1H), 6.07 (dt, $J_1 = 15.9$ Hz, $J_2 = 1.5$ Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 4.58-4.62 (m, 1H), 2.22-2.28 (m, 2H), 2.49-2.69 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.46-1.56 (m, 10H), 1.43 (s, 9H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 206.8, 198.6, 155.0, 147.8, 131.4, 79.6, 49.7, 48.5, 46.1, 34.0, 32.2, 30.0, 28.4, 28.0, 27.2, 26.9, 25.8, 13.9.

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₀H₃₃NO₄[M+H]⁺: 352.2482 encontrada 352.2474.

Purificación: purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en proporción 2:1.

Datos del diastereoisómero mayoritario (*2R,6S*)-**23a**



Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₂₀ H ₃₃ NO ₄
Masa molecular (g/mol):	351.49

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm):	6.81 (dt, $J_1 = 15.0$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 1H), 6.08 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.03 (dd, $J_1 = 16.4$ Hz, $J_2 = 5.3$ Hz, 1H), 2.60 (dd, $J_1 = 16.3$ Hz, $J_2 = 8.3$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.22-2.29 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.45-1.79 (m, 10H), 1.43 (s, 9H).
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm):	207.0, 198.7, 155.3, 148.2, 131.5, 79.4, 52.4, 48.3, 47.6, 32.5, 32.3, 30.9, 30.1, 28.5, 26.8, 26.6, 25.2, 15.9.
HRMS (IE⁺):	Calculada para C ₂₀ H ₃₃ NO ₄ [M+H] ⁺ : 352.2482 encontrada 352.2466.
Purificación:	Purificación por cromatografía <i>flash</i> , con una mezcla <i>n</i> -hexano: acetato de etilo como eluyente en proporción 2:1.

***(E)*-2-(6-oxonon-4-en-1-il)-6-(2-oxopentil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (**23b**).**

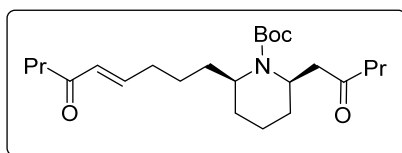
Siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito, la piperidina 2,6-disustituida **23b** se sintetizó a partir del compuesto **21b** (81.5 mg, 0.2 mmol) empleando una relación 20:20 mol% de catalizador **I**/ TFA. Se obtuvieron 64 mg (rendimiento del 78%) de un aceite incoloro como mezcla 3.5:1 de diastereoisómeros; con relaciones enantioméricas de 76:24 y 94:6 para el diastereoisómero mayoritario (*cis*-**23b**) y el diastereoisómero minoritario (*trans*-**23b**), respectivamente.

Empleando una relación 20:10 mol% de catalizador **I**/ TFA se obtuvieron 49 mg (rendimiento del 60%) de la piperidina **23b** como mezcla 1.6:1 de diastereoisómeros; con relaciones enantioméricas de 90:10 y 59:41 para el diastereoisómero mayoritario (*cis*-**23b**) y el diastereoisómero minoritario (*trans*-**23b**), respectivamente.

El exceso enantiomérico se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución con una columna Chiracel OD-H (*n*-hexano: *i*-propanol, 99:1); flujo: 1.0 mL/ min; diastereoisómero minoritario (*trans*-**23b**): $t_{\text{mayor.}} = 21.3$ min, $t_{\text{minor.}} = 24.0$ min; diastereoisómero mayoritario (*cis*-**23b**): $t_{\text{mayor.}} = 31.0$ min, $t_{\text{minor.}} = 36.0$ min.

El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente *n*-hexano: acetato de etilo, obteniéndose ambos diastereoisómeros *cis*-(2*R*,6*R*)-**23b** y *trans*-(2*R*,6*S*)-**23b** por separado.

Datos del diastereoisómero mayoritario (2*R*,6*R*)-**23b**



Estado físico: Aceite marrón

Fórmula empírica: C₂₄H₄₁NO₄

Masa molecular (g/mol): 407.60

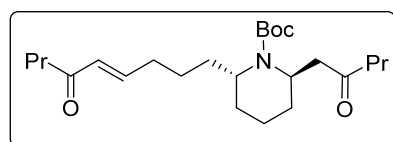
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6.80 (dt, *J*₁ = 15.9 Hz, *J*₂ = 6.8 Hz, 1H), 6.09 (dt, *J*₁ = 15.9 Hz, *J*₂ = 1.5 Hz, 1H), 4.07 (s a, 1H), 4.57-4.60 (m, 1H), 2.49 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.59-2.67 (m, 1H), 2.45-2.50 (m, 1H), 2.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.45-1.65 (m, 14H), 2.20-2.26 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 209.0, 200.6, 155.0, 146.5, 130.5, 79.5, 49.7, 47.5, 46.2, 44.7, 42.0, 34.0, 32.2, 28.4, 28.0, 27.2, 25.9, 17.7, 17.1, 13.9, 13.8, 13.6.

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₄H₄₂NO₄ [M+H]⁺:408.3108 encontrada 408.3100

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en proporción 3:1.

Datos del diastereoisómero mayoritario (2*R*,6*S*)-**23b**



Estado físico: Aceite marrón

Fórmula empírica: C₂₄H₄₁NO₄

Masa molecular (g/mol): 407.60

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6.83 (dt, *J*₁ = 15.9 Hz, *J*₂ = 6.9 Hz, 1H), 6.10 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.06 (s a, 1H), 3.90 (s a, 1H), 2.98 (dd, *J*₁ = 16.5 Hz, *J*₂ = 4.8 Hz, 1H), 2.48-2.63 (m, 3H), 2.38-2.44 (m, 2H), 2.21-2.27 (m, 2H), 1.44-1.67 (m,

14H), 1.44 (s, 9H), 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H),
0.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

^{13}C -RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 209.3, 200.8, 155.3, 146.9, 130.5, 79.4,
52.4, 47.6, 47.3, 44.9, 42.0, 32.6, 32.2,
30.9, 28.5, 26.4, 25.3, 17.7, 17.2, 15.8,
13.8, 13.7.

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₄H₄₂NO₄ [M+H]⁺: 408.3108 encontrada 408.3109.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano:
acetato de etilo como eluyente en proporción 3:1.

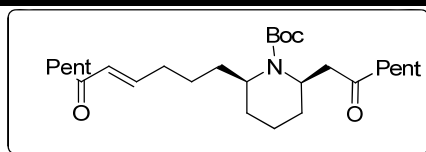
***(E)*-2-(2-oxoheptil)-6-(6-oxoundec-4-en-1-il)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (23c).**

Siguiendo el procedimiento general anteriormente descrito, la piperidina 2,6-disustituida **23c** se sintetizó a partir del compuesto **21c** (92.7 mg, 0.2 mmol) empleando una relación 20:20 mol% de catalizador **I**/ TFA. Se obtuvieron 70 mg (rendimiento del 75%) de un aceite incoloro como mezcla 3.2:1 de diastereoisómeros; con relaciones enantioméricas de 83:17 y 93:7 para el diastereoisómero mayoritario (*cis*-**23c**) y el diastereoisómero minoritario (*trans*-**23c**), respectivamente.

Empleando una relación 20:10 mol% de catalizador **I**/ TFA se obtuvieron 49 mg (rendimiento del 70%) de la piperidina **23c** como mezcla 2:1 de diastereoisómeros; con relaciones enantioméricas de 88:12 y 61:39 para el diastereoisómero mayoritario (*cis*-**23c**) y el diastereoisómero minoritario (*trans*-**23c**), respectivamente.

El exceso enantiomérico se determinó por análisis cromatográfico de alta resolución con una columna Chiracel OD-H (*n*-hexano: *i*-propanol, 99:1); flujo:1.0 mL/ min; diastereoisómero minoritario (*trans*-**23b**): $t_{\text{mayor.}} = 17.6$ min, $t_{\text{minor.}} = 19.0$ min; diastereoisómero mayoritario (*cis*-**23b**): $t_{\text{mayor.}} = 24.8$ min, $t_{\text{minor.}} = 28.6$ min.

El crudo de reacción fue purificado mediante cromatografía *flash* sobre SiO₂ empleando como eluyente *n*-hexano: acetato de etilo, obteniéndose ambos diastereoisómeros *cis*-(2*R*,6*R*)-**23c** y *trans*-(2*R*,6*S*)-**23c** por separado.

Datos del diastereoisómero mayoritario (2R,6R)-23c


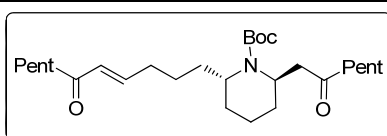
Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₂₈ H ₄₉ NO ₄
Masa molecular (g/mol):	463.70

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6.80 (dt, *J*₁ = 15.8 Hz, *J*₂ = 6.8 Hz, 1H), 6.09 (dt, *J*₁ = 15.8 Hz, *J*₂ = 1.5 Hz, 1H), 4.08 (s a, 1H), 4.57-4.60 (m, 1H), 2.59-2.68 (m, 1H), 2.39-2.52 (m, 5H), 2.20-2.27 (m, 2H), 1.43-1.64 (m, 10H), 1.43 (s, 9H), 1.24-1.31 (m, 8H), 0.84-0.89 (m, 6H), 0.03-0.07 (m, 4H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 209.1, 200.8, 155.0, 146.5, 130.5, 79.6, 49.7, 47.4, 46.2, 42.8, 34.1, 40.2, 32.2, 31.5, 31.3, 29.6, 28.4, 28.0, 27.2, 25.9, 23.9, 23.4, 22.4, 13.9, 13.8, 1.0.

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₈H₅₀NO₄ [M+H]⁺: 464.3734 encontrada 464.3725.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en proporción 4:1.

Datos del diastereoisómero mayoritario (2R,6S)-23c


Estado físico:	Aceite marrón
Fórmula empírica:	C ₂₄ H ₄₁ NO ₄
Masa molecular (g/mol):	407.60

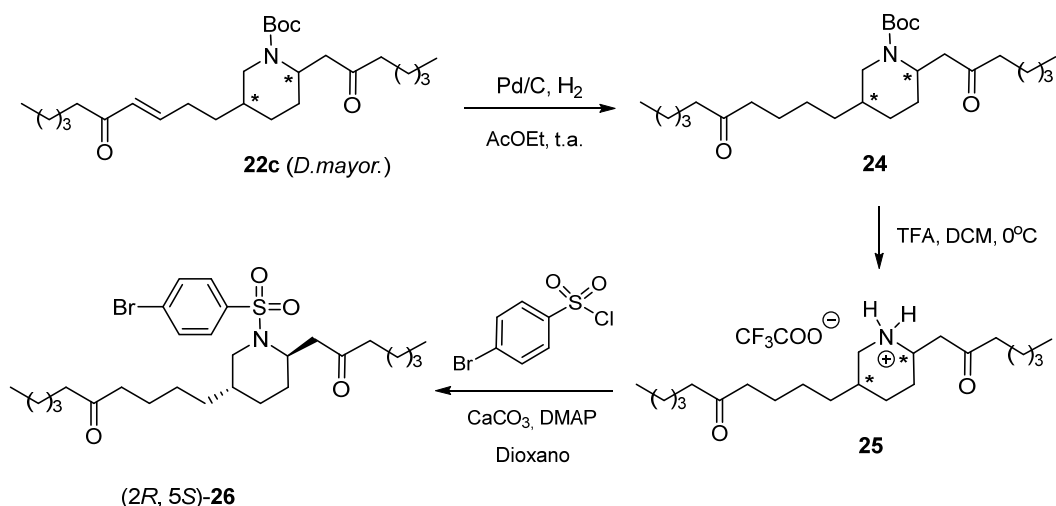
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6.82 (dt, *J*₁ = 15.8 Hz, *J*₂ = 6.9 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.06 (s a, 1H), 3.90 (s a, 1H), 2.98 (dd, *J*₁ = 16.1 Hz, *J*₂ = 4.8 Hz, 1H), 2.48-2.64 (m, 3H), 2.39-2.45 (m, 2H), 2.21-2.27 (m, 2H), 1.46-1.65 (m, 14H), 1.44 (s, 9H), 1.26-1.31 (m, 8H), 0.85-0.91 (m, 6H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 209.4, 201.0, 155.3, 147.0, 130.5, 79.4, 52.4, 47.6, 47.3, 43.0, 40.1, 32.6, 32.2, 31.5, 31.4, 28.5, 26.4, 25.3, 24.0, 23.4, 22.5, 15.8, 13.9.

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₈H₅₀NO₄ [M+H]⁺: 464.3734 encontrada 464.3721.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en proporción 4:1.

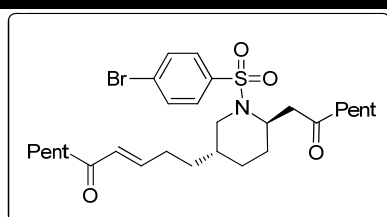
2.5.2.5. Síntesis de la piperidina 2,5-disustituida **26** para el análisis de rayos X.



Síntesis de 1-{1-[(4-bromofenil)sulfonyl]-6-(2-oxoheptil)piperidin-3-il}decan-5-ona (26**).**

En un matraz de fondo redondo se disolvió la piperidina 2,5-disustituida (2R, 5S)-**22c** (diastereoisómero mayoritario previamente separado por HPLC semipreparativo; 198 mg, 0.54 mmol) en acetato de etilo seco (5.5 mL) y sobre esta disolución se suspendió Pd/C (10% en paladio) (0.054 mmol) y se dejó reaccionar bajo atmósfera de H₂ (balón) durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró sobre Celite y se lavó repetidas veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo **24** (198 mg, 95%) fue seguidamente *N*-desprotegido. Para ello, se disolvió en DCM y se añadió ácido trifluoroacético (0.3 mL, 4.32 mmol) a 0°C. Se dejó subir la temperatura y se mantuvo la mezcla en agitación hasta observar la total desaparición del producto de partida. En este momento, se basificó con una disolución saturada de K₂CO₃ y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a vacío. A continuación, se redisolvió el crudo de

reacción en dioxano (5.5 mL), y se añadió CaCO_3 (162 mg, 1.62 mmol) y DMAP (10 mg, 0.081 mmol). Tras agitar esta mezcla durante 10 minutos, se añadió cloruro de 4-bromobenzenesulfonilo (690 mg, 2.7 mmol) y la mezcla resultante se mantuvo en agitación durante 12h. Seguidamente, se eliminó el disolvente a presión reducida, se redisolvió el residuo en DCM, se añadió agua y se extrajo con DCM (3 x 5 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución de NaCl saturada, se secaron sobre Na_2SO_4 , y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose 215 mg del brosilato **26** enantioméricamente puro.



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	$\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{NO}_4$
Masa molecular (g/mol):	568.61
Rendimiento	82

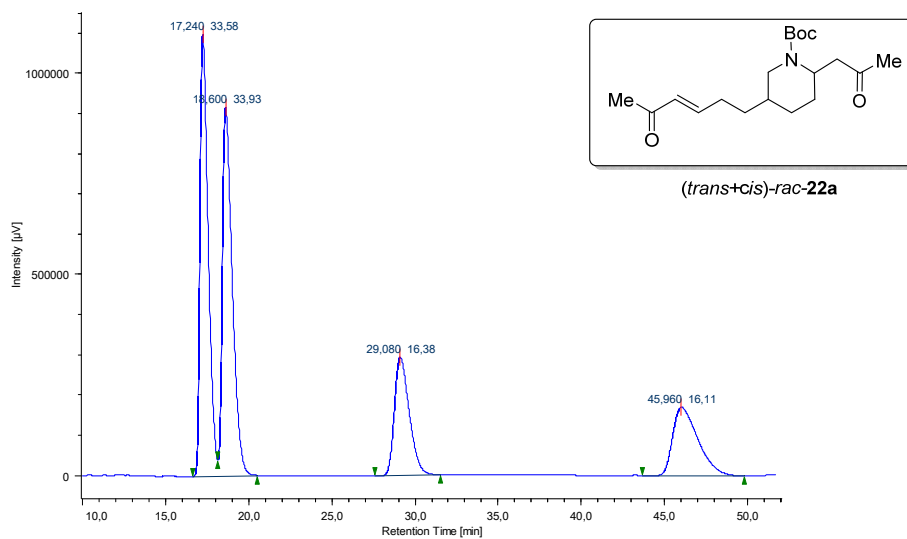
¹H-RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ (ppm): 7.61-7.67 (m, 4H), 4.38 (s a, 1H), 3.39 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 3.09 (dd, J_1 = 13.21 Hz, J_2 = 3.0 Hz, 1H), 2.79 (dd, J_1 = 16.8 Hz, J_2 = 9.6 Hz, 1H), 2.27-2.47 (m, 7H), 1.44-1.70 (m, 10H), 1.14-1.38 (m 13H), 0.89 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

¹³C-RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ (ppm): 211.4, 208.2, 139.6, 132.3, 128.6, 127.3, 49.4, 45.3, 43.4, 42.8, 42.7, 42.5, 32.8, 31.4, 31.3, 30.1, 26.9, 24.3, 23.6, 23.5, 23.4, 23.3, 22.5, 22.4, 13.9, 13.9.

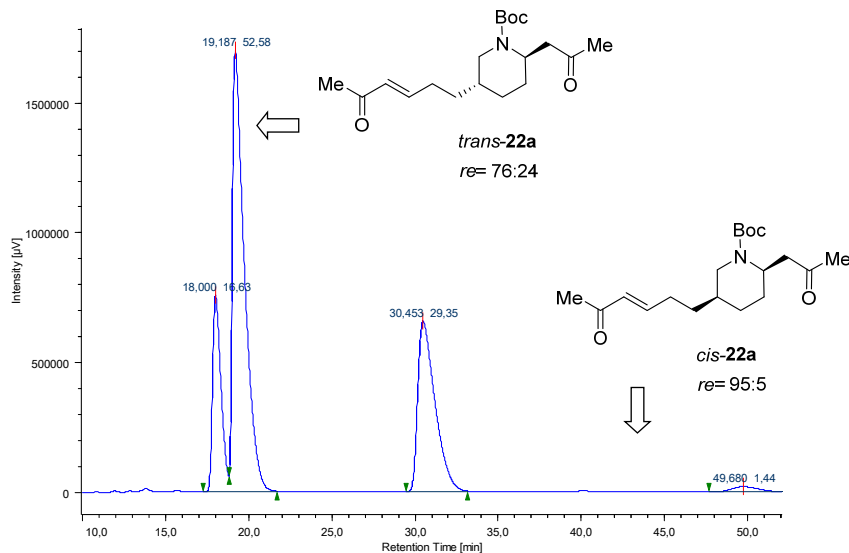
HRMS (IE^+): Calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{BrNO}_4\text{S}$ [M^+ +H]: 570.2174 encontrada 570.2172.

Purificación: purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla de *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en proporción 4:1.

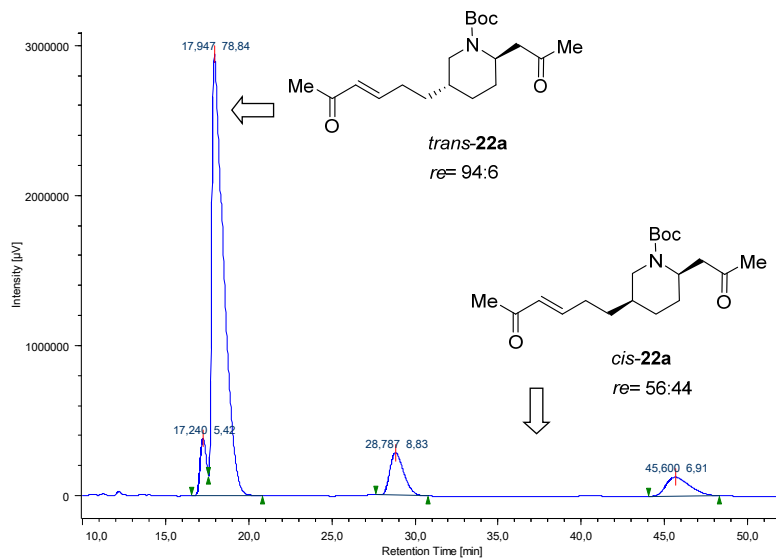
Trazas de HPLC de los compuestos enantioméricamente enriquecidos 22 y 23.

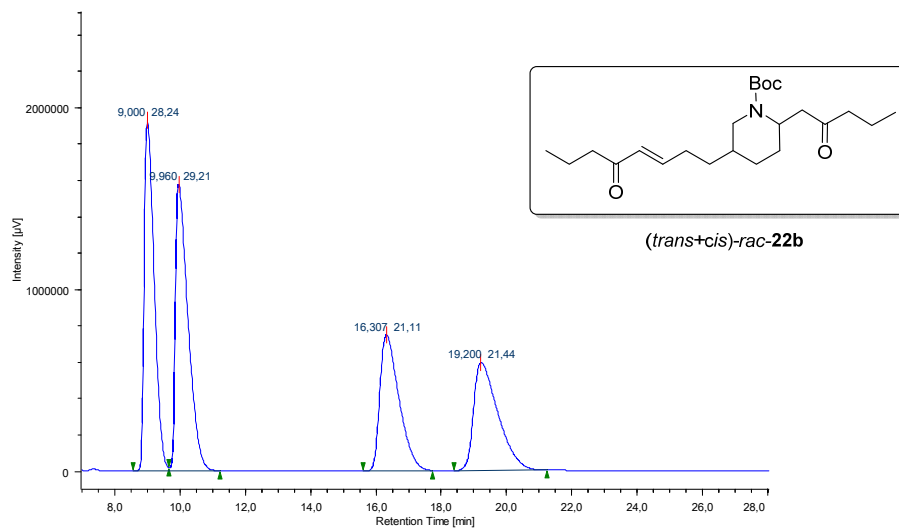


(a) HQ-NH₂/ TFA (20:20 mol%)

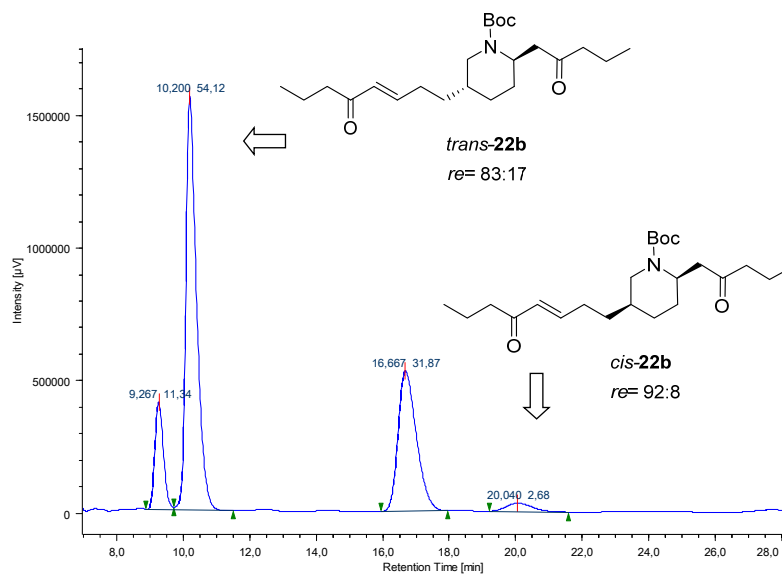


(b) HQ-NH₂/ TFA (20:10 mol%)

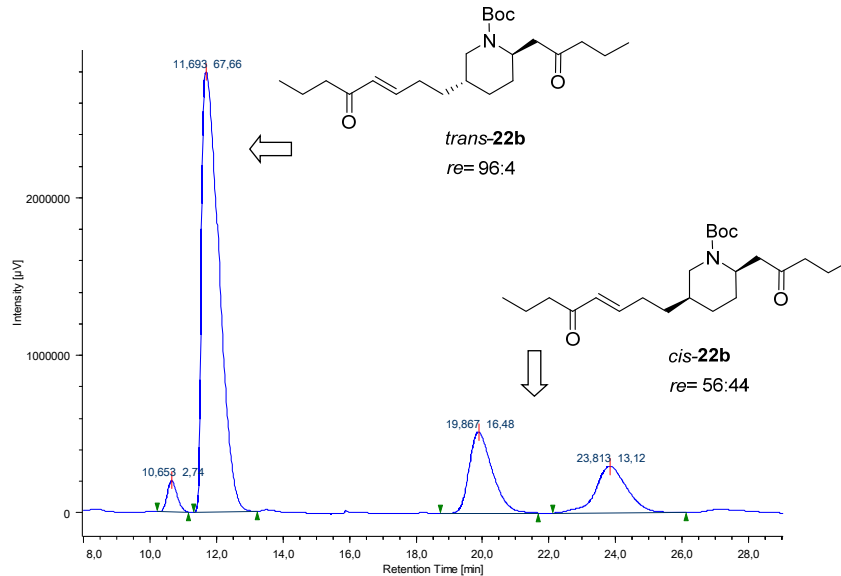




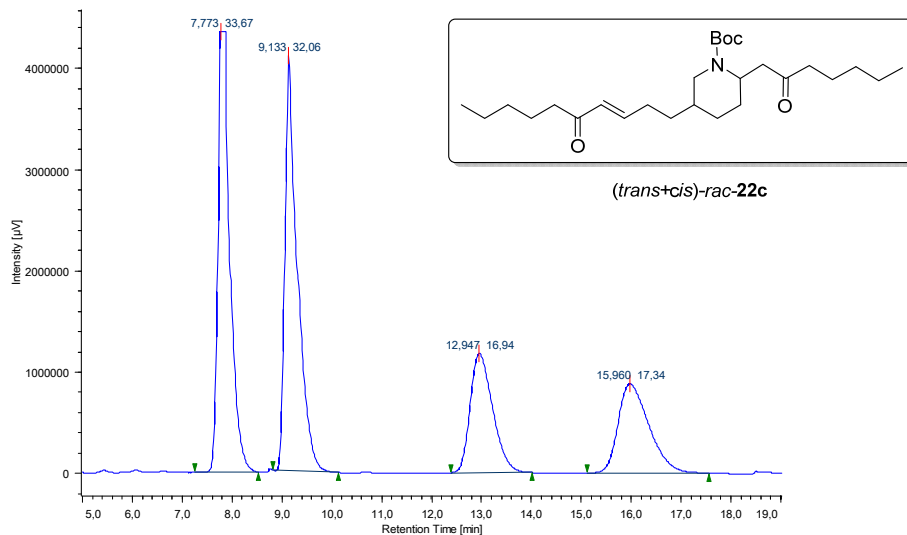
(a) HQ-NH₂/ TFA (20:20 mol%)



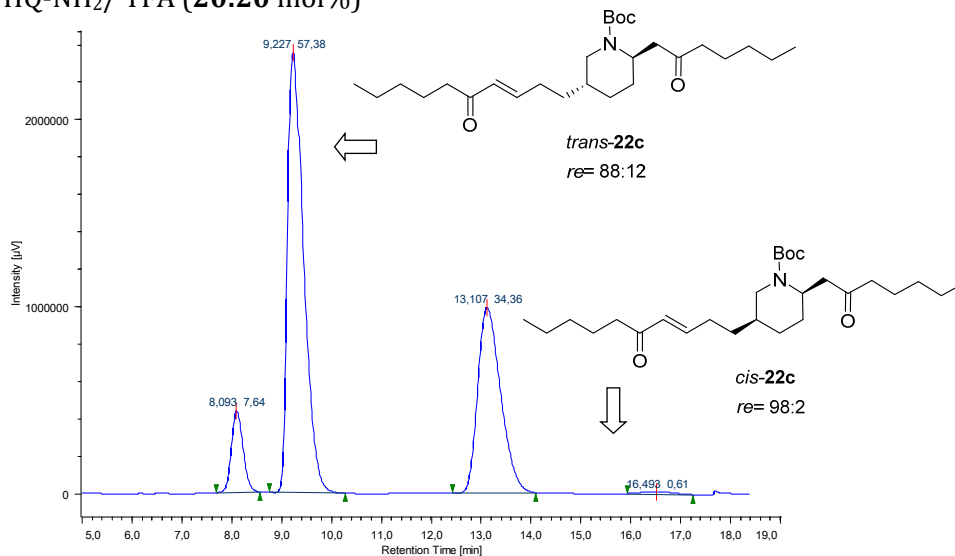
(b) HQ-NH₂/ TFA (20:10 mol%)



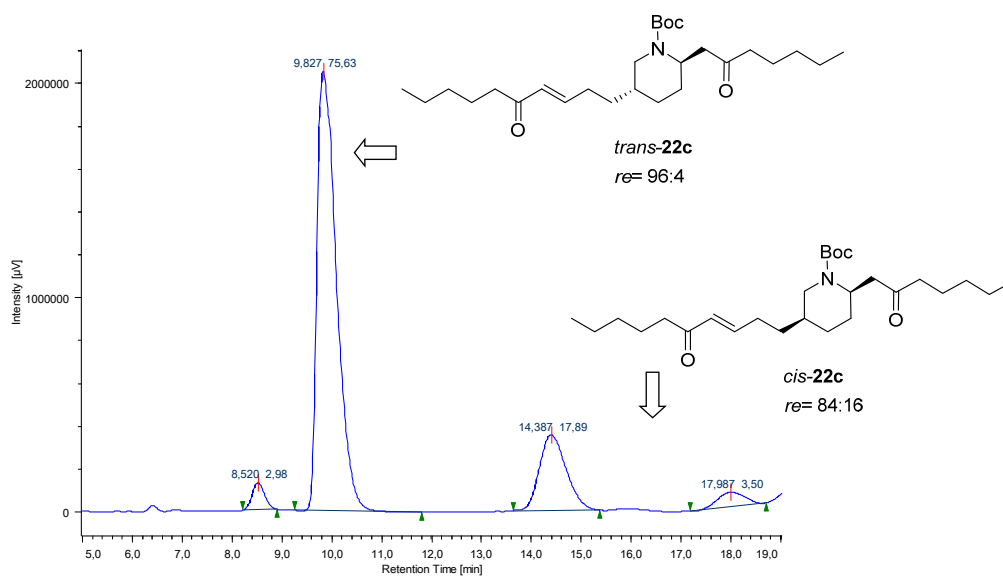
Capítulo 2

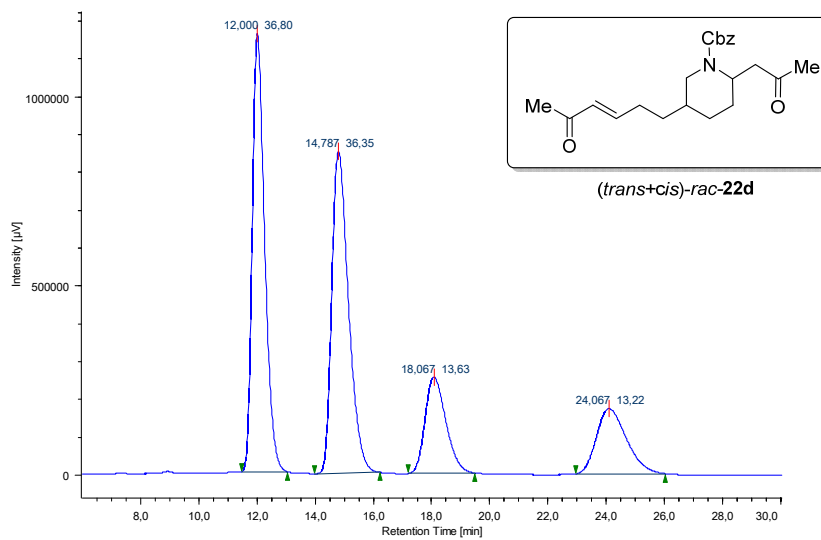


(a) HQ-NH₂/ TFA (20:20 mol%)

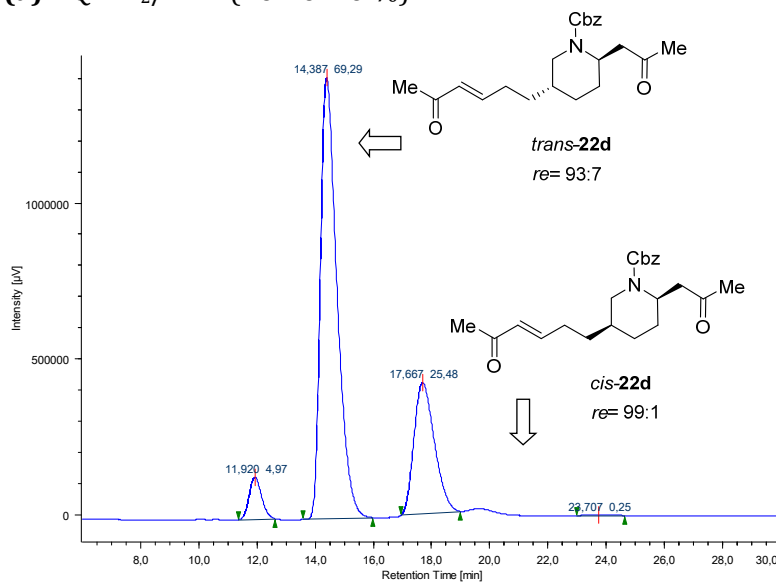


(b) HQ-NH₂/ TFA (20:10 mol%)

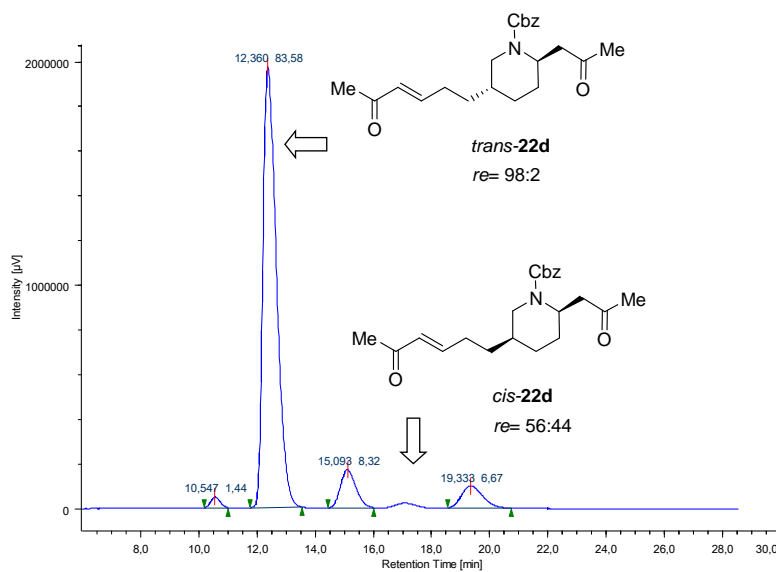


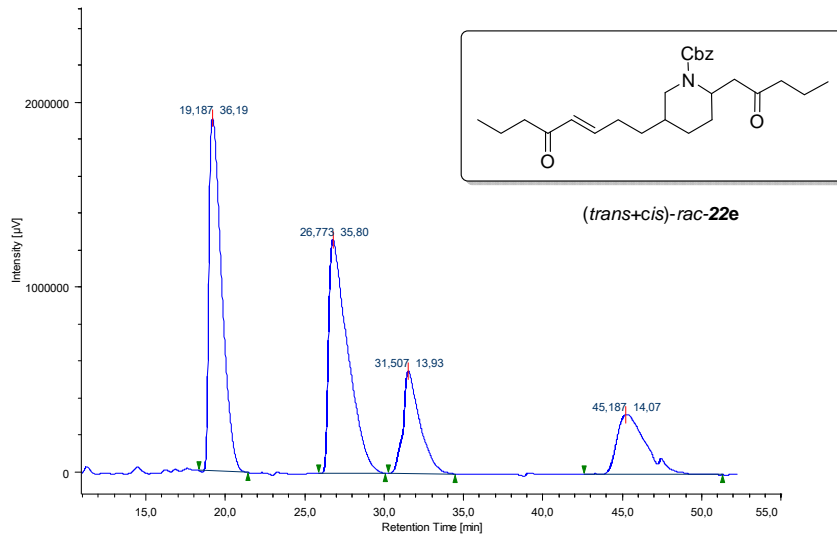


(a) HQ-NH₂/ TFA (20:20 mol%)

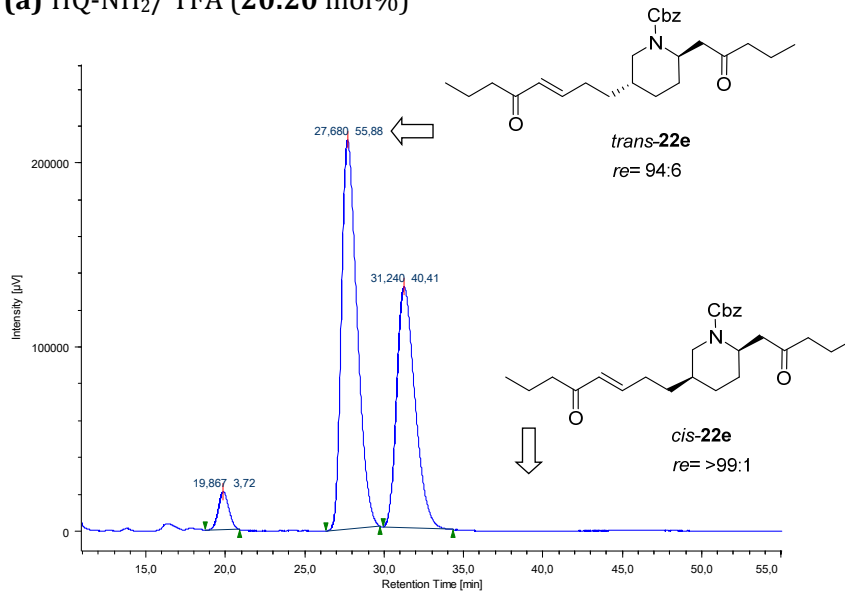


(b) HQ-NH₂/ TFA (20:10 mol%)

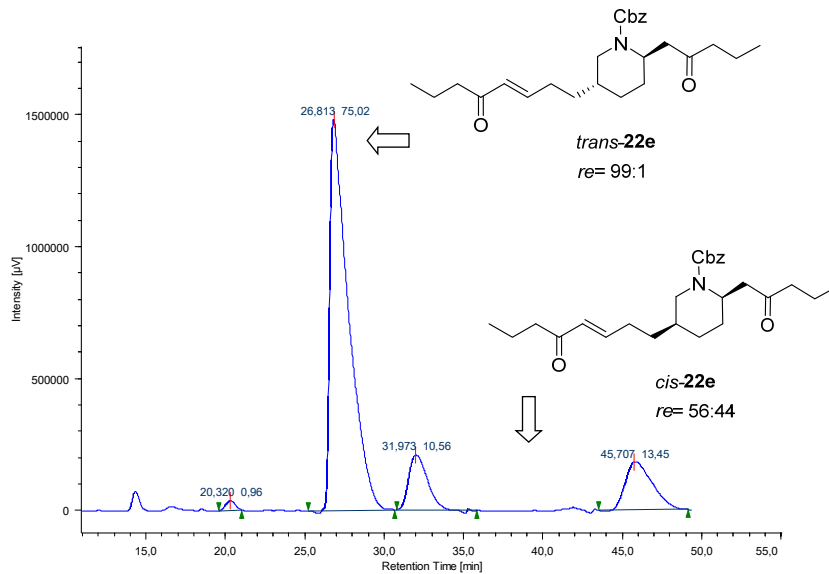


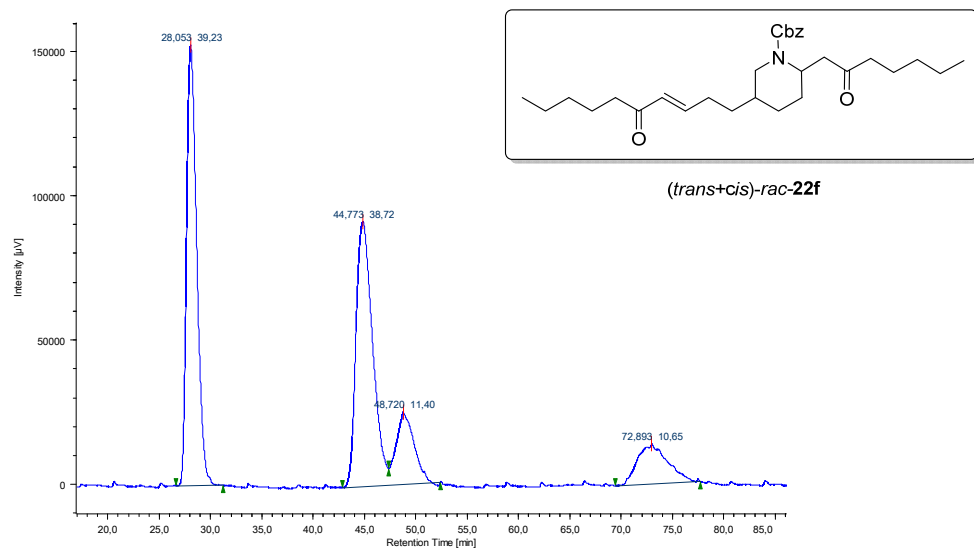


(a) HQ-NH₂/ TFA (20:20 mol%)

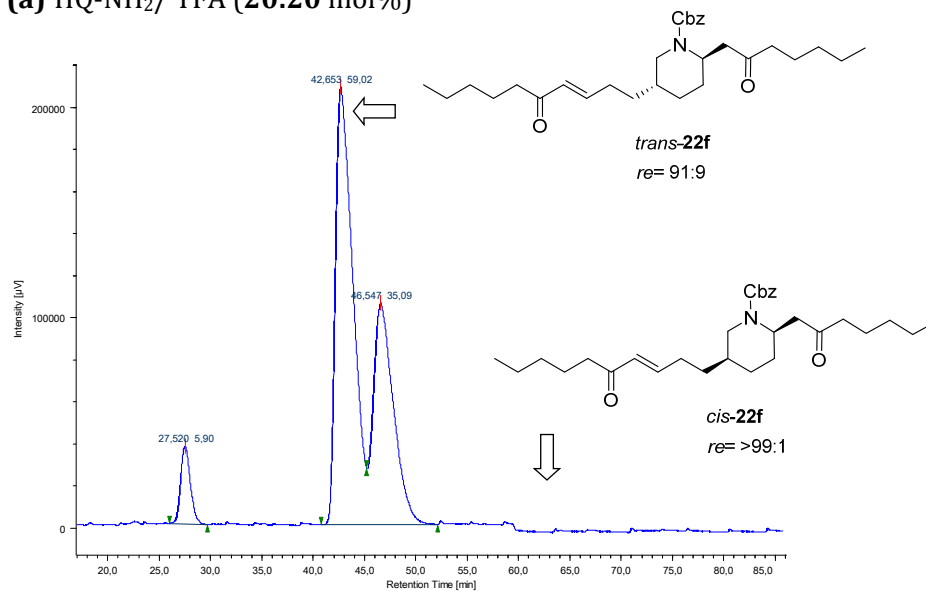


(b) HQ-NH₂/ TFA (20:10 mol%)

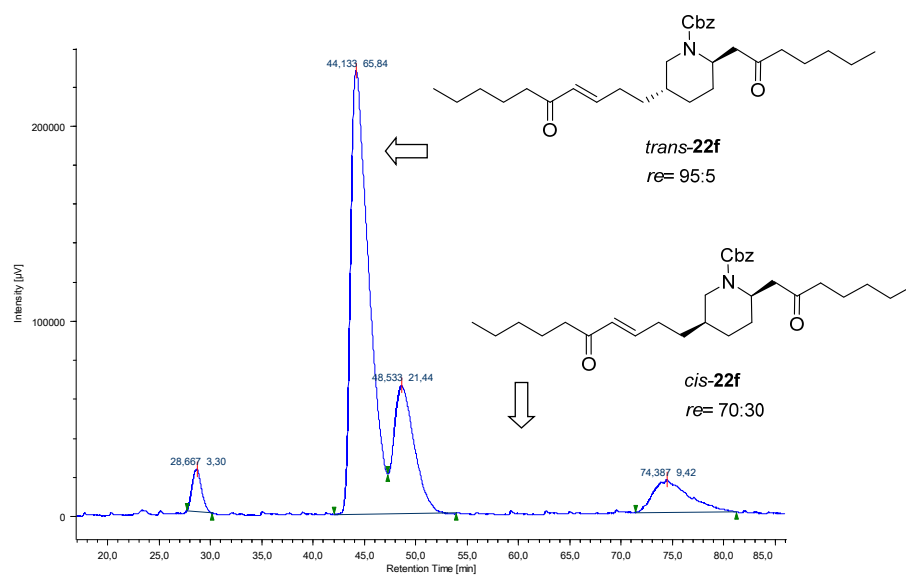


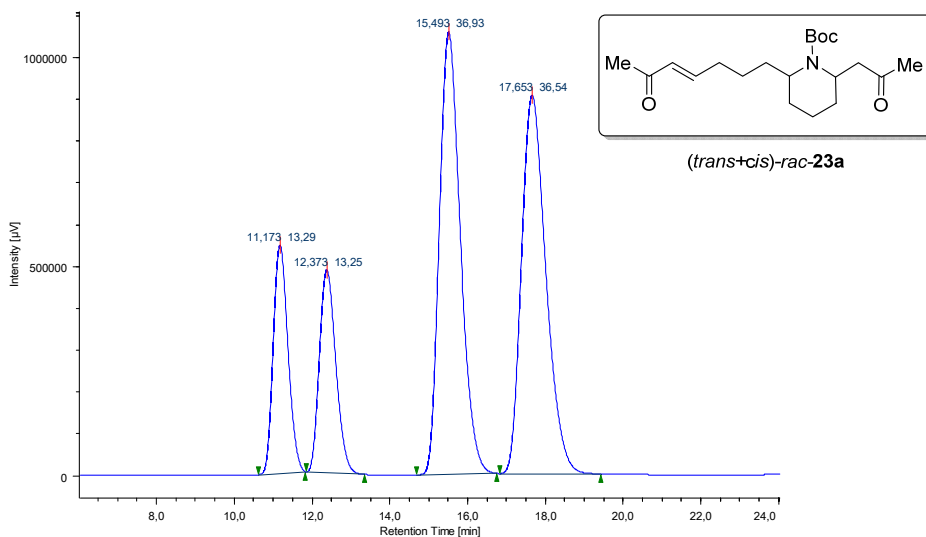


(a) HQ-NH₂/ TFA (20:20 mol%)

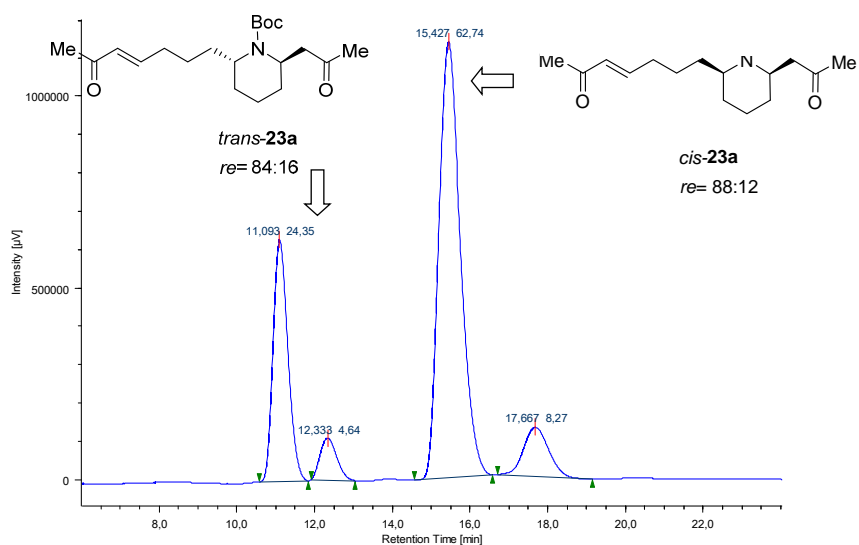


(b) HQ-NH₂/ TFA (20:10 mol%)

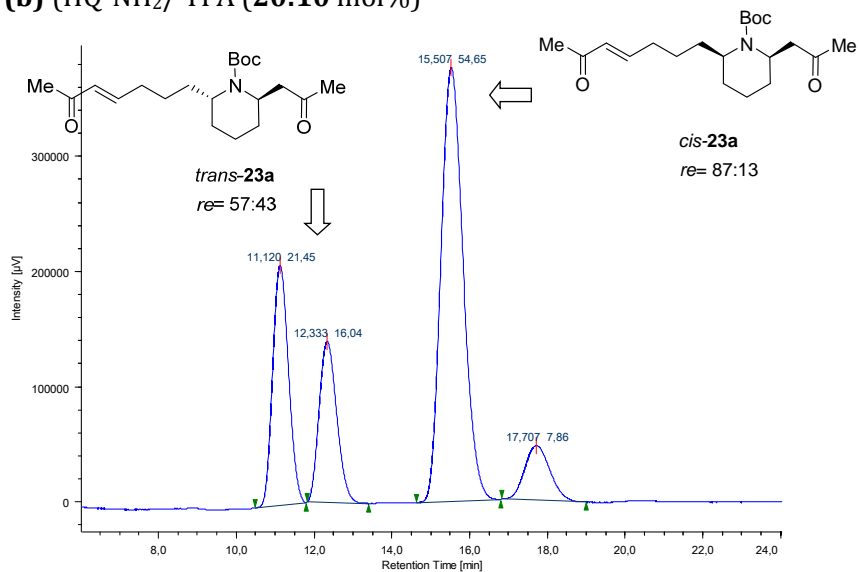


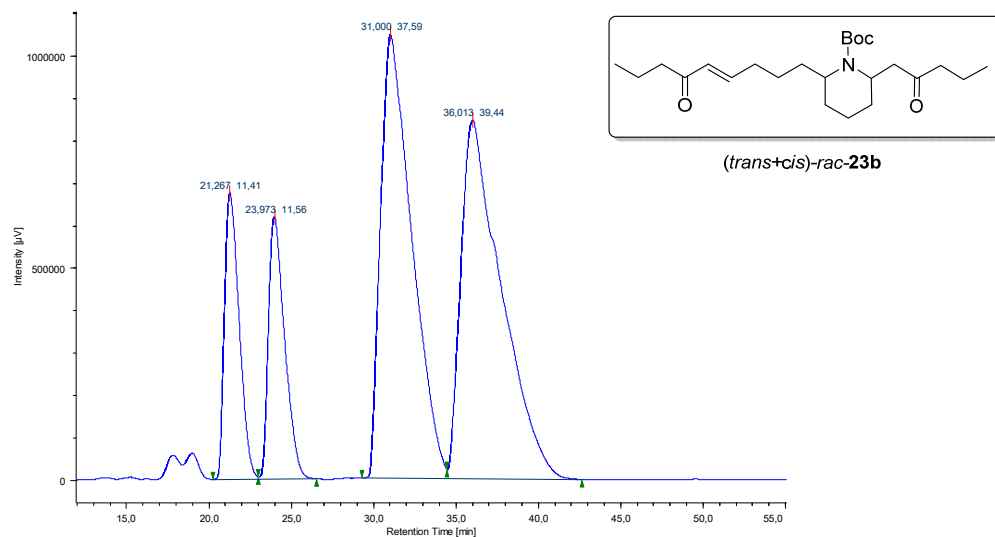


(a) HQ-NH₂/ TFA (20:20 mol%)

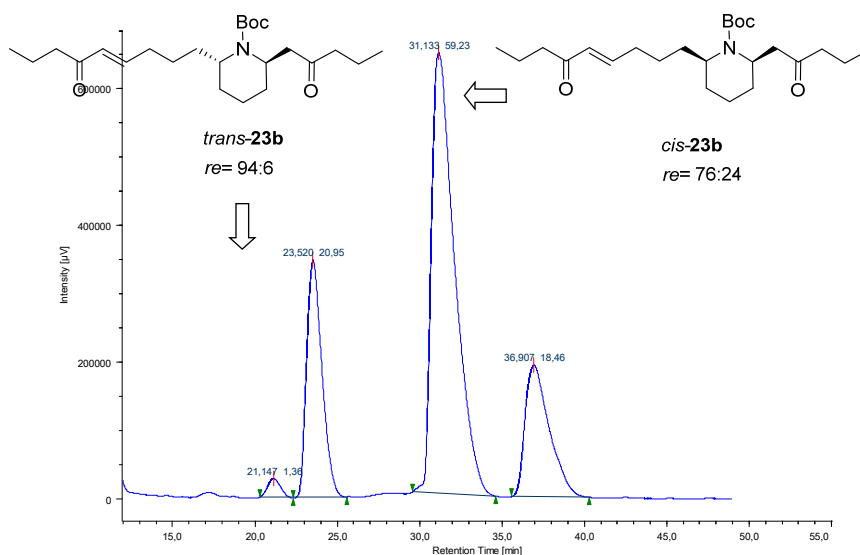


(b) (HQ-NH₂/ TFA (20:10 mol%)

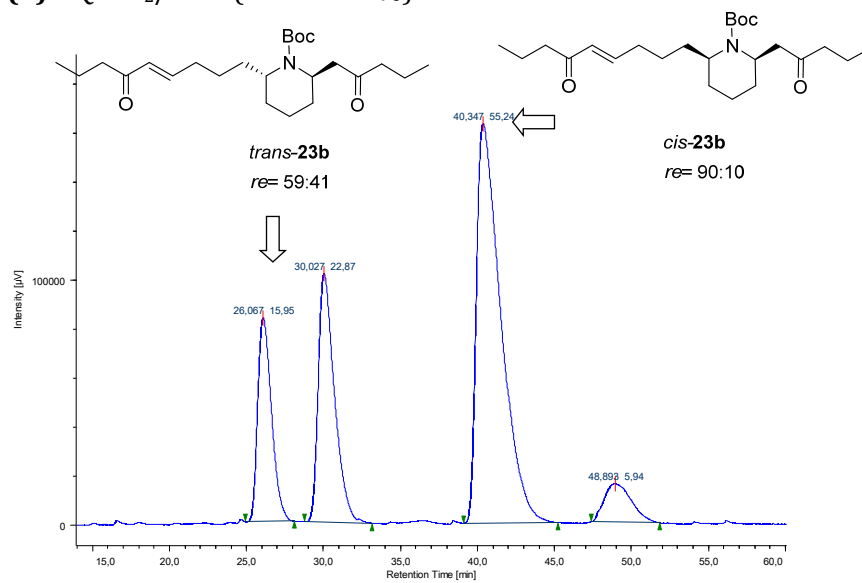




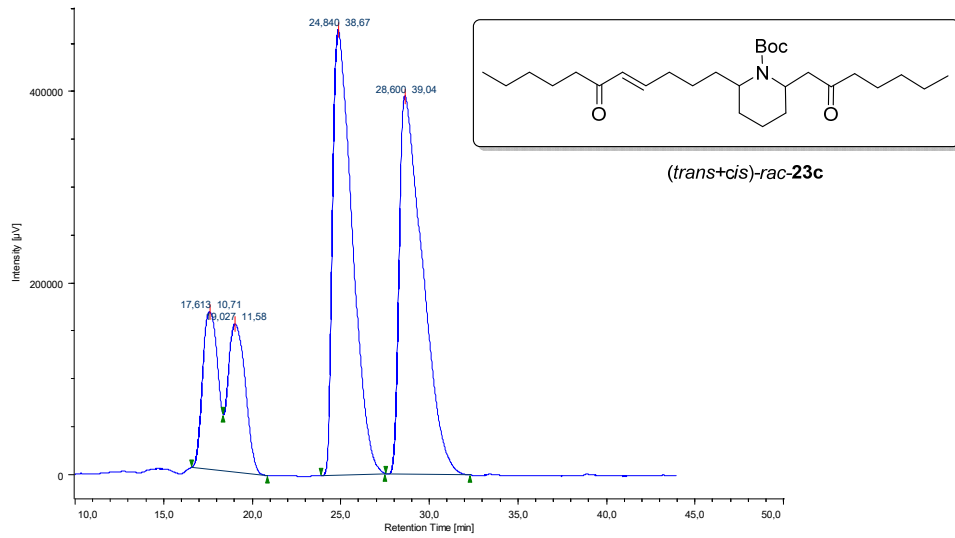
(a) HQ-NH₂/ TFA (20:20 mol%)



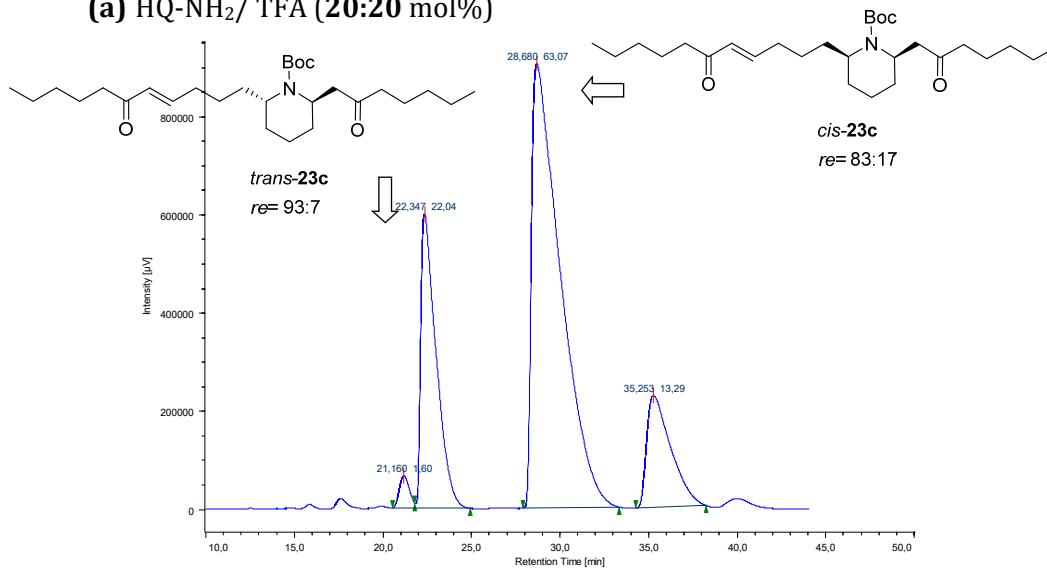
(b) HQ-NH₂/ TFA (20:10 mol%)



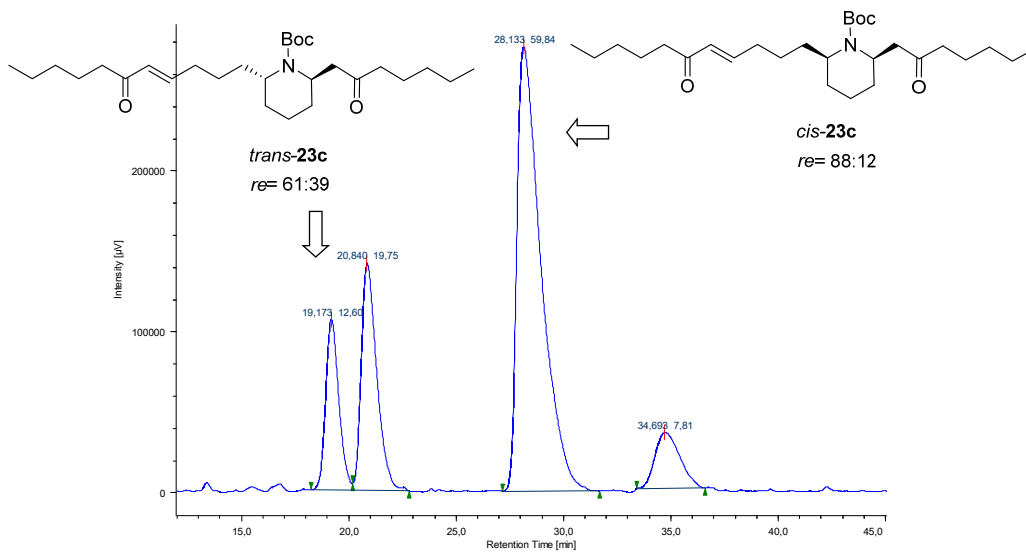
Capítulo 2



(a) HQ-NH₂/ TFA (20:20 mol%)



(b) HQ-NH₂/ TFA (20:10 mol%)



Capítulo 3

Síntesis total de hipodamina y *epi*-hipodamina
mediante la reacción aza-Michael intramolecular

3.1. INTRODUCCIÓN

Los alcaloides *Coccinellidae* son una familia de compuestos secretados por escarabajos y mariquitas para defenderse de sus depredadores.²²⁵ Los primeros alcaloides de este tipo (coccinellina y precoccinellina) fueron aislados por Tursch y colaboradores en 1971 y, tras un análisis de rayos X, encontraron que presentan el esqueleto tricíclico con un nitrógeno puente de perhidro-9b-azafenaleno (o dodecahidro-pirido[2,1,6-*de*]quinolizidina).²²⁶ Diversos diastereoisómeros y derivados de estos compuestos fueron aislados posteriormente, de manera que, hasta la fecha, se conocen 5 alcaloides con este esqueleto y 3 más con un doble enlace en uno de los ciclos (Figura 3.1).

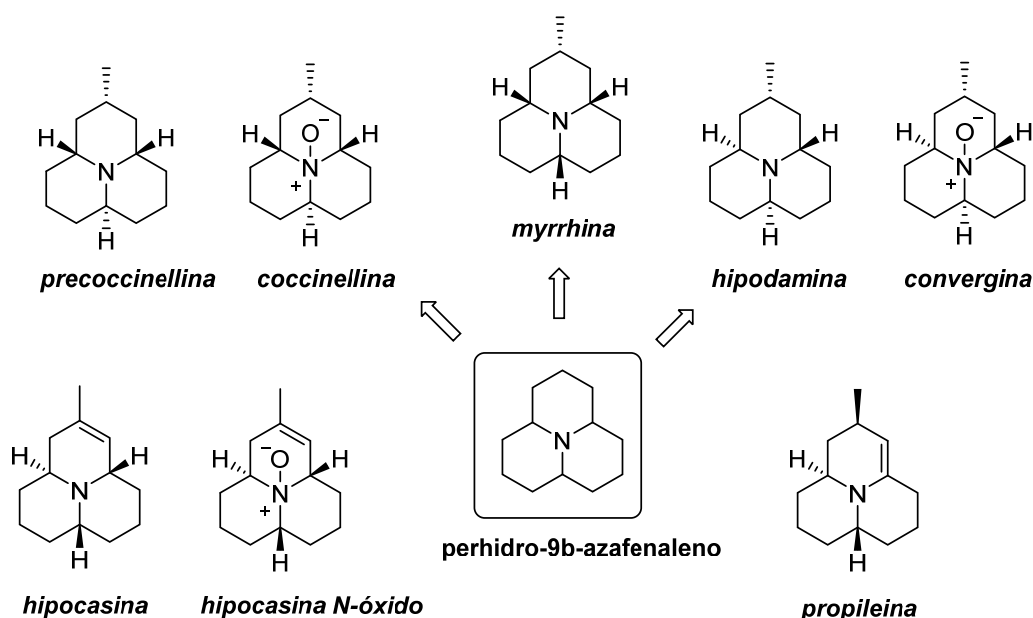


Figura 3.1

Además de su función defensiva natural, existen datos biológicos que indican que estos alcaloides interfieren con el sistema nervioso de ciertos animales. Así, algunos de estos derivados de azafenaleno son potentes antagonistas de los receptores de serotonina y, por tanto, potenciales candidatos para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central.²²⁷ Más recientemente, estos

²²⁵ King, A. G.; Meinwald, J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1105.

²²⁶ (a) Tursch, B.; Daloz, D.; Dupont, M.; Pasteels, J. M.; Tricot, M.-C. *Experientia* **1971**, *27*, 1380. (b) Karlsson, R.; Losman, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 626.

²²⁷ Langlois, M.; Soulier, J. L.; Yang, D.; Bremont, B.; Florac, C.; Rampillon, V.; Giudice, A. *Eur. J. Med. Chem.*, **1993**, *28*, 869.

compuestos han demostrado poseer también una actividad inhibitoria no competitiva de los receptores de acetilcolina nicotínicos.²²⁸

Las peculiares características estructurales que presentan estos compuestos rápidamente atrajeron la atención de los químicos orgánicos sintéticos y, ya desde 1976, se publicaron varias síntesis de estos alcaloides, todas ellas de forma racémica.²²⁹ Sin embargo, y como veremos a continuación, se han descrito muy pocas versiones asimétricas, lo que pone de manifiesto el importante reto sintético que supone su consecución.

En esta memoria, nos centraremos en los alcaloides hipodamina y *epi*-hipodamina, ya que constituyen el objeto del trabajo desarrollado para este tercer capítulo de la Tesis Doctoral. La **hipodamina** es un alcaloide que fue aislado por Tursch y colaboradores de la mariquita *Hippodamia convergens* en 1972.²³⁰ Tiene un sabor amargo e interfiere con el sistema nervioso de animales superiores. La ***epi*-hipodamina** es un isómero no natural con un grupo metilo axial (Figura 3.2). Ambos compuestos han sido objeto de varias síntesis totales; sin embargo, hasta el comienzo del presente trabajo no había ninguna síntesis total asimétrica de estos alcaloides. Durante la realización de este trabajo, se publicó la primera síntesis asimétrica de (-)-hipodamina y se llevó a cabo otra síntesis formal, como comentaremos en el siguiente apartado.



Figura 3.2

²²⁸ Leong, R. L.; Xing, H.; Braekman, J.-C.; Kem, W. R. *Neurochem. Res.* **2015**, *40*, 2078.

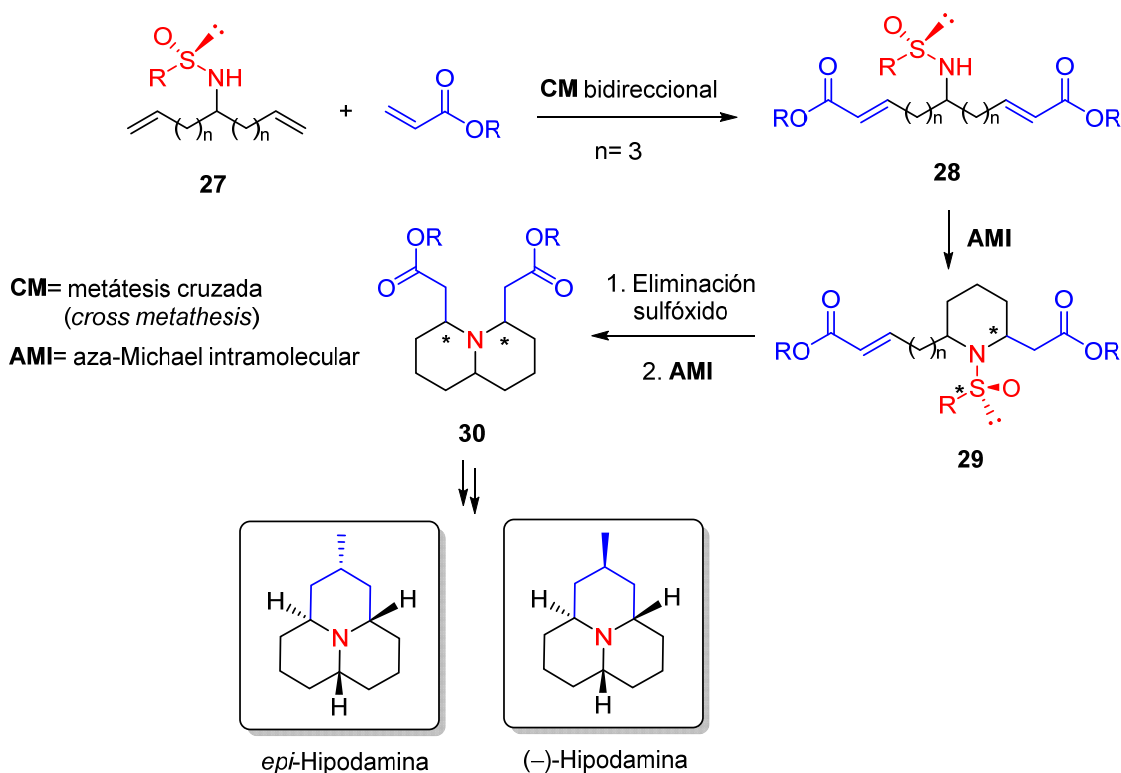
²²⁹ Para las primeras síntesis de hipodamina, convergina y mirrhina, ver: (a) Ayer, W. A.; Dawe, R.; Eisner, R. A.; Furuichi, K. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 473. (b) Adams, D. R.; Carruthers, W.; Crowley, P. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1261. Para precoccinellina y coccinellina, ver: (a) Ayer, W. A.; Furuichi, K. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 1494. (b) Mueller, R. H.; Thompson, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1991. (c) Stevens, R. V.; Lee, A. W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7032.

²³⁰ (a) Tursch, B.; Dalozé, D.; Pasteels, A.; Cravador, A.; Braekman, J. C.; Hootele, C.; Zimmermann, D. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1972**, *81*, 649. (b) La estructura de la hipodamina fue establecida dos años después en base a un experimento de difracción de rayos X: Tursch, B.; Dalozé, D.; Braekman, J. C.; Hootele, C.; Cravador, A.; Losman, D.; Karlsson, R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *5*, 409.

3.2. OBJETIVOS

El presente capítulo tiene como objetivo fundamental la síntesis asimétrica del alcaloide hipodamina y su isómero *epi*-hipodamina. La etapa clave de la secuencia sintética planteada será una reacción de desimetrización asimétrica a través de una reacción aza-Michael intramolecular (AMI), donde la inducción asimétrica vendrá proporcionada por un grupo sulfinilo quiral. Concretamente, se utilizarán *N*-sulfinilaminas quirales convenientemente funcionalizadas, que actuarán como fuentes de nitrógeno nucleófilo para la reacción AMI y como auxiliares quirales.

Al igual que en el capítulo 2, los sustratos sobre los que se llevará a cabo la desimetrización (**28**) se obtendrán mediante una reacción de metátesis cruzada (CM, del inglés *cross metathesis*) bidireccional entre las *N*-sulfinilaminas diolefinicas **27** y ésteres α,β -insaturados. La eliminación del auxiliar quiral permitirá una segunda reacción AMI, conduciendo al sistema bicíclico **30**, cuya transformación en hipodamina ya ha sido previamente descrita (aunque en forma racémica), como veremos a continuación (Esquema 3.1).



Esquema 3.1

3.3. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

En este apartado, en primer lugar, haremos un resumen de las estrategias sintéticas que se han empleado para acceder al esqueleto de azafenaleno presente en la hipodamina y alcaloides relacionados. Revisaremos tanto las estrategias de síntesis racémicas como los pocos ejemplos de síntesis asimétricas.

A continuación, dedicaremos un subapartado a comentar el interés de las sulfonilaminas como inductores de quiralidad en síntesis asimétrica, destacando su utilidad como nucleófilos en reacciones de adición conjugada.

3.3.1. Síntesis racémicas de hipodamina y *epi*-hipodamina

En la bibliografía podemos encontrar un gran número de síntesis racémicas de estos alcaloides, lo que indica el interés que han suscitado en la comunidad científica. Las diferentes estrategias sintéticas descritas se pueden resumir en 4 tipos, diferenciándose fundamentalmente en la manera de construir el esqueleto tricíclico.

1. Síntesis basadas en una doble reacción aza-Michael intramolecular.

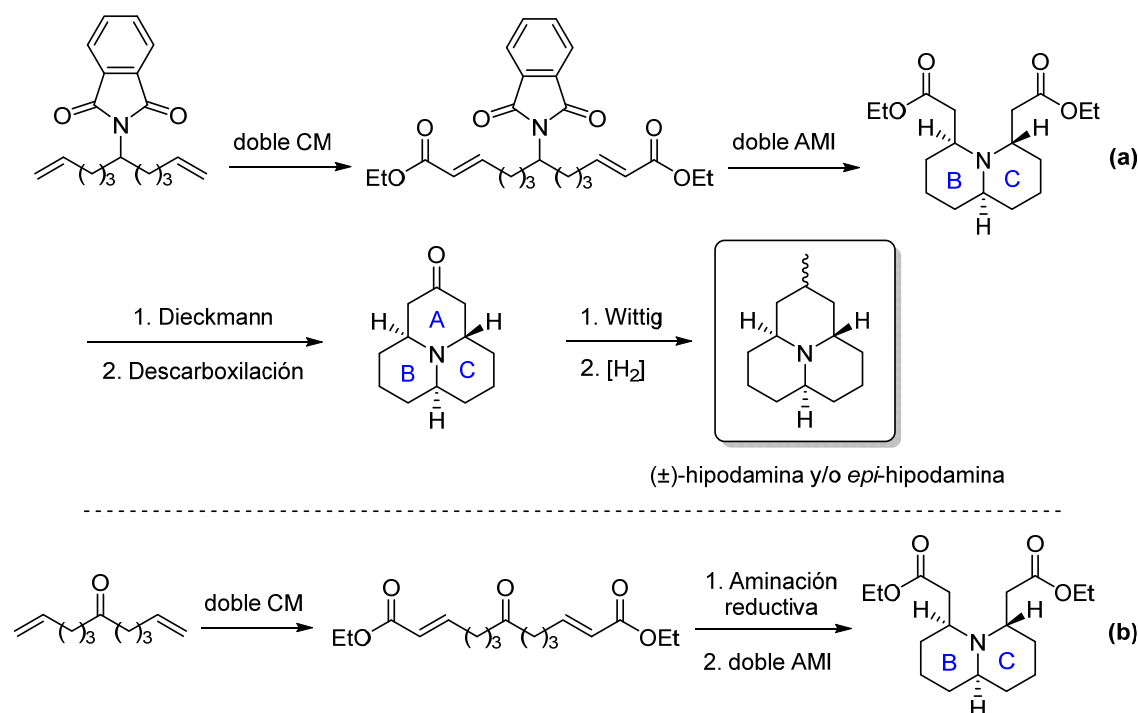
Esta estrategia fue desarrollada por Stockman²³¹ y, posteriormente, fue empleada también por Spring y colaboradores para la síntesis de *myrrhina*.²³² Como material de partida se utilizó, inicialmente, una ftalimida diolefinica simétrica, sintetizada a partir de undeca-1,10-dien-6-ol, que fue sometida a una doble reacción de metátesis cruzada para generar el aceptor de Michael adecuado para la síntesis bidireccional. Así pues, mediante una doble reacción aza-Michael intramolecular (AMI) se obtuvieron los derivados de quinolizidina correspondientes, con la configuración relativa *trans* deseada de forma mayoritaria. De esta manera, se generaron simultáneamente, y con la estereoquímica adecuada, los ciclos B y C del esqueleto de hipodamina (Esquema 3.2, a). Alternativamente, este biciclo de quinolizidina se pudo obtener, sin necesidad de protección en el N, efectuando la doble metátesis cruzada sobre la

²³¹ (a) Redzek, M.; Stockman, R. A.; Hughes, D. L. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 73. (b) Newton, A. F.; Rejzek, M.; Alcaraz, M.-L.; Stockman, R. A. *Beilstein. J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 4.

²³² (a) Díaz-Gavilán, M.; Galloway, W. R. J. D.; O'Connell, K. M. G.; Hodkingson, J. T.; Spring, D. R. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 776. (b) O'Connell, K. M. G.; Díaz-Gavilán, M.; Galloway, W. R. J. D.; Spring, D. R. *Beilstein. J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 850.

hepta-1,6-dien-4-ona y realizando después una aminación reductiva seguida de la doble AMI (Esquema 3.2, **b**).

A continuación, se llevó a cabo una condensación de Dieckmann seguida de descarboxilación para acceder al tercer anillo (A) del esqueleto tricíclico de azafenaleno. Finalmente, una reacción de Wittig y posterior hidrogenación del doble enlace exocíclico generado, permitió establecer la disposición axial o ecuatorial del sustituyente metilo presente en la hipodamina y la *epi*-hipodamina (Esquema 3.2).



Esquema 3.2

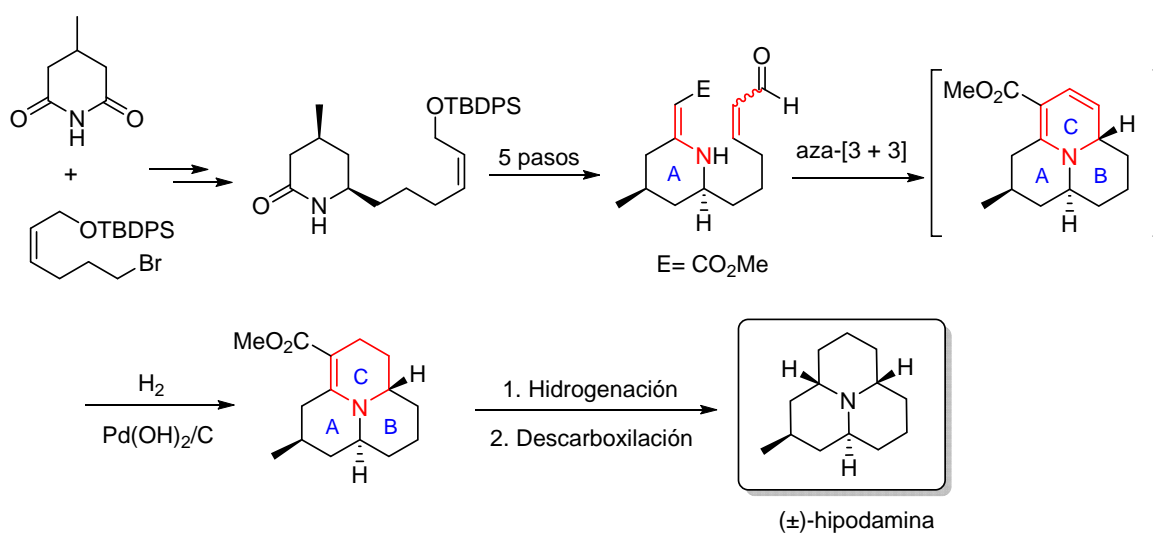
Como se indicó en los Objetivos, esta estrategia sintética es la que hemos utilizado en nuestra síntesis asimétrica de hipodamina y *epi*-hipodamina.

2. Síntesis basada en una anulación intramolecular aza-[3+3]

Esta metodología, desarrollada por Hsung,²³³ tiene como paso clave una ciclación aza-[3+3] estereoselectiva en la que se generan de forma simultánea los ciclos B y C del esqueleto de azafenaleno. Como materiales de partida se emplearon un bromuro convenientemente funcionalizado y la 4-metilglutarimida, que se hicieron reaccionar para dar una lactama *cis*-disustituida. En cinco pasos de

²³³ (a) Gerasyuto, A. I.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2006**, 4899. (b) Gerasyuto, A. I.; Hsung, R. P. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2476.

reacción, esta lactama fue convertida en la piperidina sobre la que se llevó a cabo la anulación aza-[3+3]. Así, cuando se trató con trifluoroacetato de piperidinio a temperatura ambiente, se produjo la ciclación deseada que condujo a un compuesto tricíclico como único diastereoisómero. Este producto resultó ser inestable, por lo que fue inmediatamente hidrogenado tras la anulación. Una posterior hidrogenación con el catalizador de Adams seguida de una descarboxilación de Barton permitió acceder al alcaloide hipodamina (Esquema 3.3). La limitación más importante de este proceso es que la segunda hidrogenación conduce a una mezcla equimolecular de diastereoisómeros de los cuales solo uno contiene la información estereoquímica adecuada.



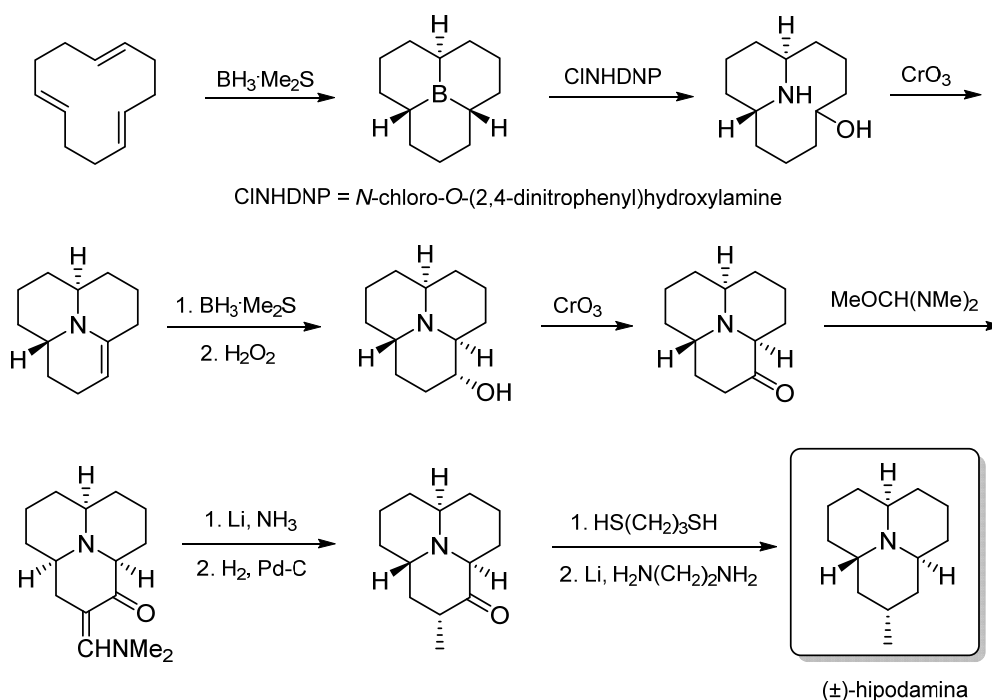
Esquema 3.3

3. Síntesis basada en la generación simultánea del sistema tricíclico mediante hidroborcación.

Se trata de una de las primeras estrategias utilizadas para acceder al esqueleto de azafenaleno y fue descrita por Mueller y colaboradores en 1984.²³⁴ Su principal limitación es que permite la obtención del sistema tricíclico no sustituido y la incorporación del grupo metilo presente en todos los productos naturales de la familia resulta muy problemática. En esta síntesis se partió del ciclododeca-1,5,9-trieno, cuya hidroborcación condujo al perhidro-9b-borafenaleno y el tratamiento posterior con *N*-chloro-*O*-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamina (CINHNDP) generó un azabicyclo con un alcohol terciario. La posterior oxidación con una sal de cromo

²³⁴ Mueller, R. H.; Thompson, M. E.; DiPardo, R. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2217.

condujo al esqueleto de azafenaleno insaturado. El doble enlace presente en esta molécula sirvió como base para la metilación en una secuencia de 8 pasos que implicó la formación de una cetona, su alquilación en posición α y, finalmente, la eliminación del grupo carbonilo (Esquema 3.4).



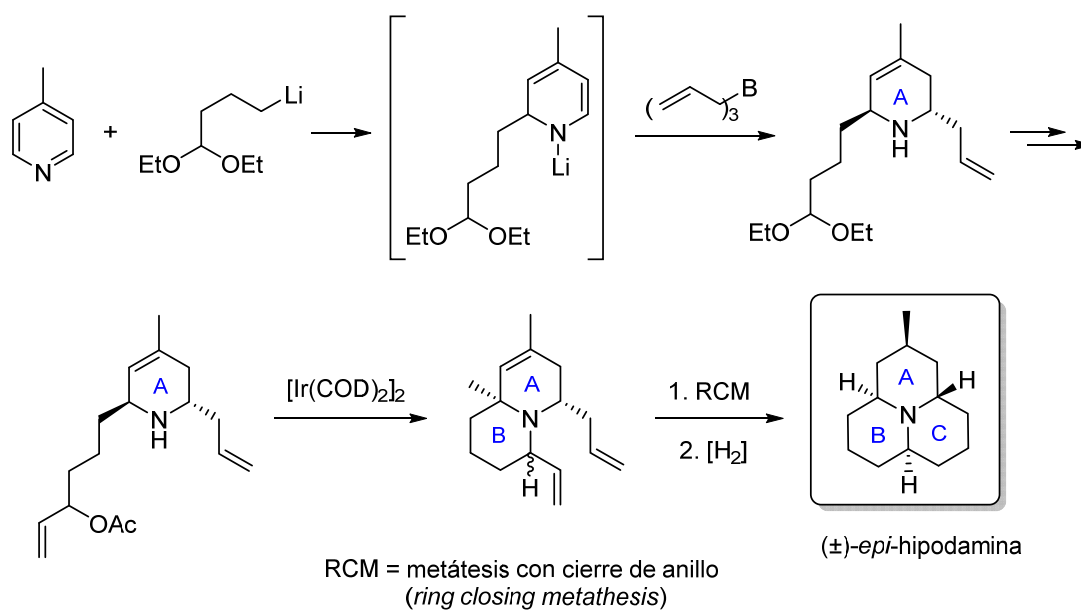
Esquema 3.4

4. Síntesis basada en una boración alílica y metátesis con cierre de anillo.

Recientemente, Kuznetsov y Bubnov desarrollaron una aproximación diferente al esqueleto de 2-metilperhidro-9b-azafenaleno, que tiene como pasos clave una reacción de alilboración y una reacción de metátesis con cierre de anillo (RCM, del inglés *ring closing metathesis*).²³⁵ En esta estrategia, el anillo A se generó en la primera etapa de la síntesis mediante una reacción de organolitación 1,2 de la 4-metilpiridina (4-picolina) con un derivado organolítico, previamente sintetizado, y posterior 2-alilación con trialilborano y metanol. De esta manera, se obtuvo la correspondiente tetrahidropiridina 2,4,6-trisustituída *trans*, que se transformó en el acetato alílico sobre el que se llevó a cabo una aminación alílica intramolecular catalizada por un complejo de Ir con la que se construyó el anillo B

²³⁵ Kuznetsov, N. Y.; Lyubimov, S. E.; Godovikov, I. A.; Bubnov, Y. N. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2014**, *63*, 529.

del producto final. Esta última reacción dio lugar a una mezcla equimolecular de diastereoisómeros, que se separaron por cromatografía y el compuesto con la estereoquímica apropiada se sometió a una reacción de RCM seguida de hidrogenación del doble enlace para dar el tercer ciclo de la *epi*-hipodamina (Esquema 3.5). A pesar de que se trata de una estrategia original, quizás el punto crítico de esta síntesis sea la creación del ciclo B, que transcurre con una diastereoselectividad muy pobre, perdiéndose la mitad del producto a pocos pasos del final.



Esquema 3.5

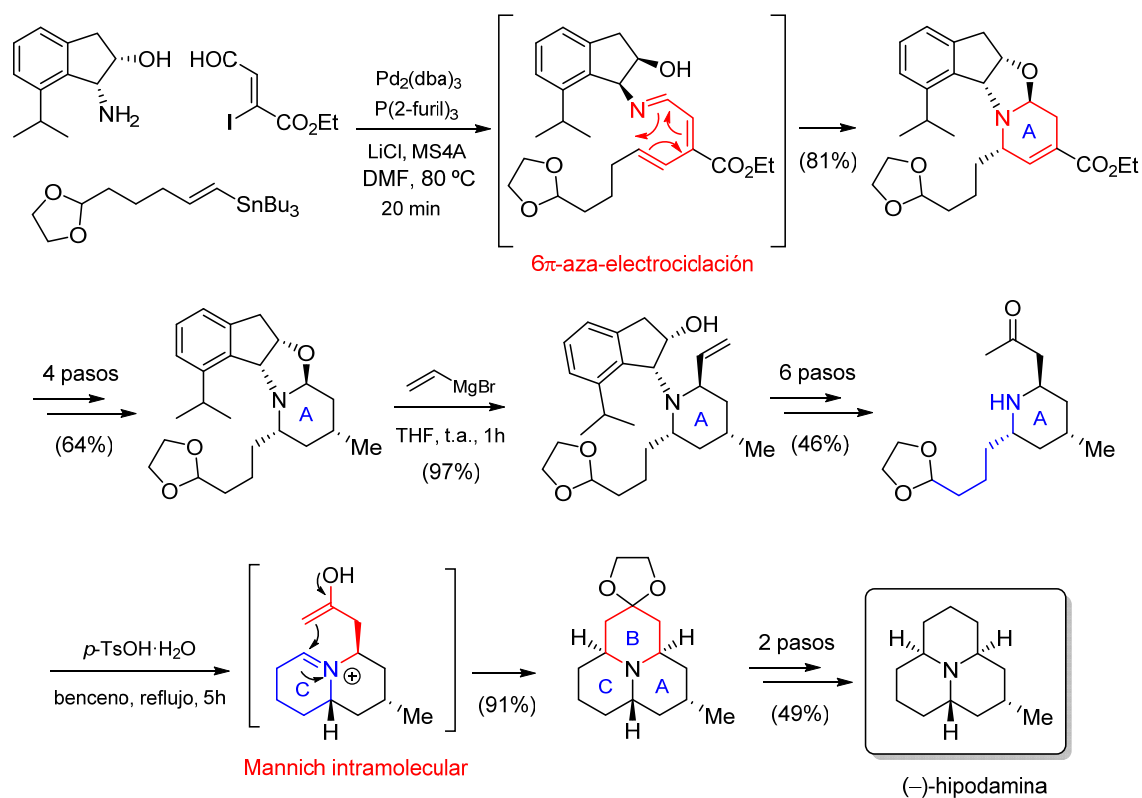
3.3.2. Síntesis asimétricas de hipodamina y *epi*-hipodamina

Como se comentó en la introducción de este capítulo, hasta el momento en que se comenzó este trabajo, solamente se había descrito una síntesis total asimétrica de hipodamina (y ninguna de *epi*-hipodamina). Ésta fue descrita en 2014 por Katsumura y colaboradores y cuenta como etapas clave una reacción de aza-electrociclación asimétrica y una reacción de Mannich intramolecular.²³⁶

En el primer paso de la síntesis se generó el anillo A de la hipodamina mediante una reacción *one-pot* de aza-electrociclación asimétrica entre (-)-7-isopropil-*cis*-1-amino-2-indanol, que aporta la información quiral, (*Z*)-2-iodo-4-oxobutenoato de etilo y un vinil estannano portador de un aldehído protegido en

²³⁶ Fujita, S.; Sakaguchi, T.; Kobayashi, T.; Tsuchikawa, H.; Katsumura, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2758.

posición remota. Tras la condensación inicial del aldehído con el aminoalcohol quiral, la reacción de Stille del estannano con el ioduro intermedio generó un compuesto que, en las condiciones de reacción, experimentó la reacción electrocíclica. Esta reacción dio lugar, con total diastereoselectividad, a un compuesto tetracíclico en el que se encuentra el anillo A del producto final. A continuación, se hidrogenó el doble enlace del anillo de tetrahidropiridina y el éster etílico se transformó en un grupo metilo mediante una reducción seguida de desoxigenación en dos pasos (Esquema 3.6). Cabe destacar que la reacción de electrociclación no funcionó cuando se realizó sobre un sustrato portador de un grupo metilo en lugar de un éster.



Esquema 3.6

La siguiente etapa de la síntesis consistió en una reacción de vinilación estereoselectiva del aminal obtenido anteriormente con bromuro de vinilmagnesio. Esta reacción transcurrió con excelente rendimiento y con buena diastereoselectividad (7:1). Posteriormente, el grupo indanol se eliminó con tetraacetato de Pb y, tras 5 pasos de reacción más, se obtuvo la piperidina 2,4,6-trisustituída quiral portadora de una metil cetona sobre la que se llevó a cabo la reacción de Mannich intramolecular por calentamiento en presencia de ácido p -

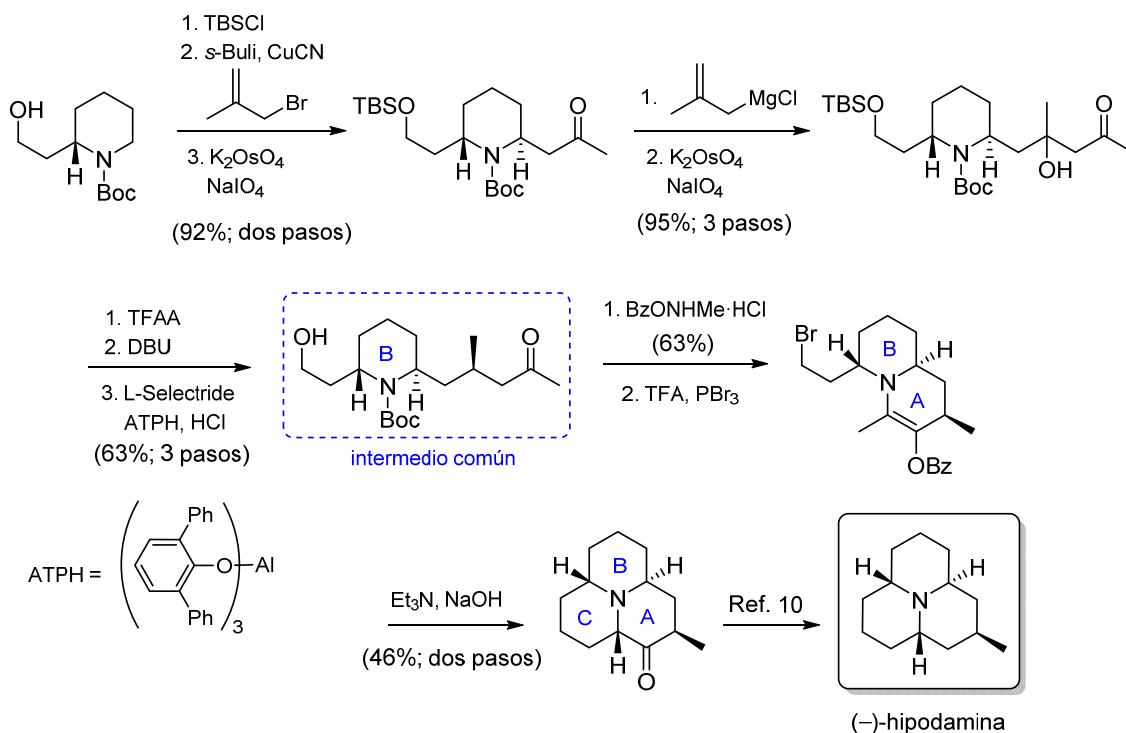
toluensulfónico. De esta manera, a través de la formación del correspondiente catión iminio y adición del enol de la cetona, se generaron los ciclos B y C en un solo paso de reacción, con un rendimiento del 91% y de forma completamente diastereoselectiva. Finalmente, el acetal se desoxigenó en dos pasos (ditioacetalización y desulfuración) para completar la síntesis de la (-)-hipodamina enantioméricamente pura (Esquema 3.6).

Por último, en 2014 Snyder y colaboradores desarrollaron una síntesis formal de hipodamina siguiendo una estrategia basada en la biosíntesis de este tipo de compuestos.²³⁷ En ella, se obtuvo en primer lugar un derivado de piperidina 2,6-disustituido, que se utilizó como intermedio común para la síntesis de todos los alcaloides *Coccinellidae*. Así, a partir de una piperidina quiral *N*-Boc protegida, comercialmente disponible, comenzó la síntesis con una reacción de adición del cuprato de 1-bromo-2-metil-2-propeno, previa protección del alcohol, seguida de ruptura oxidativa del alqueno para dar la metil cetona correspondiente. A continuación, se adicionó el magnesiano del bromuro anterior y una segunda ruptura oxidativa dio lugar al alcohol terciario con excelente rendimiento. A continuación, tras la formación de un trifluoroacetato, se llevó a cabo una reacción de eliminación inducida por DBU, lo que dio lugar a una cetona conjugada que se redujo en las condiciones de Yamamoto²³⁸ y, de esta manera, se completó la síntesis del intermedio clave para la obtención de los derivados de azafenaleno (Esquema 3.7).

La formación del segundo ciclo se consiguió por reacción del intermedio común con el clorhidrato de metilbenzoil oxima seguida de tratamiento con ácido trifluoroacético que libera el grupo Boc del N y PBr₃, que transforma el alcohol en un buen grupo saliente. El tratamiento del biciclo obtenido con trietilamina en medio básico generó el esqueleto tricíclico deseado (Esquema 3.7). Aunque éste fue el producto final aislado, la transformación de la cetona en un grupo metileno ya había sido descrita anteriormente por Mueller,²³⁴ por lo que esta secuencia puede considerarse una síntesis formal asimétrica de (-)-hipodamina.

²³⁷ Sherwood, T. C.; Trotta, A. H.; Snyder, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9743.

²³⁸ Maruoka, K.; Shimada, I.; Imoto, H.; Yamamoto, H. *Synlett* **1994**, *7*, 519.



Esquema 3.7

Un análisis detallado de las diferentes estrategias que se han empleado para acceder al esqueleto de la hipodamina, tanto en forma racémica como enantioméricamente pura, permite constatar que todas ellas conllevan un número elevado de pasos de reacción, excepto la primera (ver Esquema 3.2), que se inicia con una reacción de metátesis cruzada bidireccional. Esta estrategia es la más convergente de cuantas se han comentado y permite generar de forma sencilla los anillos B y C del esqueleto de azafenaleno. Por tanto, en el presente trabajo nos propusimos desarrollar una versión asimétrica de dicha estrategia. Para ello, tal y como se mencionó en los Objetivos, utilizaremos sulfinilaminas quirales como fuente de nitrógeno nucleofílico y como auxiliar quiral. Esta metodología ya había sido empleada con éxito en nuestro grupo de investigación, como comentaremos en el siguiente apartado.

3.3.3. *N*-Sulfinilaminas como fuentes de nitrógeno nucleófilo

Las *N*-sulfinamidas quirales se encuentran entre los auxiliares quirales más eficientes y versátiles descritos hasta el momento. De hecho, desde su introducción en síntesis orgánica, han jugado un papel muy importante en la síntesis asimétrica

de una gran variedad de compuestos nitrogenados.²³⁹ Así pues, las *N*-sulfiniliminas se han utilizado con éxito para la adición estereoselectiva de compuestos organometálicos a iminas, siendo un método altamente fiable para la preparación de aminas quirales, puesto que el grupo sulfinilo se puede eliminar fácilmente en condiciones ácidas. En general, tras la adición nucleofílica, y una vez el grupo sulfinilo ha ejercido su función estereodirectora, éste se elimina y el grupo amino libre se utiliza en transformaciones posteriores.

A pesar del uso extendido de las *N*-sulfinamidas como auxiliares quirales, el empleo de *N*-sulfinilaminas como fuentes de nitrógeno nucleofílicas ha sido mucho menos estudiado. La mayoría de ejemplos de este comportamiento se basan en la formación de un amiduro tras la adición de un reactivo organometálico o un hidruro a la imina y dicho amiduro ataca como nucleófilo a un electrófilo presente en la molécula. En este contexto, se han descrito diversas reacciones tándem de adición nucleofílica (A_N)-alquilación intramolecular,²⁴⁰ A_N -aza-Michael intramolecular (AMI)²⁴¹ y Mannich-AMI²⁴² (Esquema 3.8). También existen otros ejemplos en los que se aísla la sulfinilamina y, posteriormente, se trata en medio básico para promover distintas transformaciones, en la mayoría de casos alquilaciones intramoleculares.²⁴³

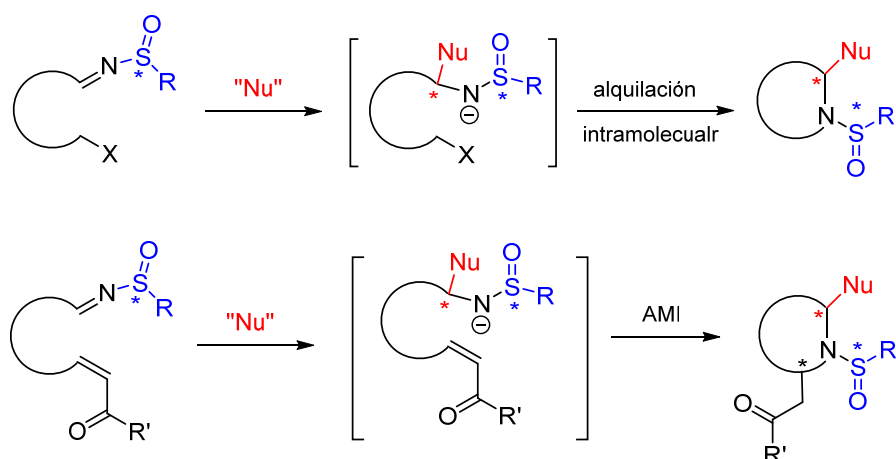
²³⁹ Revisines recientes: (a) Foubelo, F.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 485. (b) Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600. (c) Ferreira, F.; Botuha, C., Chemla, F.; Pérez-Luna, A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1162. (d) Lin, G.-Q., Xu, M.-H.; Zhong, Y.-W.; Sun, X.-W. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 831. (e) Davis, F. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8993. (f) Morton, D.; Stockman, R. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8869.

²⁴⁰ Ejemplos representativos recientes: (a) Moragas, T.; Churcher, I.; Lewis, W.; Stockman, R. A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6290. (b) Bosque, I.; González-Gómez, J. C.; Loza, M. I.; Brea, J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3982. (c) Liu, W.-J.; Zhao, Y.-H.; Sun, X.-W. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3586. (d) Reddy, L. R.; Gupta, A. P.; Villhauer, E.; Liu, Y. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1095. (e) Mastranzo, V. M.; Yuste, F.; Ortiz, B.; Sánchez-Obregón, R.; Toscano, R. A.; García-Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5036. (f) Colpaert, F.; Manginckx, S.; Leemans, E.; Denolf, B.; DeKimpe, N. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3251. (g) Reddy, L. R.; Das, S. G.; Liu, Y.; Prashad, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2236.

²⁴¹ (a) Fustero, S.; Herrera, L.; Lázaro, R.; Rodríguez, E.; Maestro, M. A.; Mateu, N.; Barrio, P. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11776. (b) Fustero, S.; Moscardó, J.; Sánchez-Roselló, M.; Rodríguez, E.; Barrio, P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5494. (c) Shen, A.; Liu, M.; Jia, Z.-S.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5154.

²⁴² Gorai, M. K.; Halder, S.; Das, R. K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7061.

²⁴³ Ver, por ejemplo: (a) Bosque, I.; Bagdatli, E.; Foubelo, F.; González-Gómez, J. C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1796. (b) Reddy, N. S. S.; Reddy, B. V. S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 3157. (c) Callebaut, G.; Manginckx, S.; der Veken, P. V.; Törnroos, K. W.; Augustyns, K.; De Kimpe, N. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2124.

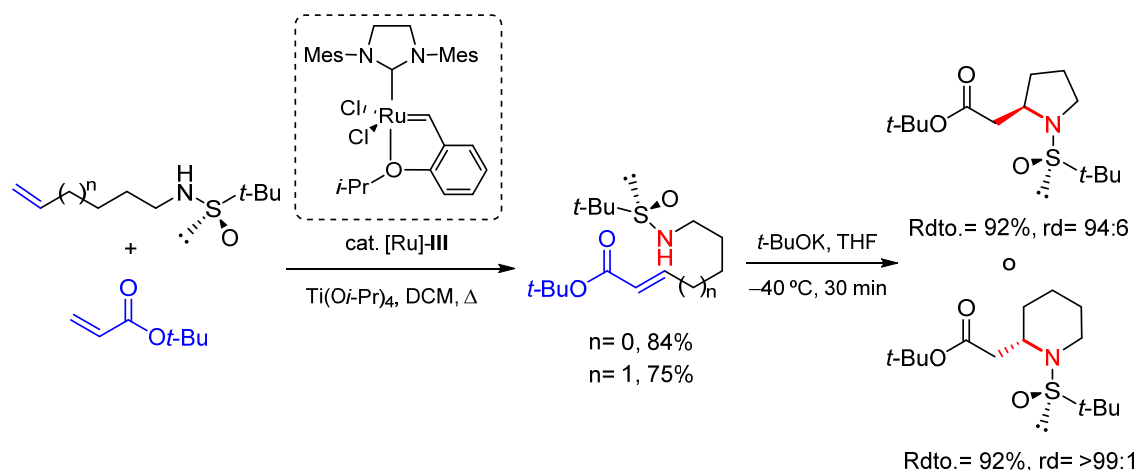


Esquema 3.8

En nuestro grupo de investigación hemos sido pioneros en el empleo de *N*-sulfinilaminas con una función dual: como nucleófilos nitrogenados y como auxiliares quirales en reacciones aza-Michael intramoleculares, lo que nos ha permitido llevar a cabo la síntesis de piperidinas y pirrolidinas sustituidas con uno o dos estereocentros de manera estereocontrolada. En este contexto, cabe destacar el trabajo publicado en 2010, donde se evaluó la secuencia metátesis cruzada (CM)-reacción AMI de sulfinilaminas portadoras de una olefina en posición remota,²⁴⁴ bien de manera tándem o por pasos.²⁴⁵ Este proceso está claramente condicionado por el tipo de aceptor de Michael. Así, cuando se emplearon ésteres conjugados, los productos de CM fueron aislados y la adición de *tert*-butóxido potásico promovió la reacción AMI, que transcurrió con excelentes rendimientos y diastereoselectividad, tanto en la formación de ciclos de 5 como de 6 eslabones (Esquema 3.9). Es importante señalar que el empleo de ésteres impedidos mejora la diastereoselectividad del proceso.

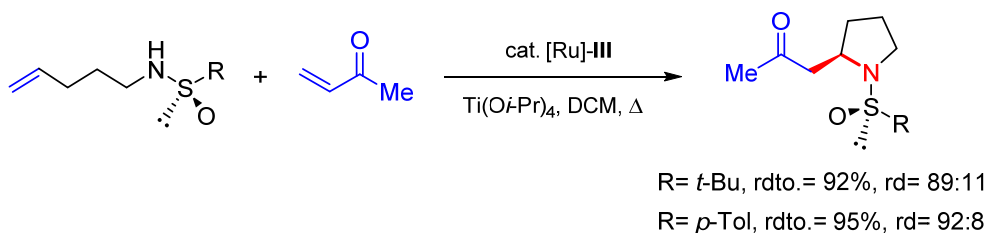
²⁴⁴ Estas sulfinilaminas de partida se sintetizaron previamente por aminación reductiva de los aldehídos insaturados correspondientes con *tert*-butil- o *p*-tolilsulfonamida.

²⁴⁵ Fustero, S.; Monteagudo, S.; Sánchez-Roselló, M.; Flores, S.; Barrio, P.; del Pozo, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9835.



Esquema 3.9

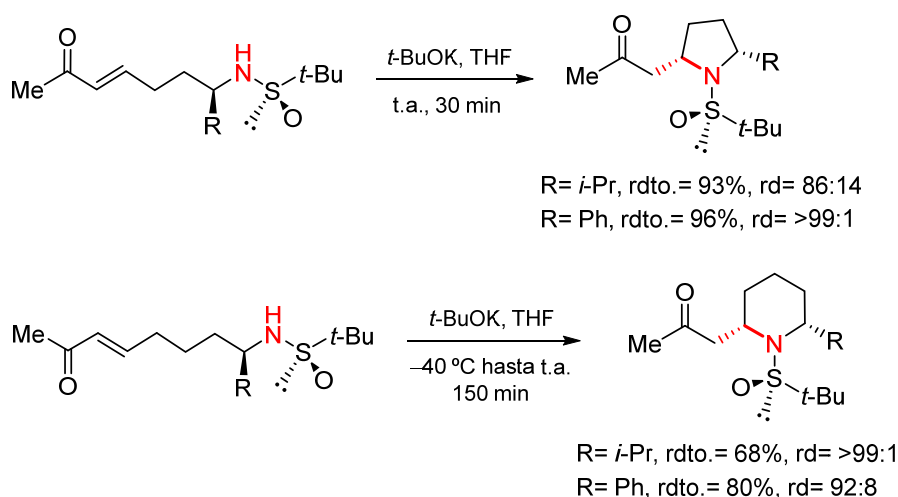
Cuando los aceptores de Michael son enonas, se pudo llevar a cabo un proceso tándem de manera que, en las condiciones de la reacción de CM, tuvo lugar la reacción AMI, conduciendo a pirrolidinas enantioméricamente puras de forma eficaz (Esquema 3.10). No obstante, este proceso tándem transcurrió con rendimientos muy pobres para la formación de ciclos de 6 eslabones.



Esquema 3.10

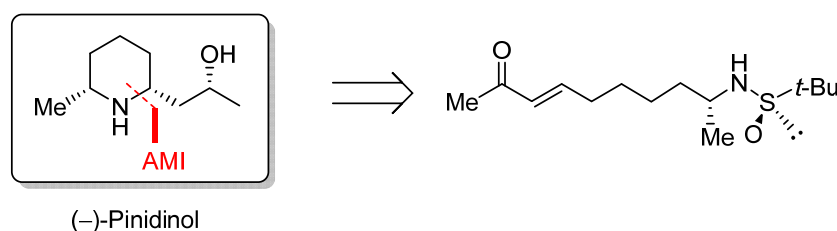
Esta metodología también nos permitió acceder a piperidinas y pirrolidinas 2,6- y 2,5-disustituidas, respectivamente, enantioméricamente puras. En este caso, se aislaron los productos de CM de las correspondientes sulfinilaminas portadoras de un segundo estereocentro en posición α con metilvinilcetona y,²⁴⁶ a continuación, se realizó la ciclación mediante la reacción AMI. Es preciso indicar que las condiciones de ciclación fueron ligeramente diferentes para la obtención de pirrolidinas y piperidinas. Las primeras se obtuvieron con buen rendimiento y diastereoselectividad cuando la reacción de llevó a cabo con *t*-BuOK a temperatura ambiente, mientras que la síntesis de piperidinas 2,6-disustituidas requirió bajar la temperatura de reacción hasta -40°C (Esquema 3.11).

²⁴⁶ Las sulfinilaminas de partida se sintetizaron por condensación de los aldehídos insaturados correspondientes con *tert*-butilsulfonamida seguida de adición de reactivos de Grignard.



Esquema 3.11

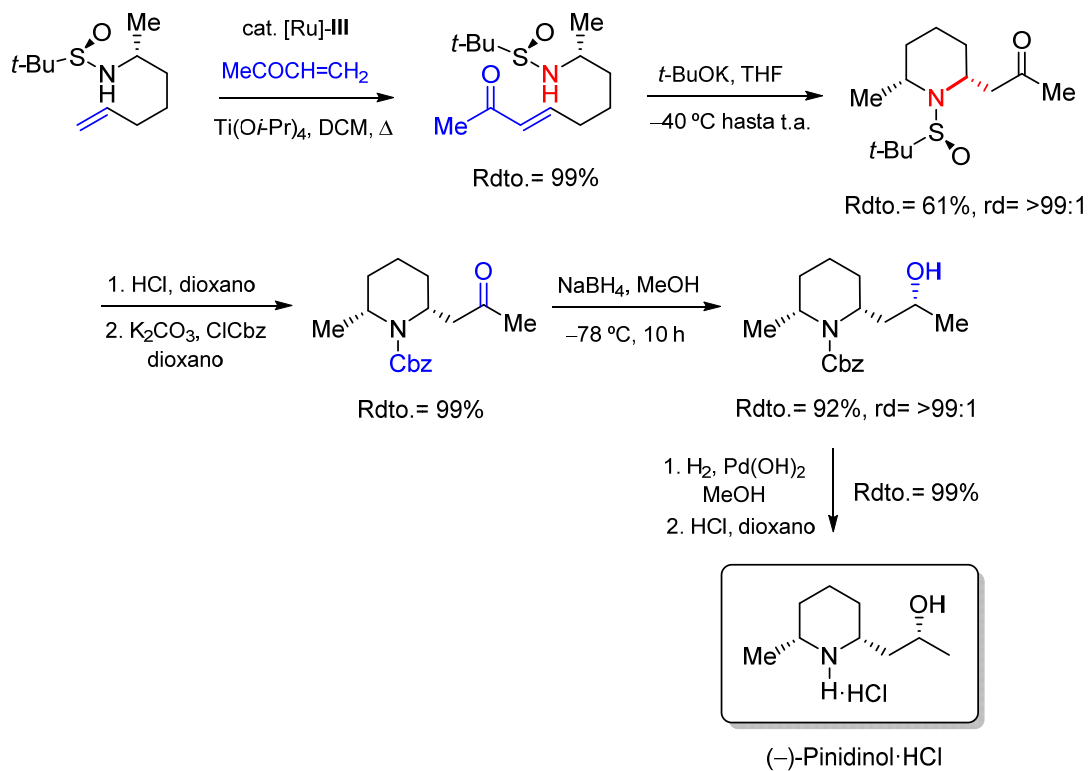
Por último, esta metodología desarrollada para la síntesis de piperidinas *cis*-2,6-disustituidas se aplicó a la síntesis del producto natural (–)-pinidinol, alcaloide aislado de varias especies de abetos. Así, utilizando una reacción AMI, se pudo acceder al esqueleto carbonado de este producto en un solo paso de reacción (Esquema 3.12).²⁴⁵



Esquema 3.12

La secuencia sintética completa se describe en el Esquema 3.13. En primer lugar, se realizó la metátesis cruzada entre la correspondiente sulfonilamina portadora de un grupo metilo en posición α y metilvinilcetona, utilizando el catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación. De esta manera, obtuvimos nuestro aceptor de Michael con un rendimiento excelente. Seguidamente, se llevó a cabo la reacción AMI en las condiciones anteriormente comentadas, es decir, con *t*-BuOK a baja temperatura, lo que permitió obtener la piperidina deseada con muy buen control de la diastereoselectividad. Para acceder al producto final, restaba la reducción del grupo carbonilo y la desprotección del N. Para ello, fue necesario en primer lugar eliminar el sulfóxido y reprotger el N con un grupo Cbz. Sobre esta piperidina *N*-Cbz protegida se pudo reducir la cetona con borohidruro de sodio a

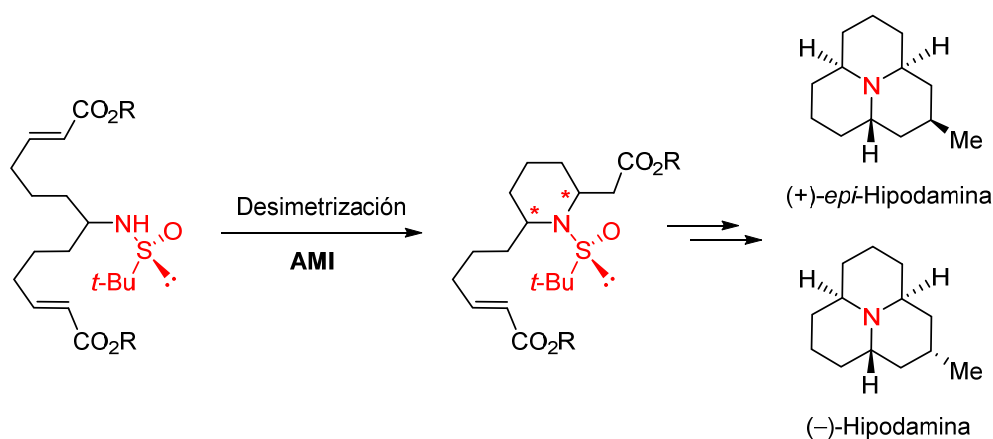
-78°C con excelente rendimiento y de forma completamente diastereoselectiva. Finalmente, se eliminó el grupo protector Cbz y se formó el clorhidrato del producto natural (-)-pinidinol, con un rendimiento global del 40% (desde el 5-hexenal y la *tert*-butilsulfinamida, sustratos de partida comerciales para la síntesis de la *N*-sulfinilamina necesaria para la CM).



Esquema 3.13

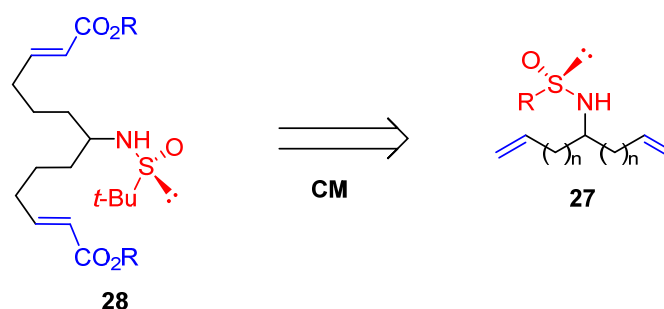
3.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De acuerdo con los Objetivos planteados, se describirá a continuación la síntesis total asimétrica del alcaloide hipodamina y su isómero *epi*-hipodamina. Tal y como se comentó anteriormente, nuestra estrategia sintética está inspirada en el trabajo de Stockman y Spring (ver Esquema 3.2),^{231,232} así como en la metodología desarrollada en nuestro grupo de investigación referente a la utilización de *N*-sulfonilaminas quirales como inductoras de quiralidad y como nucleófilos en la reacción aza-Michael intramolecular (AMI) (ver Esquema 3.1). En el presente trabajo, dicha reacción se encuentra involucrada en un proceso de desimetrización asimétrica que constituye la etapa clave de la síntesis (Esquema 3.14).



Esquema 3.14

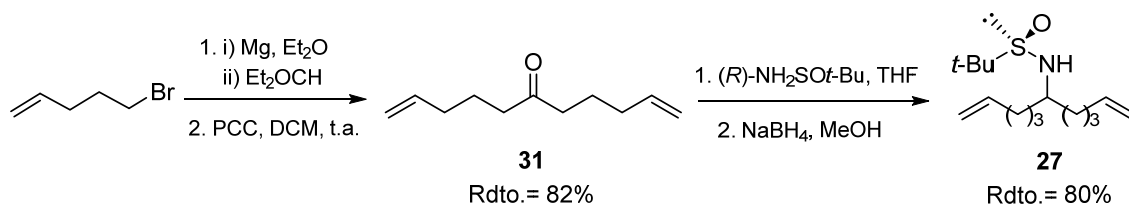
Los sustratos sobre los que se llevará a cabo la desimetrización mediante la reacción AMI (**28**) se sintetizaron mediante una reacción de metátesis cruzada (CM) bidireccional entre *N*-sulfonilaminas portadoras de un doble enlace en posición remota (**27**) y ésteres insaturados comercialmente disponibles (Esquema 3.15)



Esquema 3.15

3.4.1. Síntesis de las *N*-sulfinilaminas simétricas 28

Los sustratos sobre los que se llevará a cabo la reacción de desimetrización planeada se sintetizaron a partir de la cetona diolefínica **31**, previamente sintetizada en el laboratorio siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía,²⁴⁷ es decir, mediante la doble adición de bromuro de 5-pentenilmagnesio a formiato de etilo seguida de oxidación con PCC. Una vez obtenida dicha cetona, se procedió a su condensación con la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida de Ellman en THF a reflujo y en presencia de tetraisopropóxido de titanio(IV) como ácido de Lewis. Seguidamente, la *N*-sulfinilimina obtenida se redujo con borohidruro de sodio en metanol, obteniéndose la correspondiente sulfinilamina quiral **27** con buen rendimiento (Esquema 3.16).



Esquema 3.16

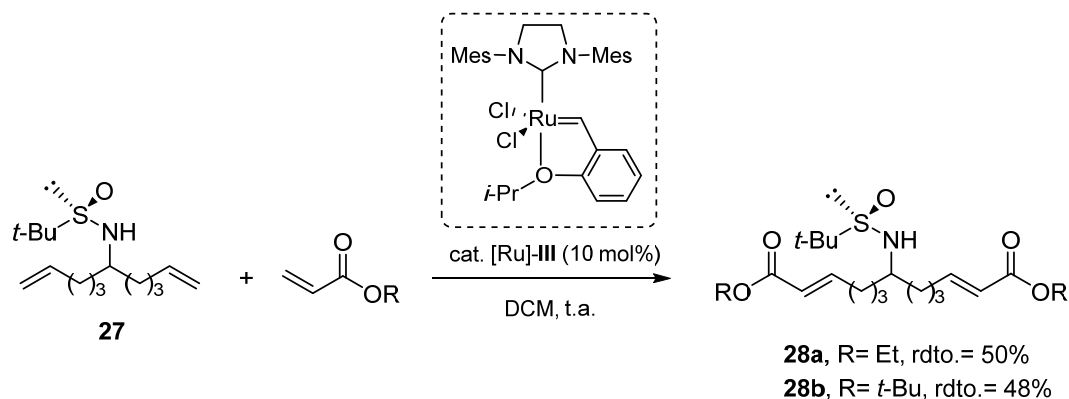
El siguiente paso de nuestra estrategia fue la reacción de CM bidireccional sobre la *N*-sulfinilamina **27** con el fin de incorporar los aceptores de Michael necesarios para la posterior reacción de desimetrización. Como se comentó en el apartado de Antecedentes, la CM bidireccional había sido empleada anteriormente con éxito para la síntesis de varios alcaloides, incluyendo una síntesis racémica de hipodamina.^{231,232,248}

A pesar de la escasez de ejemplos de reacciones de CM con sustratos portadores de grupos sulfinilo, nuestro grupo de investigación tenía experiencia en este tema (ver Esquemas 3.9 y 3.10),²⁴⁵ por lo que, tras una breve optimización, pudimos llevar a cabo satisfactoriamente la doble CM de la sulfinilamina **27** con

²⁴⁷ Karatholuvhu, M. S.; Sinclair, A.; Newton, A. F.; Alcaraz, M.-L.; Stockman, R. A.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12656.

²⁴⁸ Para algunos ejemplos recientes de síntesis bidireccionales, ver: (a) Boufroura, H.; Mauduit, M.; Drège, E.; Joseph, D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2346. (b) Gignoux, C.; Newton, A. F.; Barthelme, A.; Lewis, W.; Alcaraz, M.-L.; Stockman, R. A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 67. (c) Robbins, D.; Newton, A. F.; Gignoux, C.; Legeay, J. C.; Sinclair, A.; Rejzek, M.; Laxon, C. A.; Yalamanchili, S. K.; Lewis, W.; O'Connell, M. A.; Stockman, R. A. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2232. (d) Newton, A. F.; Roe, S. J.; Legeay, J. C.; Aggarwal, P.; Gignoux, C.; Birch, N. J.; Nixon, R.; Alcaraz, M.-L.; Stockman, R. A. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2274.

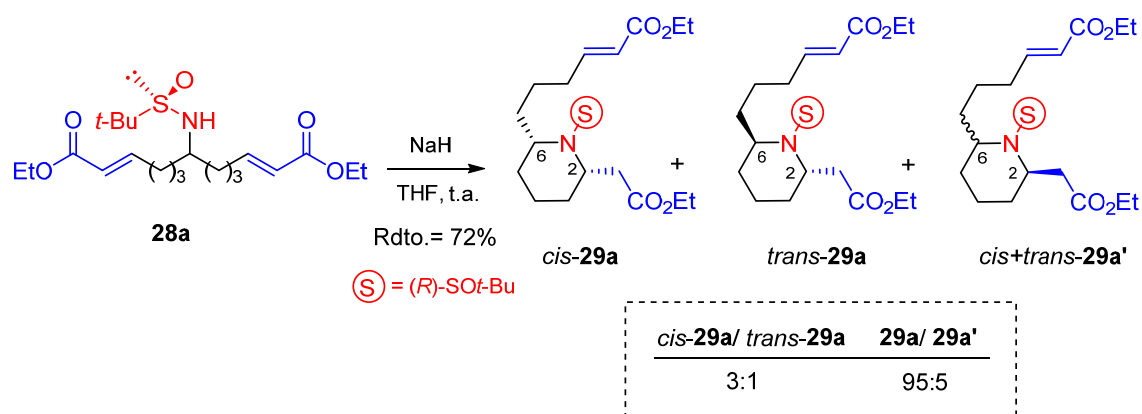
acrilato de etilo y de *tert*-butilo utilizando el catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación sin necesidad de ningún aditivo (Esquema 3.17).



Esquema 3.17

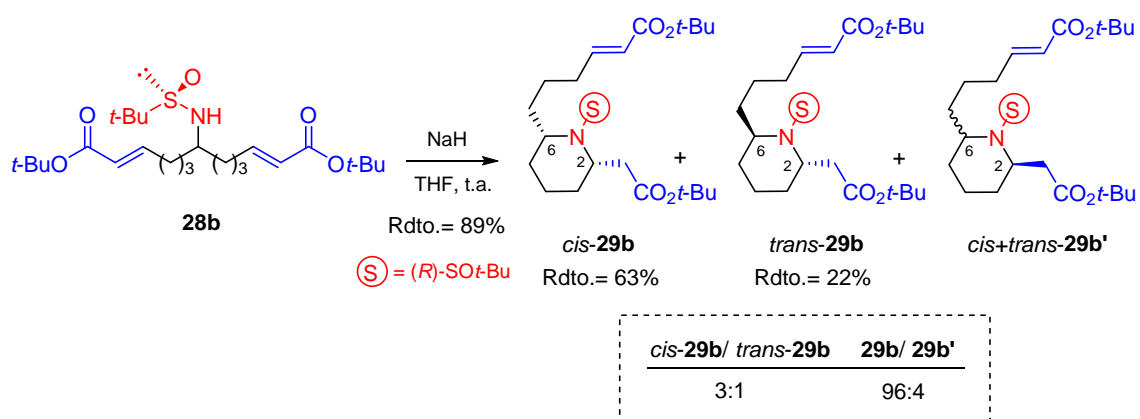
3.4.2. Desimetrización asimétrica de los sustratos **28** mediante la reacción AMI.

Con el fin de ciclar las *N*-sulfonilaminas simétricas **28**, portadoras de dos ésteres conjugados como aceptores de Michael, se ensayaron diferentes bases: LDA, LiHMDS, NaHMDS, TBAF, KH y NaH. De entre todas ellas, la que proporcionó mejores resultados en cuanto a rendimiento y diastereoselectividad fue NaH. Cuando la reacción sobre el diéster etílico **28a** se llevó a cabo con esta base en THF a temperatura ambiente, se obtuvo una mezcla de piperidinas 2,6-disustituidas diastereoisoméricas *cis*-**29a** y *trans*-**29a**, en proporción 3:1, como productos mayoritarios. Además, se detectó una pequeña cantidad de los otros dos posibles isómeros **29a'** en una proporción de 5:95 respecto a los productos **29a** (Esquema 3.18). Concretamente, un análisis mediante HPLC en fase estacionaria quiral permitió establecer una relación de 70:26:4 de los compuestos *cis*-**29a**/*trans*-**29a**/*cis+trans*-**29a'** (ver Parte Experimental). Desafortunadamente, ninguno de estos diastereoisómeros pudieron separarse mediante cromatografía en columna.



Esquema 3.18

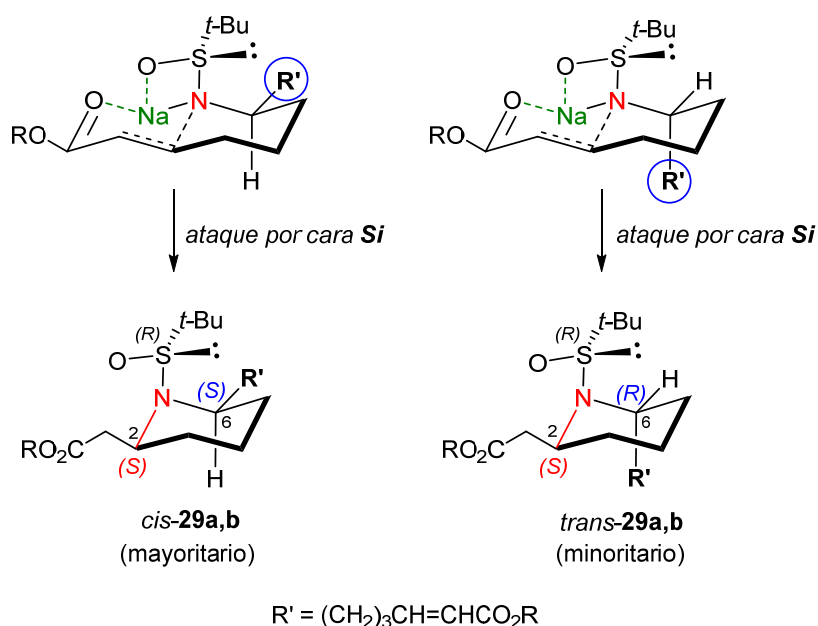
Quando se llevó a cabo la ciclación sobre la sulfonilamina **28b**, portadora de dos ésteres *tert*-butílicos, se obtuvo una mezcla de los diastereoisómeros **cis-29b** y **trans-29b** con un rendimiento del 85% en proporción 3:1 (Esquema 3.19). En este caso, ambas piperidinas pudieron separarse fácilmente mediante cromatografía en columna, por lo que, de aquí en adelante, se trabajó con ellas por separado.



Esquema 3.19

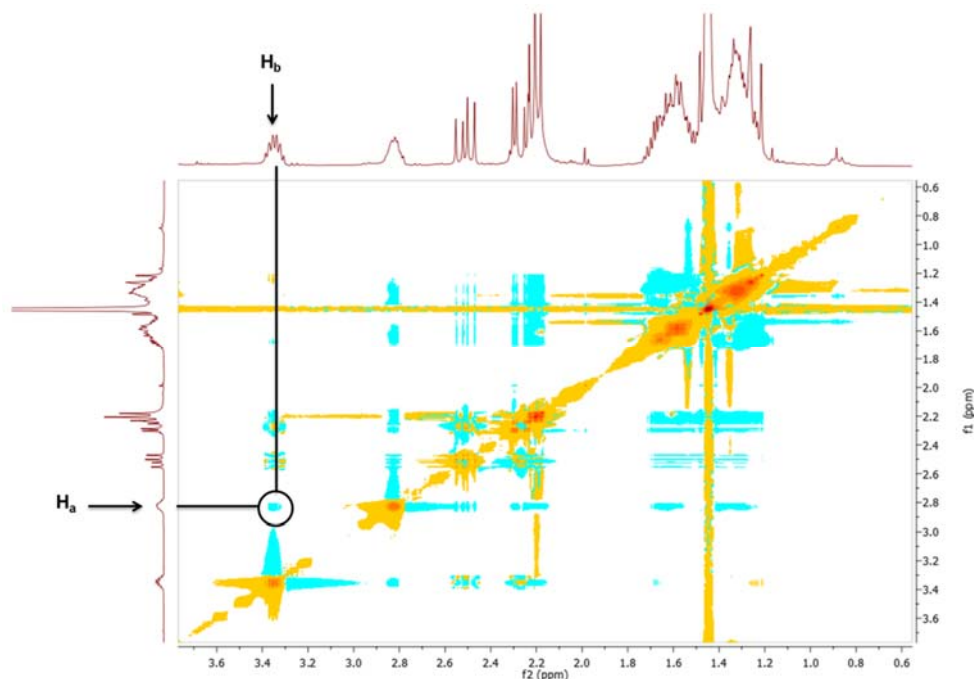
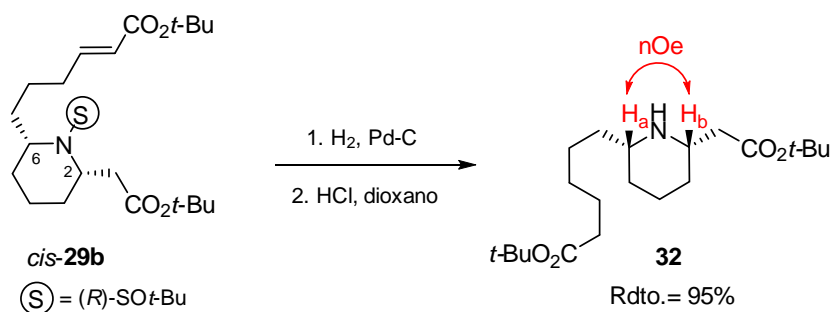
Como podemos observar en los esquemas anteriores, las piperidinas **cis-29a,b** y **trans-29a,b** comparten la misma configuración en el carbono 2, lo que indica que la selectividad de esta reacción AMI responsable del proceso de desimetrización es muy elevada. Una posible explicación a este hecho podría ser la participación de un estado de transición rígido, formado por un quelato entre el carbonilo del éster, el sulfóxido y el amiduro de sodio. De esta manera, la adición nucleofílica del nitrógeno tendría lugar por la cara *Si* del éster conjugado, del lado opuesto al grupo voluminoso *tert*-butilo (Esquema 3.20). Cuando la reacción de ciclación se llevó a cabo en presencia de éter corona-15, se obtuvo una mezcla de

diastereoisómeros *cis-29b*/ *trans-29b*/ *cis+trans-29b'* en proporción 3:1:2, lo cual indica que el éter corona está capturando el cation Na, evitando así la formación del quelato, lo que se refleja en la clara disminución de la selectividad. Por otra parte, el sustituyente en el carbono 6 (R') se encuentra demasiado lejos como para afectar a la ciclación. Así pues, la formación de los productos mayoritarios *cis-29a,b* vendría de una disposición ecuatorial de esta cadena R', mientras que la disposición axial originaría los diastereoisómeros minoritarios *cis-29a,b* (Esquema 3.20).



Esquema 3.20

La asignación de la configuración relativa se realizó mediante un experimento NOESY en el compuesto **32**, obtenido por derivatización del producto mayoritario *cis-29b*. La hidrogenación del doble enlace seguida de eliminación del auxiliar quiral dio lugar a la piperidina 2,6-disustituida **32** que, en el experimento NOESY, mostró una correlación entre los protones Ha y Hb en los carbonos 2 y 6 del anillo de piperidina, confirmando así la disposición relativa *cis* de estos productos (Esquema 3.21).



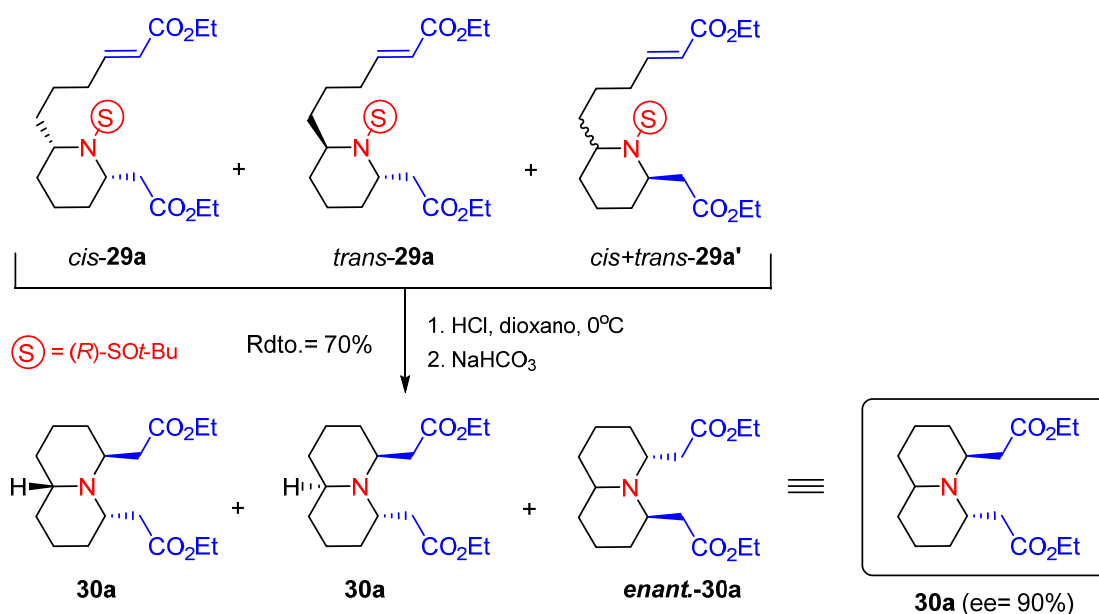
Esquema 3.21

3.4.3. Eliminación del auxiliar quiral y segunda reacción AMI

Una vez conseguida la desimetrización asimétrica mediante la reacción AMI, la siguiente etapa de nuestra estrategia consistió en eliminar el grupo sulfóxido con el fin de promover una segunda reacción AMI que nos proporcionaría el segundo anillo del esqueleto de azafenaleno.

En primer lugar, la mezcla de piperidinas **29a** se trató con HCl en dioxano para eliminar el sulfóxido y, tras basificación de la mezcla de reacción con NaHCO₃, se produjo espontáneamente una segunda reacción AMI que condujo a los compuestos bicíclicos derivados de quinolizidina **30a** con un rendimiento del 70% (Esquema 3.22). En este punto, es importante destacar que la simetría de la

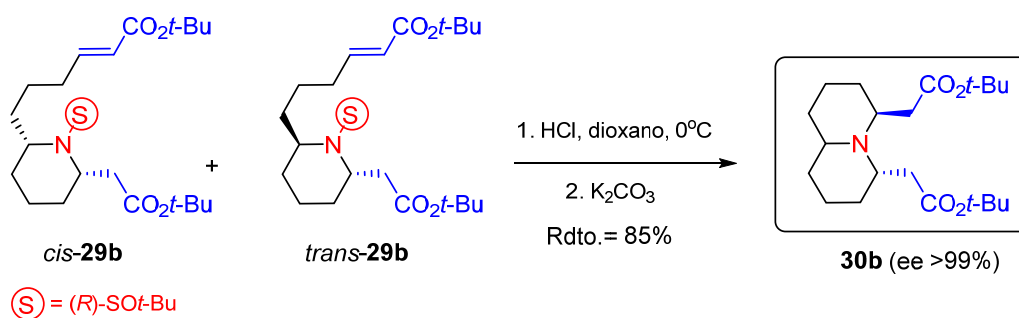
estructura bicíclica juega un papel fundamental en este proceso.²⁴⁹ Así, el compuesto **30a** posee simetría C₂, lo que significa que esta segunda ciclación de las piperidinas *cis*-**29a** y *trans*-**29a** origina el mismo isómero **30a**. De la misma manera, los derivados **29a'** conducirán al enantiómero de **30a**. Como consecuencia, y considerando la relación inicial de diastereoisómeros **29a**/**29a'** (ver Esquema 3.18), podemos decir que el biciclo **30a** se obtuvo con un exceso enantiomérico del 90%, valor que fue confirmado mediante HPLC en fase estacionaria quiral (ver Parte Experimental).



Esquema 3.22

La eliminación del grupo *terc*-butilsulfinilo en las piperidinas **29b** se realizó de manera selectiva sin afectar a los ésteres *terc*-butílicos presentes en dichas moléculas y la segunda ciclación mediante la reacción AMI tuvo lugar de forma espontánea con un rendimiento del 85% tras basificación con K₂CO₃. En este caso, como las piperidinas diastereoisoméricas **29b** y **29b'** se habían podido separar, la quinolizidina *trans* **30b** se obtuvo en forma enantioméricamente pura (Esquema 3.23).

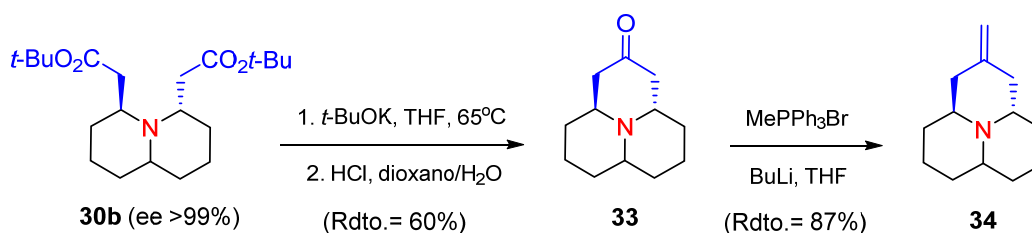
²⁴⁹ El uso de la simetría como estrategia sintética ha sido descrita por varios autores en la síntesis de productos naturales. Ver, por ejemplo: (a) Snell, R. H.; Durbin, M. J.; Woodward, R. L.; Willis, M. C. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16754. (b) Snell, R. H.; Woodward, R. L.; Willis, M. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9116. (c) Byrne, S. J.; Fletcher, A. J.; Hebeisen, P.; Willis, M. C. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 758. (d) Willis, M. C.; Powell, L. H. W.; Claverie, C. K.; Watson, S. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1249. (e) Lebsack, A. D.; Link, J. T.; Overman, L. E.; Stearns, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9008.



Esquema 3.23

3.4.4. Finalización de la síntesis de hipodamina y *epi*-hipodamina

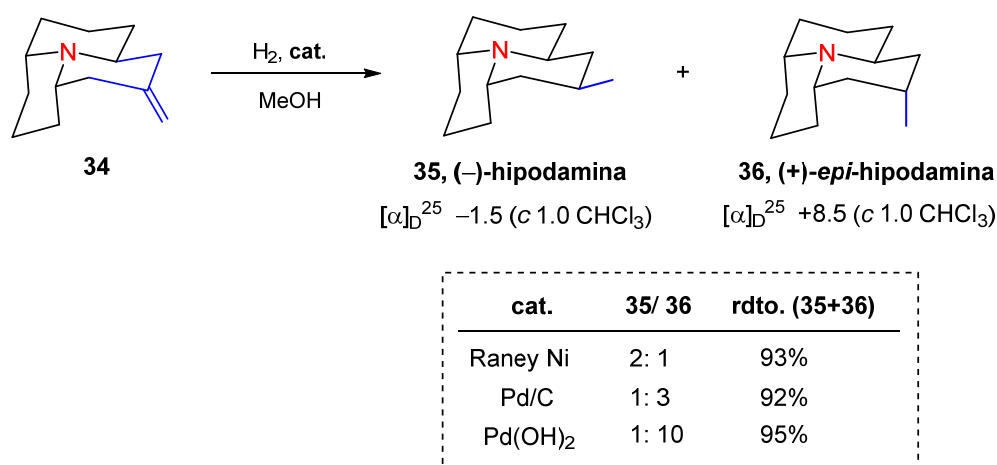
La construcción del tercer anillo del esqueleto completo de azafenaleno se efectuó sobre el derivado de quinolizidina enantioméricamente puro **30b** mediante una condensación de Dieckmann. La posterior descarboxilación condujo a la cetona tricíclica **33** con un rendimiento global del 60%. A continuación, el grupo carbonilo se convirtió en un grupo metileno mediante una reacción de Wittig con bromuro de metiltrifenilfosfonio, reacción que transcurrió con muy buen rendimiento (Esquema 3.24)



Esquema 3.24

Finalmente, la hidrogenación del doble enlace del compuesto **34** daría lugar a los productos finales deseados, con un grupo metilo en la posición 2 del esqueleto tricíclico de azafenaleno. Para ello, encontramos que, dependiendo de las condiciones de reacción, es posible desarrollar una síntesis diastereodivergente de los dos alcaloides. Así, la hidrogenación con Ni Raney dio lugar a una mezcla 2:1 de hipodamina (**35**) y *epi*-hipodamina (**36**), que se separaron mediante cromatografía en columna. La comparación de los datos de RMN y rotación óptica con los descritos en la bibliografía [valor encontrado: $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -1.5$ (c 1.0, CHCl_3); en la bibliografía: $[\alpha]^{22}_{\text{D}} = -1.2$ (c 1.1, CHCl_3)²³⁶] nos permitió concluir que el producto mayoritario obtenido en estas condiciones de hidrogenación fue la (–)-hipodamina (Esquema 3.25). Por otra parte, la hidrogenación en presencia de Pd/C

proporcionó una mezcla 1:3 de hipodamina (**35**) y *epi*-hipodamina (**36**), mientras que, con el catalizador de Pearlman, la selectividad aumentó hasta 1:10 en favor de la *epi*-hipodamina (Esquema 3.25).²⁵⁰ Tras la correspondiente separación cromatográfica, encontramos que los datos de RMN del producto mayoritario de esta última reacción coincidían con los descritos previamente para la *epi*-hipodamina.²⁵¹ Además, pudimos medir por primera vez el valor de rotación óptica para este producto, que resultó ser de $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +8.5$ (*c* 1.0, CHCl₃).



Esquema 3.25

Finalmente, es importante señalar que la obtención de la (-)-hipodamina nos permite confirmar de forma indirecta la configuración absoluta de todos los intermedios descritos en la síntesis del producto natural.

²⁵⁰ La hidrogenación con Pd/C o Pd(OH)₂ tiene lugar por la cara menos impedida, mientras que con Ni Raney se obtiene el producto termodinámico, con el grupo metilo en posición ecuatorial.

²⁵¹ Rejzek, M.; Stockman, R. A.; Hughes, D. L. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 73.

3.5. PARTE EXPERIMENTAL

3.5.1. Generalidades

ESPECTROSCOPIA DE RMN (^1H , ^{13}C)

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H RMN) y de carbono 13 (^{13}C RMN) se obtuvieron con un espectrómetro Bruker 300 MHz. El disolvente empleado para la obtención de los espectros de ^1H , y ^{13}C fue deuterocloroformo (CDCl_3).

Los valores de los desplazamientos químicos de los núcleos se expresan en valores de δ (ppm), tomando como referencia interna el cloroformo (CHCl_3) (7.26 ppm) para los espectros de protón y la señal intermedia del triplete del cloroformo deuterado (77.00 ppm) para los espectros de carbono. Las constantes de acoplamiento se dan en hertzios (Hz). La composición de las mezclas de isómeros se establecieron cuantitativamente a partir de los espectros de ^1H RMN. [Abreviaturas: (a) ancho, (c) cuadruplete, (d) doblete, (h) heptuplete, (Hz) hertzios, (m) multiplete, (q) quintuplete, (s), singulete, (t) triplete].

ESPECTROSCOPIA DE MASAS

Para la obtención de los espectros de masas se utilizó un equipo VG AUTOESPEC (VG Analytical, Micromass Instruments) empleando para ello la técnica de impacto electrónico (EI) a 70 eV mientras que la velocidad de aceleración del haz de iones de Cs^+ en los espectros realizados por FAB fue de 30.000 V. Los valores listados para cada uno de los compuestos están expresados en unidades de m/z .

DETERMINACIÓN DEL EXCESO ENANTIOMÉRICO.

Las proporciones enantioméricas fueron determinadas mediante análisis por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) (bomba: Jasco PU-2089 *Plus* y detector: Jasco MD-2010) de las correspondientes disoluciones de los compuestos en mezclas *n*-hexano: *i*-propanol como eluyentes. La columna quiral empleada para tal caso fue Chiracel OD-H (25 cm x 0.46 cm).

DETERMINACIÓN DE LA ROTACIÓN ÓPTICA

Las rotaciones ópticas fueron medidas en un polarímetro Jasco P-1020, empleando lámpara de sodio como fuente de radiación y cloroformo grado espectroscópico para preparar las disoluciones en una celda de 10 cm de largo.

CROMATOGRAFÍA EN CAPA FINA

Las reacciones y purificaciones fueron monitorizadas con la ayuda cromatografía en capa fina (CCF) empleando cromatoplasmas de sílica-gel activas al UV Kieselgel 60 F₂₅₄ sobre aluminio y se visualizaron utilizando una luz UV de 254 nm de longitud de onda y/o empleando el revelador apropiado como molibdato amónico de cerio, permanganato potásico y *p*-anisaldehído.

CROMATOGRAFÍA EN COLUMNA

En la purificación de productos por cromatografía en columna *flash* se empleó sílica-gel Kiesel gel 60 (0.040-0.063 mm) de la casa comercial *Merck*. La fase móvil empleada se ha especificado en cada caso.

SECADO DE DISOLVENTES

El diclorometano se secó sobre hidruro cálcico, almacenándose a continuación bajo atmósfera de nitrógeno.

El THF y el tolueno fueron destilados sobre sodio metálico almacenándolos, posteriormente, en atmósfera de nitrógeno. El color azul de la benzofenona confirma la sequedad del disolvente.

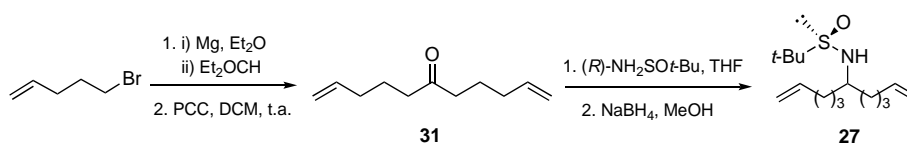
El resto de disolventes anhidros utilizados procedían de casas comerciales y no se llevó a cabo ningún procedimiento extra sobre ellos.

REACTIVOS Y CONDICIONES DE REACCIÓN

Los reactivos utilizados en las reacciones que proceden de fuentes comerciales no se sometieron a una purificación previa. Los reactivos sensibles al aire fueron utilizados bajo atmósfera de nitrógeno. Todas las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno empleando disolventes anhidros.

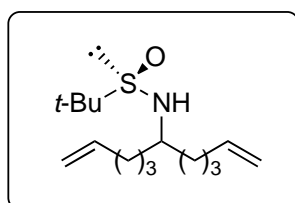
3.5.2. Síntesis y caracterización de nuevos compuestos.

3.5.2.1. Síntesis de la *N*-sulfinilamina simétrica **27**.



(R)-2-metil-*N*-(undeca-1,10-dien-6-il)propan-2-sulfinamida (**27**).

En un matraz de fondo redondo de 250 mL equipado con un refrigerante y bajo atmósfera inerte se mezcló la cetona diolefínica **31** (previamente sintetizada en el laboratorio siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía)²⁴⁷ (1.5 g, 9.02 mmol) y Ti(OEt)₄ (10.30 g, 45.10 mmol). A esta disolución se añadió (*R*)-*tert*-butilsulfinamida (1.1 g, 9.02 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a reflujo durante 20 horas. Pasado este tiempo, se añadió 30 mL de una disolución acuosa saturada de NaHCO₃, observándose la precipitación de las sales de titanio. Esta suspensión se filtró con Celite® lavando repetidas veces con pequeñas porciones de dietil éter (3 x 30 mL). Las fases orgánicas reunidas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y concentradas a vacío. El crudo de reacción resultante fue disuelto en MeOH (45 mL) y enfriado a 0°C. Se añadió NaBH₄ (375 mg, 9.92 mmol) y después de 2 horas en agitación a temperatura ambiente, la reacción fue hidrolizada con una disolución acuosa saturada de NH₄Cl (15 mL) y extraída con EtOAc (3 x 15 mL). De nuevo, las fases orgánicas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na₂SO₄ anhidro y concentradas a sequedad bajo vacío. El producto final se purificó por cromatografía *flash* con silica-gel para dar (*R*)-2-metil-*N*-(undeca-1,10-dien-6-il)propan-2-sulfinamida **27** como una aceite incoloro.



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₁₅ H ₂₉ NOS
Masa molecular (g/mol):	271.46
Rendimiento (%):	80
[α]²⁵_D (c 1.0, CHCl₃):	- 37.1

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 5.84 -5.67 (m, 2H), 5.03-4.87 (m, 4H), 3.26-3.09 (m, 1H), 2.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H),

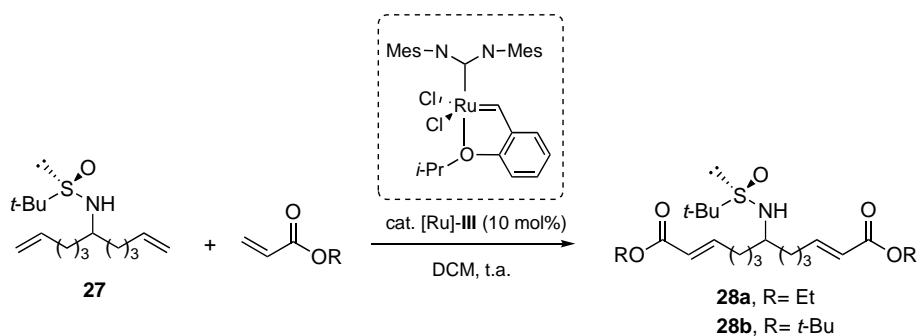
2.10-1.96 (m, 4H), 1.63-1.33 (m, 8H),
1.17 (s, 9H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ (ppm): 138.6, 138.5, 114.9, 114.8, 56.6, 55.9,
36.0, 35.1, 33.7, 33.6, 25.0, 24.8, 22.8.

HRMS (IE^+): Calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{NOS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 272.2043, encontrada:
272.2052.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano:
acetato de etilo como eluyente en una proporción desde 4:1 a 1:1.

3.5.2.2. Reacción de metátesis cruzada para la síntesis de *N*-sulfonilaminas simétricas **28**.

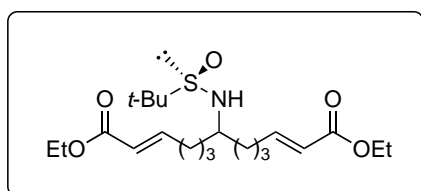


Procedimiento general A:

Sobre una disolución de *N*-sulfonilamina (R_S)-**27** (1.0 equiv) en diclorometano (0.2 M) se añadió sucesivamente el correspondiente acrilato de éster (5.0 equiv) y el catalizador Hoveyda-Grubbs de segunda generación [Ru-III] (10 mol%) en 2 porciones, 5 mol% al principio y 5 mol% pasadas 12h. Esta mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18-24 horas y luego fue concentrada a sequedad y purificada por cromatografía *flash* en gel de sílice utilizando una mezcla de *n*-hexano y acetato de etilo como eluyente.

(2*E*,11*E*)-dietil-7-[(R_S)-1-dimetiletilsulfonamido]trideca-2,11-diendioato (**28a**).

El compuesto **28a** (1.35 g) se obtuvo mediante el procedimiento general descrito anteriormente como aceite incoloro a partir 1.42 g (5.24 mmol) de (R_S)-**27** después de su purificación por cromatografía *flash*.



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₂₁ H ₃₇ NO ₅ S
Masa molecular (g/mol):	415.59
Rendimiento (%):	50
[α]²⁵_D (c 1.0, CHCl₃):	-13.2

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6.98-6.86 (m, 2H), 5.86-5.76 (m, 2H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.21 (s a, 1H), 2.93 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.24-2.17 (m, 4H), 1.63-1.41 (m, 8H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.20 (s, 9H).

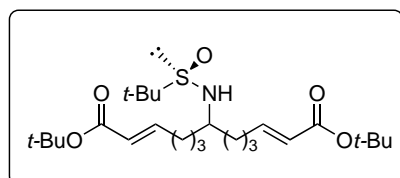
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 166.8, 148.6, 148.5, 122.0, 121.9, 60.4, 60.3, 56.6, 56.1, 36.2, 35.4, 32.1, 32.1, 24.4, 24.2, 22.8, 14.4.

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₁H₃₇NO₅S [M+H]⁺: 416.2465, encontrada: 416.2473.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción desde 3:1 a 1:1.

(2E,11E)-di-*tert*-butil-7-[(*R*_S)-1,1-dimetiletilsulfonamido] trideca-2,11-diendioato (28b).

El compuesto **28b** (1.75 g) se obtuvo mediante el procedimiento general descrito anteriormente como aceite incoloro a partir 1.68 g (6.18 mmol) de (*R*_S)-**27** después de su purificación por cromatografía *flash*.



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₂₅ H ₄₅ NO ₅ S
Masa molecular (g/mol):	471.70
Rendimiento (%):	60
[α]²⁵_D (c 1.0, CHCl₃):	-20.0

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6.85-6.72 (m, 2H), 5.75-5.65 (m, 2H), 3.17 (s a, 1H), 2.93 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.20-2.08 (m, 4H), 1.60-1.48 (m, 8H),

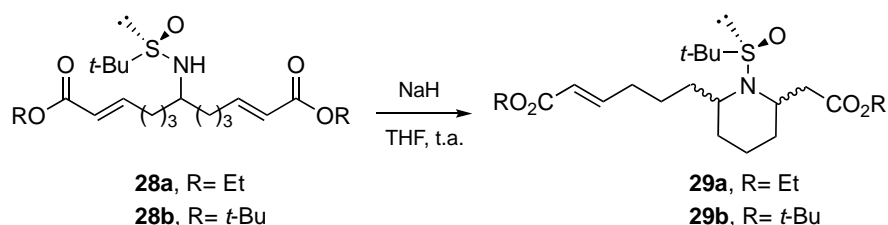
1.44 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.17 (s, 9H).

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ (ppm): 165.6, 147.0, 146.9, 123.2, 123.1, 79.7, 79.6, 56.3, 55.6, 35.8, 35.1, 31.6, 31.5, 27.9, 24.1, 23.9, 22.5.

HRMS (IE^+): Calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{45}\text{NO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 472.3091, encontrada: 472.3106.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción desde 3:1 a 1:1.

3.5.2.3. Reacción aza-Michael intramolecular para la síntesis de las piperidinas 2,6-disustituidas 29.



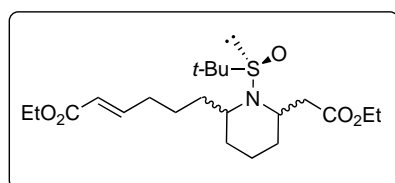
Procedimiento general B:

Sobre una disolución de la *N*-sulfinilamina **28** correspondiente (1.0 equiv) en THF seco (0.1M) se añadió NaH (1.0 equiv) lentamente a 0°C. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta que la CCF reveló la desaparición del producto de partida (4 horas). Terminada la reacción, se hidrolizó con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl y posteriormente se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y los disolventes fueron eliminados a presión reducida. Finalmente, el crudo de reacción se purificó a través de cromatografía *flash* en gel de sílice utilizando mezclas de *n*-hexano: EtOAc como eluyentes.

(E)-etil-6-{1-[(*R*_s)-*tert*-butilsulfinil]-6-(2-etoxi-2-oxoetil)piperidin-2-il}hex-2-enoato (29a+29a').

Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, a partir el diéster **28a** (449 mg, 1.08 mmol) se obtuvo una mezcla de las piperidinas diastereoisoméricas **29a/ 29a'** (323 mg, rendimiento del 72%) no separables tras purificación por

cromatografía de columna *flash* con *n*-hexano: EOAc como eluyente. La mezcla fue analizada por HPLC (ver trazas HPLC a continuación), observándose una relación diastereoisomérica de 70:25:5 (*cis*-**29a**: *trans*-**29a**: *cis+trans*: **29a'**). Para ello se utilizó una columna Chiracel OD-H (hexano: isopropanol 95:5 como eluyente), flujo 1.0 mL/min, $t_{cis-29a}$ = 26.9 min, $t_{trans-29a}$ = 22.7 min, $t_{29a'}$ = 16.1 min. Puesto que esta mezcla de diastereoisómeros no se pudo separar por cromatografía en columna, los espectros de RMN fueron obtenidos como una mezcla enriquecida en *cis*-**29a**.



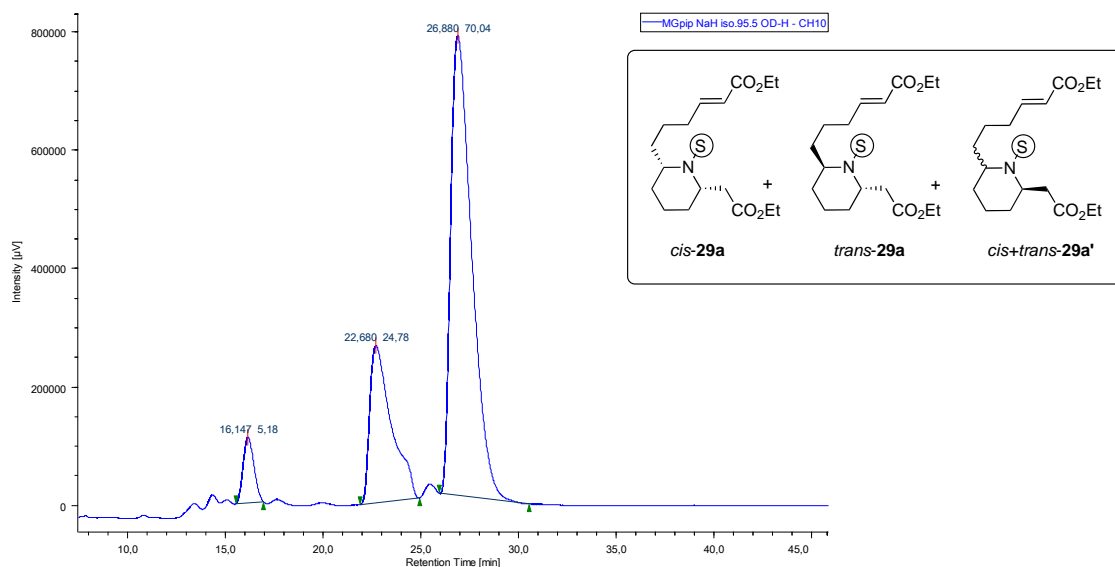
Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₂₁ H ₃₇ NO ₅ S
Masa molecular (g/mol):	415.59
Rendimiento (%):	72

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.01-6.88 (m, 1H), 5.86-5.78 (m, 1H), 4.32-3.98 (m, 5H), 3.49 (s, 1H), 3.05 (dd, *J* = 18.8, 4.6 Hz, 0.2H), 2.84 (dd, *J* = 15.9, 5.7 Hz, 0.8H), 2.62-2.43 (m, 1H), 2.32-2.08 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 1H), 1.76-1.33 (m, 9H), 1.31-1.22 (m, 6H), 1.21 (s, 6H), 1.19 (s, 0.5H), 1.16 (s, 2.5H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 171.6, 171.4, 166.8, 166.7, 148.9, 148.4, 121.9, 121.7, 60.7, 60.6, 60.3, 60.2, 58.5, 58.4, 53.5, 53.4, 50.0, 40.3, 34.8, 32.4, 32.3, 32.1, 29.8, 28.8, 27.8, 26.5, 25.4, 24.2, 23.3, 22.8, 19.5, 14.4, 14.3, 14.2.

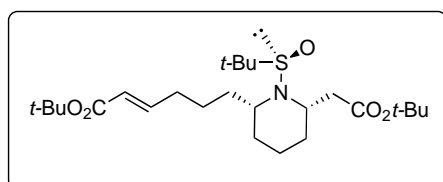
Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción desde 6:1 a 1:1.

HPLC mezcla de diastereoisómeros de las piperidinas 29a.



(E)-terc-butil-6-[(2*S*,6*S*)-6-[2-(terc-butoxi)-2-oxoetil]-1-[(*R*_s)-terc-butilsulfinil]piperidin-2-il]hex-2-enoato (cis-29b).

El compuesto **29b** se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente a partir del diéster **28b** (1.0 g, 2.12 mmol). La purificación por cromatografía de columna *flash* con hexano: acetato de etilo dió la piperidina *cis*-**29b** enantioméricamente pura como aceite incoloro.



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₂₅ H ₄₅ NO ₅ S
Masa molecular (g/mol):	471.70
Rendimiento (%):	63
[α]²⁵_D (c 1.0, CHCl₃):	-27.7

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6.85 (dt, *J* = 15.6, 6.9 Hz, 1H), 5.74 (dt, *J* = 15.6, 1.5 Hz, 1H), 4.12-3.92 (m, 1H), 3.53 (s, 1H), 2.74 (dd, *J* = 15.9, 6.2 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 15.8, 7.4 Hz, 1H), 2.29-2.10 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 1H), 1.79-1.56 (m, 6H), 1.55-1.34 (m, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.47 (s, 9H), 1.22 (s, 9H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 170.4, 166.1, 147.5, 123.2, 80.8, 80.0, 58.2, 53.0, 50.3, 39.9, 32.2, 28.2, 28.0,

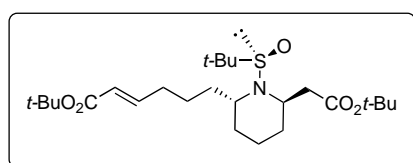
25.4, 24.1, 19.4.

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₅H₄₅NO₅S [M+H]⁺: 472.3091, encontrada: 472.3112.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción desde 7:1 a 1:1

Síntesis de (E)-terc-butil-6-[(2R,6S)-6-[2-(terc-butoxi)-2-oxoetil]-1-[(R_s)-terc-butilsulfinil]piperidin-2-il]hex-2-enoato (trans-29b).

El compuesto **29b** se obtuvo siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente a partir del diéster **28b** (1.0 g, 2.12 mmol). La purificación por cromatografía de columna *flash* con hexano: acetato de etilo dio la piperidina *trans*-**29b** enantioméricamente pura como aceite incoloro.



Estado físico: Aceite incoloro

Fórmula empírica: C₂₅H₄₅NO₅S

Masa molecular (g/mol): 471.70

Rendimiento (%): 22

[α]²⁵_D (c 1.0, CHCl₃): +16.8

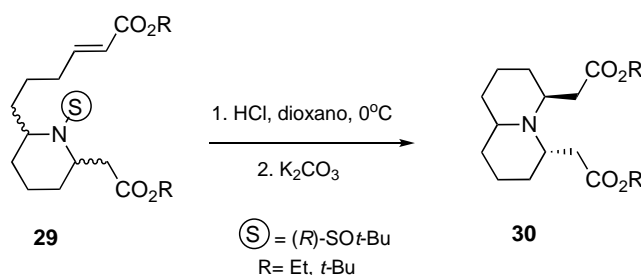
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 6.82 (dt, *J* = 15.5, 6.9 Hz, 1H), 5.74 (dt, *J* = 15.6, 1.4 Hz, 1H), 4.07-3.92 (m, 1H), 3.48-3.33 (m, 1H), 2.60 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.29-2.13 (m, 2H), 1.80-1.33 (m, 9H), 1.48 (s, *J* = 7.2 Hz, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.21-1.17 (m, 2H), 1.15 (s, 9H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 171.0, 166.1, 147.2, 123.5, 80.8, 80.2, 58.3, 41.5, 34.8, 32.2, 28.5, 28.3, 27.8, 26.61, 24.2, 23.3, 14.2.

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₅H₄₅NO₅S [M+H]⁺: 472.3091, encontrada: 472.3102.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción desde 7:1 a 1:1

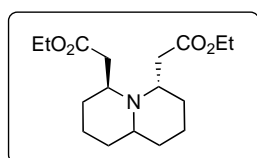
3.5.2.4. Segunda reacción *aza*-Michael intramolecular para la síntesis de la quinolidina **30**.



Procedimiento general C:

A una disolución de la correspondiente *N*-*terc*-butilsulfinil piperidina **29** (1 equiv) en MeOH (0.1M) a 0°C se añadió gota a gota cloruro de hidrógeno (disolución 4M en 1,4-dioxano; 1 equiv). Después de 15 minutos en agitación, la desprotección del sulfóxido había sido completada. La reacción se llevó a sequedad y sobre ella se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (para el dietil diéster) o K₂CO₃ (para el *terc*-butil diéster) para luego extraerla con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄ y concentradas a vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía *flash* en silica-gel desactivada con 2% Et₃N en *n*-hexano empleando mezclas de *n*-hexano y EtOAc como eluyentes.

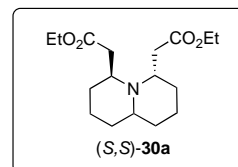
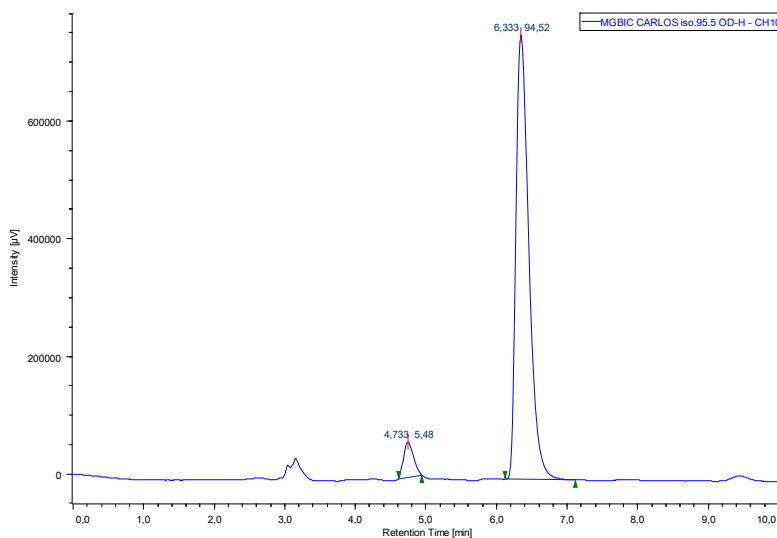
Dietil 2,2'-[(4*S*,6*S*)-octahidro-1*H*-quinolicina-4,6-diil]diacetato (**30a**).



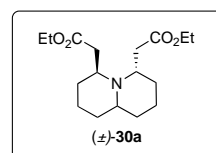
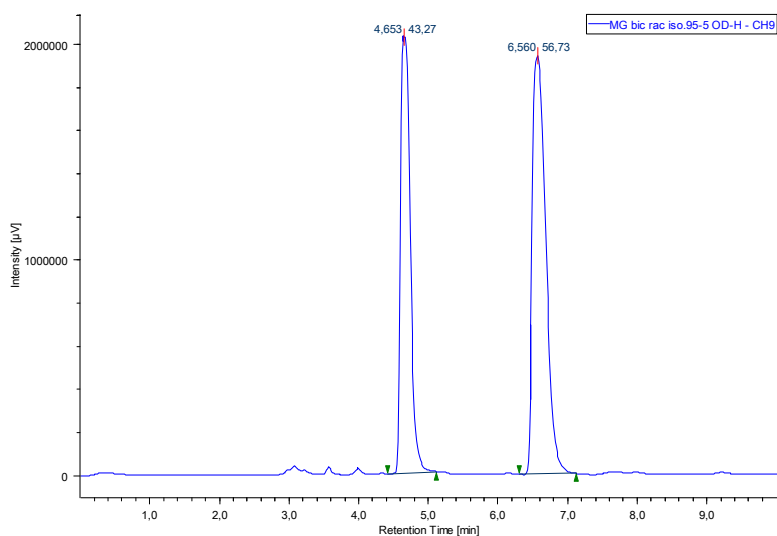
Mediante el procedimiento experimental descrito arriba, la quinolidina **30a** fue obtenida como aceite incoloro (159 mg, rendimiento del 70 %) partiendo de la mezcla de diastereoisómeros de *cis*-**29a**, *trans*-**29a** y *cis/trans*-**29a'** (303 mg, 0.73 mmol), después de la purificación por cromatografía de columna *flash* con *n*-hexano: acetato de etilo (gradiente de 20:1 to 5:1). El compuesto **30a** se obtuvo con un exceso enantiomérico del 90%, determinado por análisis en HPLC (ver trazas HPLC a continuación) utilizando una columna Chiracel OD-H y *n*-hexano: *i*-sopropanol 95:5 como eluyentes, flujo = 1.0 mL/min, $t_{\text{mayor}} = 6.3$ min, $t_{\text{minor}} = 4.7$ min. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7.5$ (c 1.0 CHCl₃). Los datos de RMN corresponden los descritos en la

literatura.²⁵² HRMS (EI) calculada para C₁₇H₃₀NO₄ [M+H]⁺: 312.2161, encontrada: 312.2178.

HPLC de la quinolizidina 30a enantioméricamente enriquecida.



HPLC de la quinolizidina 30a racémica.

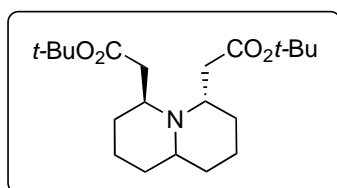


Síntesis de di-terc-butyl-2,2'-[(4S,6S)-octahidro-1H-quinolizidina-4,6-diil]diacetato (30b).

A través del procedimiento experimental descrito anteriormente, la quinolizidina **30b** fue obtenida como aceite incoloro de manera enantioméricamente pura (290 mg, rendimiento del 85%) partiendo de la

²⁵² M. Rejzek, R. A. Stockman, *Tetrahedron Lett.* 2002, **43**, 6505.

piperidina *cis*-**29b** y/o *trans*-**29b** (438 mg, 0.93 mmol), después de su purificación por cromatografía *flash* con *n*-hexano: EtOAc.



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₂₁ H ₃₇ NO ₄
Masa molecular (g/mol):	367.53
Rendimiento (%):	85
[α]²⁵_D (c 1.0, CHCl₃):	-20.6

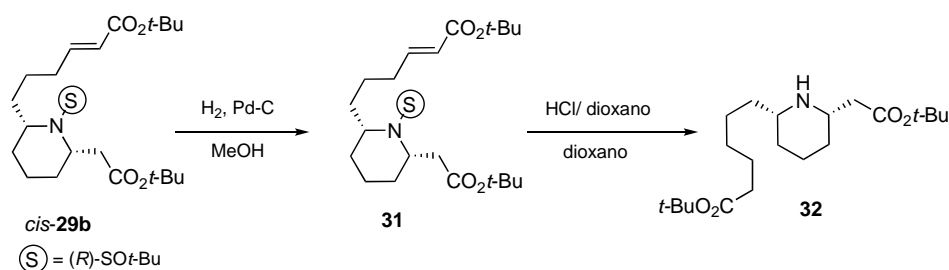
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.57 (s a, 1H), 2.74 (dd, *J* = 14.0, 3.5 Hz, 1H), 2.60 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.55-2.30 (m, 2H), 2.26-2.04 (m, 2H), 1.83-1.46 (m, 8H), 1.42 (s, 9H), 1.42 (s, 9H) 1.31-1.12 (m, 4H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 172.8, 171.9, 80.3, 80.3, 55.5, 54.5, 51.1, 39.6, 34.9, 34.6, 32.2, 29.3, 28.7, 28.7, 28.2, 28.2, 24.0, 18.6.

HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₁H₃₇NO₄ [M+H]⁺: 368.2795, encontrada: 368.280

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción desde 7:1 a 1:1

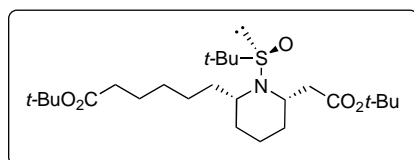
3.5.2.5. Síntesis de la piperidina 2,6-disustituida **32**.



*Síntesis de terc-butyl-6-[(2*S*,6*S*)-6-(2-(*terc*-butoiy)-2-oxoetil)-1-[(*R*_s)-*terc*-butilsulfinil]piperidin-2-il]hexanoato (**31**).*

A una disolución de la piperidina *cis*-**29** (66 mg, 0.14 mmol) en MeOH (1.5 mL) se añadió paladio sobre carbono (10% en Pd, 15 mg, 0.014 mmol). Se conectó al matraz un balón lleno de hidrógeno y la suspensión fue dejada en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada con

Celite®, lavándolo varias veces con pequeñas porciones de EtOAc y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. La purificación por cromatografía *flash* en sílica-gel dio la piperidina **31** (63 mg, rendimiento del 96%) como aceite incoloro.



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₂₅ H ₄₇ NO ₅ S
Masa molecular (g/mol):	367.53
Rendimiento (%):	96
[α]²⁵_D (c 1.0, CHCl₃):	-32.6

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 4.12-3.99 (m, 1H), 3.46 (s, 1H), 2.73 (dd, *J* = 15.8, 5.9 Hz, 1H), 2.45 (dd, *J* = 15.6, 7.9 Hz, 1H), 2.18 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.86-1.49 (m, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.34-1.26 (m, 5H), 1.19 (s, 9H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 173.4, 170.6, 80.8, 80.1, 58.3, 53.6, 50.2, 39.8, 35.7, 32.3, 31.2, 29.4, 28.3, 28.2, 26.7, 25.2, 24.3, 19.6.

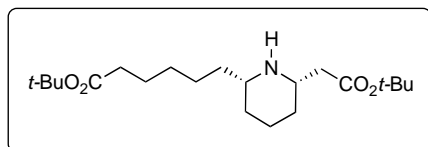
HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₅H₄₇NO₅S [M+H]⁺: 474.3175, encontrada: 474.3164.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash*, con una mezcla *n*-hexano: acetato de etilo como eluyente en una proporción desde 7:1 a 1:1

Síntesis de terc-butil 6-((2*S*,6*S*)-6-[2-(terc-butoxi)-2-oxoetil]piperidin-2-il)hexanoato (32).

Sobre la piperidina *cis*-**31** (63 mg, 0.13 mmol) en MeOH (2 mL) a 0°C se añadió gota a gota una disolución de cloruro de hidrógeno (4M en dioxano; 0.03mL, 0.13 mmol) y se dejó agitando hasta la completa desaparición del material de partida (30 min). Pasado este tiempo, el disolvente fue eliminado bajo presión reducida y el residuo fue hidrolizado con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 mL) y extraído con EtOAc (3 x 5mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas sobre Na₂SO₄, y concentradas a vacío. El crudo resultante fue purificado por cromatografía *flash* en sílica-gel desactivada con un

2% de Et₃N en *n*-hexano empleando como eluyentes *n*-hexano: EtOAc (5:1). Se obtuvieron 48 mg de la piperidina *N*-desprotegida **32** pura como aceite incoloro.



Estado físico:	Aceite incoloro
Fórmula empírica:	C ₂₁ H ₃₉ NO ₄
Masa molecular (g/mol):	369.55
Rendimiento (%):	99
[α]²⁵_D (c 1.0, CHCl₃):	+12.6

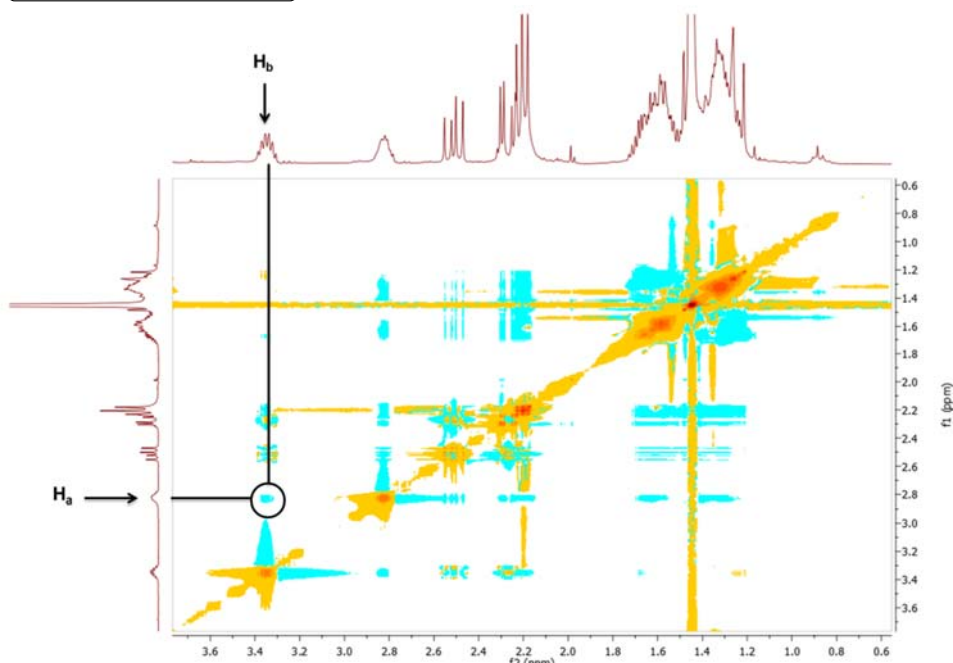
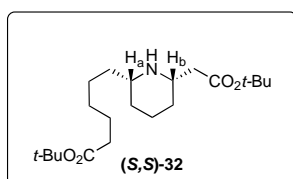
¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 3.37-3.27 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.49 (dd, *J* = 15.3, 9.2 Hz, 1H), 2.30-2.12 (m, 6H), 1.72-1.49 (m, 6H), 1.43 (s, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.36-1.20 (m, 9H).

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz) δ (ppm): 173.3, 172.1, 80.6, 80.0, 50.5, 48.3, 39.9, 35.67, 34.6, 31.1, 30.9, 29.3, 28.3, 26.0, 25.2, 19.8.

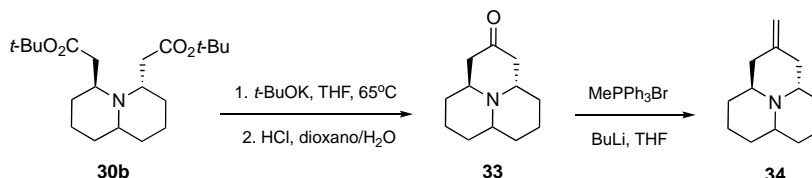
HRMS (IE⁺): Calculada para C₂₁H₃₉NO₄ [M+H]⁺: 370.2879, encontrada: 370.2885.

Purificación: Purificación por cromatografía *flash* en sílica-gel desactivada con un 2% de Et₃N en *n*-hexano empleando como eluyentes *n*-hexano: EtOAc 5:1.

Experimento NOESY de la piperidina (*S,S*)-32.



3.5.2.6. Pasos finales en la síntesis total de hipodamina (35).



Síntesis de (3a*S*,9a*S*)-decahidropirido[2,1,6-*de*]quinolicin-2(1*H*)-ona (33).

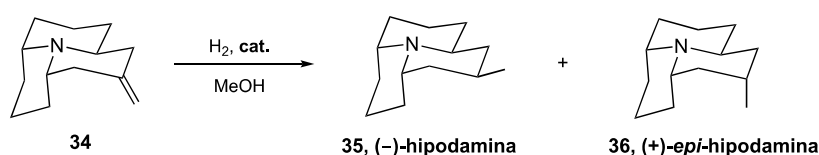
A una disolución de la quinolizidina (*S,S*)-**30b** (411 mg, 1.12 mmol) en THF seco (10 mL) se añadió *tert*-butóxido potásico (314 mg, 2.80 mmol). La mezcla se llevó a reflujo durante 30 min, hasta la total desaparición del material de partida. En este punto, el disolvente se evaporó y el residuo seco se redisolvió en 1,4-dioxano (10 mL) con el fin de llevar a cabo el siguiente paso de reacción sin previa purificación. Se añadió agua (1 mL) y HCl (4M en 1,4-dioxano) (1.4 mL, 5.61 mmol) y esta mezcla se puso a reflujo durante 3h. Después de la evaporación de los disolventes bajo presión reducida, el residuo se disolvió en agua (5 mL) y sobre ella se añadió Na₂CO₃ sólido hasta pH básico. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El crudo de reacción fue purificado empleando cromatografía de columna *flash* en silica-gel desactivada con un 2% Et₃N en *n*-hexano empleando acetato de etilo como eluyente para dar la cetona tricíclica (*S,S*)-**33** como aceite incoloro (130 mg, rendimiento del 60%). [α]_D²⁵ = -2.5 (*c* 1.0 CHCl₃). Los datos de NMR concuerdan con los previamente descritos en la literatura.²³⁶

Síntesis de (3a*S*,9a*S*)-2-metilendodecahidropirido[2,1,6-*de*]quinolizidina (34).

Sobre una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (443 mg, 1.24 mmol) en THF seco (12 mL) a -78 °C se añadió lentamente *n*-BuLi (sol. 2.5M en *n*-hexano; 0.9 mL, 2.23 mmol), y en este momento se eliminó el baño a -78 °C y la mezcla amarilla se dejó a temperatura ambiente durante 1h. Posteriormente se

añadió gota a gota una disolución de la cetona (*S,S*)-**33** (120 mg, 0.62 mmol) en THF seco (1 mL). La mezcla que contenía el iluro se volvió de color rojizo. Después de 1h en agitación a temperatura ambiente, la reacción se calentó en un baño de aceite a 60 °C durante 2 h más. En este momento, se enfrió la reacción, y se añadió (5 mL) y la mezcla fue extraída con EtOAc (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, y se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a sequedad bajo vacío. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía *flash* utilizando una mezcla de EtOAc/ MeOH/ NH₄OH acuoso (32% NH₃) 10: 1: 0.1 como eluyente. La olefina tricíclica (*S,S*)-**34** (103 mg, rendimiento del 87%) se obtuvo como aceite amarillo. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -21.8$ (*c* 1.0 CHCl₃). Los datos de RMN están de acuerdo con los descritos previamente en la literatura.²³⁶

3.5.2.7. Procedimientos generales para la hidrogenación final del doble enlace.



Metodo A: a una disolución de la olefina (*S,S*)-**34** (80 mg, 0.42 mmol) en EtOH (4 mL) se añadió Ni Raney y la mezcla fue dejada en agitación en atmósfera de H₂ (balon) a temperatura ambiente durante toda la noche. Pasado este tiempo la mezcla se filtró sobre Celite[®], lavando con EtOAc, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar una mezcla de hipodamina (**35**)/ *epi*-hipodamina (**36**) 2:1 tal y como mostraba el 1H-RMN (75 mg, 93% Rdto.).

Método B: a una disolución de la olefina (*S,S*)-**34** (71 mg, 0.37 mmol) en MeOH (4 mL) añadimos paladio sobre carbono (10% in Pd, 39 mg, 0.037 mmol) y conectamos un balón de H₂. La suspensión resultante fue dejada en agitación durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite[®], lavando varias veces con pequeñas porciones de EtOAc, y el filtrado fue concentrado a sequedad bajo presión reducida para dar una mezcla de hipodamina (**35**)/ *epi*-hipodamina (**36**) 1:3 tal y como muestran los datos de ¹H-RMN (66 mg, 92% Rdto.).

Metodo C: a una solución de la olefian (*S,S*)-**34** (61 mg, 0.32 mmol) en MeOH (4 mL) añadimos Pd(OH)₂ sobre carbono (20% in Pd; 225 mg, 0.32 mmol). Y conectamos un balón de hidrógeno. La suspensión resultante se mantuvo en agitación durante toda una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue filtrada sobre Celite®, lavando varias veces con pequeñas porciones de EtOAc, el filtrado fue concentrado bajo presión reducida dando una mezcla 1:10 de hipodamina (**35**)/ *epi*-hipodamina (**36**) tal y como determina el espectro de ¹H-RMN (59 mg, 95% Rdto.).

La mezcla de diastereoisómeros de hipodamina(**35**)/ *epi*-hipodamina (**36**) fue sometida a múltiples purificaciones por cromatografía de columna flash (2 veces) en silica-gel empleando una mezcla de EtOAc/ MeOH/ NH₄OH acuoso (32% NH₃) (10: 1: 0.1) como eluyentes. De esta manera el producto natural hipodamina **35** y su diastereoisómero *epi*-hipodamina **36** fueron aislados como aceites amarillo claro. Los datos de RMN están en concordancia con los descritos en la literatura.²³⁶

Conclusiones

Conclusiones

1. Se ha llevado a cabo una síntesis estereodivergente de β^3 -amino ácidos fluorados cíclicos. La secuencia sintética se inicia con una adición altamente diastereoselectiva de carbaniones derivados de 2-p-tolilbencilo a iminas fluoradas. Una reacción de metátesis cruzada permite acceder a los precursores de la reacción aza-Michael intramolecular. Un tratamiento en medio básico conduce a la formación de las correspondientes pirrolidinas con disposición relativa trans entre la función imino éster y la agrupación fluorada. Por el contrario, el tratamiento con trifluoruro de boro conduce al diastereoisómero cis. De esta forma, una vez eliminado el auxiliar quiral, se han podido obtener homoprolinas fluoradas modificadas enantioméricamente puras.
2. Por primera vez se ha empleado una reacción aza-Michael intramolecular organocatalítica enantioselectiva en un proceso desimetrización. Utilizando enonas como aceptores y carbamatos como nucleófilos, se han obtenido piperidinas 2,5- y 2,6-disustituidas enantioméricamente enriquecidas con buenos rendimientos y diastereoselectividades moderadas.
3. Hay que señalar que la proporción de catalizador (9-amino-9-deoxi-epi-hidroquinina) y cocatalizador juega un papel clave en el proceso. Una proporción 1:1 conduce a excelentes excesos enantioméricos del diastereoisómero minoritario mientras que la proporción 2:1 invierte esta proporción, obteniéndose en este caso el producto mayoritario con excelente exceso enantiomérico.
4. Estos procesos de desimetrización en reacciones aza-Michael fueron también aplicados al empleo de sulfinil aminas como fuentes de nitrógeno nucleófilas. Los precursores se generaron mediante una metátesis cruzada bidireccional, y una doble reacción aza-Michael intramolecular conduce a un intermedio avanzado en la síntesis de hipodamina. Se ha llevado a cabo por tanto la segunda síntesis total de hipodamina y la primera de su epímero epi-hipodamina.