

# VNIVERSITAT Æ VALÈNCIA

Facultad de Química

Departamento de Química Orgánica



Programa de Doctorado en Química  
con Mención de Excelencia

***Nuevas metodologías en la reacción  
aza-Michael intramolecular organocatalítica***

Tesis Doctoral con Mención Internacional

**Marcos Escolano Pérez**

Dirigida por:

**Prof. Carlos del Pozo Losada**

**Prof. María Sánchez Roselló**

Valencia

Septiembre 2022



**Prof. Carlos del Pozo Losada**, Catedrático de Química Orgánica de la Universitat de València, y **Prof. María Sánchez Roselló**, Profesora Titular de la Universitat de València,

**CERTIFICAN:**

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “**Nuevas metodologías en la reacción aza-Michael intramolecular organocatalítica**”, ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica de la Universitat de València, por el graduado en Química **Marcos Escolano Pérez**, y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Valencia, Septiembre 2022

Fdo. Carlos del Pozo Losada

Fdo. María Sánchez Roselló



## ***Agradecimientos***

Como bien me decía mi madre: “es de bien nacido ser agradecido”, así que vayamos por partes:

En primer lugar, agradecer como no, a mi familia, a mi hermano por marcarme el camino desde bien pequeñito (todo es mucho más fácil teniendo de ejemplo al hermano mayor), y a mis padres por estar ahí siempre y apoyarme en todas mis decisiones, pero sobre todo por darme el mejor consejo que siempre he tenido, ese “haz lo que te guste” y “esfuérate al máximo por conseguirlo”, ¡¡mil gracias a los 3!!

En segundo lugar, vayamos ya a esas personas que he ido conociendo desde que empecé esta bonita etapa:

A Rubén, quien que me enseñó a trabajar en el laboratorio cuando empecé mi TFG, porque siempre estaba dispuesto a ayudar, sin ningún reproche (inundación de laboratorio incluida) y por alguna que otra juerga que nos hemos pegado en “el torico”.

A todos los alumnos de TFG y TFM que he tenido la suerte de compartir momentos en el laboratorio, en especial a Claudia y a Yaiza, ya que gran parte del tercer capítulo de esta tesis es vuestro.

También al grupo de investigación del profesor Molander, por tratarme tan bien durante mi estancia en Filadelfia, sobre todo a Mari, Albert y Shorouk con quien pude compartir muy buenos momentos en el laboratorio y algún que otro viaje por los EEUU. Y como olvidarme de mi “familia adoptiva”: María, Javi, Álvaro y Paula, que me trataron como a uno más de la familia, e hicieron que disfrutara al máximo de mi estancia, nunca olvidaré lo que hicisteis por mí.

Por último, a lo más importantes, esa pequeña familia que formamos el “Pozo’s Group”. A Santi, que pese a incorporarse el último, ha sido un gran apoyo durante la parte final de la tesis, siempre con actitud positiva y dispuesto a ayudar, además de amenizarnos todas las comidas. Por supuesto a Javi y a Dani, mis compañeros de vitrina y poyata, pero también de cenas, cervezas, juergas y algún que otro congreso a los que a pocas charlas hemos ido. Me llevo dos amigos para toda la vida, no sabéis lo importante que ha sido para mí tener un ambiente de trabajo como el que generáis.

Y finalmente, como no, a mis directores, que me han ayudado continuamente durante estos años, sin ellos esta tesis no existiría. A María sobre todo por su inagotable paciencia con las correcciones, creerme que sin ella el aspecto de esta tesis sería muy diferente. Y a Carlos, no podría agradecerte todo lo que has hecho por mí en unas líneas, me has enseñado casi toda la química que sé, y me has ayudado a resolver cada uno de los problemas que se me planteaban, pero sin duda lo que más valoro es que siempre has sido honesto conmigo y has buscado lo mejor para mí, así que más que un director lo que me llevo es otro amigo para toda la vida.

¡MUCHAS GRACIAS A TODOS!



## **Abstract**

Asymmetric synthesis is a key area in modern chemistry, being especially relevant in the pharmaceutical industry given the intimate relationship between the biological activity of biomolecules and their stereochemistry. At the same time, the awareness of pollution and the multiple problems it can cause, has driven these methodologies to be more ecological and environmentally friendly. In this sense, organocatalysis has emerged in recent years as one of the most interesting strategies for obtaining enantioenriched compounds. Consequently, our research group has focused on the application of this strategy to the intramolecular aza-Michael reaction, since it allows obtaining chiral nitrogenated heterocycles, which are structures of great interest for the pharmaceutical industry, because they are present in a multitude of bioactive molecules. Specifically, in the present Doctoral Thesis this reaction will be studied in processes in which it still remains underexplored, employing as Michael acceptors  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones, with the aim of synthesizing 3 different families of enantioenriched nitrogenated heterocycles.

Firstly, a new desymmetrization process involving an intramolecular aza-Michael reaction has been optimized, using as starting substrates symmetric diamines carrying an enone in remote position. By using a catalytic system amino-9-deoxy-epi-hydroquinine/trifluoroacetic acid, this process allows obtaining 2,5,5-trisubstituted piperidines with excellent yields and enantioselectivities, and remarkable diastereoselectivities. It should be noted that during the optimization it was observed that the vinyl sulfonamide group was crucial to obtain good levels of facial selectivity. Moreover, its rapid elimination by ozonolysis makes it a very interesting new protecting group from a synthetic point of view.

Secondly, the first tandem process combining an intramolecular aza-Michael reaction with an intramolecular conjugated addition has been developed. By using a chiral BINOL phosphoric acid, (*R*)-TRIP BPA, the process allows obtaining chiral pyrrolizidinones with excellent diastereo- and enantioselectivities. Moreover, this process can be combined with a cross-metathesis reaction in a triple tandem sequence, yielding the corresponding pyrrolizidinones more directly and easily.

Likewise, the pyrrolizidinones obtained can be transformed into tricyclic derivatives by simple heating in an acid medium, in a process analogous to a Robinson anellation.

Finally, a new synthetic sequence has been developed to obtain enantioenriched fluorinated indolizidines. This sequence employs conjugated amides containing an enone functionality at a remote position as starting substrates, and begins with the enantioselective intramolecular cyclization of the amide nitrogen in the presence of (*R*)-TRIP-BPA, which gives rise to the corresponding pyrrolidine derivatives with excellent enantioselectivities. This is followed by methylenation with dimethyl titanocene, and further cyclization by ring-closing metathesis using the second-generation Hoveyda Grubbs catalyst, giving rise to the corresponding indolizidines. Importantly, the use of dimethyltitanocene is key during the synthetic sequence to avoid erosion of enantioselectivity.



## **Resumen**

La síntesis asimétrica es un área clave en la Química moderna, especialmente relevante en la industria farmacéutica dada la íntima relación entre la actividad biológica de las biomoléculas y su estereoquímica. Al mismo tiempo, la concienciación sobre la contaminación y los múltiples problemas que esta puede ocasionar, ha impulsado que estas metodologías sean más ecológicas y respetuosas con el medio ambiente. En este sentido, la organocatálisis se ha revelado en los últimos años como una de las estrategias más interesantes para la obtención de compuestos enantioenriquecidos. En consecuencia, nuestro grupo de investigación se ha centrado en la aplicación de dicha estrategia a la reacción aza-Michael intramolecular, ya que permite la obtención de heterociclos nitrogenados quirales, que son estructuras de gran interés para la industria farmacéutica, puesto que se encuentran presentes en multitud de moléculas bioactivas. Concretamente en la presente Tesis Doctoral se estudiará esta reacción en procesos en los que todavía permanece poco explorada, empleando como aceptores de Michael cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, con el objetivo de sintetizar 3 familias diferentes de heterociclos nitrogenados enantioenriquecidos.

En primer lugar, se ha optimizado un nuevo proceso de desimetrización que involucra una reacción de aza-Michael intramolecular, y que utiliza como sustratos de partida diaminas simétricas portadoras de una enona en posición remota. Mediante el uso de un sistema catalítico amino-9-deoxi-epi-hidroquinina/ácido trifluoroacético, dicho proceso permite obtener piperidinas 2,5,5-trisustituidas con excelentes rendimientos y enantioselectividades, y diastereoselectividades notables. Cabe destacar, que durante la optimización se observó que el grupo vinil sulfonamida resultaba crucial para obtener buenos niveles de selectividad facial. Además, su rápida eliminación mediante ozonólisis lo convierte en un nuevo grupo protector muy interesante desde el punto de vista sintético.

En segundo lugar, se ha desarrollado el primer proceso tándem que combina una reacción aza-Michael intramolecular con una adición conjugada intramolecular. Mediante el uso de un ácido binol fosfórico quiral, (*R*)-TRIP BPA, dicho proceso permite la obtención de pirrolizidinonas quirales con excelentes diastereo- y enantioselectividades. Además, este proceso puede combinarse con una reacción de

metátesis cruzada en una secuencia triple tándem, originando las correspondientes pirrolizidinonas de forma más directa y sencilla. Asimismo, las pirrolizidinonas obtenidas pueden transformarse en derivados tricíclicos por simple calentamiento en medio ácido, en un proceso análogo a una anelación de Robinson.

Finalmente, se ha puesto a punto una nueva secuencia sintética para la obtención de indolizidinas fluoradas enantioenriquecidas. Esta secuencia emplea amidas conjugadas que contienen una funcionalidad enona en una posición remota como sustratos de partida, y comienza con la ciclación intramolecular enantioselectiva del nitrógeno amídico en presencia del (*R*)-TRIP-BPA, que da lugar a los correspondientes derivados de pirrolidina en excelentes enantioselectividades. A continuación, se realiza una metilación con dimetil titanoceno, y una nueva ciclación mediante metátesis por cierre de anillo utilizando el catalizador de Hoveyda Grubbs de segunda generación, lo que da lugar a las correspondientes indolizidinas. Cabe destacar que el uso del dimetiltitanoceno resulta clave durante la secuencia sintética para evitar la erosión de la enantioselectividad.

## ***Lista de abreviaturas***

<b>Å</b>	ångströms
<b>Ac</b>	acetilo
<b>ACI</b>	adición conjugada intramolecular
<b>AMI</b>	aza-Michael intramolecular
<b>ANT</b>	9-antraceno
<b>aq</b>	acuoso
<b>Ar</b>	arilo
<b>atm</b>	atmosferas
<b>Bn</b>	bencilo
<b>Boc</b>	<i>tert</i> -butoxicarbonil
<b>BPA</b>	ácido binol fosfórico
<b>Bu</b>	Butilo
<b>BUS</b>	<i>tert</i> -butilsulfonilo
<b>Bz</b>	Benzoilo
<b>°C</b>	grados centígrados
<b>cat.</b>	catalizador
<b>Cbz</b>	benciloxicarbonil
<b>CM</b>	metátesis cruzada
<b>Conv.</b>	conversion
<b>Cy</b>	ciclohexilo
<b>DCE</b>	1,2-dicloroetano
<b>DCM</b>	diclorometano
<b>DMAP</b>	4-dimetilaminopiridina
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -dimetil formamida
<b>DMSO</b>	dimetilsulfóxido
<b>dr</b>	relación diastereomérica
<b>EDC</b>	<i>N</i> -(3-Dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
<b>ee</b>	exceso enantiomérico
<b>equiv.</b>	equivalentes

<b>ESI</b>	ionización de electrospray
<b>Et</b>	etilo
<b>FDA</b>	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
<b>GF</b>	grupo funcional
<b>g</b>	gramos
<b>GEA</b>	grupo electrón atractor
<b>GP</b>	grupo protector
<b>h</b>	horas
<b>HG-II</b>	catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación
<b>HOBt</b>	Hidroxibenzotriazol
<b>HOMO</b>	orbital molecular de mayor energía ocupado
<b>HPLC</b>	cromatografía líquida de alta resolución
<b>HQ-NH<sub>2</sub></b>	amino-9-deoxi-epi-hidroquinina
<b>HRMS</b>	espectrometría de masas de alta resolución
<b>Hz</b>	hercios
<b>IMAMR</b>	reacción aza-Michael intramolecular
<b>IMCA</b>	adición conjugada intramolecular
<b><i>i</i>-Pr</b>	isopropilo
<b>L</b>	ligando
<b>LDA</b>	diisopropilamida de litio
<b>LUMO</b>	orbital molecular de menor energía vacío
<b><i>m</i></b>	<i>meta</i>
<b>M</b>	molar
<b>Me</b>	metilo
<b>MeOH</b>	metanol
<b>mg</b>	miligramo
<b>min</b>	minutos
<b>mmol</b>	milimol
<b>mL</b>	mililitro
<b>mp</b>	punto de fusión
<b>MS</b>	tamiz molecular
<b>MTBE</b>	metil <i>terc</i> -butil éter

<b>NAFT</b>	1-naftilo
<b>NMR</b>	resonancia magnética nuclear
<b>Ns</b>	nosilo
<b>Nu</b>	nucleófilo
<b><i>o</i></b>	<i>orto</i>
<b>Ox.</b>	oxidación
<b><i>p</i></b>	<i>para</i>
<b>PMB</b>	<i>para</i> -metoxi bencilo
<b>PCC</b>	clorocromato de piridinio
<b>Pent</b>	pentilo
<b>P<sub>2</sub>Et</b>	<i>N''</i> -[ <i>P,P</i> -Bis(dimetilamino)- <i>N</i> -etilfosfinimil]- <i>N,N,N',N',N'',N''</i> hexametilfosforimida triamida
<b>Ph</b>	fenilo
<b>ppm</b>	partes por millón
<b>QTOF</b>	tiempo de vuelo cuadrupolo
<b>R.T.</b>	temperatura ambiente
<b>RCM</b>	metátesis por cierre de anillo
<b>r.d</b>	relación diastereomérica
<b>R<sub>F</sub></b>	sustituyente fluorado
<b>RMN</b>	resonancia magnética nuclear
<b>sat</b>	saturada
<b>SES</b>	2-(trimetilsilil)etanosulfonilo
<b>SOMO</b>	orbital molecular ocupado por un solo electrón
<b>T.a</b>	temperatura ambiente
<b>TBAF</b>	fluoruro de tetrabutilamonio
<b><i>t</i>-Bu</b>	<i>terc</i> -butilo
<b>Tf</b>	trifluorometanosulfonilo
<b>TFA</b>	ácido trifluoroacético
<b>THF</b>	tetrahidrofurano
<b>TLC</b>	cromatografía de capa fina
<b>TMS</b>	trimetil sililo
<b>TBS</b>	<i>terc</i> -butildimetilsililo

<b>TRIP</b>	2,4,6-tri(isopropil)fenilo
<b>TS</b>	estado de transición
<b>Ts</b>	tosilo
<b>TsOH</b>	ácido <i>para</i> -toluensulfónico
<b>UV</b>	ultravioleta
<b>VIH</b>	virus de inmunodeficiencia humana
<b><math>\mu\text{w}</math></b>	irradiación de microondas
<b><math>\delta</math></b>	desplazamiento químico

# Índice

<b>0. Introducción General y Objetivos</b>	<b>1</b>
0.1. Importancia de la quiralidad en las moléculas orgánicas. Síntesis asimétrica	3
0.2. Organocatálisis asimétrica	9
0.2.1. Modos de activación genéricos en organocatálisis	12
0.2.2. Aminocatálisis asimétrica: activación vía ión iminio	15
0.2.3. Organocatálisis no covalente: activación por formación de enlace de hidrógeno	19
0.3. La reacción aza-Michael asimétrica organocatalítica	22
0.4. Objetivos generales	30
0.5. Antecedentes bibliográficos generales: reacción AMI organocatalítica con enonas como aceptores	33
<b>1. Capítulo 1: Síntesis de piperidinas 2,5,5-trisustituidas mediante desimetrización organocatalítica utilizando la reacción AMI</b>	<b>41</b>
1.1. INTRODUCCIÓN	43
1.1.1. Importancia de las piperidinas como moléculas bioactivas	43
1.1.2. Desimetrización enantioselectiva	46
1.2. OBJETIVOS	50
1.3. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS: Reacciones hetero-Michael intramoleculares en procesos de desimetrización enantioselectiva	52
1.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	60
1.4.1. Síntesis de los sustratos para la desimetrización	61
1.4.1.1. Generación del carbono cuaternario	61
1.4.1.2. Generación del nucleófilo nitrogenado	64
1.4.1.3. Reacción de metátesis cruzada	66
1.4.2. Optimización de la desimetrización asimétrica mediante reacción AMI organocatalítica	68

1.4.3. Evaluación del alcance del proceso de desimetrización organocatalítica	72
1.4.4. Desprotección del grupo vinilsulfonamida	76
1.4.5. Extensión del proceso a la síntesis de pirrolidinas quirales	79
1.5. CONCLUSIONS	81
1.6. EXPERIMENTAL SECTION	82
1.6.1. General remarks	82
1.6.2. Synthesis and characterization of new compounds	84
1.6.3. HPLC traces of enantioenriched 2,5,5-trisubstituted piperidines <b>5</b>	118
<b>2. Capítulo 2: Síntesis enantioselectiva de pirrolizidinonas mediante un proceso tándem aza-Michael intramolecular/adición conjugada</b>	<b>135</b>
2.1. INTRODUCCIÓN	137
2.1.1. Importancia de las pirrolizidinonas como moléculas bioactivas	137
2.1.2. Procesos tándem en síntesis orgánica	138
2.2. OBJETIVOS	141
2.3. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	143
2.3.1 Síntesis de pirrolizidinas mediante cicloadiciones enantioselectivas catalíticas	143
2.3.2. La reacción AMI en procesos tándem	147
2.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	154
2.4.1. Síntesis de los sustratos para la reacción tándem	155
2.4.1.1. Introducción de la cadena olefínica sobre los nitrilos disustituidos	155
2.4.1.2. Síntesis de los ácidos conjugados portadores del aceptor de Michael <b>8</b>	156
2.4.1.3. Síntesis de las <i>N</i> -pentenil-4-oxo-2-alquenamidas	158
2.4.1.4. Síntesis del sustrato modelo <b>10a</b>	163
2.4.2. Optimización del proceso tándem aza-Michael intramolecular/ adición conjugada intramolecular	164
2.4.3. Evaluación del alcance del proceso tándem CM/ AMI/ ACI	167



2.4.4. Escalado del proceso tándem CM/ AMI/ ACI	173
2.4.5. Derivatización de las pirrolizidinonas <b>11</b>	175
2.4.6. Extensión de la metodología desarrollada a la síntesis de indolizidinonas quirales	178
2.5. CONCLUSIONS	179
2.6. EXPERIMENTAL SECTION	180
2.6.1 General Remarks	180
2.6.2. Synthesis and characterization of new compounds	182
2.6.3 HPLC traces of enantioenriched pyrrolizidinones <b>11</b> and compound <b>12</b>	208
<b>3. Capítulo 3: Síntesis asimétrica de indolizidinonas fluoradas mediante un proceso tándem aza-Michael intramolecular/adición conjugada</b>	225
3.1. INTRODUCCIÓN	227
3.1.1. Importancia de las indolizidinas como moléculas bioactivas	227
3.1.2. Relevancia del flúor en Química Orgánica	229
3.2. OBJETIVOS	236
3.3. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS: Síntesis de indolizidinas fluoradas quirales	238
3.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	243
3.4.1. Síntesis de los sustratos de partida	244
3.4.1.1. Introducción de la cadena olefínica sobre los nitrilos disustituidos	244
3.4.1.2. Síntesis del ácido 2-fluoroacrílico	244
3.4.1.3. Síntesis de las <i>N</i> -(4-penten-1-il)acrilamidas fluoradas <b>13</b>	245
3.4.1.4. Reacción de metátesis cruzada de las acrilamidas fluoradas <b>3</b> con cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas	247
3.4.2. Optimización de la reacción aza-Michael intramolecular (AMI) organocatalítica	248
3.4.3. Optimización de la adición conjugada intramolecular (ACI)	251

3.4.4. Optimización de la secuencia metilación/ metátesis con cierre de anillo (RCM)	254
3.4.5. Alcance de la reacción AMI enantioselectiva	261
3.4.6. Alcance de la secuencia metilación/ RCM	263
3.5. CONCLUSIONS	266
3.6. EXPERIMENTAL SECTION	267
3.6.1. General Remarks	267
3.6.2. Synthesis and characterization of new compounds	269
3.6.3. HPLC traces of enantioenriched pyrrolidines <b>15</b> and indolizidines <b>19</b>	302

# **Introducción General y Objetivos**



## 0.1. Importancia de la quiralidad en las moléculas orgánicas. Síntesis asimétrica

Las moléculas, como muchos otros objetos en nuestro universo, pueden ser simétricas. Esto ocurre cuando se mantienen indistinguibles tras someterlas a determinadas operaciones alrededor de entidades geométricas denominadas “elementos de simetría”.<sup>1</sup> Sin embargo, debido a la complejidad de las moléculas orgánicas, podemos encontrar estructuras moleculares que poseen los mismos enlaces químicos pero diferentes disposiciones espaciales. Cuando estas moléculas pueden existir como dos imágenes especulares diferentes que no son superponibles, nos encontramos ante lo que los químicos denominamos “moléculas quirales”.

Se puede definir la **quiralidad** como la propiedad de un objeto (incluida una molécula) por la cual su imagen especular no se puede superponer, y se denomina, a dicha pareja de objetos, enantiómeros.

La quiralidad es una propiedad química que juega un papel fundamental en la vida.<sup>2</sup> Tanto es así, que un alto porcentaje de los compuestos que encontramos en la naturaleza son quirales y ópticamente activos. Ello es consecuencia de que las enzimas presentes en los sistemas biológicos son capaces de distinguir entre los dos enantiómeros de un sustrato quiral y, por tanto, desencadenar diferentes respuestas biológicas. Esto se refleja también en la actividad que presentan dos enantiómeros cuando se encuentran en el entorno quiral del cuerpo humano,<sup>3</sup> siendo en muchos casos uno de ellos farmacológicamente activo y el otro inactivo o tóxico. Probablemente, el ejemplo más significativo a lo largo de la historia lo encontramos en el caso de la *talidomida* (Figura 0.1), fármaco que se utilizaba a principios de los años 60 como sedante y calmante de náuseas en mujeres embarazadas y que se utilizaba como mezcla racémica sin saber que sólo el enantiómero *R* era el que tenía dicha actividad, mientras que el enantiómero *S* era teratógeno y causaba malformaciones fetales importantes.<sup>4</sup> Otros ejemplos de fármacos cuya actividad biológica está condicionada por su

---

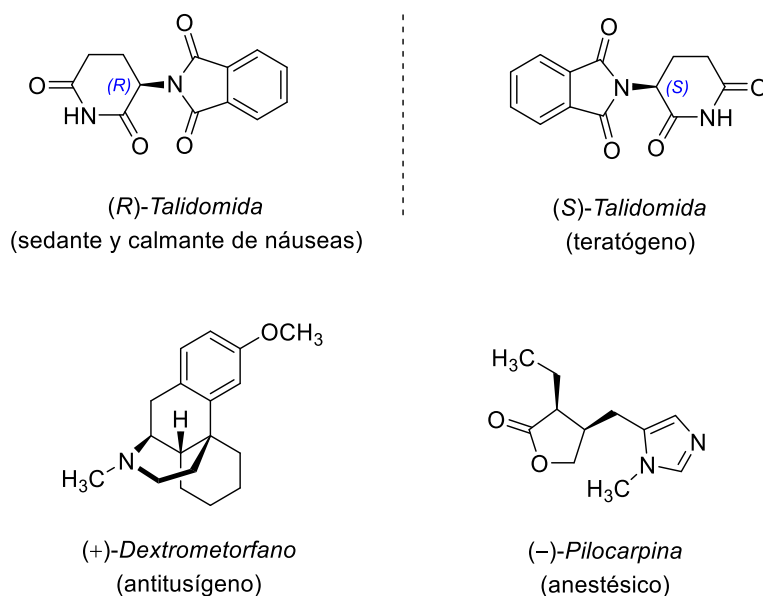
<sup>1</sup> Rakshit, S. C. *Atomic and Molecular Symmetry Groups and Chemistry*, CRC Press, Taylor & Francis Group, Abingdon, **2022**.

<sup>2</sup> Cintas, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4016.

<sup>3</sup> Simonyi, M. *Med. Res. Rev.* **1984**, *4*, 359.

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

estereoquímica se recogen en la Figura 0.1. Así, el *dextrometorfano* es un antitusígeno, pero el enantiómero levógiro (*levometorfano*) es un potente narcótico, aproximadamente cinco veces más fuerte que la morfina. La (-)-*pilocarpina* es un anestésico local, mientras que la (+)-*pilocarpina* es tóxica puesto que se metaboliza, entre otros compuestos, a *o*-toluidina, que induce metahemoglobinemia.



**Figura 0.1.** Actividad de fármacos enantioméricamente puros.

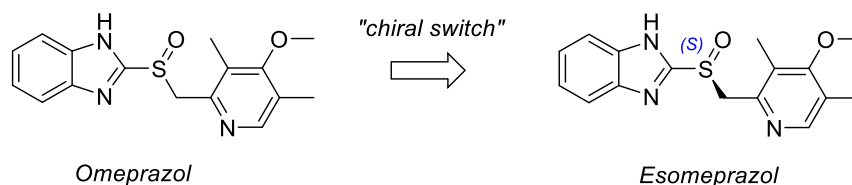
El caso dramático de la *thalidomida*, entre otros ejemplos, fueron el desencadenante para que la agencia estadounidense responsable de la regulación de medicamentos, FDA (*Food and Drug Administration*), dictaminara en 1989 una nueva normativa para la comercialización de fármacos, en la que se indicaba la necesidad de evaluar las propiedades y la actividad biológica de los dos enantiómeros por separado para cada nuevo fármaco quiral.<sup>5</sup> Hasta ese momento, menos de un 5% de los fármacos 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.<sup>6</sup>

En este contexto, también cabe destacar que el relanzamiento de fármacos racémicos de contrastada eficacia en forma de enantiómeros puros (*chiral switch*) es

<sup>5</sup> De Camp, W. H. *Chirality* **1989**, *1*, 2.

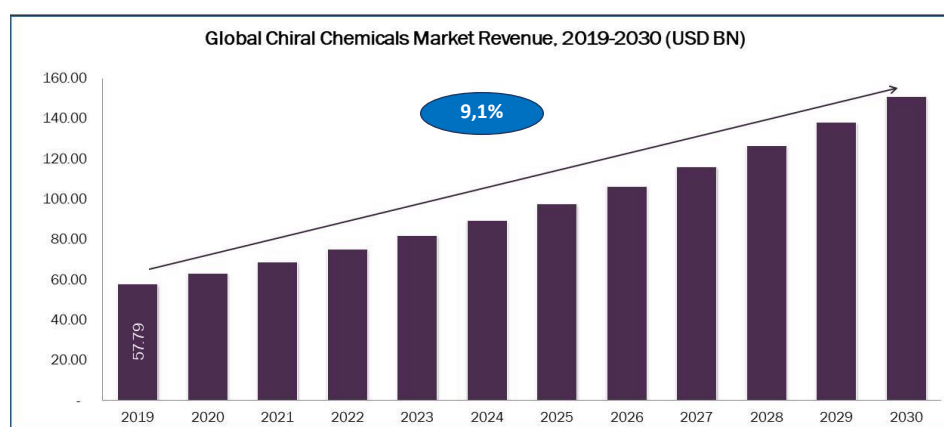
<sup>6</sup> (a) Agranat, I.; Caner, H.; Caldwell, J. *Nat. Rev. Drug Discov.* **1** **2000**, 753. (b) Brooks, W. H.; Guida, W. C.; Daniel, K. G. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **2011**, *11*, 760.

una estrategia utilizada por la industria farmacéutica para mejorar las propiedades del producto y prolongar la vigencia de la patente del mismo.<sup>7</sup> Un ejemplo es el caso del *omeprazol*, de *AstraZeneca*, un inhibidor de la bomba de protones cuya vida útil se amplió mediante el cambio de comercialización de su forma racémica al enantiómero *S* (*esomeprazol*), además de mejorar sus propiedades farmacocinéticas (Figura 0.2).<sup>8</sup>



**Figura 0.2.** Desarrollo del *esomeprazol* como enantiómero único del *omeprazol*.

Otro dato que muestra la enorme importancia de la quiralidad de las moléculas orgánicas es que, actualmente, se prevé que el tamaño del mercado global de productos químicos quirales continúe al alza, hasta superar los 150.000 millones de dólares en 2030, con una tasa media de crecimiento anual del 9,1% (Figura 0.3).<sup>9</sup>



**Figura 0.3.** Estimación del crecimiento del mercado global de productos químicos quirales.

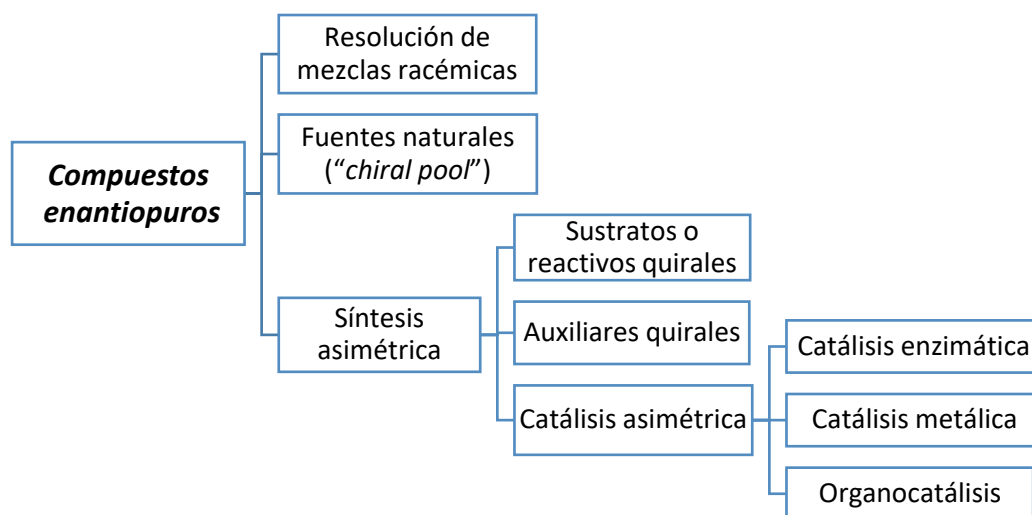
Como consecuencia de todo lo comentado, la industria farmacéutica (y otros sectores de la industria química, en general) se ha visto forzada a la búsqueda de

<sup>7</sup> Tucker, G. T. *The Lancet* **2000**, 355, 1085.

<sup>8</sup> Asghar, W.; Pittman, E.; Jamali, F. *Daru, Journal of Pharmaceutical Sciences* **2015**, 23, 50.

<sup>9</sup> Chiral Chemicals Market Report: <https://www.nextmsc.com/report/chiral-chemicals-market> (Consultada 15 de Septiembre de 2022)

**métodos sintéticos eficaces para la obtención de productos enantioméricamente puros.**<sup>10</sup> 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).



**Esquema 0.1.** Estrategias para la obtención de compuestos enantioméricamente puros.

La **resolución de mezclas racémicas** se puede considerar como el método clásico para la obtención de productos enantioméricamente puros, siendo la técnica más empleada a nivel industrial. Generalmente, consiste en la reacción de la mezcla racémica con un agente de resolución enantiopuro para dar dos diastereoisómeros que se pueden tratar por separado para obtener los dos enantiómeros iniciales. Un tipo de resolución parcial de mezclas racémicas es la resolución cinética, en la que un compuesto homoquiral se hace reaccionar con otro en forma racémica, de manera que uno de los enantiómeros da lugar a un producto más rápidamente que el otro como consecuencia de la diferente energía de activación requerida para alcanzar cada uno de los estados de transición diastereoisoméricos.

<sup>10</sup> (a) Cossy, J. R. in *Comprehensive Chirality* (Eds.: H. Yamamoto, E.M. Carreira), Elsevier Science, **2012**, pp. 1–7. (b) Nag, A. Ed., *Asymmetric Synthesis of Drugs and Natural Products*, Taylor & Francis Group, LLC, New York, **2018**. (c) Bartók, M. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1663. (d) Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. J. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2734. (e) Hawkins, J. M.; Watson, T. J. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3224. (f) Caner, H.; Groner, E.; Levy, L.; Agranat, I. *Drug Discovery Today* **2004**, *9*,105.



La forma más directa para sintetizar compuestos enantioméricamente puros consiste en utilizar un enantiómero del material de partida procedente de **fuentes naturales**, lo que se conoce como “*chiral pool*”. Los aminoácidos, carbohidratos y sus derivados constituyen las principales clases de moléculas que se han utilizado como materiales de partida para la síntesis estereoselectiva de moléculas más complejas. 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.

La tercera estrategia para obtener compuestos enantioméricamente puros es la **síntesis asimétrica**. Este término fue introducido por Marckwald en 1904 para hacer referencia a la conversión de una sustancia aquiral en un producto quiral no racémico,<sup>11</sup> con la consiguiente generación de uno o más elementos estereogénicos de forma estereoselectiva. Desde entonces, gracias al conocimiento de la estructura y el mecanismo de las reacciones orgánicas, junto con el desarrollo de las técnicas cromatográficas y espectroscópicas, se han producido avances muy importantes en el desarrollo de métodos eficientes de síntesis asimétrica.<sup>12</sup> En función de cómo se produce la transferencia de la información quiral al producto, se pueden distinguir varios métodos, de entre los que destacan el empleo de auxiliares quirales y de catalizadores quirales.

Un **auxiliar quiral** es un fragmento enantioméricamente puro que se incorpora temporalmente al sustrato para inducir quiralidad en uno o más pasos de una síntesis. De esta manera, dos caras enantiotópicas de una molécula pasan a ser diastereotópicas y, una vez realizada la transformación deseada, el auxiliar quiral se puede eliminar. A pesar de incrementar en dos el número de etapas de la síntesis, este método se utiliza mucho debido a que suele proporcionar elevados niveles de inducción asimétrica.<sup>13</sup>

---

<sup>11</sup> Marckwald, W. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1904**, 37, 349.

<sup>12</sup> (a) Christmann, M.; Bräse, S. Eds., *Asymmetric Synthesis-The Essentials*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2008**. (b) Gawley, R. E.; Aubé, J. *Principles of Asymmetric Synthesis*, Elsevier Ltd., Fayetteville, **2012**. (c) Smith, G. V *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, **2001**.

<sup>13</sup> Diaz-Muñoz, G.; Miranda, I. L.; Sartori, S. K.; de Rezende, D. C.; Alves Nogueira Diaz, M. *Chirality* **2019**, 31, 776.

En la **catálisis asimétrica**, la inducción enantioselectiva en el curso de la reacción es producida por un catalizador quiral, el cual permite la obtención de productos enantioméricamente puros, o enriquecidos, a partir de sustratos y reactivos aquirales. Esta metodología generalmente proporciona muy buenos resultados en términos de enantioselectividad y economía atómica, lo que la convierte en una de las estrategias más interesantes de síntesis asimétrica.<sup>14</sup>

Dependiendo de la naturaleza del catalizador quiral empleado, podemos distinguir tres grandes áreas dentro de la catálisis asimétrica.<sup>15</sup>

(1) 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.<sup>16</sup> 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. Además, las enzimas presentan una alta sensibilidad al pH y la temperatura, que afecta a su estructura terciaria o cuaternaria, por lo que son sistemas catalíticos muy delicados.

(2) La catálisis metálica emplea como catalizadores complejos formados por centros metálicos y moléculas orgánicas quirales como ligandos.<sup>17</sup> La diferente 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.<sup>18</sup> Desde que Noyori descubriera la primera reacción catalítica y enantioselectiva con metales en el año 1966,<sup>19</sup> la catálisis metálica ha experimentado un auge espectacular. Su importancia

---

<sup>14</sup> Patti, A. *Green Approaches To Asymmetric Catalytic Synthesis*, Springer, Dordrecht, **2011**.

<sup>15</sup> Jacobsen, E. N.; Basel, A. P.; Nagoya, H. Y. Eds., *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, **2000**.

<sup>16</sup> 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.

<sup>17</sup> 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., 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**.

<sup>18</sup> (a) Hayler, J. D.; Leahy D. K.; Simmons, E. M. *Organometallics* **2018**, *38*, 36. (b) Blazer, H. U.; Schmidt, E. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, **2004**, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania).

<sup>19</sup> Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5239.

fue reconocida en 2001 al otorgar el Premio Nobel de Química a W. S. Knowles, R. Noyori y K. B. Sharpless, por sus trabajos en reacciones de hidrogenación y oxidación asimétricas con catalizadores organometálicos.<sup>20</sup> 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.

(3) 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 enantioméricamente puras capaces de catalizar con eficacia diversos tipos de transformaciones químicas enantioselectivas. Tal ha sido su impacto, que la Real Academia Sueca de Ciencias otorgó en 2021 el Premio Nobel de Química a B. List y D. W. C. MacMillan, por el desarrollo de la organocatálisis asimétrica.<sup>21</sup> En el apartado siguiente se tratará con más profundidad esta metodología, puesto que constituye el hilo conductor de la presente Tesis Doctoral.

## 0.2. Organocatálisis asimétrica

El término “organocatálisis” fue introducido en la literatura química en el año 2000 por MacMillan,<sup>22</sup> aunque anteriormente ya se habían descrito esporádicamente algunas transformaciones químicas mediadas por catalizadores orgánicos.

El primer ejemplo de una reacción organocatalítica asimétrica se conoce desde 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.<sup>11</sup> Posteriormente, fueron apareciendo publicaciones en las que se empleaban como catalizadores compuestos orgánicos procedentes de fuentes naturales, sobre todo alcaloides de *Cinchona*. Sin embargo, no fue hasta principios de los años 70, cuando dos empresas farmacéuticas describieron simultáneamente la primera reacción

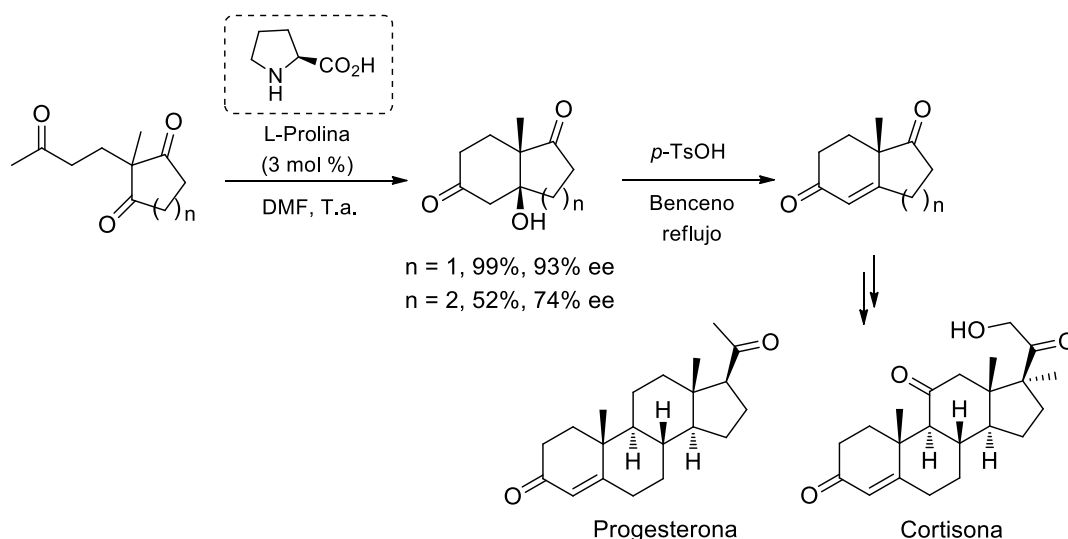
---

<sup>20</sup> (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.

<sup>21</sup> <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/press-release/>.

<sup>22</sup> Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.

organocatalítica con resultados sintéticamente útiles en cuanto a enantioselectividad.<sup>23</sup> 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 0.2).

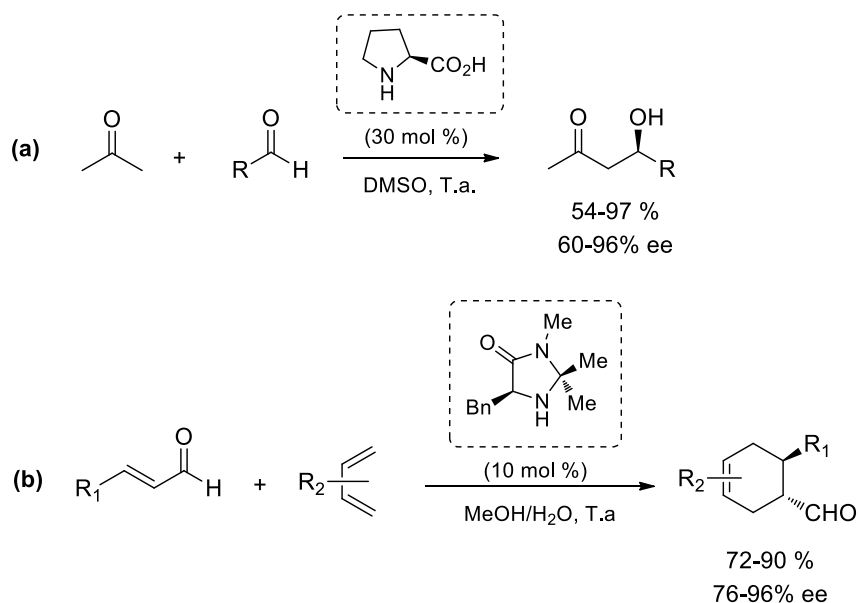


**Esquema 0.2.** Reacción aldólica intramolecular catalizada por L-prolina.

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 desarrollarse enormemente, gracias a 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 0.3, a);<sup>24</sup> mientras que MacMillan describió la primera reacción Diels-Alder enantioselectiva catalizada por un derivado de imidazolidinona quiral (Esquema 0.3, b).<sup>22</sup>

<sup>23</sup> En Hoffmann-La Roche: (a) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615. En Schering AG: (b) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1971**, *10*, 496.

<sup>24</sup> List, B.; Lerner, R. A.; Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.



**Esquema 0.3.** Primeras reacciones organocatalíticas con elevada enantioselectividad de (a) Barbas III y List y (b) MacMillan.

Desde entonces, el campo de la organocatálisis asimétrica ha experimentado una expansión sin precedentes, convirtiéndose en uno de los métodos más utilizados en síntesis asimétrica y complementando la catálisis basada en complejos metálicos o enzimas.<sup>25</sup> Así, la organocatálisis presenta una elevada tolerancia a grupos funcionales, como la catálisis enzimática, y al mismo tiempo, tiene la ventaja de utilizar moléculas pequeñas, al igual que la catálisis con complejos metálicos. Algunas de las razones que explican el éxito de la organocatálisis como metodología alternativa para la síntesis asimétrica son las siguientes:

- Permite utilizar condiciones de reacción suaves, haciendo que la reacción demande menos energía.
- Ofrece transformaciones altamente estereoselectivas en procedimientos simples, si bien a expensas de cargas catalíticas más altas en comparación con la catálisis metálica.

<sup>25</sup> Revisiones generales sobre organocatálisis asimétrica: (a) Krištofiková, D.; Modrocká, V.; Mečiarová, M.; Šebesta, R. *ChemSusChem* **2020**, *13*, 2828. (b) da G. Oliveira, V.; Cardoso, M. F. D. C.; Forezi, L. da S. M. *Catalysts* **2018**, *8*, 605. (c) Scheffler, U.; Mahrwald, R. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14346. (d) Giacalone, F.; Gruttadauria, M.; Agrigento, P.; Noto, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406. (e) Jacobsen, E. N.; MacMillan, D. W. C. *Proceed. Nat. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 20618 (volumen especial). (f) Bertelsen, S.; Jorgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178. (g) Dondoni, A.; Massi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638. (h) Gaunt, M. J.; Johansson, C. C. C.; McNally, A.; Vo, N. T. *Drug Discov. Today* **2007**, *12*, 8.

- Evita el uso de metales, lo cual es muy útil en química médica, puesto que trazas de éstos pueden ser perjudiciales y difíciles de eliminar de los productos finales.
- Los catalizadores orgánicos son menos tóxicos y más respetuosos con el medio ambiente que los catalizadores metálicos, lo que incrementa la seguridad de los procesos catalíticos tanto en investigación básica como a nivel industrial.
- Los organocatalizadores suelen ser resistentes al oxígeno y a la humedad, por lo que favorecen la reproducibilidad y la simplicidad operacional de las reacciones.
- Existe en la naturaleza una gran variedad de compuestos orgánicos enantioméricamente puros (“*chiral pool*”) que pueden utilizarse como catalizadores, por lo que muchos organocatalizadores son fáciles de obtener en cantidades adecuadas y en sus dos formas enantioméricas, permitiendo obtener cualquier enantiómero del producto deseado.

Todas estas ventajas han animado a los químicos orgánicos a implementar procesos organocatalíticos en la síntesis de valiosos productos biológicamente activos o productos naturales.<sup>26</sup> Además, el hecho de que muchas transformaciones organocatalíticas se puedan llevar a cabo en medio acuoso,<sup>27</sup> ha permitido que esta metodología se haya hecho un hueco en el campo de la Química Verde, dándole todavía más valor añadido.

### 0.2.1. Modos de activación genéricos 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

---

<sup>26</sup> Revisiones generales: (a) Sun, B. F. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2133. (b) Abbasov, M. E.; Romo, D. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1318. (c) Alemán, J.; Cabrera, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774. (d) Marqués-López, E.; Herrera, R. P.; Christmann, M. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1138. (e) De Figueiredo, R. M.; Christmann, M. *European J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 2575.

<sup>27</sup> van der Helm, M. P.; Klemm, B.; Eelkema, R. *Nat. Rev. Chem.* **2019**, *3*, 491.

genéricos de activación e inducción asimétrica por parte de los catalizadores para llevar a cabo numerosas transformaciones químicas. Así pues, resulta relativamente sencillo utilizar dichos modos de activación 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, los cuales pueden englobarse en dos grandes grupos: (1) **organocatálisis covalente** y (2) **organocatálisis no covalente**.<sup>28</sup>

La **organocatálisis covalente** implica la formación reversible de un enlace covalente entre el sustrato y el catalizador, dando lugar a un intermedio reactivo quiral (Figura 0.4). Este intermedio experimenta la transformación estereoselectiva correspondiente y, a continuación, se separa del producto completando así el ciclo catalítico. Dentro de este tipo de activación organocatalítica encontramos dos grupos principalmente:

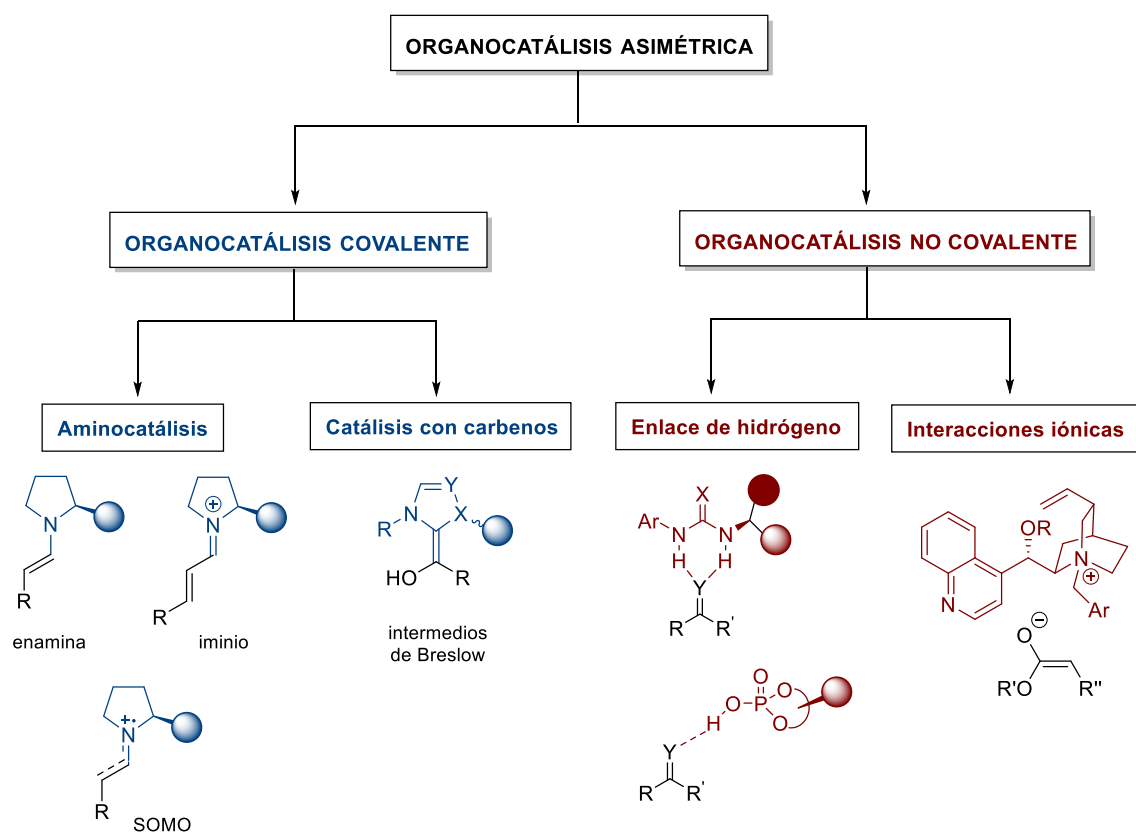
- (a) La **aminocatálisis**, basada en la formación de intermedios de tipo enamina, catión iminio o catión radical-iminio por reacción entre el sustrato y el organocatalizador, que es una amina (primaria o secundaria) quiral.<sup>29</sup>
- (b) La **catálisis con carbenos N-heterocíclicos (NHC)**, que dan lugar a los denominados intermedios de Breslow por ataque nucleofílico del NHC a un aldehído.<sup>30</sup>

---

<sup>28</sup> D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304.

<sup>29</sup> Revisiones 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.

<sup>30</sup> Revisiones sobre catálisis con carbenos N-heterocíclicos: (a) Wang, N.; Xu, J.; Lee, J. K. *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*, 8230. (b) Flanigan, D. M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N. A.; Rovis, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307. (c) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *510*, 485. (d) Douglas, J.; Churchill, G.; Smith, A. D. *Synthesis* **2012**, *44*, 2295. (e) Moore, J. L.; Rovis, T. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 118. (f) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606.



**Figura 0.4.** Modos de activación genéricos en organocatálisis.

En cuanto a la **organocatálisis no covalente**,<sup>31</sup> se puede conseguir mediante dos tipos de interacciones entre el sustrato y el catalizador orgánico (Figura 0.4):

- La interacción más habitual es la formación de **enlaces de hidrógeno**, empleando como catalizadores ureas, tioureas, escuaramidas o ácidos fosfóricos quirales.<sup>32</sup>
- Por otra parte, también se pueden establecer **interacciones iónicas**.<sup>33</sup> En este tipo de activación, el catalizador generalmente es el que contiene la carga positiva, como ocurre con las sales de amonio y fosfonio quirales en la catálisis por transferencia de fase.<sup>34</sup> También se han utilizado aminas terciarias quirales que

<sup>31</sup> (a) Davis, H. J.; Phipps, R. J. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 864. (b) Knowles, R. R.; Jacobsen, E. N. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107*, 20678.

<sup>32</sup> Revisiones sobre catálisis asimétrica mediante 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.

<sup>33</sup> Brak, K.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 534.

<sup>34</sup> Revisiones sobre catálisis asimétrica 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.



actúan como bases de Brønsted en la activación de un nucleófilo por desprotonación.<sup>35</sup> Más recientemente, se han desarrollado sistemas catalíticos basados en la formación de pares iónicos entre catalizadores quirales aniónicos (boratos, fosfatos, fosforamidatos...) e intermedios o reactivos catiónicos.<sup>36</sup>

Puesto que en la presente Tesis Doctoral se han utilizado organocatalizadores quirales de tipo amina y de tipo ácido fosfórico para activar cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas y llevar a cabo la reacción aza-Michael intramolecular de forma enantioselectiva, a continuación se profundizará en los mecanismos de activación involucrados en la aminocatálisis asimétrica (concretamente en la activación vía ión iminio de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados) y en la organocatálisis no covalente mediante la formación de enlaces de hidrógeno.

### 0.2.2. Aminocatálisis asimétrica: activación vía ión iminio

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.<sup>29</sup> Dichos catalizadores actúan a través de la formación reversible de intermedios reactivos tales como enaminas (**catálisis enamínica**)<sup>37</sup> e iones iminio (**catálisis imínica**),<sup>38</sup> permitiendo así activar y funcionalizar de manera sencilla el carbono  $\alpha$  y el carbono  $\beta$ , respectivamente, de aldehídos y cetonas para formar enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo. Un tercer tipo de aminocatálisis es la denominada activación vía SOMO, en la cual un intermedio enamínico es oxidado para dar un catión radical, capaz de promover la  $\alpha$ -funcionalización nucleofílica de grupos carbonilo.<sup>39</sup>

<sup>35</sup> Revisiones sobre catálisis asimétrica por bases de Brønsted quirales: (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.

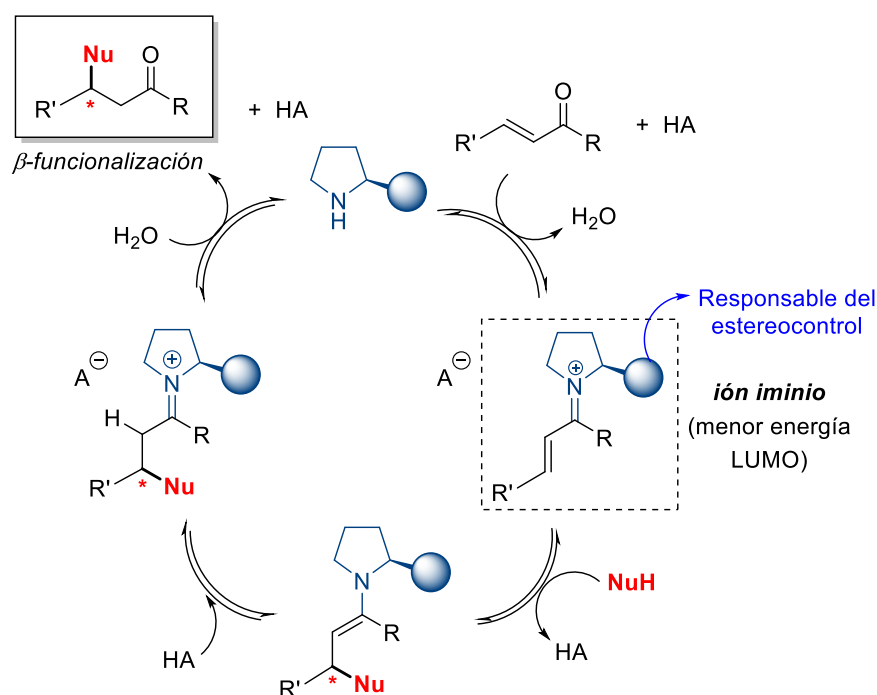
<sup>36</sup> Revisiones sobre catálisis asimétrica por aniones quirales: (a) Mahlau, M.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 518. (b) Phipps, R. J.; Hamilton G. L.; Toste F. D. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 603.

<sup>37</sup> 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.

<sup>38</sup> 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.

<sup>39</sup> Jang, H. Y.; Hong, J. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004.

La **organocatálisis vía ión iminio**, que es una de las estrategias utilizadas en la presente Tesis Doctoral, consiste en la formación de un ión iminio por condensación reversible de un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado con el catalizador, que es una amina quiral.<sup>38</sup> 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  $\beta$ . 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 0.4). En este tipo de catálisis se suelen añadir ácidos débiles como co-catalizadores con el fin de promover la condensación inicial del compuesto  $\alpha,\beta$ -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. Este co-catalizador ácido se suele adicionar después del organocatalizador para evitar que dicho ácido catalice la reacción por sí solo.

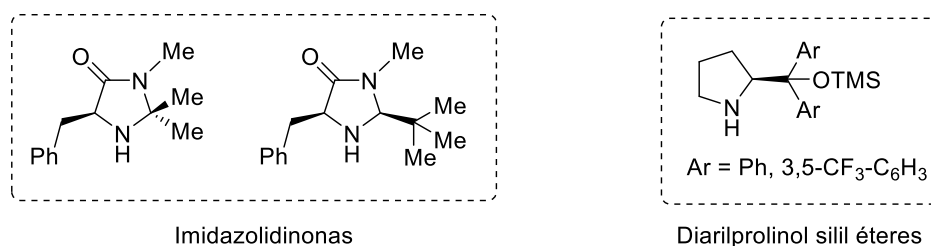


**Esquema 0.4.** Ciclo catalítico de la reacción de adición conjugada vía catión iminio.

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. Además, dicho sustituyente puede ejercer un papel director y obligar al nucleófilo a aproximarse por una cara determinada del ión iminio. Por otra parte, el control de la geometría del ión iminio también resulta crucial a la hora de conseguir una buena estereodiscriminación facial, ya que la formación de una mezcla de isómeros *Z/E* disminuiría la estereoselectividad del proceso.

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 prolina y sus derivados,<sup>40</sup> incluyendo los éteres de  $\alpha,\alpha$ -diarilprolinol,<sup>41</sup> introducidos por Jørgensen y Hayashi,<sup>42</sup> y las imidazolidinonas derivadas de aminoácidos, desarrolladas por el grupo de MacMillan.<sup>38c</sup> (Figura 0.5).



**Figura 0.5.** Aminas secundarias quirales más empleadas en la activación organocatalítica *vía* ión iminio.

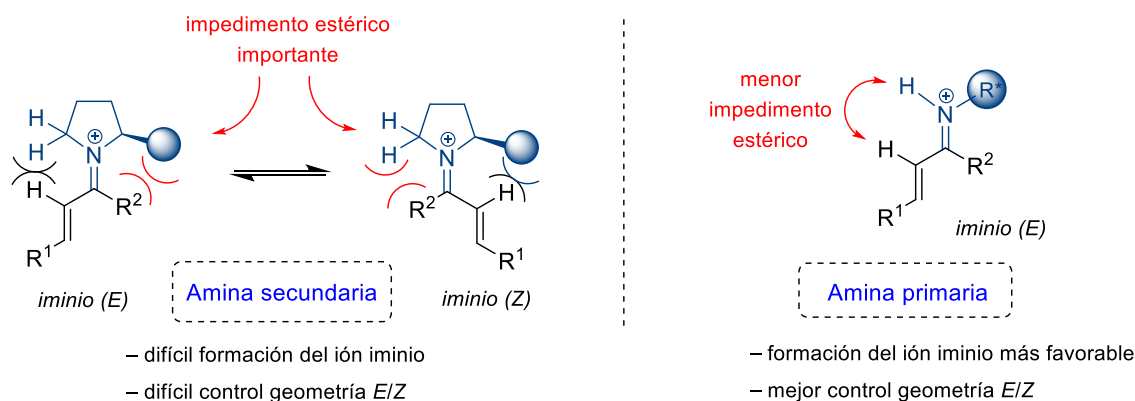
Sin embargo, estos catalizadores no resultan adecuados para la funcionalización de enonas. Esto se debe en gran medida a la diferente reactividad de aldehídos y cetonas en la condensación con aminas. Por una parte, la formación del ión iminio es mucho más eficiente con aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Además, el control de la geometría *Z/E* del ión iminio resulta más difícil en el caso de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, puesto que los sustituyentes a ambos lados del grupo carbonilo pueden ser de tamaño similar. Estos problemas aparecen 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

<sup>40</sup> (a) List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573. (b) Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. *Science* **2002**, *298*, 1904.

<sup>41</sup> 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.

<sup>42</sup> (a) Marigo, M.; Wabnitz, T. C.; Fielenbach, D.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794. (b) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Hayashi, T.; Shoji, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4212.

utilizar aminas primarias quirales como organocatalizadores,<sup>43</sup> ya que de esta forma la 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 0.6).



**Figura 0.6.** Activación aminocatalítica de enonas.

En particular, desde que los grupos de Chen y Melchiorre introdujeron en 2007 la utilización de **aminas primarias derivadas de alcaloides de Cinchona**,<sup>44</sup> éstas se han convertido en los catalizadores de referencia para la funcionalización estereoselectiva de compuestos carbonílicos con impedimento estérico como las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.<sup>45</sup> Su enorme éxito se debe a dos factores fundamentales: por una parte, al ser aminas primarias se evitan los problemas en la formación del ión iminio entre cetonas y aminas secundarias; mientras que por otra parte, al poseer además una amina terciaria en el anillo de quinuclidina, se comportan como catalizadores bifuncionales.<sup>46</sup> 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

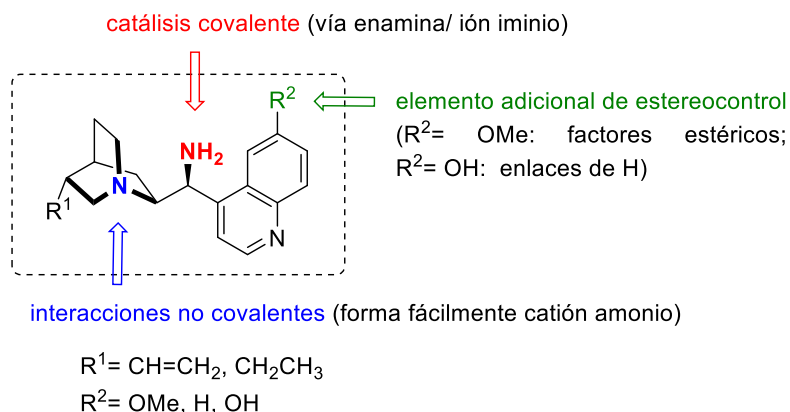
<sup>43</sup> Revisiones bibliográficas sobre reacciones asimétricas catalizadas por aminas primarias: (a) Xu, L.-W.; Luo, J.; Lu, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 1807. (b) Peng, F.; Shao, Z. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, 285, 1. (c) Xu, L.-W.; Lu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 2047.

<sup>44</sup> (a) 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. (b) Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Pesciaoli, F.; Sambri, L.; Melchiorre, P. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1403.

<sup>45</sup> 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.

<sup>46</sup> 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.

el grupo amino terciario, consiguiéndose un estado de transición bien organizado que proporciona un excelente control estereocontrol (Figura 0.7).

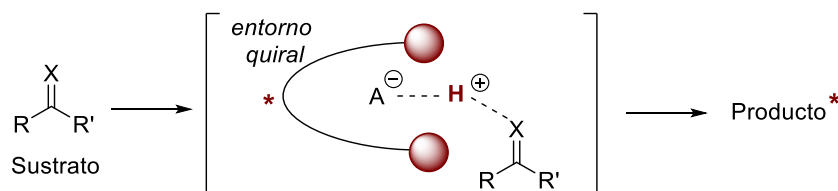


**Figura 0.7.** Estructura general de las aminas primarias derivadas de alcaloides de *Cinchona*.

### 0.2.3. Organocatálisis no covalente: activación por formación de enlace de hidrógeno

Cada vez son más las reacciones organocatalíticas asimétricas promovidas a través de interacciones de carácter débil entre el sustrato y el catalizador.<sup>31</sup> Entre ellas, destacan las interacciones por enlace de hidrógeno<sup>32</sup> o por ácidos de Brønsted.<sup>47</sup> Ambas presentan un modo de activación equivalente que solo difiere en la acidez relativa del protón del organocatalizador, y que implican, al igual que en la aminocatálisis vía ión iminio, la activación del electrófilo por disminución del contenido energético del orbital LUMO, en este caso mediante asociación con un protón o por formación de un enlace de hidrógeno. Así pues, en este tipo de catálisis, el sustrato (compuesto carbonílico, imina...) es activado mediante enlace de hidrógeno, o protonado, por el catalizador ácido, dando lugar a una base conjugada con un entorno quiral que se mantiene próxima al ácido conjugado del sustrato por interacciones iónicas o electrostáticas. La reacción sobre este intermedio asimétrico da lugar al producto final enantioenriquecido (Esquema 0.5).

<sup>47</sup> Revisiones sobre catálisis por ácidos de Brønsted: (a) Akiyama, T.; Mori, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9277. (b) Xu, H.; Zuend, S. J.; Woll, M. G.; Tao, Y.; Jacobsen, E. N. *Science* **2010**, *327*, 986. (c) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744. (d) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999.



**Esquema 0.5.** Modo de activación general de los ácidos de Brønsted quirales.

Dependiendo del grado de transferencia de protones en el estado de transición, se puede distinguir entre la **catálisis por enlace de hidrógeno** (cuando el hidrógeno todavía está unido covalentemente al catalizador) y la **catálisis ácida de Brønsted** (cuando se produce la transferencia completa de protones del catalizador al sustrato); sin embargo, normalmente nos encontramos en situaciones intermedias, por lo que el término de “activación por enlace de hidrógeno” se ha empleado indistintamente para representar tanto la catálisis por enlace de hidrógeno como la catálisis ácida de Brønsted.

El primero en demostrar esta hipótesis para la transferencia de quiralidad fue Jacobsen, quien llevó a cabo una reacción de Strecker enantioselectiva con una tiourea quiral en 1998.<sup>48</sup> A partir de entonces, se describieron numerosas transformaciones con otros ácidos de Brønsted quirales que permitieron diferenciar las caras enantiotópicas de sustratos de tipo imina o carbonilo mediante enlaces de hidrógeno. Las estructuras más representativas que se han utilizado para llevar a cabo este tipo de catálisis enantioselectiva son el TADDOL,<sup>49</sup> derivados de ureas y tioureas,<sup>32, 50</sup> escuaramidas,<sup>51</sup>

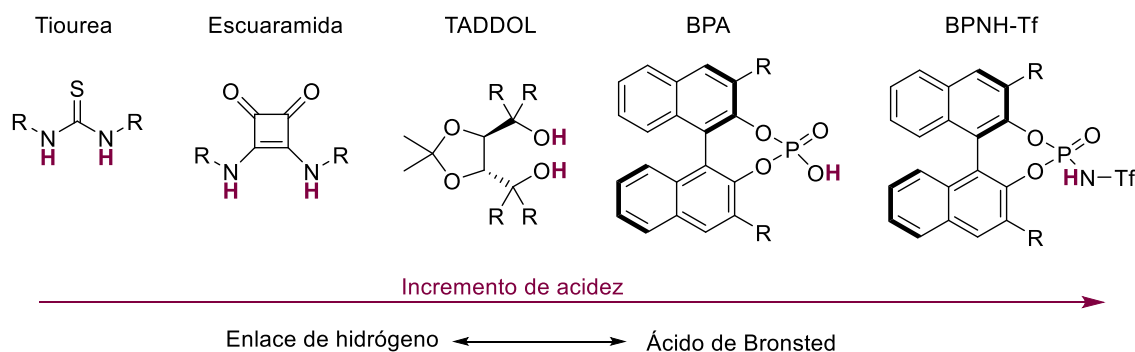
<sup>48</sup> Sigman, M.S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.

<sup>49</sup> Huang, Y.; Unni, A. K.; Thadani, A. N.; Rawal, V. H. *Nature* **2003**, *424*, 146.

<sup>50</sup> Revisiones sobre organocatálisis empleando derivados de tioureas: (a) Siau, W.-Y.; Wang, J. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298. (b) Connon, S. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418. (c) Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299.

<sup>51</sup> Revisiones sobre organocatálisis empleando escuaramidas, ver: (a) Aleman, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jorgensen, K. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890. (b) Storer, R. I.; Aciro, C.; Jones, L. H. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2330.

derivados de binaftol (BINOL),<sup>52</sup> como ácidos fosfóricos (BPA, *BINOL phosphoric acid*) o triflimidas (BPNH-Tf) derivadas de estos últimos (Figura 0.8).<sup>47, 53</sup>



**Figura 0.8.** Variación de la acidez y del carácter de la interacción de los organocatalizadores por enlace de hidrógeno.

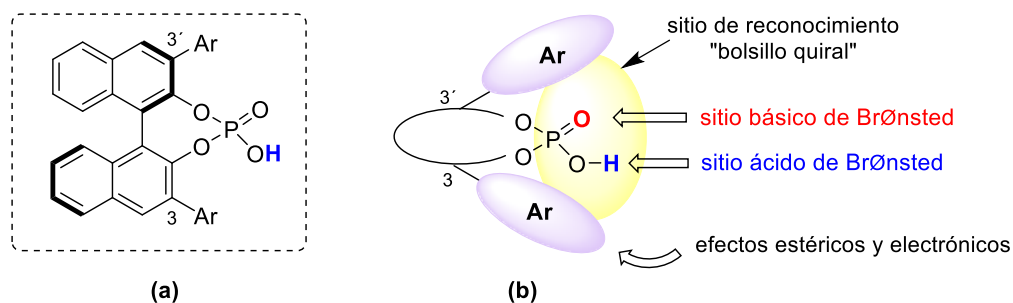
Concretamente, en la presente Tesis Doctoral se han utilizado **ácidos fosfóricos quirales derivados de BINOL**, abreviados a lo largo de la presente memoria bajo las siglas BPA (del inglés, *BINOL phosphoric acid*), con quiralidad axial (Figura 0.9, **a**). Este tipo de catalizadores fueron introducidos, de forma independiente, por los grupos de Akiyama y Terada en 2004,<sup>54</sup> constituyendo el complemento perfecto a los alcoholes alifáticos y las tioureas que se utilizaban habitualmente como dadores de hidrógeno. Estos ácidos fosfóricos tienen una capacidad de activación mucho mayor, gracias a su fuerte carácter ácido ( $pK_a \cong 13$ ), en comparación con los anteriores ( $pK_a = 20-28$ ). Tanto es así, que en la actualidad constituyen una de las clases de organocatalizadores más utilizados puesto que, además de su elevada acidez, poseen un átomo de oxígeno en el grupo fosforilo que puede actuar como base de Brønsted (o aceptor de enlace de hidrógeno) y activar simultáneamente al nucleófilo. Por otra parte, la inducción asimétrica está favorecida por la incorporación de grupos voluminosos en las posiciones 3 y 3' del esqueleto de binaftilo que sirven para proyectar la quiralidad axial de dicho

<sup>52</sup> Revisiones generales sobre el uso de binaftol (BINOL) y derivados: (a) Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857. (b) Bringmann, G.; Mortimer, A. J. P.; Keller, P. A.; Gresser, M. J.; Garner, J.; Breuning, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384.

<sup>53</sup> Revisiones bibliográficas sobre ácidos fosfóricos quirales: (a) Maji, R.; Mallojjala, S. C.; Wheeler, S. E.; *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1142. (b) Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047. (c) Terada, M. *Chem. Commun.* **2008**, 4097. (d) Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3909.

<sup>54</sup> (a) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566. (b) Uruguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356.

esqueleto, creando un “bolsillo quiral” apropiado para la transformación enantioselectiva (Figura 0.9, **b**).



**Figura 0.9. (a)** Esqueleto de un ácido fosfórico quiral derivado de BINOL (BPA). **(b)** Características estructurales de los BPAs.

En algunos casos, estos catalizadores resultan no ser suficientemente ácidos para activar sustratos particulares poco reactivos. Por ello, se desarrollaron catalizadores más ácidos y reactivos como las *N*-trifilil fosforamidas (BPNH-Tf, ver Figura 0.8),<sup>55</sup> donde el grupo hidroxilo de los ácidos BINOL-fosfóricos de partida es sustituido por una agrupación trifilimida, con carácter fuertemente electrón atractor.

### 0.3. La reacción aza-Michael asimétrica organocatalítica

En la Naturaleza existe una gran cantidad de compuestos nitrogenados, muchos de los cuales poseen actividades biológicas interesantes, de ahí el interés por el desarrollo de metodologías que permitan acceder a dichos derivados.<sup>56</sup> Entre ellos, los **compuestos  $\beta$ -aminocarbonílicos**, además de encontrarse presentes en la estructura de muchos productos biológicamente activos, son intermedios sintéticos versátiles para la preparación de otros derivados nitrogenados como, por ejemplo,  $\beta$ -aminoácidos.<sup>57</sup>

Una de las metodologías más importantes, junto con la reacción de Mannich, para formar enlaces carbono-nitrógeno y acceder a compuestos  $\beta$ -aminocarbonílicos es la

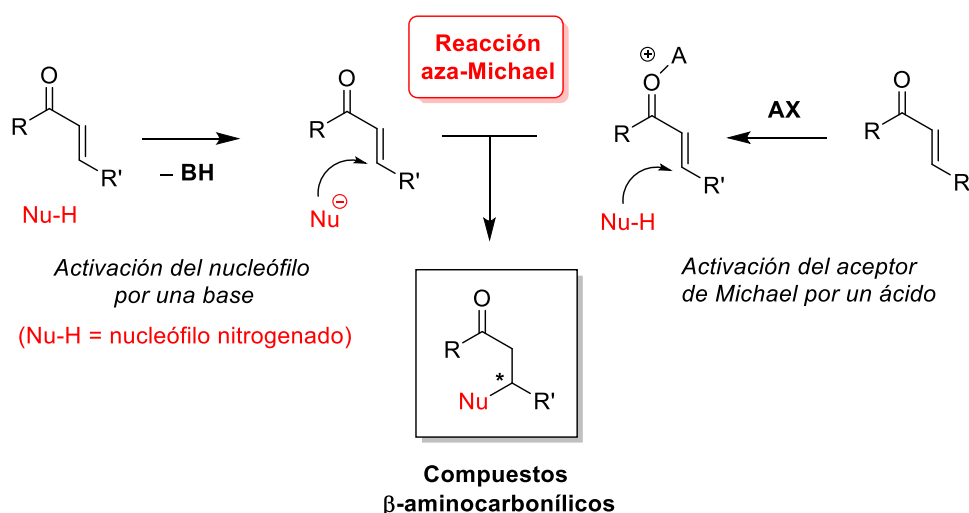
<sup>55</sup> (a) Nakashima, D.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626. (b) Cheon, C. H.; Yamamoto, H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 3043. (c) Rueping, M.; Nachtsheim, B. J.; leawsuwan, W.; Atodiresei, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6706.

<sup>56</sup> (a) Vinogradov, M. G.; Turova, O. V.; Zlotin, S. G. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3670. (b) Ihara, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 765.

<sup>57</sup> Cardillo, G.; Tomasini, C. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 117.



**reacción aza-Michael**,<sup>58</sup> que consiste en la adición conjugada de un nucleófilo nitrogenado (amina, amiduro, hidroxilamina, azida, carbamato, sulfonamida, entre otros) a una olefina deficiente en electrones (compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, nitrilos conjugados, nitroolefinas, vinilsulfonamidas, etc.). 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 el control de la estereoselectividad en la reacción aza-Michael es particularmente importante para la síntesis de compuestos  $\beta$ -aminocarbonílicos enantioméricamente enriquecidos.<sup>59</sup> Además, 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).



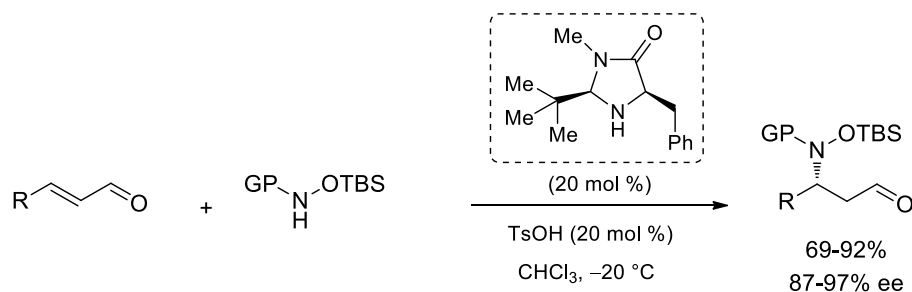
**Esquema 0.6.** Esquema general de la reacción aza-Michael catalizada por ácidos y bases.

El gran auge de la organocatálisis asimétrica en las dos últimas décadas ha alcanzado también a la reacción aza-Michael. Así pues, esta metodología se ha consolidado como una de las principales estrategias descritas en la literatura científica

<sup>58</sup> Primeras reacciones aza-Michael publicadas: (a) Sokoloff, N.; Latschinoff, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1874**, *7*, 1384; (b) Heintz, W.; Sokoloff, N.; Latschinoff, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1874**, *7*, 1518.

<sup>59</sup> Revisiones generales sobre la reacción aza-Michael asimétrica: (a) Vinogradov, M. G.; Turova, O. V.; Zlotin, S. G. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3670. (b) Krishna, P.R.; Sreeshailam, A.; Srinivas, R. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9657. (c) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L.; Etxebarria, J.; Reyes, E.; Ruiz N. *Org. Prep. Proc. Int.* **2005**, *37*, 513. (d) Xu, L.-W.; Xia, C.-G. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 633.

para la introducción estereoselectiva de nucleófilos nitrogenados mediante adición conjugada.<sup>60</sup> Sin embargo, no fue hasta el año 2006, cuando MacMillan describió la primera reacción aza-Michael organocatalítica haciendo uso del concepto de aminocatálisis asimétrica.<sup>61</sup> En este tipo de transformación, resulta crucial seleccionar adecuadamente el nucleófilo nitrogenado para evitar que éste actúe como aminocatalizador, lo que conduciría a un producto final racémico. Por ello, los autores utilizaron *N*-sililoxicarbamatos, que poseen una elevada nucleofilia (debido al efecto- $\alpha$  del átomo de oxígeno) y no son básicos. Su reacción con aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, empleando como catalizador una imidazolidinona quiral, se mostró altamente eficiente, tanto en rendimiento como en enantiocontrol (Esquema 0.7).



**Esquema 0.7.** Primera reacción aza-Michael asimétrica organocatalítica.

Poco tiempo después de este trabajo pionero de MacMillan, fueron apareciendo más ejemplos de reacciones aza-Michael organocatalíticas empleando aldehídos conjugados como aceptores de Michael y diferentes nucleófilos nitrogenados y organocatalizadores.<sup>60</sup> La participación de enonas en la reacción aza-Michael organocatalítica 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 0.8, a).<sup>62,63</sup> Casi al mismo tiempo, Melchiorre y

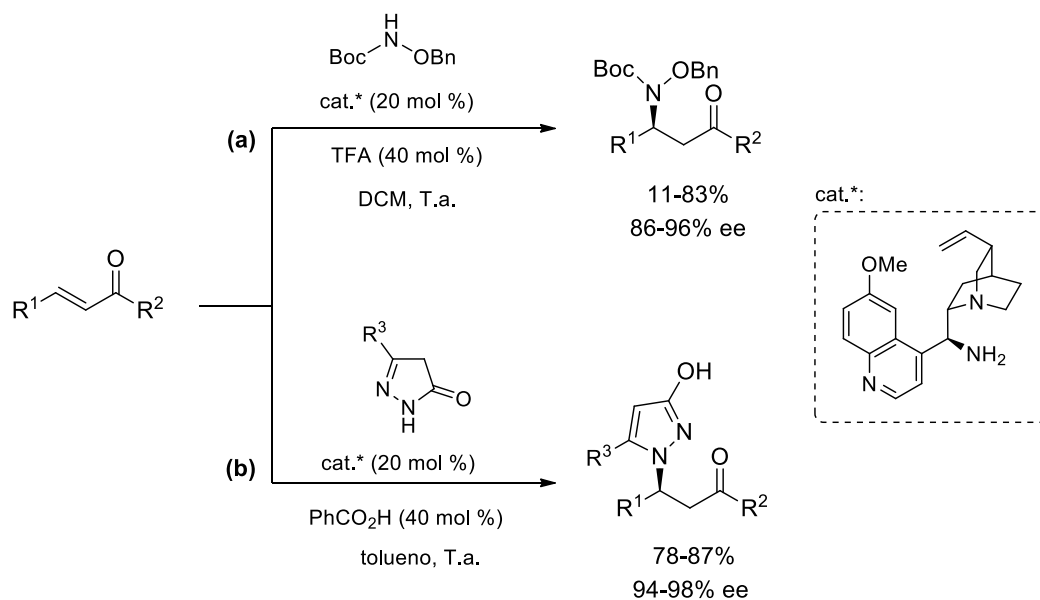
<sup>60</sup> Revisiones bibliográficas sobre la reacción aza-Michael organocatalítica: (a) Wang, J.; Li, P.; Choy, P.-Y.; Chan, A. S. C.; Kwong, F. Y. *ChemCatChem*. **2012**, *4*, 917. (b) Reyes, E.; Fernández, M.; Uria, U.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 521. (c) Enders, D.; Wang, C.; Liebich, J. X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11058. Revisiones sobre adiciones conjugadas organocatalíticas que incluyen reacciones aza-Michael: (d) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701. (e) Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299. (f) Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Synthesis* **2007**, 2065.

<sup>61</sup> Chen, Y. K.; Yoshida, M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328.

<sup>62</sup> Lu, X. J.; Deng, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7710.

<sup>63</sup> 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

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 0.8, **b**).<sup>64</sup>



**Esquema 0.8.** Primera reacción aza-Michael organocatalítica con enonas como aceptores de Michael.

Aunque existen muchos ejemplos descritos en la bibliografía sobre la reacción aza-Michael organocatalítica mediante activación vía iminio del aceptor de Michael, la organocatálisis no covalente también se ha utilizado con éxito en este tipo de transformación.<sup>60</sup> Además, teniendo en cuenta la versatilidad de la organocatálisis bifuncional para desencadenar diferentes tipos de reacciones, se han descrito distintos procesos organocatalíticos que transcurren de forma tándem,<sup>65</sup> los cuales se abordarán con detalle en el Capítulo 2 de la presente Tesis Doctoral.

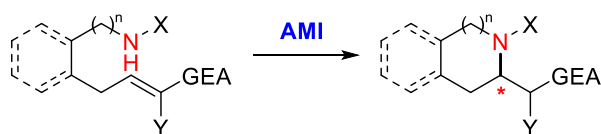
Desde hace algunos años, en nuestro grupo de investigación hemos prestado especial atención a la **versión intramolecular asimétrica de la reacción aza-Michael**,

que transcurre a través de una secuencia tándem Mannich/aza-Michael intramolecular.

<sup>64</sup> Pescioli, F.; De Vincentiis, F.; Galzerano, P.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8703.

<sup>65</sup> Ver, por ejemplo: Song, Y.-X.; Du, D.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4667.

que conduce a la formación de **heterociclos nitrogenados** funcionalizados de forma estereoselectiva. (Esquema 0.9).<sup>66</sup>



AMI = aza-Michael intramolecular

GEA = CHO, COR, CO<sub>2</sub>R, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>Ar, PO(OR)<sub>2</sub>

X = H, CO<sub>2</sub>R, OR, NR<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>Ar, COR

Y = H, COR, CO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>Ar

GEA = grupo electrón atractor

### Esquema 0.9. Esquema general de la reacción aza-Michael intramolecular (AMI)

Los heterociclos nitrogenados se encuentran presentes en la estructura de muchas biomoléculas (ácidos nucleicos, vitaminas, proteínas, etc.) y compuestos biológicamente activos. Muchos de ellos son considerados “estructuras privilegiadas” para el desarrollo de nuevos fármacos.<sup>67</sup> 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.<sup>68</sup> De hecho, más de la mitad de los fármacos aprobados por la FDA contienen este tipo de heterociclos (Figura 0.10).<sup>69</sup> Puesto que la reacción aza-Michael intramolecular permite acceder a distintos tipos de heterociclos nitrogenados de forma sencilla, dicha transformación ha encontrado una gran aplicabilidad en la síntesis de muchos alcaloides y moléculas bioactivas.<sup>70</sup>

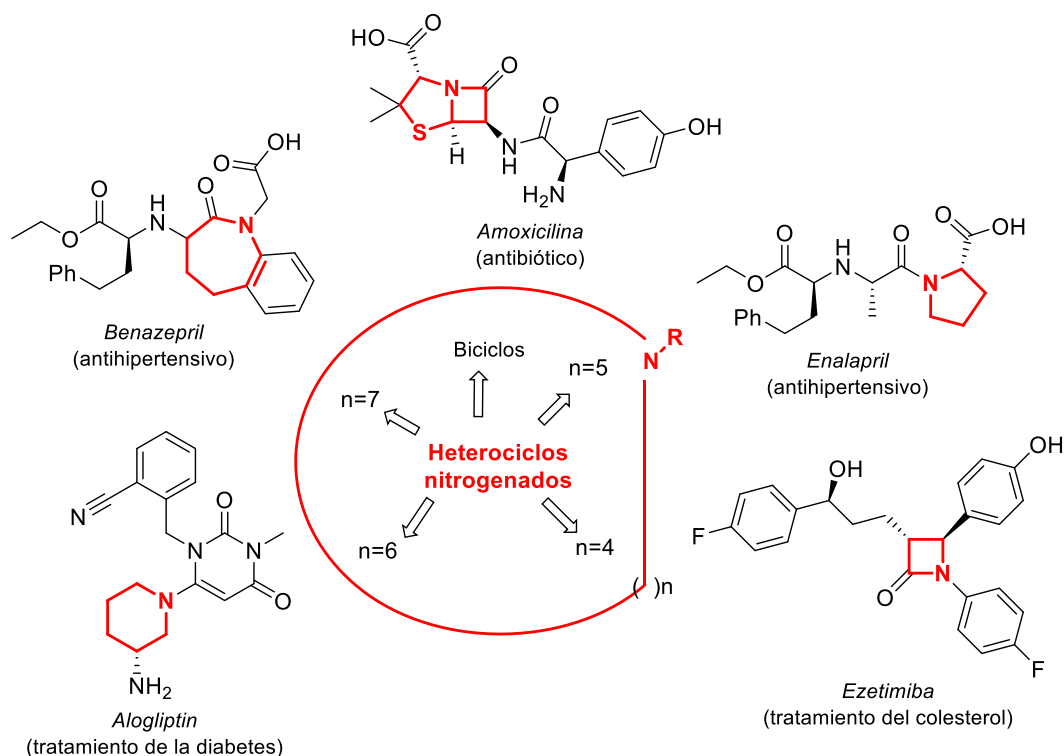
<sup>66</sup> Revisiones sobre la reacción aza-Michael intramolecular organocatalítica: (a) Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Simón-Fuentes, A.; del Pozo, C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 7430. (b) Sánchez-Roselló, M.; Escolano, M.; Gavina, D.; del Pozo, C. *Chem. Rec.* **2022**, *22*, e202100161.

<sup>67</sup> Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 347.

<sup>68</sup> (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.

<sup>69</sup> (a) Heravi, M. M.; Zadsirjan, V. *RSC Adv.* **2020**, *10*, 44247; (b) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257.

<sup>70</sup> Amara, Z.; Caron, J.; Joseph, D. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 1211.

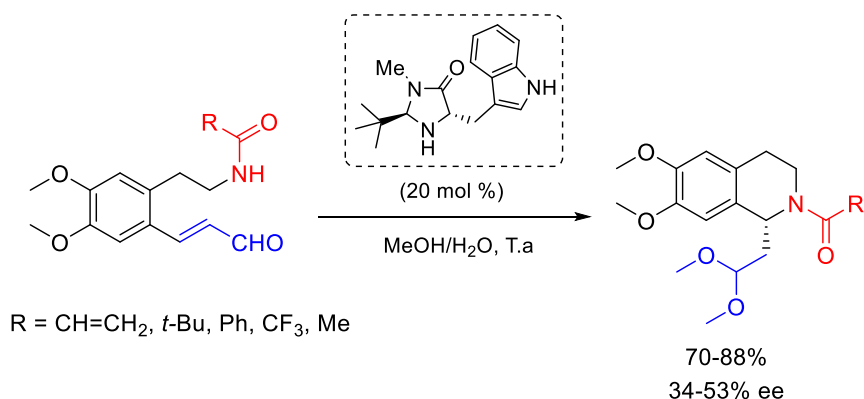


**Figura 0.10.** Ejemplos de fármacos que contienen heterociclos nitrogenados de distinto tamaño.

A pesar del incuestionable interés de la reacción aza-Michael en su versión intramolecular organocatalítica, ésta ha sido bastante menos estudiada que la correspondiente variante intermolecular.<sup>66</sup> Ello se debe, probablemente, a la dificultad de obtener sustratos que contengan, simultáneamente, un nucleófilo nitrogenado y un aceptor de Michael, evitando la ciclación espontánea (de manera no estereocontrolada), hecho que suele ocurrir con frecuencia cuando se utilizan aminas libres, oximas e hidrazonas y aldehídos o cetonas  $\alpha,\beta$ -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 amidas, carbamatos o sulfonamidas ha sido crucial para conseguir llevar a cabo con éxito esta reacción organocatalítica.

Paradójicamente, el primer ejemplo de una reacción AMI organocatalítica data de 2003 (3 años antes de la variante intermolecular descrita por MacMillan<sup>61</sup>). En este trabajo, Ihara y colaboradores utilizaron una imidazolidinona quiral para catalizar la

adición de amidas a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, obteniendo tetrahidroquinolinas con buenos rendimientos pero baja enantioselectividad (Esquema 0.10).<sup>71</sup>



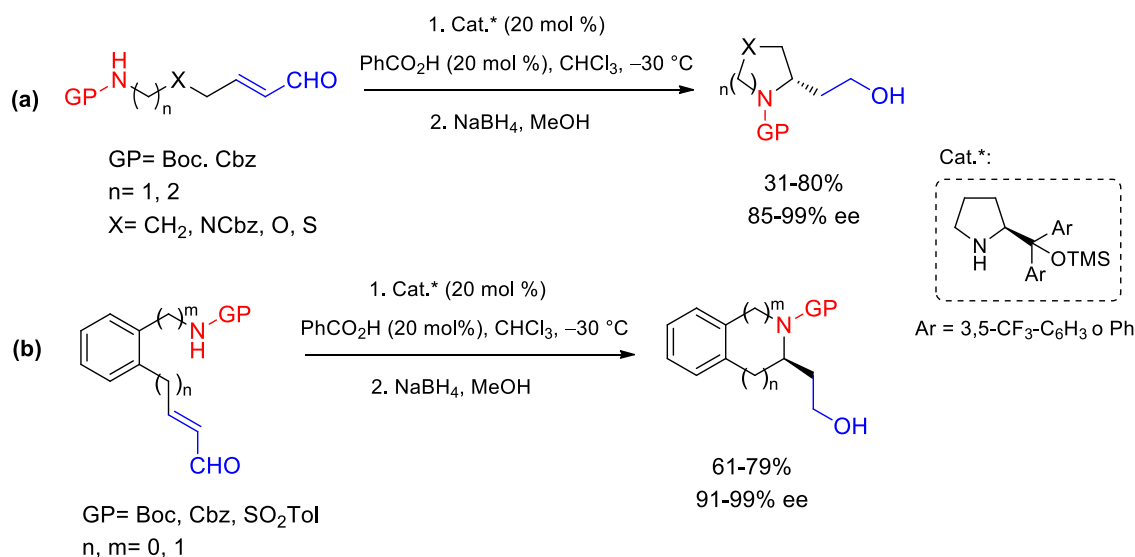
**Esquema 0.10.** Primer ejemplo de una reacción AMI organocatalítica.

En 2007, nuestro grupo de investigación describió el primer ejemplo de una reacción AMI organocatalítica con elevados niveles de enantioselectividad. Éste consistió en la adición intramolecular enantioselectiva de carbamatos como fuente de nitrógeno nucleofílico a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, utilizando un derivado de diarilprolinol fluorado (catalizador de Jørgensen-Hayashi) como catalizador y ácido benzoico como co-catalizador.<sup>72</sup> De esta forma, 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 0.11, **a**). 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. La extensión de la reacción AMI con enales a derivados benzofusionados permitió la síntesis de indolinas, isoindolinas, tetrahidroquinolinas y tetrahidroisoquinolinas enantioméricamente enriquecidas. 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

<sup>71</sup> Takasu, K.; Maiti, S.; Ihara, M. *Heterocycles* **2003**, *59*, 51.

<sup>72</sup> (a) Fustero, S.; Jiménez, D.; Moscardó, J.; Catalán, S.; del Pozo, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5283. Una reacción similar fue descrita posteriormente: (b) Carlson, E. C.; Rathbone, L. K.; Yang, H.; Collett, N. D.; Carter, R. G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5155.

como nucleófilos (Esquema 0.11, **b**).<sup>73</sup> Además, la utilidad sintética de la metodología desarrollada fue ilustrada con la síntesis de varios alcaloides.<sup>72a,73,74</sup>



**Esquema 0.11.** Reacción AMI organocatalítica con aldehídos conjugados como aceptores.

Posteriormente, nuestro grupo de investigación ha descrito otros ejemplos de reacciones AMI organocatalíticas utilizando diferentes aceptores de Michael y nucleófilos nitrogenados.<sup>66</sup> En este contexto, 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 AMI asimétrica organocatalítica como metodología fundamental.

<sup>73</sup> Fustero, S.; Moscardó, J.; Jiménez, D.; Pérez-Carrión, M. D.; Sánchez-Roselló, M.; del Pozo, C. *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 9868.

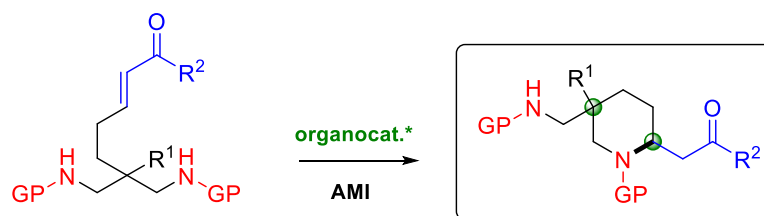
<sup>74</sup> Fustero, S.; Moscardó, J.; Sánchez-Roselló, M.; Flores, S.; Guerola, M. del Pozo, C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7412.

## 0.4. Objetivos generales

Tal y como se ha puesto de manifiesto en los apartados anteriores, la síntesis de heterociclos nitrogenados quirales es muy importante desde el punto de vista de la Química Médica, ya que estas estructuras están presentes en muchos compuestos que poseen actividades biológicas relevantes. Por ello, la reacción aza-Michael intramolecular (AMI) asimétrica es una de las herramientas más potentes en síntesis orgánica para obtener ese tipo de heterociclos. Además, esta reacción resulta todavía más interesante en su vertiente organocatalítica, por las múltiples ventajas ya comentadas. En este contexto podemos enmarcar el objetivo principal de la presente Tesis Doctoral, en la cual se estudiará esta reacción en procesos en los que todavía permanece poco explorada, empleando como aceptores de Michael cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Concretamente, se aplicarán **nuevas metodologías en la reacción aza-Michael intramolecular (AMI) organocatalítica** a la síntesis de tres familias diferentes de heterociclos nitrogenados enantioméricamente enriquecidos. Así pues, la presente memoria consta de los capítulos que se indican a continuación.

- **Capítulo 1:** Síntesis de piperidinas 2,5,5-trisustituidas mediante desimetrización organocatalítica utilizando la reacción AMI.

El objetivo de este primer capítulo será el estudio de la reacción aza-Michael intramolecular organocatalítica aplicada a procesos de desimetrización de sustratos proquirales, con el fin de obtener una familia de piperidinas 2,5,5 trisustituidas con un centro cuaternario de forma enantioselectiva (Esquema 0.12).



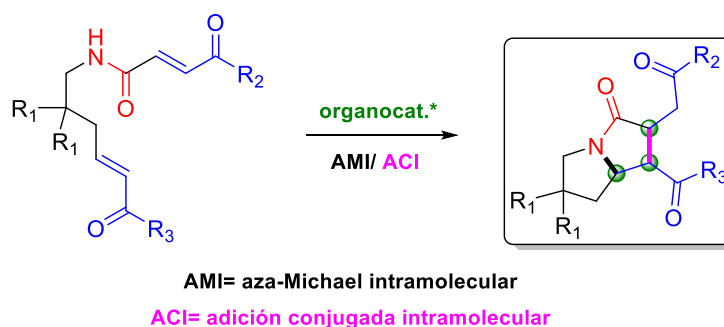
AMI= aza-Michael intramolecular

**Esquema 0.12.** Desimetrización enantioselectiva para la síntesis de piperidinas con un estereocentro cuaternario.



- **Capítulo 2:** Síntesis enantioselectiva de pirrolizidinonas mediante un proceso tándem AMI/ adición conjugada.

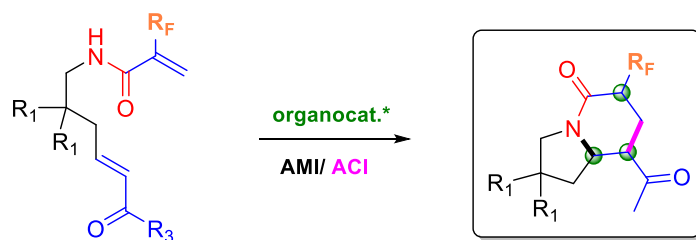
En este segundo capítulo, se procederá al desarrollo de una reacción tándem en la que se combina una primera reacción aza-Michael intramolecular (AMI) con una segunda adición conjugada intramolecular (ACI), empleando como segundo electrófilo otra cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada. De esta manera, se obtendrán pirrolizidinonas con 3 estereocentros en una sola operación sintética (Esquema 0.13).



**Esquema 0.13.** Reacción tándem AMI/ ACI organocatalítica para la síntesis de pirrolizidinonas quirales.

- **Capítulo 3:** Síntesis asimétrica de indolizidinonas fluoradas mediante un proceso tándem AMI/ adición conjugada.

Finalmente, en el tercer capítulo se pretende estudiar un nuevo proceso tándem que combina de nuevo la reacción AMI organocatalítica con una segunda adición de Michael intramolecular, pero esta vez aprovechando la doble funcionalidad de acrilamidas fluoradas que, en primer lugar, actuarán como fuentes de nitrógeno nucleofílicas y, posteriormente, como aceptores de Michael. De este modo, obtendremos una nueva metodología para sintetizar indolizidinonas fluoradas quirales (Esquema 0.14).



AMI= aza-Michael intramolecular

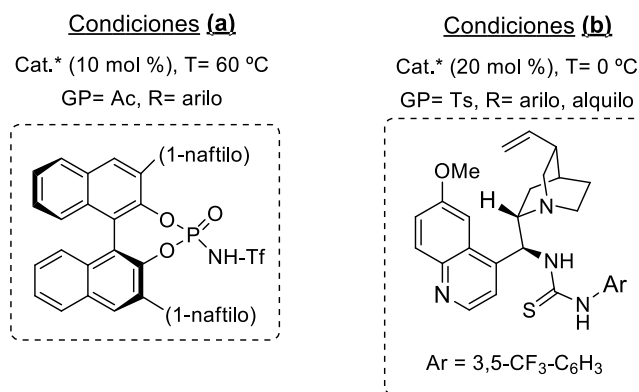
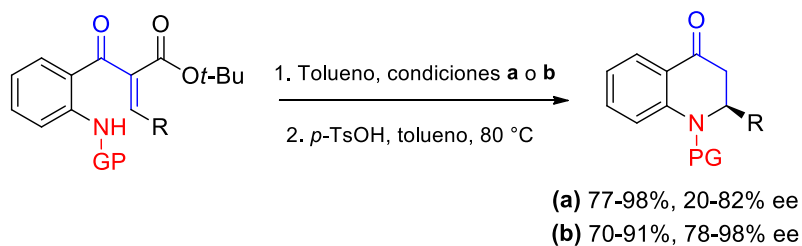
ACI= adición conjugada intramolecular

**Esquema 0.14.** Reacción tándem AMI/ ACI para la síntesis de indolizidinonas fluoradas quirales.

## 0.5. Antecedentes bibliográficos generales: reacción AMI organocatalítica con enonas como aceptores

En este apartado nos centraremos en comentar los antecedentes generales más importantes relacionados con la reacción **aza-Michael intramolecular organocatalítica** en los que se utilizan **cetonas conjugadas como aceptores de Michael**, puesto que este tipo de electrófilos son los que se van a emplear a lo largo de toda la Tesis Doctoral.

Los primeros ejemplos de reacción AMI con cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas se basaron en la activación del aceptor de Michael mediante catálisis por enlace de hidrógeno. 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  $\alpha$  que más tarde descarboxila por tratamiento con ácido *p*-toluenosulfónico. 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 0.15, condiciones a).<sup>75</sup>

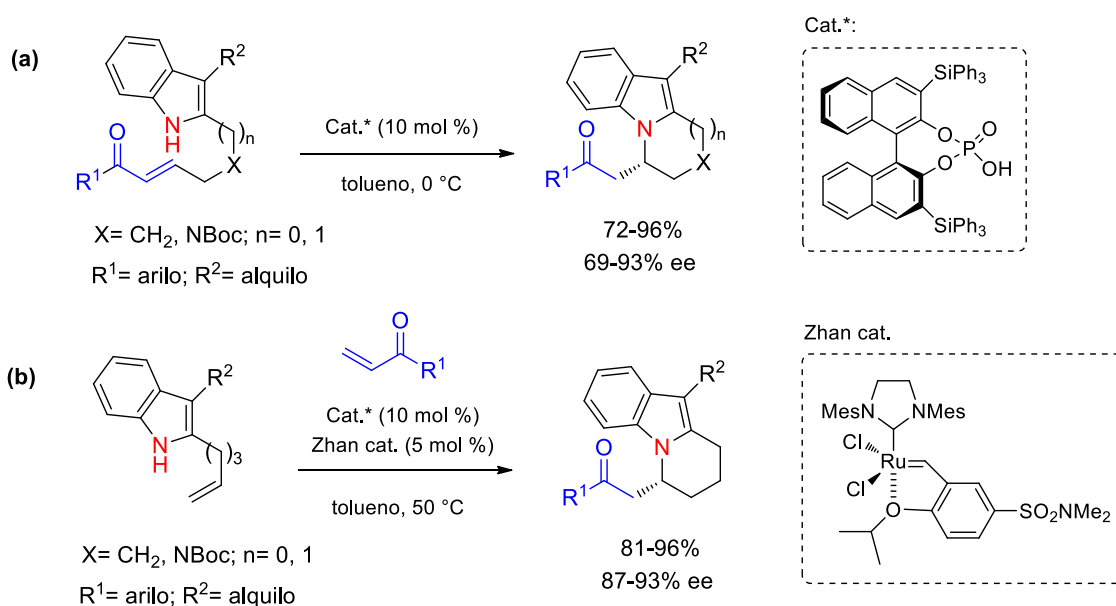


**Esquema 0.15.** Primeras reacciones AMI con cetonas conjugadas.

<sup>75</sup> Feng, Z.; Xu, Q.-L.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *Heterocycles*, **2010**, *80*, 765.

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 0.15, condiciones **b**).<sup>76</sup>

Casi al mismo tiempo, el grupo de You describió otra adición aza-Michael intramolecular (AMI) enantioselectiva sobre cetonas conjugadas, esta vez utilizando indoles como nucleófilos, y un ácido fosfórico quiral derivado de BINOL como organocatalizador, obteniendo derivados indólicos tricíclicos con muy buenos rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 0.16, **a**).<sup>77</sup> Además, estos autores combinaron la reacción AMI organocatalítica con la metátesis cruzada en un proceso tándem, demostrando por primera vez la compatibilidad de los ácidos BINOL-fosfóricos con los carbenos de rutenio empleados para la metátesis de olefinas (Esquema 0.16, **b**). Esta combinación de catalizadores dio lugar a un protocolo de gran utilidad, ya que la metátesis cruzada es, probablemente, la herramienta más adecuada para introducir los aceptores de Michael en los sustratos de partida en condiciones suaves.

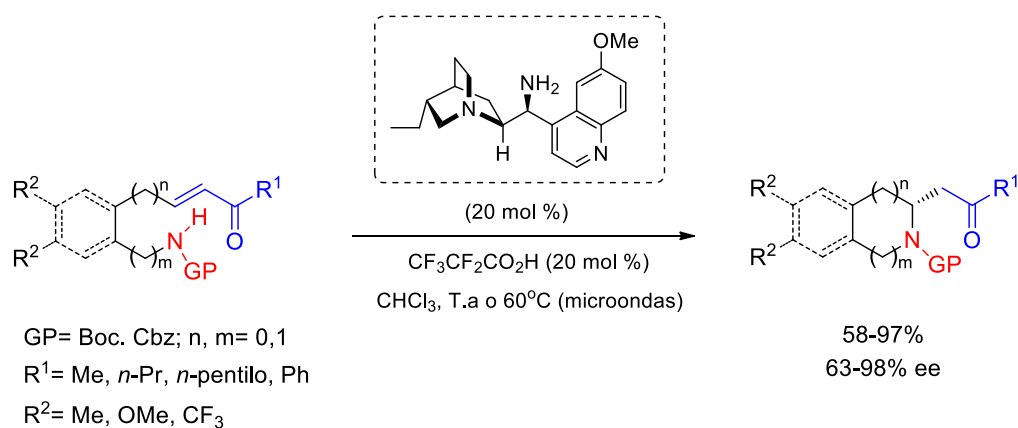


**Esquema 0.16.** Reacción AMI organocatalítica utilizando indoles como nucleófilos.

<sup>76</sup> Liu X.; Lu, Y. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 5592.

<sup>77</sup> Cai, Q.; Zheng, C.; You, S.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8666.

Los primeros ejemplos de reacción AMI con cetonas conjugadas catalizada por aminas primarias fueron llevados a cabo por los grupos de Chen y Fan,<sup>78</sup> y nuestro grupo de investigación casi simultáneamente,<sup>79</sup> utilizando como catalizadores dos derivados de alcaloides de *Cinchona* muy similares. En nuestro caso, la reacción transcurrió en presencia de 9-amino-9-desoxi-*epi*-hidroquinina como organocatalizador y ácido pentafluoropropiónico como co-catalizador, en cloroformo a temperatura ambiente o bien bajo irradiación por microondas (Esquema 0.17). 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.



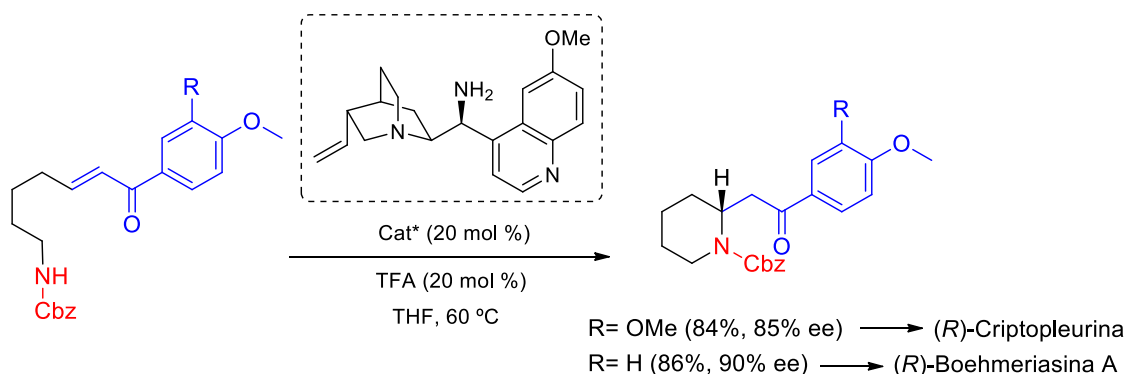
**Esquema 0.17.** Primera reacción AMI organocatalítica con cetonas conjugadas mediante activación vía ión iminio.

Un año más tarde, Yu optimizó otra reacción AMI aminocatalítica, utilizando 9-amino-9-desoxi-*epi*-quinina como organocatalizador y ácido trifluoroacético como co-catalizador.<sup>80</sup> En este caso, se partió de moléculas portadoras de cetonas conjugadas aromáticas y carbamatos como nucleófilos, para obtener piperidinas 2-substituídas que se utilizaron, posteriormente, para la síntesis de alcaloides de tipo fenantroquinolizidina (Esquema 0.18).

<sup>78</sup> 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.

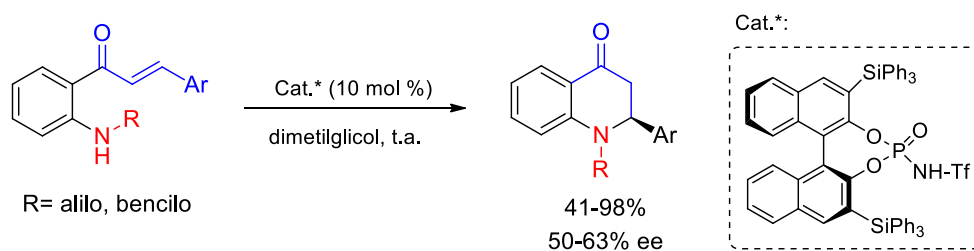
<sup>79</sup> Fustero, S.; del Pozo, C.; Mulet, C.; Lázaro R.; Sánchez-Roselló, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14267.

<sup>80</sup> Zeng, C.; Liu, H.; Zhang, M.; Guo, J.; Jiang, S.; Yu, S. *Synlett*, **2012**, 2251.



**Esquema 0.18.** Reacción AMI como etapa clave en la obtención de alcaloides.

Volviendo a la activación del aceptor de Michael mediante catálisis por enlace de hidrógeno o ácidos de Brønsted quirales, 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 0.19).<sup>81</sup>

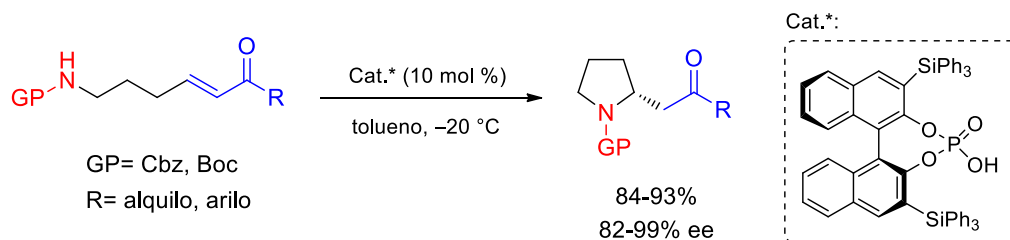


**Esquema 0.19.** Síntesis de dihidroquinolonas mediante la reacción AMI organocatalítica.

Posteriormente, se llevó a cabo una síntesis de pirrolidinas con muy buenos excesos enantioméricos partiendo de carbamatos portadores de enonas en posición remota. El empleo de un derivado de ácido BINOL-fosfórico en tolueno como disolvente a baja temperatura resultó clave para el éxito de esta reacción AMI (Esquema 0.20).<sup>82</sup>

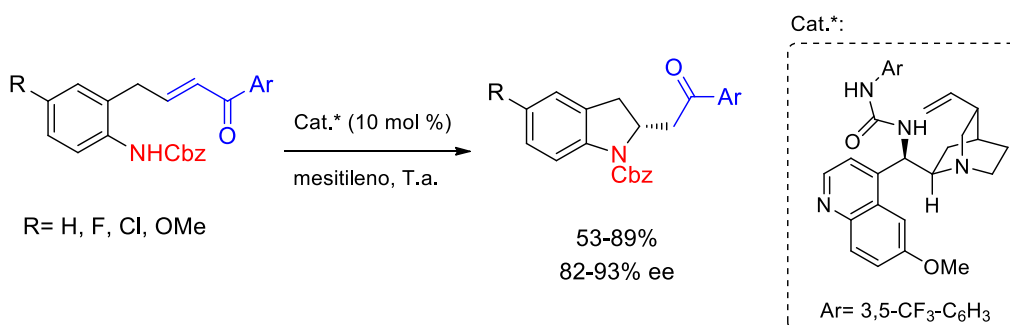
<sup>81</sup> Rueping, M.; Moreth, S. A.; Bolte, M. Z. *Naturforsch* **2012**, *67b*, 1021.

<sup>82</sup> Liu, H.; Zeng, C.; Guo, J.; Zhang, M.; Yu, S. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 1666.



**Esquema 0.20.** Síntesis de pirrolidinas 2-sustituídas mediante la reacción AMI organocatalítica.

Matsubara y Asano describieron la síntesis de indolinas 2-sustituídas utilizando como catalizador una urea bifuncional derivada de quinina. Los mejores resultados se obtuvieron con cetonas conjugadas aromáticas como aceptores de Michael (Esquema 0.21).<sup>83</sup>

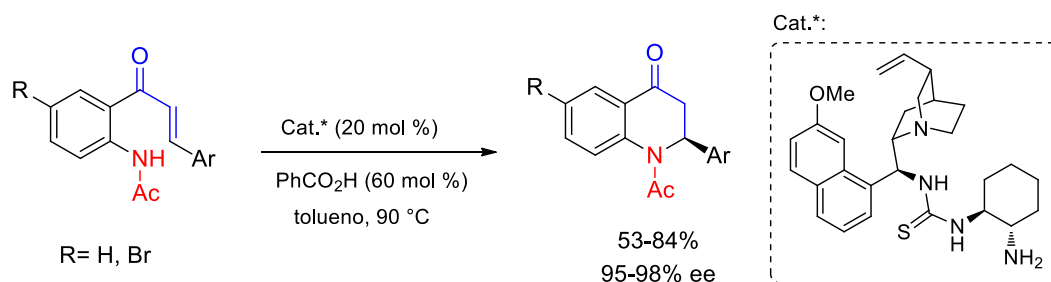


**Esquema 0.21.** Síntesis de indolinas 2-sustituídas mediante la reacción AMI organocatalítica.

A comienzos de 2014, Yu y colaboradores hicieron reaccionar amino chalconas en presencia de una tiourea bifuncional como catalizador y ácido benzoico como co-catalizador, obteniéndose aza-flavanonas con excelente enantioselectividad (Esquema 0.22).<sup>84</sup> 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.

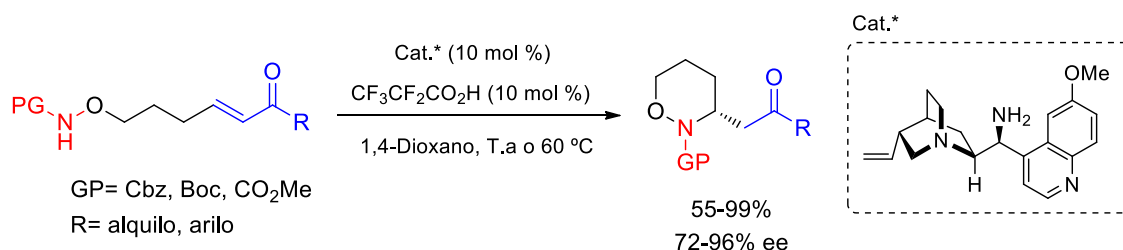
<sup>83</sup> Miyaji, R.; Asano, K.; Matsubara, S. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 3658.

<sup>84</sup> Chen, S.; Zhao, L.; Yu, S. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 982.



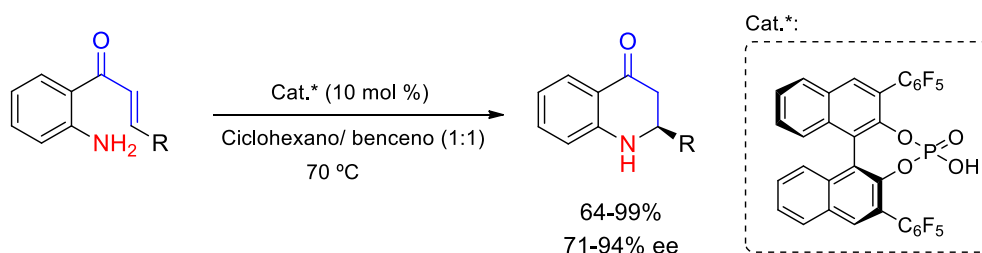
**Esquema 0.22.** Síntesis de aza-flavanonas mediante la reacción AMI organocatalítica.

Los mismos autores continuaron explorando la reacción AMI organocatalítica y optimizaron un nuevo protocolo mediante activación vía ión iminio para obtener 1,2-oxazinanos sustituidos en la posición 3, con excelentes resultados en cuanto a rendimiento y enantioselectividad (Esquema 0.23).<sup>85</sup>



**Esquema 0.23.** Síntesis de 1,2-oxazinanos mediante reacción AMI aminocatalítica.

El grupo de Akiyama describió recientemente otro ejemplo de reacción AMI organocatalítica mediante la activación del aceptor de Michael por enlace de hidrógeno.



**Esquema 0.24.** Síntesis de 2,3-dihidroquinolonas mediante reacción AMI organocatalítica.

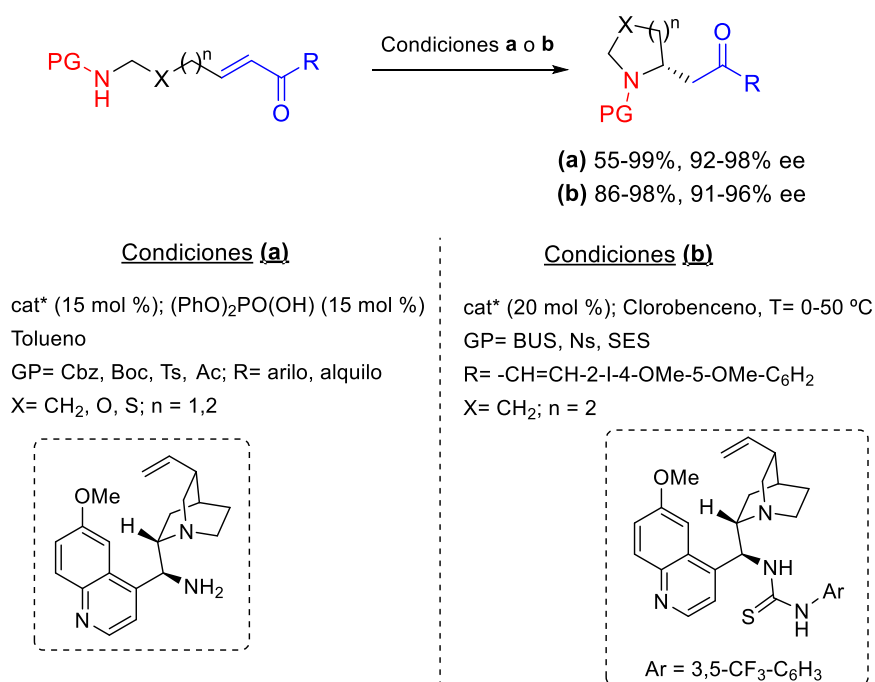
En este caso, el empleo de un ácido BINOL-fosfórico (BPA) con sustituyentes pentafluorofenilo en las posiciones 3 y 3' del esqueleto binaftilo resultó clave para conseguir una buena enantioselectividad en la ciclación de anilinas con cetonas

<sup>85</sup> Chen, S.; Yu, S. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 8607.



insaturadas en posición remota. Además, fue necesario llevar a cabo la reacción a 70 °C para obtener buenos rendimientos (Esquema 0.24).<sup>86</sup>

En 2017, Yang y colaboradores publicaron una nueva metodología para la obtención de pirrolidinas y piperidinas 2-sustituidas mediante una reacción AMI organocatalítica con carbamatos, sulfonamidas y acetamidas como nucleófilos y cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas como aceptores de Michael. La reacción transcurrió con un excelente enantiocontrol cuando se utilizó 9-amino-9-desoxi-*epi*-quinina como catalizador y difenil hidrógenofosfato como co-catalizador (Esquema 0.25, condiciones **a**).<sup>87</sup> Casi simultáneamente, Takayama empleó sustratos de partida muy similares para la obtención de piperidinas 2-sustituidas como intermediarios clave para la síntesis del alcaloide *lasubina 1*. En este caso, la excelente enantioselectividad de la ciclación se consiguió con una tiourea quiral derivada de quinina, actuando como catalizador bifuncional (Esquema 0.25, condiciones **b**).<sup>88</sup>



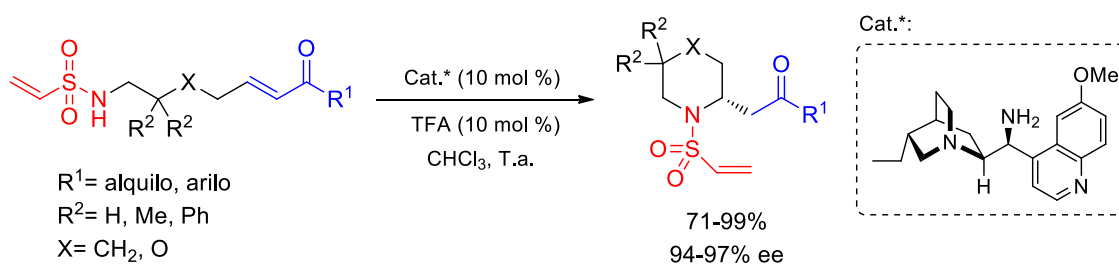
**Esquema 0.25.** Síntesis de derivados de piperidinas y pirrolidinas mediante la reacción AMI organocatalítica.

<sup>86</sup> Saito, K.; Morilla, Y.; Akiyama, T.; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3202.

<sup>87</sup> Zhai, X.-D.; Yang, Z.-D.; Luo, Z.; Xu, H.-T. *Chin. Chem. Lett.* **2017**, *28*, 1793.

<sup>88</sup> T. Hiramata, T.; T. Umemura, T.; M. Kogure, M.; M. Kitajima, M.; H. Takayama, H. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 223.

Finalmente, en el año 2018 nuestro grupo de investigación describió un último ejemplo de reacción AMI organocatalítica con cetonas conjugadas como aceptores de Michael. En este trabajo, se utilizaron sustratos portadores de una agrupación vinilsulfonamida como fuente de nitrógeno nucleofílica, cuya ciclación fue catalizada mediante aminocatálisis, gracias al empleo de 9-amino-9-desoxi-*epi*-hidroquinina como organocatalizador y ácido trifluoroacético (TFA) como co-catalizador. De esta manera, se obtuvo una pequeña familia de sulfonamidas derivadas de piperidina con excelente enantioselectividad y rendimiento (Esquema 0.26).<sup>89</sup> Posteriormente, los productos resultantes de la reacción AMI enantioselectiva se utilizaron como intermedios para la obtención de  $\delta$ -sultamas bicíclicas, aprovechando la doble funcionalidad de las vinil sulfonamidas, primero como nucleófilos nitrogenados en la reacción AMI y, posteriormente, como aceptores de Michael en una segunda adición conjugada intramolecular.



**Esquema 0.26.** Reacción AMI organocatalítica de vinilsulfonamidas con cetonas conjugadas.

Por último, cabe destacar que también se han descrito otras reacciones AMI organocatalíticas pero que forman parte de procesos de desimetrización enantioselectiva o de procesos tándem. Estos ejemplos se revisarán más adelante, como antecedentes de los capítulos 1 y 2, respectivamente.

<sup>89</sup> Mulet, C.; Escolano, M.; Llopis, S.; Sanz, S.; Ramirez de Arellano, C.; Sánchez-Roselló, M.; Fustero, S.; del Pozo, C. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2885.

# Capítulo 1

Síntesis de piperidinas 2,5,5-trisustituidas mediante  
desimetrización organocatalítica utilizando la  
reacción aza-Michael intramolecular



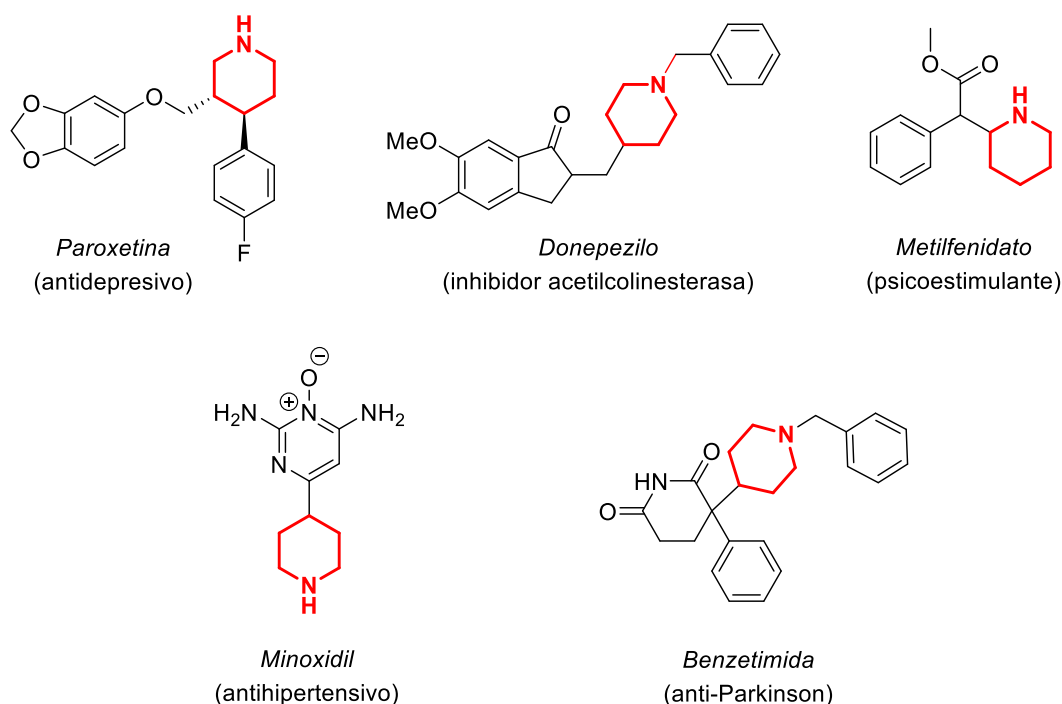
## 1.1. INTRODUCCIÓN

Como se ha indicado en la Introducción general, 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) organocatalítica aplicada a procesos de desimetrización, para la obtención de piperidinas 2,5,5-trisustituídas portadoras de un estereocentro cuaternario.

### 1.1.1. Importancia de las piperidinas como moléculas bioactivas

De entre la multitud de compuestos nitrogenados que existen en la Naturaleza, en este capítulo nos centraremos en la síntesis de **piperidinas**, heterociclos nitrogenados saturados con un tamaño de anillo de 6 miembros. Este anillo se encuentra con frecuencia en muchos productos naturales biológicamente activos, además de en la estructura de fármacos con actividades muy dispares como los que se recogen en la Figura 1.1.<sup>90</sup>

<sup>90</sup> (a) de Risi, C.; Fanton, G.; Pollini, G. P.; Trapella, C.; Valente, F.; Zanirato, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 131. (b) Escolano, C.; Amat, M.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8198. (c) Buffat, M. G. P. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 1701; (d) Felpin, F.-X.; Lebreton, J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 3693. (e) Laschat, S.; Dickner, T. *Synthesis*, **2000**, 1781; (f) Bailey, P. D.; Millwood, P. A.; Smith, P. D. *Chem. Commun.*, **1998**, 633.



**Figura 1.1.** Fármacos que contienen un anillo de piperidina en su estructura.

Esta variedad de actividades y patrones de sustitución se debe, fundamentalmente, a que las propiedades biológicas de las piperidinas son altamente dependientes del tipo y ubicación de los sustituyentes en el anillo heterocíclico y, en la mayoría de casos, también lo son de la configuración absoluta de los carbonos que poseen dichos sustituyentes.<sup>91</sup>

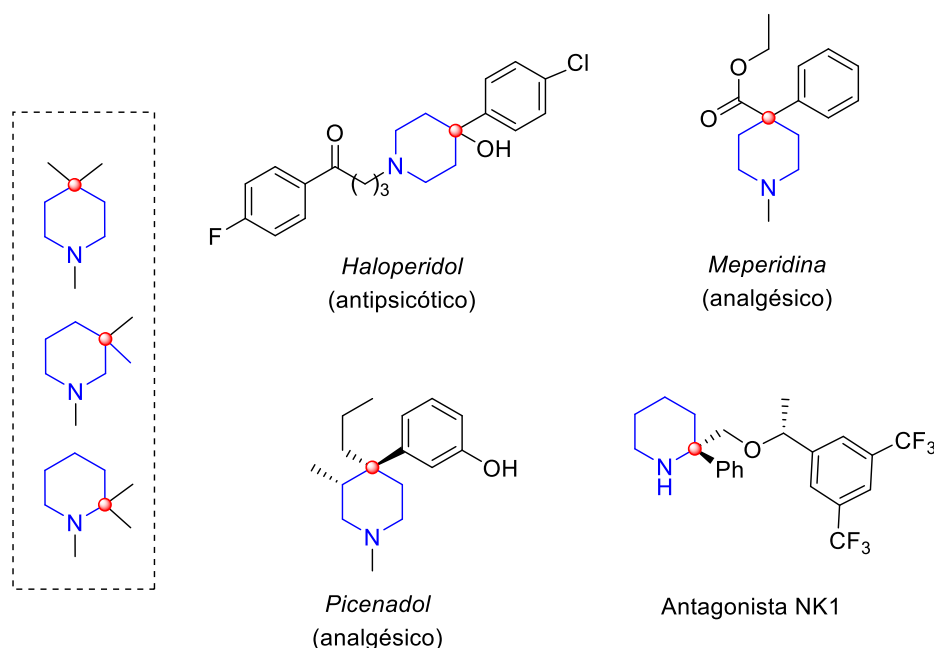
Por otra parte, la inclusión de estereocentros de carbono cuaternarios es una estrategia muy utilizada en el diseño de fármacos, ya que éstos aportan rigidez conformacional a las moléculas, mejorando muchas veces el perfil biológico de las mismas. Tanto es así, que dichos estereocentros cuaternarios se encuentran presentes en multitud de productos naturales y fármacos.<sup>92</sup> Esta estrategia también se ha llevado a cabo con éxito en esqueletos piperidínicos, ya sea en las posiciones 2,3 o 4 del anillo (Figura 1.2). Un ejemplo de ello, son los analgésicos *mepetidina* y *picenadol*, o el antipsicótico *haloperidol* que incorporan el estereocentro cuaternario en la posición 4.<sup>93</sup>

<sup>91</sup> Gian P. Pollini, et al, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, *19*, 131.

<sup>92</sup> Büschleb, M.; Dorich, S.; Hanessian, S.; Tao, D.; Schenthal, K. B.; Overman, L. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4156.

<sup>93</sup> (a) Lyles-Eggleston, M.; Altundas, R.; Xia, J.; Sikazwe, D. M.; N.; Fan, P.; Yang, Q.; Li, S.; Zhang, W.; Zhu, X.; Schmidt, A. W.; Vanase-Frawley, M.; Shrikande, A.; Villalobos, A.; Borne, R. F.; Ablordeppey, S.Y. *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 497; (b) Himmelsbach, C. K. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1942**, *75*, 64; (c) Izenwasser,

También cabe destacar un antagonista de los receptores NK1,<sup>94</sup> que presenta el centro estereogénico cuaternario en la posición 2 (Figura 1.2).



**Figura 1.2.** Estereocentros cuaternarios en anillos de piperidina farmacológicamente activos.

De entre las múltiples estrategias que existen en síntesis orgánica para la creación de estereocentros cuaternarios,<sup>95</sup> la desimetrización enantioselectiva de compuestos proquirales que ya contienen el carbono cuaternario es una de las más atractivas. Dada su importancia en el presente capítulo de la Tesis doctoral, los aspectos más relevantes de esta metodología se tratarán en el siguiente apartado con mayor profundidad.

S.; Newman, A. H.; Cox, B. M.; Katz, J. L. *Eur. J. Pharmacol.*, **1996**, *297*, 9; (d) Katz, J. L.; Newman, A. H.; Izenwasser, S. *Pharmacol., Biochem. Behav.*, **1997**, *57*, 1; (e) Zimmerman, D. M.; Smite, S. E.; Hynes, M. D.; Leander, J. D.; Mendelsohn, L. G.; R. Nickander, R. *Drug Alcohol Depend.*, **1985**, *14*, 381.

<sup>94</sup> (a) Xiao, D.; Lavey, B. J.; Palani, A.; Wang, C.; Aslanian, R. G.; Kozłowski, J. A.; Shih, N.-Y.; McPhail, A. T.; Randolph, G. P.; Lachowicz, J. E.; Duffy, R. A. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 7653; (b) Harrison, T.; Williams, B. J.; Swain, C. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1994**, *4*, 2733.

<sup>95</sup> Referencias seleccionadas en relación a la construcción enantioselectiva de carbonos estereogénicos cuaternarios: (a) Evans, P. A.; Oliver, S.; Chae, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19314. (b) Prakash, J.; Marek, I. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4593. (c) Hawner, C.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7295. (d) Bella, M.; Gasperi, T. *Synthesis* **2009**, 1583. (e) Trost, B. M.; Jiang, C. *Synthesis* **2006**, 369.

### 1.1.2. Desimetrización enantioselectiva

La IUPAC define la “desimetrización” como la “modificación de un objeto que resulta en la *pérdida de uno o más elementos de simetría*, tales como aquellos que excluyen la quiralidad (plano de simetría, centro de inversión, eje de rotación-reflexión), como ocurre en la *conversión de una entidad molecular proquiral en una quiral*”.<sup>96</sup> Sin embargo, esta amplia definición no distingue entre la generación de productos enantioméricamente enriquecidos o racémicos, e incluye reacciones de adición enantioselectiva a las caras enantiotópicas de sustratos proquirales (tales como alquenos y compuestos carbonílicos; Esquema 1.1, **b**).

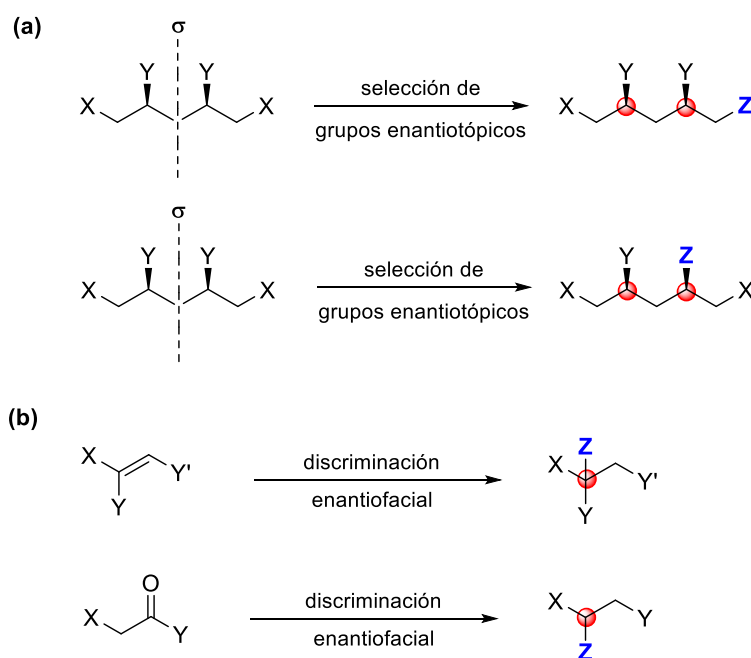
Para los propósitos de este trabajo, y de forma más concreta, podríamos definir una reacción de **desimetrización enantioselectiva** como aquella que convierte un compuesto aquiral o *meso* en un producto quiral enantioméricamente enriquecido mediante la destrucción de un elemento de simetría impropio, siempre que el punto de reacción no recaiga en el propio elemento de simetría (Esquema 1.1, **a**). En general, para lograr una ruptura de simetría molecular enantioselectiva se deben diferenciar dos grupos funcionales enantiotópicos, lo cual puede conseguirse mediante el uso de un reactivo o catalizador quiral. Así pues, la desimetrización enantioselectiva de sustratos proquirales o formas *meso* se puede considerar como uno de los métodos más adecuados para la síntesis enantioselectiva de moléculas quirales.<sup>97</sup>

---

<sup>96</sup> Moss, G. P. *Pure Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 2193.

<sup>97</sup> Willis, M. C.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1999**, 1765.



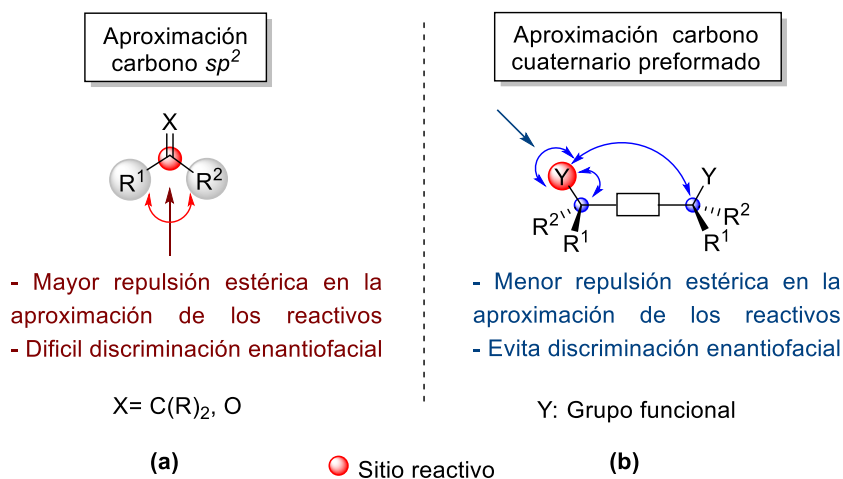


**Esquema 1.1. (a)** Desimetrización enantioselectiva de compuestos *meso* o aquirales.  
**(b)** Adición enantioselectiva a sustratos proquirales.

Ya hemos indicado que la desimetrización enantioselectiva es una estrategia sintética especialmente útil para la creación de **carbonos estereogénicos cuaternarios** de manera enantioselectiva,<sup>98</sup> lo cual es un reto muy importante en síntesis orgánica. Ello se debe a que, a diferencia de los estereocentros que están sustituidos por un átomo de hidrógeno, en los estereocentros cuaternarios la repulsión estérica es mayor debido al tamaño del átomo de carbono, lo que dificulta la aproximación de los reactivos en un estado de transición más congestionado a la hora de formar un enlace C-C. Por otra parte, la menor diferencia estérica de dos sustituyentes carbonados en un centro proquiral (en comparación con la que existe entre un sustituyente carbonado y un H) hace difícil lograr una buena discriminación enantiofacial (o discriminación de grupos enantiotópicos). En este sentido, la desimetrización enantioselectiva resulta una metodología muy interesante, ya que evita la discriminación enantiofacial del carbono  $sp^2$ , y también separa el sitio reactivo del centro cuaternario preformado, disminuyendo de esta manera la repulsión en la aproximación de los reactivos, y facilitando así el transcurso y la selectividad del proceso (Figura 1.3). Además, cuando el compuesto es *meso* es posible la creación de dos estereocentros en un solo paso. Por todo ello, esta

<sup>98</sup> Zeng, X.-P.; Cao, Z.-Y.; Wang, Y.-H.; Zhou, F.; Zhou, J. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 7330.

estrategia resulta mucho más beneficiosa que las metodologías convencionales, basadas en el uso de reacciones de formación de enlaces C-C sobre un carbono  $sp^2$  proquiral, o en la resolución cinética de compuestos racémicos portadores de estereocentros cuaternarios, que solo permite un rendimiento máximo del 50%.



**Figura 1.3.** Diferentes estrategias en la formación de estereocentros cuaternarios: **(a)** adición a olefinas y carbonilos; **(b)** desimetrización sobre compuestos meso con el centro cuaternario preformado.

Tradicionalmente, casi todos los procesos de desimetrización enantioselectiva estaban mediados por enzimas;<sup>99</sup> sin embargo, el empleo de complejos metálicos con ligandos quirales ha experimentado también un gran auge en procesos de desimetrización.<sup>100</sup> En cuanto a la organocatálisis asimétrica, la aplicación de esta metodología a la desimetrización de sustratos proquirales ha sido mucho más tardía, pero ya se han descrito multitud de desimetrizaciones enantioselectivas organocatalíticas sobre anhídridos,<sup>101</sup> dioles,<sup>102</sup> aziridinas,<sup>103</sup> epóxidos,<sup>103</sup> alquenos, cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas,<sup>104</sup> y otros compuestos simétricos, utilizando para ello

<sup>99</sup> (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.

<sup>100</sup> (a) Cook, J. M.; Rovis, T. *Synthesis* **2009**, 335. (b) Johnson, J. B.; Rovis, T. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 327.

<sup>101</sup> (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.

<sup>102</sup> Díaz de Villegas, M. D.; Gálvez, J. A.; Badorrey, R.; López-Ram-de-Víu, M. P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13920.

<sup>103</sup> Wang, P. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *6*, 1677.

<sup>104</sup> (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. (b) Dalpozzo, R.; Bartoli, G.; Bencivenni, G. *Symmetry* **2011**, *3*, 84.

diferentes reacciones químicas.<sup>105</sup> Sin embargo, la reacción tipo Michael o hetero-Michael intramolecular ha sido relativamente poco utilizada como herramienta para llevar a cabo este tipo de transformación.<sup>106</sup> Los ejemplos de reacciones en las que se utiliza una reacción oxa- o aza-Michael intramolecular para llevar a cabo una desimetrización enantioselectiva se comentarán más adelante, puesto que están directamente relacionados con el trabajo de investigación recogido en este primer capítulo de la Tesis Doctoral.

---

<sup>105</sup> (a) Borissov, A.; Davies, T. Q; Ellis, S. R.; Fleming, T. A.; Richardson, M. S. W.; Dixon, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5474. (b) Quintavalla, A.; Cerisoli, L.; Montroni, E. *Curr. Organocat.* **2014**, *1*, 107.

<sup>106</sup> Escolano, M.; Gavina, D.; Torres, J.; Diaz-Oltra, S.; del Pozo, C. *Eur. J. Org.Chem.* **2021**, 2923.

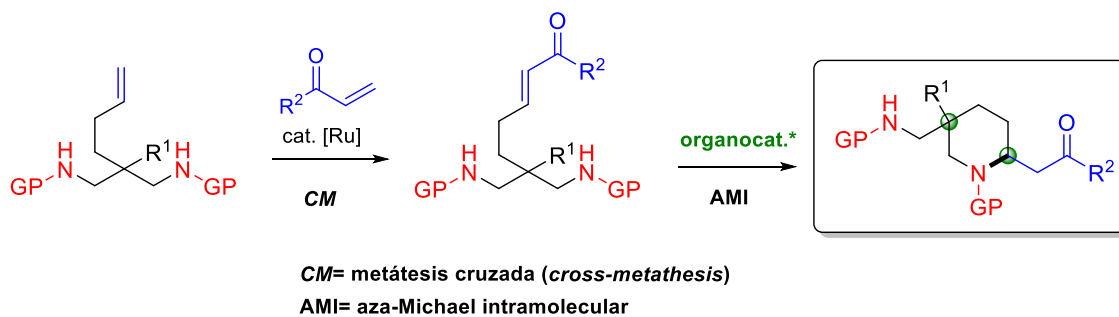
## 1.2. OBJETIVOS

Como acabamos de comentar en la Introducción, la desimetrización enantioselectiva de compuestos *meso* o proquirales se ha revelado en los últimos años como una potente herramienta para generar estereocentros de carbono cuaternarios, lo cual suele tener gran interés desde el punto de vista farmacológico. Sin embargo, la utilización de una **reacción aza-Michael intramolecular (AMI)** para llevar a cabo un proceso de **desimetrización enantioselectiva** continua todavía sin explorarse a fondo. Puesto que esta reacción permite obtener heterociclos nitrogenados de gran relevancia en Química Médica, en el primer capítulo de la presente Tesis Doctoral nos hemos propuesto como objetivo general combinar estas dos herramientas sintéticas para poner a punto un nuevo proceso de desimetrización en el que intervenga una AMI organocatalítica.

En primer lugar, debemos diseñar una estrategia adecuada para la obtención de los sustratos sobre los que se llevará a cabo la reacción AMI organocatalítica. Éste es uno de los retos principales para realizar con éxito dicha reacción de forma enantioselectiva, ya que los sustratos de partida deben poseer al menos un centro nucleofílico y otro electrofílico que se mantengan sin reaccionar hasta la participación del organocatalizador. Así pues, teniendo en cuenta que se pretende aplicar esta reacción a procesos de desimetrización, se pensó en partir de diaminas simétricas protegidas, con un carbono asimétrico cuaternario proquiral previamente formado, e incorporar el electrófilo o aceptor de Michael mediante una reacción de metátesis cruzada (CM; Esquema 1.2). Puesto que esta reacción transcurre en condiciones suaves y tiene lugar en ausencia de bases, ha sido clave en el desarrollo de la variante intramolecular asimétrica de la reacción aza-Michael, ya 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.<sup>66,72a,73,74</sup>

Por último, se estudiarán las condiciones de reacción más apropiadas para llevar a cabo la reacción AMI enantioselectiva (organocatalizadores, disolventes, grupos protectores, etc.). Esta transformación nos permitirá la síntesis de heterociclos nitrogenados enantioméricamente enriquecidos, concretamente piperidinas

trisustituídas, con generación de dos estereocentros, siendo uno de ellos cuaternario (Esquema 1.2).

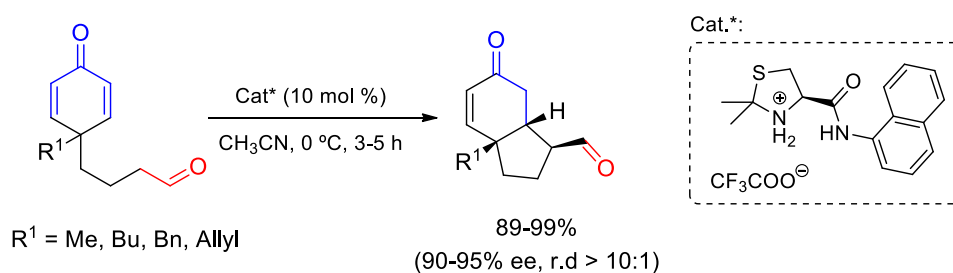


**Esquema 1.2.** Estrategia sintética planteada para llevar a cabo la síntesis de piperidinas 2,5,5-trisustituídas mediante un proceso de desimetrización enantioselectiva.

### 1.3. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS: Reacciones hetero-Michael intramoleculares en procesos de desimetrización enantioselectiva.

Tal y como se ha indicado en la Introducción de este capítulo, el empleo de la organocatálisis para llevar a cabo procesos de desimetrización enantioselectiva ha experimentado en la última década un enorme crecimiento, en comparación con las metodologías tradicionales basadas en complejos metálicos o enzimas. En cuanto a la utilización de la adición conjugada en este tipo de transformación, la mayor parte del trabajo en este campo 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.<sup>107</sup>

Así pues, el primer ejemplo de una desimetrización organocatalítica a través de una adición de Michael fue descrito en 2005 por el grupo de Hayashi utilizando un derivado de cisteína, capaz de activar la adición del aldehído a la ciclohexadienona mediante catálisis enamínica.<sup>108</sup> De esta forma, consiguieron generar 3 estereocentros en un solo paso y obtener biciclo[4.3.0]nonenos con elevados rendimientos y excelente diastereo- y enantioselectividad (Esquema 1.3).



**Esquema 1.3.** Primer ejemplo de desimetrización organocatalítica a través de una adición de Michael.

<sup>107</sup> 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. (c) Chen, B.; He, C. -Y.; Chu, W. -D.; Liu, Q. -Z. *Org. Chem. Front.*, **2021**, *8*, 825.

<sup>108</sup> Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Tamura, T.; Yamaguchi, H.; Masui, R.; Shoji, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16028.

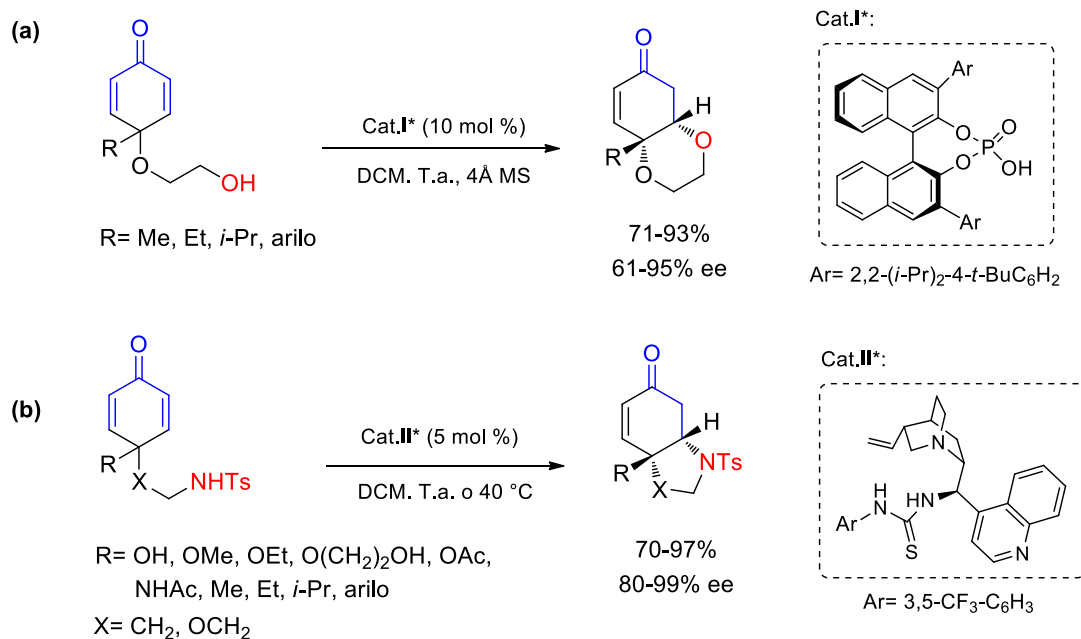
Desde entonces, se han descrito diferentes ejemplos de adiciones conjugadas organocatalíticas en procesos de desimetrización empleando nucleófilos carbonados.<sup>106</sup> No obstante, de aquí en adelante nos centraremos únicamente en aquellas reacciones intramoleculares que emplean heteroátomos (O y N) como nucleófilos (reacciones hetero-Michael), ya que son las que están relacionadas directamente con el presente trabajo.

El primer ejemplo de una desimetrización organocatalítica a través de una reacción oxa-Michael intramolecular fue descrito por You y colaboradores en 2010. Utilizaron como sustratos de partida 2,5-ciclohexadienonas convenientemente funcionalizadas que, en presencia de un ácido fosfórico quiral derivado de BINOL, dieron lugar a la correspondiente adición conjugada, permitiendo la obtención de derivados bicíclicos de 1,4-dioxano con elevados niveles de esterocontrol (Esquema 1.4, **a**).<sup>109</sup> Los mismos autores describieron en 2011 uno de los cinco 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 organocatalizador, se obtuvieron pirrolidinas y morfolininas bicíclicas con excelente rendimiento y enantioselectividad (Esquema 1.4, **b**).<sup>110</sup> Además, esta metodología se aplicó con éxito a la síntesis total de (–)-*mesembrina*.

---

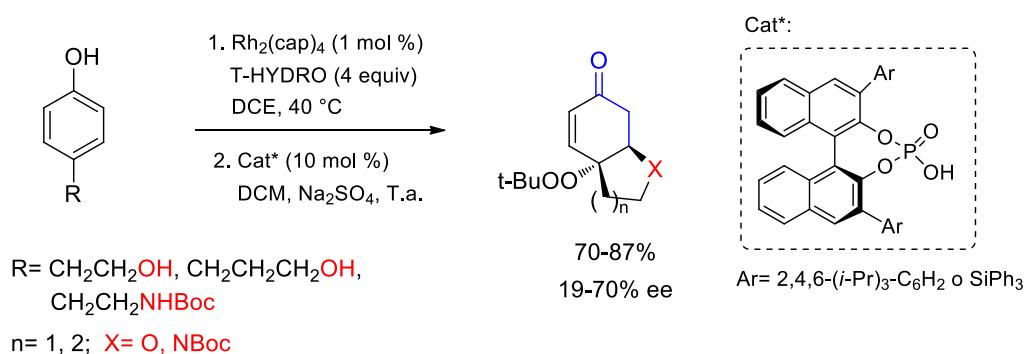
<sup>109</sup> Gu, Q.; Rong, Z.-Q.; Zheng, C.; You, S.-L; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*,4056.

<sup>110</sup> Gu, Q.; You, S.-L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1519.



**Esquema 1.4.** Reacciones oxa- y aza-Michael organocatalíticas intramoleculares en procesos de desimetrización con ciclohexadienonas (1).

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 1.5). Las dienonas de partida fueron obtenidas *in situ* mediante oxidación de fenoles con *tert*-butil hidroperóxido (T-HYDRO) catalizada por el complejo dirrodio caprolactama [Rh<sub>2</sub>(cap)<sub>4</sub>].<sup>111</sup>

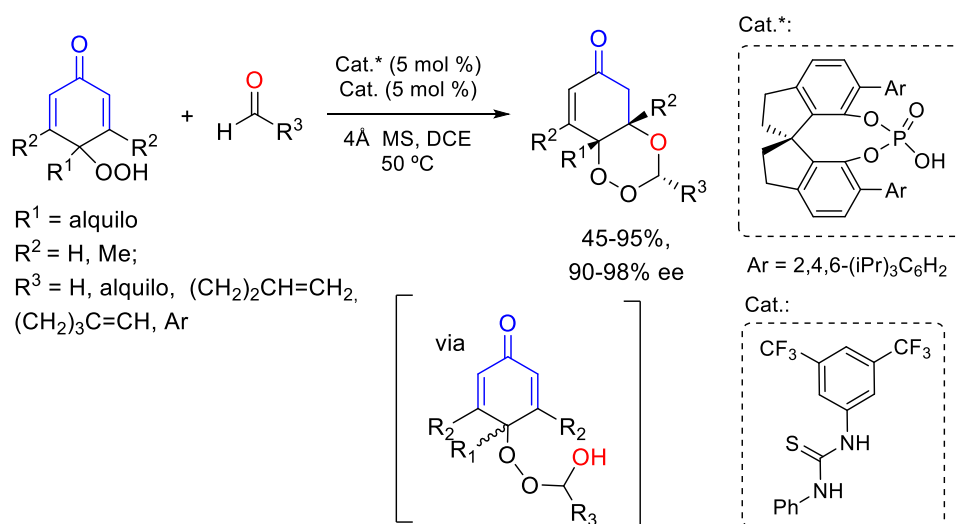


**Esquema 1.5.** Reacciones oxa- y aza-Michael organocatalíticas intramoleculares en procesos de desimetrización con ciclohexadienonas (2).

<sup>111</sup> Ratnikov, M. O.; Farkas, L. E.; Doyle, M. P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10294.



Rovis y colaboradores desarrollaron un novedoso proceso tándem acetalización/oxa-Michael utilizando *para*-peroxiquinoles y diferentes aldehídos. El sistema catalítico empleado consistió en un ácido fosfórico quiral y una tiourea que permitió disminuir la carga catalítica del ácido de Brønsted hasta un 5 mol %. De esta manera se obtuvieron derivados de 2,3,4-trioxirano con excelente diastereocontrol y enantioselectividad (Esquema 1.6). Además, estos compuestos mostraron buena actividad como inhibidores del crecimiento de células cancerosas de pulmón.<sup>112</sup>

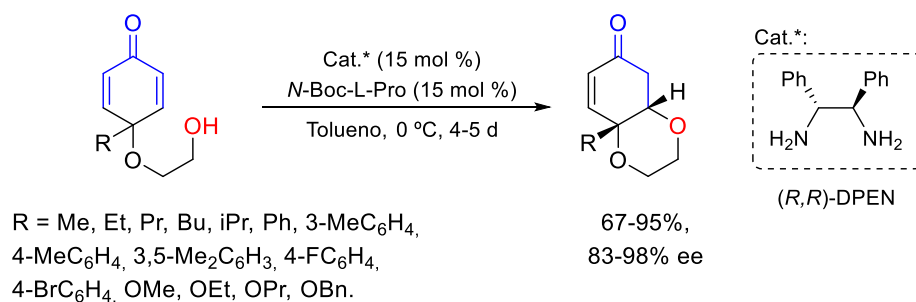


**Esquema 1.6.** Tándem acetalización/ oxa-Michael organocatalítica para la desimetrización de *para*-peroxiquinoles.

En 2013, Ye y colaboradores desarrollaron una nueva metodología de desimetrización de ciclohexadienonas mediante una reacción oxa-Michael con sustratos muy similares a los de Doyle,<sup>111</sup> pero con distinta sustitución en el centro cuaternario.<sup>113</sup> Los autores utilizaron una diamina quiral de fácil acceso, difeniletildiamina (DPEN), como organocatalizador, y prolina protegida como co-catalizador ácido, lo que les permitió aumentar la enantioselectividad de forma drástica con respecto a sus predecesores (Esquema 1.7).

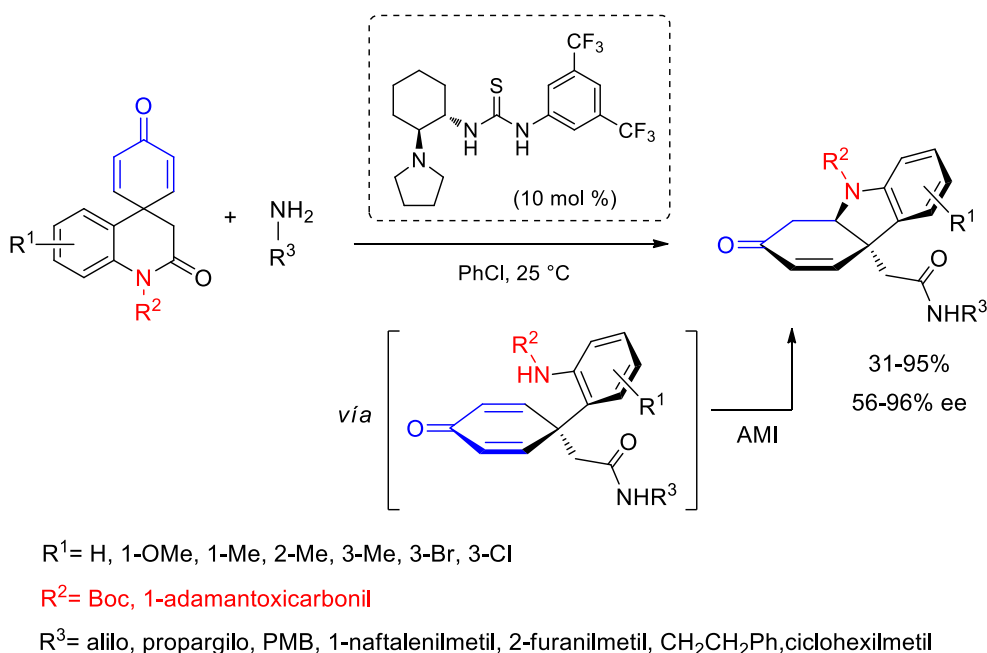
<sup>112</sup> Rubush, D. M.; Morges, M. A.; Rose, B. J.; Thamm, D. H.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 135.

<sup>113</sup> Wu, W.; Li, X.; Huang, H.; Yuan, X.; Lu, J.; Zhu, K.; Ye, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1743.



**Esquema 1.7.** Reacción oxa-Michael intramolecular catalizada por una diamina primaria para la desimetrización de ciclohexadienonas.

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.



**Esquema 1.8.** Síntesis enantioselectiva de tetrahidrocarbazoles a través de la secuencia tándem aminolisis-aza-Michael intramolecular.

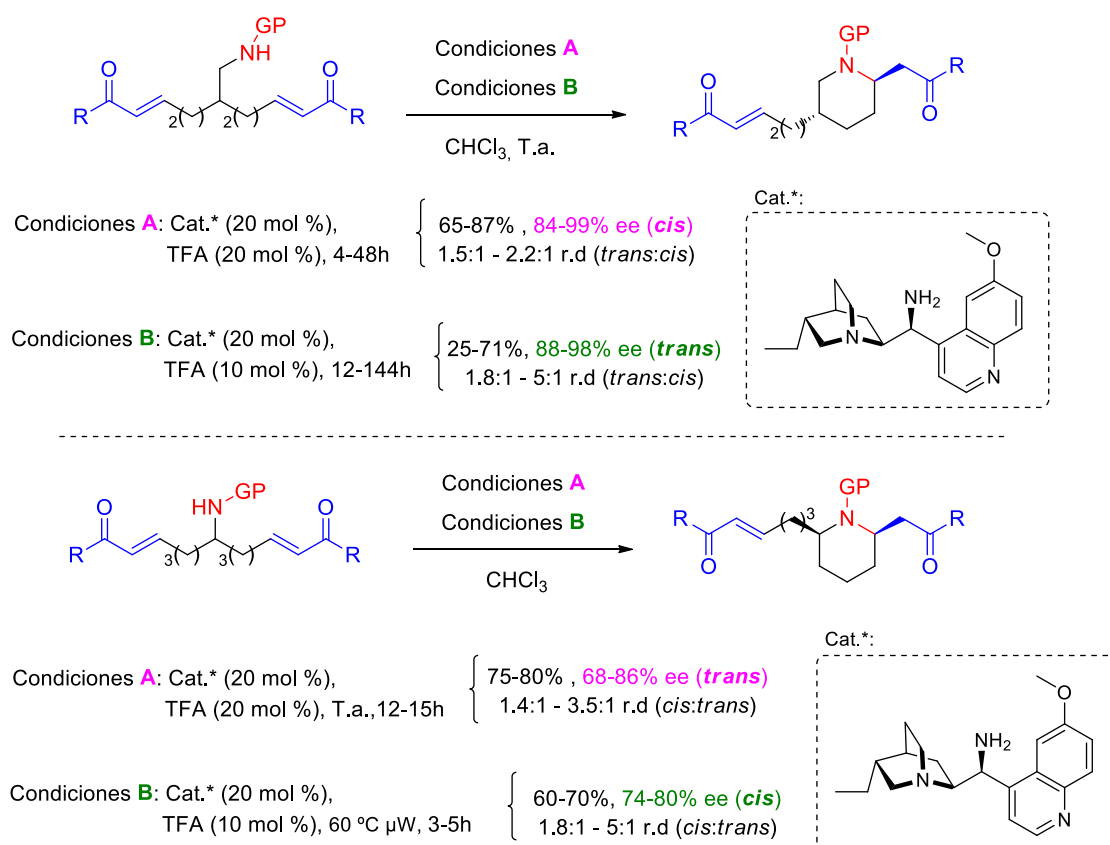
El empleo de catalizadores bifuncionales con la agrupación tiourea y una amina terciaria permitió acceder, con enantioselectividad variable, a estos interesantes esqueletos presentes en diversos productos naturales (Esquema 1.8).<sup>114</sup> De hecho, esta

<sup>114</sup> 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.

estrategia se empleó en la síntesis total de dos alcaloides naturales de la familia *Apocynaceae*.

No fue hasta el año 2018 cuando nuestro grupo de investigación describió el primer y único ejemplo de reacción aza-Michael intramolecular en procesos de desimetrización con sustratos diferentes a las 2,5-ciclohexadienonas 4,4-disustituidas. Como sustratos para realizar esta transformación se obtuvieron, mediante metátesis cruzada, aminodienonas portadoras de dos aceptores de Michael (cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas) y un nucleófilo nitrogenado (carbamato). Estos compuestos fueron ciclados en presencia de 9-amino-9-desoxi-*epi*-hidroquinina (HQ-NH<sub>2</sub>) como catalizador y ácido trifluoroacético (TFA) como cocatalizador, obteniéndose piperidinas 2,5- y 2,6-disustituidas con buenos rendimientos y enantioselectividades, pero con bajo diastereocontrol (Esquema 1.9).<sup>115</sup> Cabe destacar que la proporción de los dos componentes catalíticos (HQ-NH<sub>2</sub>/ TFA) desempeñó un papel crucial en la enantioselectividad del proceso. Así, cuando se utilizó una relación molar 1:1, se obtuvo el diastereoisómero minoritario con excelente enantioselectividad tanto para las piperidinas 2,5-disustituidas (isómero *cis*) como para las piperidinas 2,6-disustituidas (isómero *trans*). Por el contrario, con una relación 2:1 de HQ-NH<sub>2</sub>/ TFA, los diastereoisómeros mayoritarios (isómero *trans* en las piperidinas 2,5-disustituidas e isómero *cis* en las piperidinas 2,6-disustituidas) se obtuvieron con mejor enantiocontrol, si bien los tiempos de reacción fueron más largos o incluso necesitaron calentamiento por microondas (en el caso de piperidinas 2,6-disustituidas) para obtener rendimientos aceptables (Esquema 1.9).

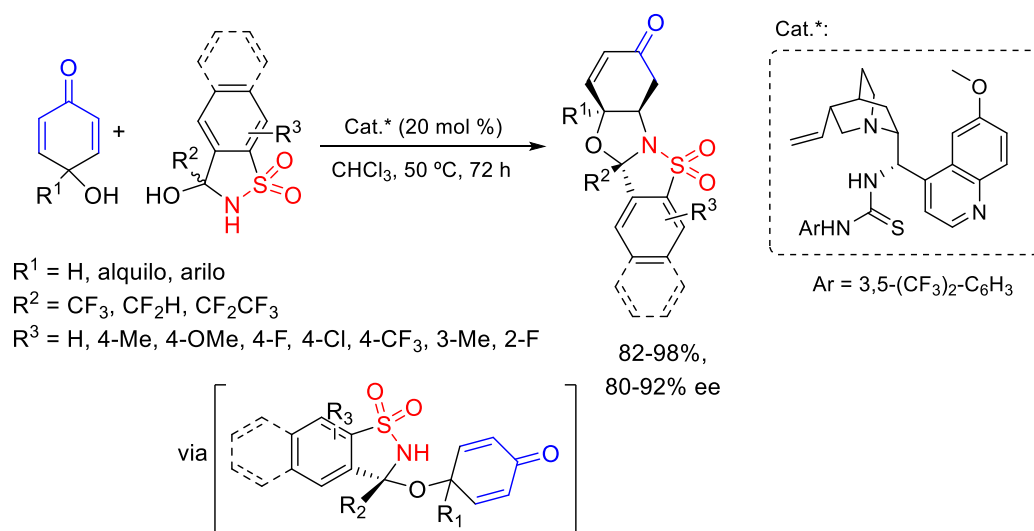
<sup>115</sup> Guerola, M.; Escolano, M.; Alzuet-Piña, G.; Gómez-Bengoia, E.; Ramírez de Arellano, C.; Sánchez-Roselló, M.; del Pozo, C. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4650.



**Esquema 1.9.** Desimetrización enantioselectiva a través de la reacción AMI en sustratos distintos de ciclohexadienonas.

Finalmente, el grupo de Wang publicó recientemente un último ejemplo de reacción AMI organocatalítica para llevar a cabo una desimetrización. Concretamente, los autores describieron un proceso en cascada de deshidratación/ amination/ AMI entre *para*-quinoles y hemiaminales fluoroalquilados utilizando como catalizador una tiourea bifuncional derivada de quinina. Los correspondientes *N,O*-cetales policíclicos se obtuvieron con buenos rendimientos y enantioselectividades y un total diastereocontrol (Esquema 1.10).<sup>116</sup>

<sup>116</sup> Gui, Y.; Liang, X.; Li, L.; Li, K.; Zha, Z.; Wang, Z. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 942.



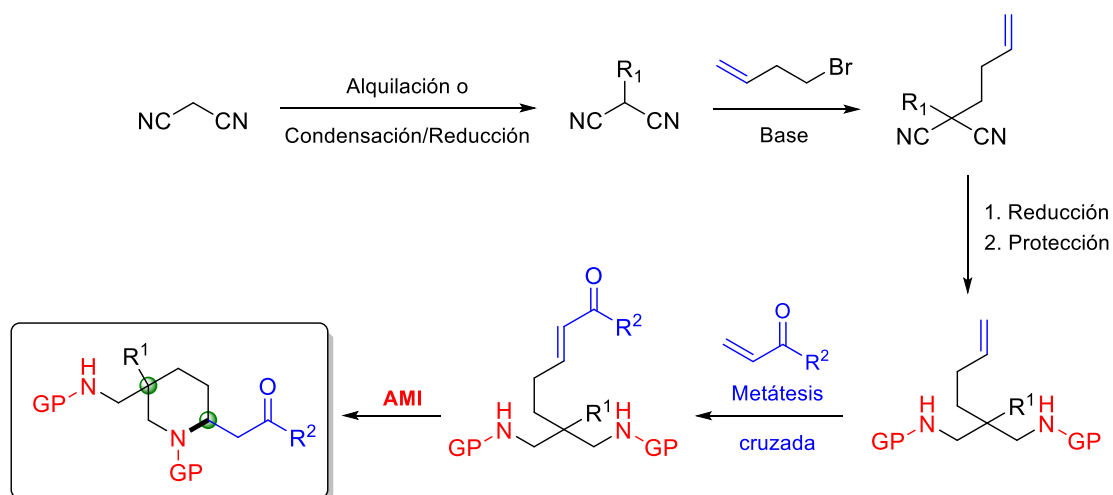
**Esquema 1.10.** Tándem deshidratación/ amination/ AMI entre *para*-quinoles y hemiaminales fluoroalquilados.

## 1.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En vista de los objetivos propuestos para el primer capítulo de la presente Tesis Doctoral, a continuación, se procederá a la descripción detallada de los resultados más relevantes obtenidos de esta investigación.

Como se acaba de comentar, en nuestro grupo investigación hemos desarrollado recientemente un ejemplo de desimetrización organocatalítica mediante la reacción AMI utilizando sustratos diferentes de las ciclohexadienonas habitualmente empleadas en este tipo de transformación. En ese trabajo utilizamos sustratos que contenían una fuente de nitrógeno nucleófilo y dos aceptores de Michael para estudiar la desimetrización enantioselectiva.<sup>115</sup> Continuando con esta línea de investigación, nos propusimos ampliar el alcance de esta metodología, partiendo en este caso de sustratos portadores de dos nucleófilos nitrogenados y un único aceptor de Michael, lo que nos permitirá obtener una pequeña familia de piperidinas 2,5,5-trisustituídas enantioméricamente enriquecidas, con la generación de un enlace carbono-nitrógeno y dos estereocentros, siendo uno de ellos cuaternario, en un solo paso de reacción.

La estrategia sintética empleada para acceder a estos derivados se recoge en el Esquema 1.11. Partiendo del malononitrilo, en una primera etapa se introducirá el sustituyente del centro cuaternario deseado, en el que también se insertará una cadena olefínica. A continuación, se reducirán los grupos nitrilo y se protegerán los nitrógenos como carbamatos o sulfonamidas para, posteriormente, ensamblar las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas mediante la reacción de metátesis cruzada. De esta manera, tendremos los sustratos convenientemente funcionalizados para llevar a cabo la reacción AMI organocatalítica que producirá la desimetrización (Esquema 1.11).



**Esquema 1.11.** Ruta sintética para la síntesis de piperidinas quirales.

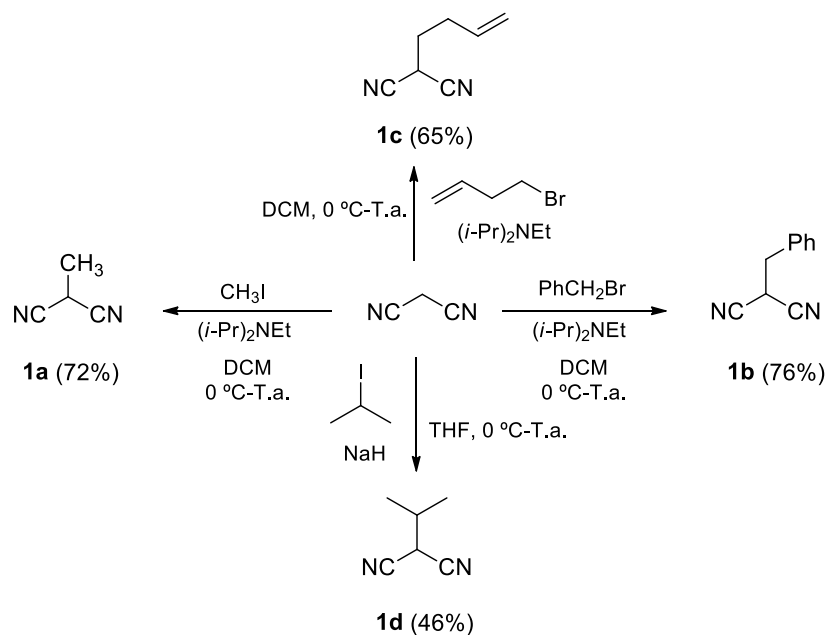
### 1.4.1. Síntesis de los sustratos para la desimetrización

#### 1.4.1.1. Generación del carbono cuaternario

A partir de malononitrilo, comercialmente disponible, se prepararon los derivados monoalquilados **1** siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía y que se comentan a continuación. Así, la reacción con yoduro de metilo, bromuro de bencilo y bromuro de homoalilo, en presencia de diisopropiletilamina, condujo a los correspondientes malononitrilos alquilados **1a-c** con buenos rendimientos tras adición del agente alquilante a 0 °C y posterior calentamiento hasta temperatura ambiente (Esquema 1.12).<sup>117</sup> Para introducir un grupo más voluminoso como el isopropilo, fue necesario utilizar condiciones de sustitución nucleofílica más fuertes,<sup>118</sup> que implicaron una base fuerte como el NaH y un haluro con mejor grupo saliente como es el yoduro de isopropilo, obteniéndose el producto **1d** con un rendimiento moderado (Esquema 1.12).

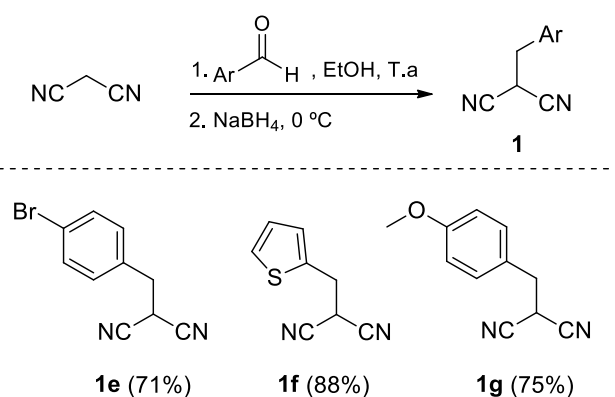
<sup>117</sup> Ghorai, M. K.; Talukdar, R.; Tiwari, D. P. *Org.Lett.* **2014**, *16*, 2204.

<sup>118</sup> Xu, X.; Van Camp, J.; Scanio, M. J.; Bunnelle, W. H.; Shi, L.; Osuma, A. T.; Degeoey, D.; Perez-Medrano, A.; Peddi, S.; Patel, J. R. US20120122888 A1, **2012**.



**Esquema 1.12.** Monoalquilación de malononitrilo mediante sustitución nucleofílica.

Para la obtención de otros monoalquilmalononitrilos **1**, se realizó un proceso *one-pot* de condensación/ reducción del malonitrilo con diferentes aldehídos aromáticos.<sup>119</sup> En estos casos, se utilizó etanol como disolvente para la condensación del malononitrilo con los aldehídos y, tras ello, los aductos obtenidos se redujeron *in situ* a 0 °C con NaBH<sub>4</sub>, obteniéndose los monoalquilmalonitrilos **1d-f** con muy buenos rendimientos (Esquema 1.13).

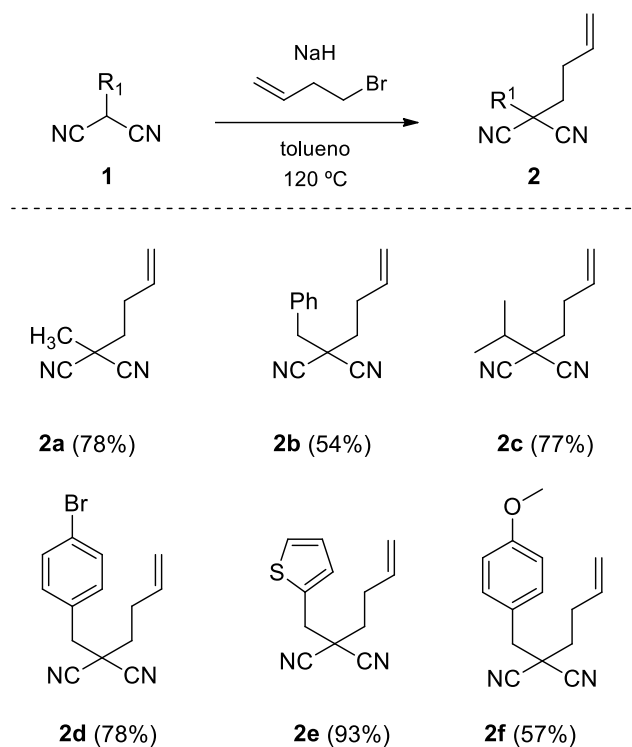


**Esquema 1.13.** Monoalquilación de malonitrilo mediante condensación/ reducción.

<sup>119</sup> Tayyari, F.; Wood, D. E.; Fanwick, P. E.; Sammelson, R. E. *Synthesis* **2008**, 2, 279.



Una vez obtenidos los malononitrilos monoalquilados **1**, se procedió a la incorporación de la cadena olefínica en los compuestos **1a-b, d-g** por tratamiento con bromuro de homoalilo en medio básico y calentamiento a reflujo de tolueno.<sup>120</sup> De esta manera, se obtuvieron los malononitrilos dialquilados **2**, portadores del carbono cuaternario proquiral, con rendimientos entre moderados y buenos (Esquema 1.14).

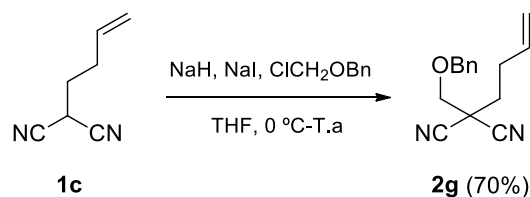


**Esquema 1.14.** Homoalilación de los malononitrilos alquilados **1**.

Además, el compuesto **1c**, que ya contenía la cadena olefínica necesaria para la posterior reacción de metátesis cruzada, se hizo reaccionar con bencil clorometil éter en presencia de hidruro de sodio y una cantidad catalítica de yoduro de sodio, para incorporar de esta manera un heteroátomo cerca del carbono cuaternario y poder estudiar, posteriormente, su influencia en la reacción aza-Michael intramolecular (Esquema 1.15).<sup>121</sup>

<sup>120</sup> Kim, E. K.; Li, J.; Grubbs, R. H.; Stoltz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13179.

<sup>121</sup> Van Loevezijn, A.; Iwema Bakker, W. I.; Stoit, A.; Rensink, A. A. M.; Venhorst, J.; Van Der Neut, M. A. W.; de Haan, M.; Kruse, C. G. *PCT Int. Appl.*, 2008034863, **2008**.



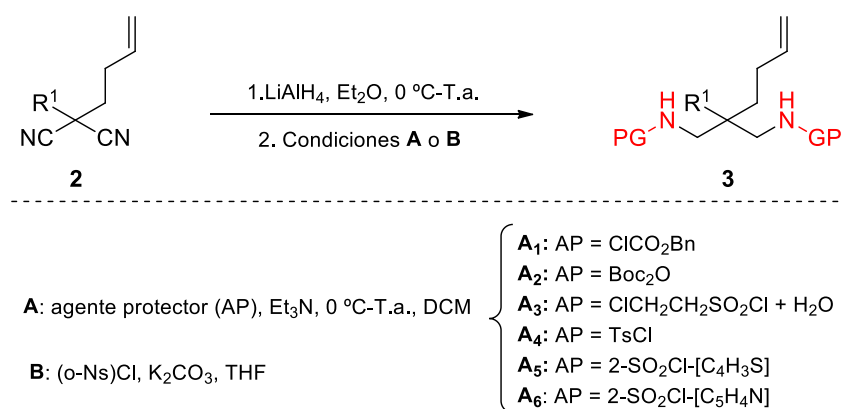
**Esquema 1.15.** Síntesis del dialquilmalononitrilo **2g**.

#### 1.4.1.2. Generación del nucleófilo nitrogenado

Una vez formado el centro cuaternario en los malonitrilos disustituídos **2** se procedió a la reducción de los grupos nitrilo utilizando  $\text{LiAlH}_4$  en éter a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . De esta manera se obtuvieron las correspondientes diaminas primarias simétricas que, sin purificación previa, se protegieron en forma de sulfonamidas o carbamatos (**3**) según las condiciones indicadas en la Tabla 1.1. Las condiciones de reacción fueron prácticamente idénticas para la introducción de los distintos grupos protectores de las aminas, que se hicieron reaccionar con distintos agentes protectores en presencia de trietilamina (Tabla 1.1, entradas 1-12). Las diaminas protegidas **3**, portadoras de dos fuentes de nitrógeno nucleofílico se obtuvieron con rendimientos aceptables (24-64%) si tenemos en cuenta que corresponden a dos pasos de reacción en los que se producen dos reacciones de reducción y dos de protección.

Cabe destacar que para la introducción del grupo vinil sulfonamida se utilizó el cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (condiciones **A<sub>3</sub>**), comercialmente disponible, y la cloroetil-sulfonamida intermedia experimentó un proceso de  $\beta$ -eliminación en las condiciones básicas de reacción.

Finalmente, para la introducción de grupos *orto*-nosilo en los átomos de nitrógeno, fue necesario modificar las condiciones de reacción (condiciones **B**, Tabla 1.1, entrada 13), concretamente el disolvente y la base empleados, para obtener un rendimiento aceptable del 35%.

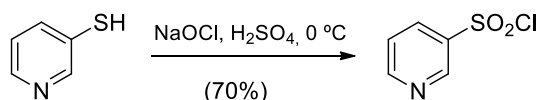
**Tabla 1.1.** Reducción y protección de los malononitrilos dialquilados **2**

Entrada	Cond.	GP	R <sup>1</sup>	Producto	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	A <sub>1</sub>	Cbz	Me	<b>3a</b>	54
2	A <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> -vinilo	Bn	<b>3b</b>	32
3	A <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> -vinilo	<i>i</i> -Pr	<b>3c</b>	34
4	A <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> -vinilo	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	<b>3d</b>	31
5	A <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> -vinilo	2-[tienil]	<b>3e</b>	32
6	A <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> -vinilo	PMB	<b>3f</b>	31
7	A <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> -vinilo	CH <sub>2</sub> OBn	<b>3g</b>	31
8	A <sub>2</sub>	Boc	Me	<b>3h</b>	60
9	A <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> -vinilo	Me	<b>3i</b>	43
10	A <sub>4</sub>	Ts	Me	<b>3j</b>	64
11	A <sub>5</sub>	2-SO <sub>2</sub> -[C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S]	Me	<b>3k</b>	42
12	A <sub>6</sub>	2-SO <sub>2</sub> -[C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N]	Me	<b>3l</b>	24
13	B	<i>o</i> -Ns	Me	<b>3m</b>	35

<sup>a</sup> Rendimiento de las diaminas protegidas **3** tras purificación por cromatografía en columna.

También debemos indicar que el cloruro de 2-piridinsulfonilo (AP en condiciones **A<sub>6</sub>**) no está comercialmente disponible y tuvo que ser generado *in situ* mediante oxidación de la 2-mercaptopiridina con hipoclorito sódico y ácido sulfúrico a 0 °C (Esquema 1.16).<sup>122</sup>

<sup>122</sup> Nacsa, E. D.; Lambert, T. H. *Org. Chem. Front.*, **2018**, 5, 64.

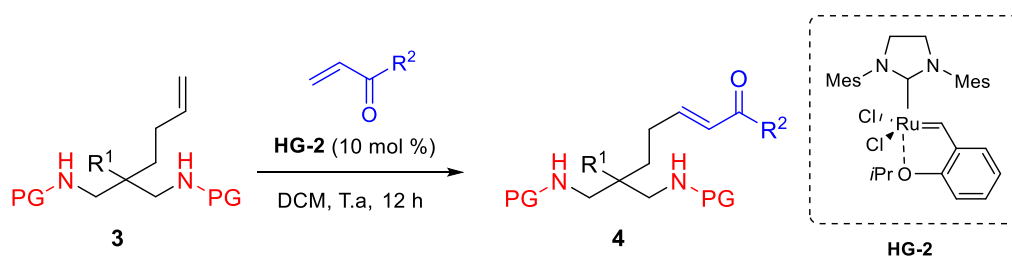


**Esquema 1.16.** Síntesis de cloruro de 2-piridinsulfonilo.

#### 1.4.1.3. Reacción de metátesis cruzada

Una vez obtenidas las diaminas protegidas simétricas **3**, se sometieron a la reacción de metátesis cruzada con diferentes cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas utilizando el catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ª generación (**HG-2**), especialmente activo en procesos de metátesis cruzada con olefinas deficientes electrónicamente, como es el caso de los compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Así, la reacción de los compuestos **3** con un exceso de diferentes cetonas conjugadas en presencia del catalizador **HG-2** en diclorometano a temperatura ambiente dio lugar a los compuestos **4** con total selectividad y buenos rendimientos (Tabla 1.2). De esta manera, pudimos sintetizar nuestros aceptores de Michael simétricos, portadores de dos nucleófilos nitrogenados, susceptibles de experimentar la desimetrización enantioselectiva mediante la reacción aza-Michael intramolecular.

Aunque las aminas libres son típicamente incompatibles con los catalizadores de rutenio debido a la inhibición de la catálisis por la basicidad del nitrógeno, en nuestro caso tenemos aminas protegidas como carbamatos o sulfonamidas, que son mucho menos básicas. No obstante, cabe destacar que para obtener los productos **4b-g** y **4i-q** (sulfonamidas) con buenos rendimientos, fue necesario adicionar  $\text{Ti}(i\text{-OPr})_4$  (20 mol %), probablemente porque las sulfonamidas son ligeramente más básicas que los carbamatos y producen la desactivación del catalizador.

**Tabla 1.2.** Reacción de metátesis cruzada de las diaminas protegidas olefinicas **3**

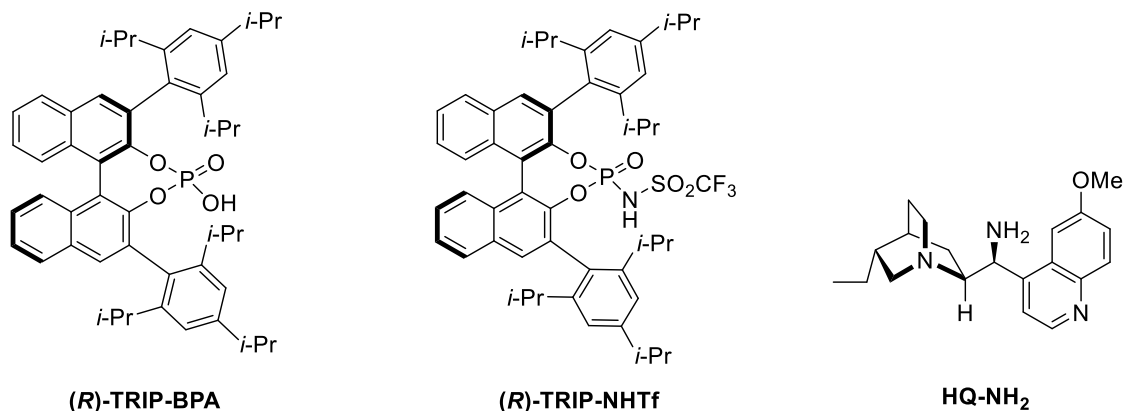
Entrada	R <sup>2</sup>	GP	R <sup>1</sup>	Producto	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	Me	Cbz	Me	<b>4a</b>	96
2	Me	SO <sub>2</sub> -vinilo	Bn	<b>4b</b>	72 <sup>b</sup>
3	Me	SO <sub>2</sub> -vinilo	<i>i</i> -Pr	<b>4c</b>	82 <sup>b</sup>
4	Me	SO <sub>2</sub> -vinilo	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	<b>4d</b>	66 <sup>b</sup>
5	Me	SO <sub>2</sub> -vinilo	2-tienil	<b>4e</b>	70 <sup>b</sup>
6	Me	SO <sub>2</sub> -vinilo	PMB	<b>4f</b>	71 <sup>b</sup>
7	Me	SO <sub>2</sub> -vinilo	CH <sub>2</sub> OBn	<b>4g</b>	70 <sup>b</sup>
8	Me	Boc	Me	<b>4h</b>	84
9	Me	SO <sub>2</sub> -Vinilo	Me	<b>4i</b>	88 <sup>b</sup>
10	Me	Ts	Me	<b>4j</b>	76 <sup>b</sup>
11	Me	2-SO <sub>2</sub> -[C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S]	Me	<b>4k</b>	66 <sup>b</sup>
12	Me	2-SO <sub>2</sub> -[C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N]	Me	<b>4l</b>	76 <sup>b</sup>
13	Me	<i>o</i> -Ns	Me	<b>4m</b>	87 <sup>b</sup>
14	Et	SO <sub>2</sub> -vinilo	<i>i</i> -Pr	<b>4n</b>	69 <sup>b</sup>
15	Pr	SO <sub>2</sub> -vinilo	<i>i</i> -Pr	<b>4o</b>	61 <sup>b</sup>
16	Pent	SO <sub>2</sub> -vinilo	<i>i</i> -Pr	<b>4p</b>	60 <sup>b</sup>
17	Ph	SO <sub>2</sub> -vinilo	<i>i</i> -Pr	<b>4q</b>	60 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Rendimiento del producto de metátesis cruzada **4** tras purificación por cromatografía en columna. <sup>b</sup> Se adicionó un 20 % de Ti(*i*-OPr)<sub>4</sub>

### 1.4.2. Optimización de la desimetrización asimétrica mediante reacción AMI organocatalítica

Una vez obtenidos los compuestos **4** mediante la reacción de 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.

La reacción AMI organocatalítica con cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas como aceptores de Michael se ha descrito utilizando dos modos de activación diferentes: la catálisis por ácidos de Brønsted y la aminocatálisis *vía* ión iminio con aminas primarias como catalizadores. Por ello, los organocatalizadores que se ensayaron para nuestra reacción fueron los que se muestran en la Figura 1.4: el ácido BINOL-fosfórico con grupos triisopropilfenilo en las posiciones 3 y 3' del esqueleto binaftilo [(*R*)-TRIP-BPA], su derivado fosforamida con un grupo *N*-trifluorometilsulfonilo [(*R*)-TRIP-NHTf] y la 9-amino-9-desoxi-*epi*-hidroquinina (HQ-NH<sub>2</sub>), que fue preparada previamente en el laboratorio siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía.<sup>123</sup>



**Figura 1.4.** Organocatalizadores utilizados para la reacción AMI enantioselectiva.

Los tres organocatalizadores indicados se evaluaron en la reacción AMI a temperatura ambiente y en dos disolventes distintos: cloroformo y tolueno, utilizando inicialmente el compuesto **4a** como sustrato modelo. Los resultados de este estudio de optimización se recogen en la Tabla 1.3.

<sup>123</sup> Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967.

A la vista de estos resultados, podemos comentar, en primer lugar, que la reacción AMI transcurre satisfactoriamente para dar las correspondientes piperidinas diastereoisoméricas **5a**/**5a'**, si bien los rendimientos son algo mayores cuando se utiliza cloroformo como disolvente en lugar de tolueno (Tabla 1.3, entradas 1, 3, 5 vs. entradas 2, 4, 6).

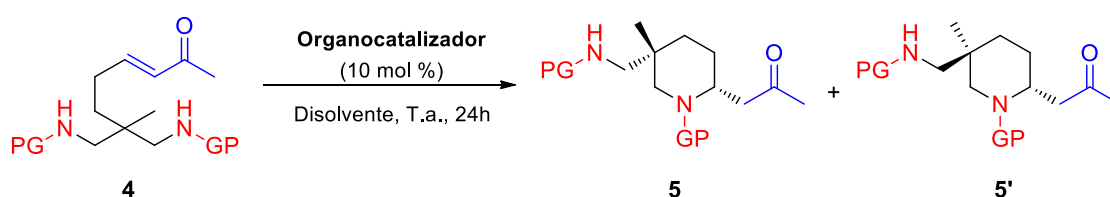
En cuanto al organocatalizador empleado, la adición conjugada intramolecular catalizada por la triflimida (*R*)-TRIP-NHTf resultó ser muy poco enantioselectiva, probablemente debido a su elevada acidez (Tabla 1.3, entradas 1, 2). En cambio, con un ácido de Brønsted menos fuerte, como es el (*R*)-TRIP-BPA, observamos un incremento drástico en la enantioselectividad del proceso, obteniéndose uno de los diastereoisómeros con un exceso enantiomérico del 95%, mientras que el otro presentó valores moderados de e.e. (Tabla 1.3, entradas 3, 4). Finalmente, cuando se utilizó como organocatalizador la amina primaria derivada de hidroquinina (HQ-NH<sub>2</sub>) en presencia de una cantidad equimolecular de ácido trifluoroacético como co-catalizador, la reacción tuvo lugar de forma cuantitativa y totalmente enantioselectiva en la formación de los dos diastereoisómeros **5a** y **5a'** (e.e.= 99%), que se obtuvieron como una mezcla aproximadamente 2:1 pero perfectamente separable por cromatografía en columna (Tabla 1.3, entrada 5).

En este punto, nos centramos en mejorar la selectividad diastereofacial del proceso de desimetrización; para lo cual, llevamos a cabo un primer ensayo utilizando una proporción 1:2 de catalizador (HQ-NH<sub>2</sub>, 10 mol %)/ co-catalizador (TFA, 20 mol %), basándonos en nuestra experiencia previa en este tipo de reacciones.<sup>115</sup> Sin embargo, los resultados fueron similares (Tabla 1.3, entrada 7).

A continuación, ensayamos diferentes grupos protectores en el nitrógeno. Así, la reacción con un carbamato más voluminoso, como el *tert*-butoxicarbonilo, transcurrió con resultados ligeramente inferiores en términos de enantio- y, sobre todo, diastereoselectividad (Tabla 1.3, entrada 8). Sin embargo, el uso de la vinilsulfonamida **4i** dio como resultado una mejora significativa de la diastereoselectividad del proceso hasta 4:1. Además, las piperidinas trisustituidas finales **5i** y **5i'** se separaron fácilmente y la mayoritaria se obtuvo con un exceso enantiomérico excelente (Tabla 1.3, entrada 9). Por último, otras sulfonamidas como las de tosilo, piridilo, tiofenilo y *o*-nosilo, dieron

lugar a relaciones diastereoisoméricas más pobres y, además, no fue posible separar los diastereoisómeros mediante cromatografía en columna (Tabla 1.3, entradas 10-13). Además, en el caso de la sulfonamida de *o*-nosilo, el rendimiento también descendió drásticamente, probablemente debido a que la baja nucleofilia del nitrógeno impedía que se completara la reacción.

**Tabla 1.3.** Optimización de la desimetrización enantioselectiva mediante la reacción AMI organocatalítica.



Entrada	GP (4)	Catalizador	Disolvente	Rto. <sup>a</sup> (%)	r.d. <sup>b</sup>	ee 5/5' (%) <sup>c</sup>
1	Cbz (4a)	( <i>R</i> )-TRIP-NHTf	CHCl <sub>3</sub>	>99	1:1	6/7
2	Cbz (4a)	( <i>R</i> )-TRIP-NHTf	Tolueno	93	1:1	17/7
3	Cbz (4a)	( <i>R</i> )-TRIP-BPA	CHCl <sub>3</sub>	>99	1,5:1	95/71
4	Cbz (4a)	( <i>R</i> )-TRIP-BPA	Tolueno	98	1:1	95/76
5	Cbz (4a)	HQ-NH <sub>2</sub> + TFA (10%)	CHCl <sub>3</sub>	>99	2:1	>99/>99
6	Cbz (4a)	HQ-NH <sub>2</sub> + TFA (10%)	Tolueno	80	1:1	>99/97
7	Cbz (4a)	HQ-NH <sub>2</sub> + TFA (20%)	CHCl <sub>3</sub>	95	2:1	>99/>99
8	Boc (4h)	HQ-NH <sub>2</sub> + TFA (10%)	CHCl <sub>3</sub>	86	1,5:1	98/92
9	SO <sub>2</sub> -vinilo (4i)	HQ-NH <sub>2</sub> + TFA (10%)	CHCl <sub>3</sub>	81	4:1	99/80
10	Ts (4j)	HQ-NH <sub>2</sub> + TFA (10%)	CHCl <sub>3</sub>	80	3:1	n.d <sup>d</sup>
11	2-SO <sub>2</sub> -[C <sub>4</sub> H <sub>3</sub> S] (4k)	HQ-NH <sub>2</sub> + TFA (10%)	CHCl <sub>3</sub>	79	2.5:1	n.d <sup>d</sup>
12	2-SO <sub>2</sub> -[C <sub>5</sub> H <sub>4</sub> N] (4l)	HQ-NH <sub>2</sub> + TFA (10%)	CHCl <sub>3</sub>	84	2:1	n.d <sup>d</sup>
13	<i>o</i> -Ns (4m)	HQ-NH <sub>2</sub> + TFA (10%)	CHCl <sub>3</sub>	20%	3:1	n.d <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Rendimiento de la mezcla de piperidinas diastereoisoméricas 5/ 5' tras purificación por cromatografía en columna. <sup>b</sup> Relación de diastereoisómeros, determinada por integración en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup> Excesos enantioméricos determinados por cromatografía líquida de alta resolución en fase estacionaria quiral. <sup>d</sup> n.d.= no determinado; los diastereoisómeros no fueron separables por cromatografía en columna y no se determinó su exceso enantiomérico.



Con estos resultados, podemos establecer como condiciones óptimas de reacción las que se recogen en la entrada 9 (Tabla 1.3), es decir, el uso del grupo vinilsulfonamida como nucleófilo nitrogenado, la amina primaria derivada de hidroquinina (HQ-NH<sub>2</sub>) como organocatalizador, TFA como co-catalizador, en cloroformo a temperatura ambiente.

En relación con la caracterización de los productos finales, debemos indicar que, debido a la presencia de rotámeros, cuya rotación de enlace es lenta en la escala de tiempos de RMN, las señales en el espectro de <sup>1</sup>H aparecían poco definidas cuando se llevaban a cabo los experimentos a temperatura ambiente con los productos que contenían carbamatos (**5a**, **5a'**, **5h** y **5h'**). Para solucionar esto y poder identificar los productos de forma inequívoca, se tuvo que aumentar la temperatura para realizar los experimentos de RMN. En la Figura 1.5 se observa la parte conflictiva del espectro de <sup>1</sup>H-RMN del producto **5a** a las diferentes temperaturas en las que se registró el espectro de RMN. De esta forma, al aumentar la temperatura, también lo hace la velocidad de rotación de los rotámeros, haciéndose dicha rotación rápida en la escala de tiempos de RMN. Al superar la temperatura de coalescencia, se observa una única señal promedio para cada protón, lo que se traduce en una resolución completa de las señales que aparecían anchas al realizar el experimento a temperatura ambiente. Así pues, se decidió llevar a cabo todos los experimentos de RMN a 75 °C en los compuestos portadores de carbamatos asumiendo que, aunque la temperatura de coalescencia no fuera la misma para cada molécula, dicha temperatura tampoco variaría demasiado.

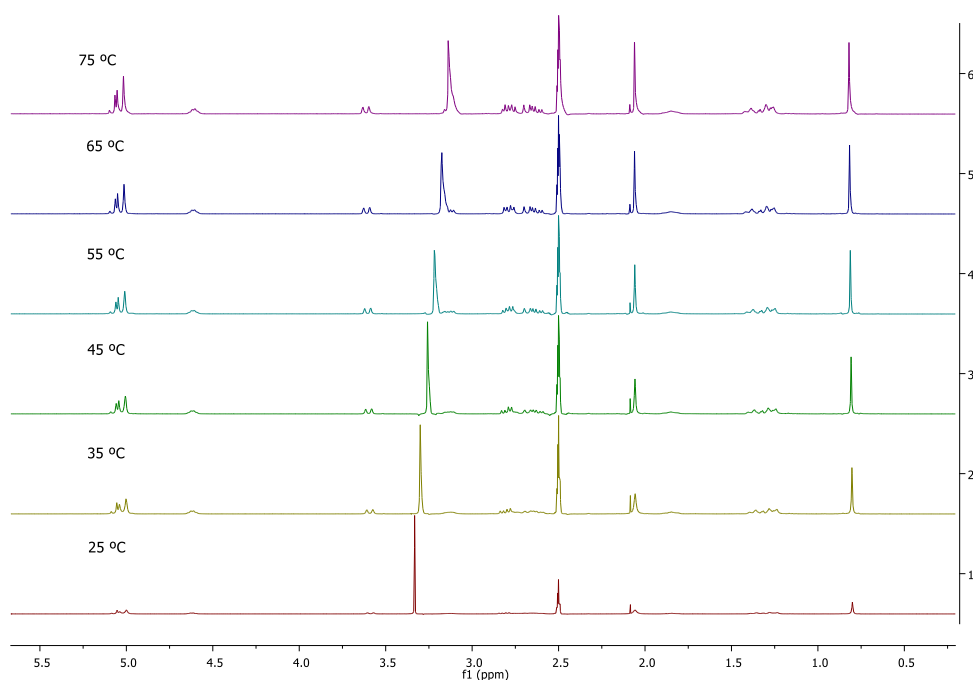


Figura 1.5. Coalescencia de  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto **5a**.

### 1.4.3. Evaluación del alcance del proceso de desimetrización organocatalítica

Tras establecer las condiciones óptimas para la reacción de desimetrización a través de la adición aza-Michael intramolecular organocatalítica, se procedió a estudiar el alcance del proceso con el resto de enonas sintetizadas **4**.<sup>124</sup> En primer lugar, evaluamos la influencia del sustituyente del centro cuaternario en la reacción AMI, observando que la enantioselectividad fue excelente en todos los casos (e.e. = 95-99%), independientemente del tamaño del sustituyente y de sus características electrónicas (Esquema 1.17).

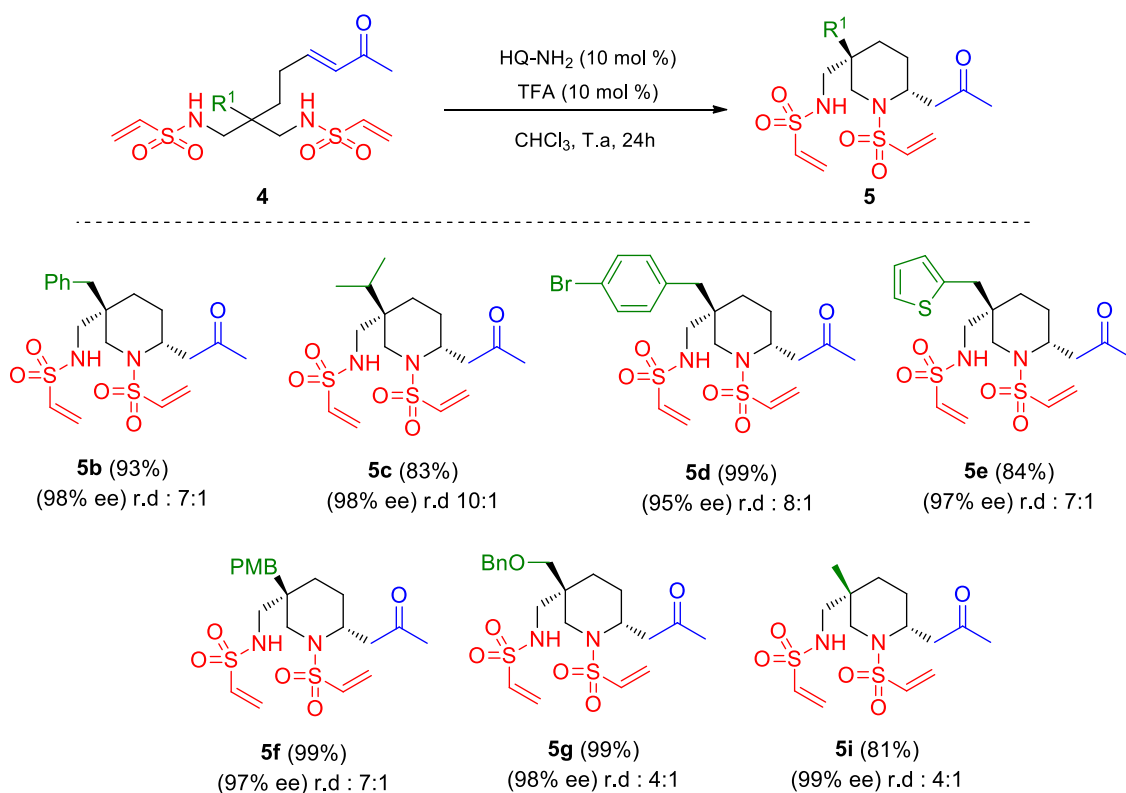
Además, el aumento del impedimento estérico en el centro cuaternario provocó un gran aumento de la diastereoselectividad, llegando a niveles muy buenos (r.d. = 10:1) cuando se introdujo un sustituyente isopropilo en dicha posición (compuesto **5c**).

Los derivados de bencilo en el carbono cuaternario también produjeron una buena selectividad diastereofacial en la desimetrización de los correspondientes sustratos **4**, tanto con sustituyentes dadores como aceptores de electrones. Además, el compuesto

<sup>124</sup> Escolano, M.; Guerola, M.; Torres, J.; Gavina, D.; Alzuet-Pina, G.; Sanchez-Rosello, M.; del Pozo, C. *Chem. Commun.*, **2020**, 56, 1425.

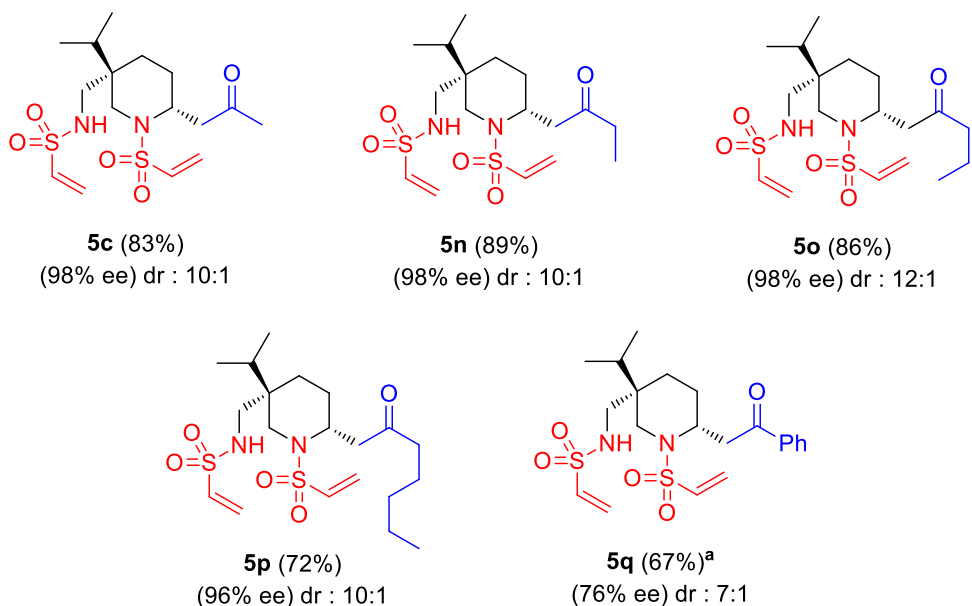
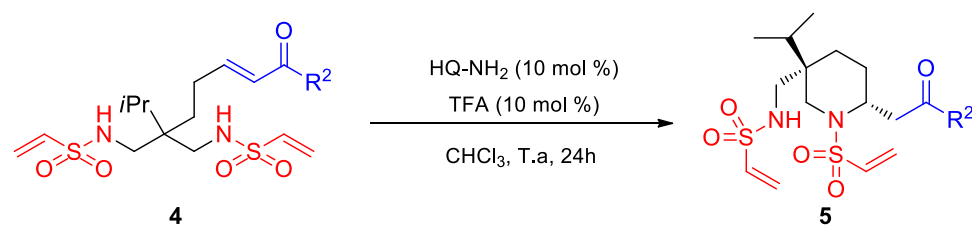
portador del grupo benciloximetilo (**5g**) también se obtuvo con muy buenos resultados de enantio- y diastereoselectividad, demostrando que el proceso es compatible con la introducción de un heteroátomo en esta posición.

En cuanto a los rendimientos químicos, en todos los casos fueron muy buenos, desde 81% hasta rendimientos cuantitativos en algunos ejemplos.



**Esquema 1.17.** Alcance del proceso de desimetrización cuando varía el sustituyente en el carbono cuaternario (R<sup>1</sup>)

El siguiente paso en nuestro estudio fue examinar la influencia de distintos sustituyentes en el aceptor de Michael. Como puede observarse en el Esquema 1.18, todas las cetonas conjugadas alquílicas (R<sup>2</sup>= metilo, etilo, propilo, pentilo) dieron resultados excelentes en cuanto a diastereo- y enantioselectividad. Sin embargo, cuando se utilizó un aceptor de Michael peor como es una fenil cetona (R<sup>2</sup>= fenilo), disminuyeron drásticamente tanto el exceso enantiomérico como el rendimiento químico de la piperidina final **5q**. No obstante, este producto se pudo obtener con rendimiento y exceso enantiomérico razonables utilizando (*R*)-TRIP-BPA como organocatalizador, lo que indica que la catálisis *via* ión iminio no es adecuada para enonas aromáticas.



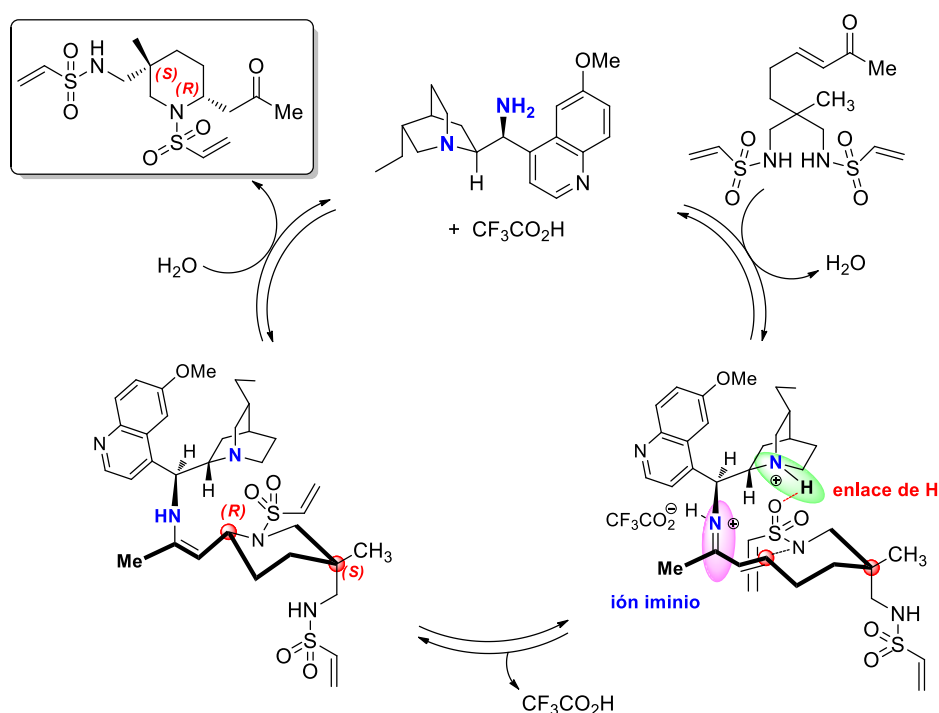
<sup>a</sup> Se utilizó (*R*)-TRIP BPA como organocatalizador.

### Esquema 1.18. Alcance del proceso de desimetrización cuando varía la cetona conjugada ( $R^2$ )

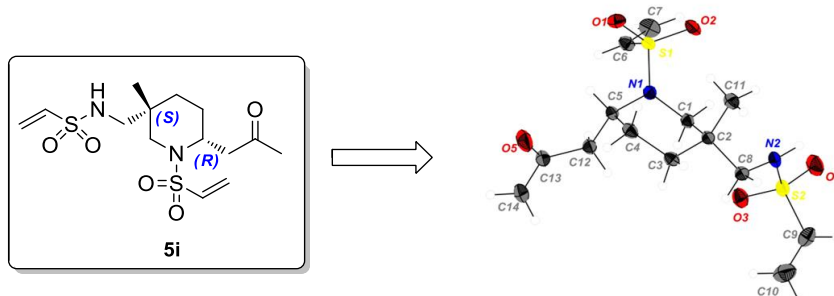
El mecanismo comúnmente aceptado para racionalizar la adición conjugada de nucleófilos nitrogenados a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados cuando se emplean aminas primarias quirales como catalizadores consiste en la activación del aceptor de Michael mediante la formación de un ión iminio quiral, lo cual facilita la adición del nucleófilo al carbono  $\beta$  de forma enantioselectiva.

En nuestro caso, el grupo amino primario del catalizador se condensaría con el grupo carbonilo de la cetona y, simultáneamente, el nitrógeno de la quinuclidina, presente también en el catalizador, estaría protonado (gracias al co-catalizador ácido) y establecería una interacción por enlace de hidrógeno con el oxígeno carbonílico de una de las sulfonamidas. En este estado de transición altamente organizado, por una parte, el sustituyente  $R^1$  se situaría en la posición ecuatorial para minimizar las interacciones 1,3 diaxiales, lo que explicaría el aumento de diastereoselectividad facial al aumentar el

tamaño de dicho sustituyente. Mientras que, por otra parte, el ataque nucleofílico tendría lugar por la cara *Re* del catión iminio para producir el aducto aza-Michael correspondiente tras la hidrólisis. Este producto tendría configuración (*R*) en el estereocentro creado en la adición conjugada intramolecular (posición 2 del anillo de piperidina) y *S* en el centro cuaternario preformado (posición 5 del anillo de piperidina) (Esquema 1.19), tal y como fue confirmado por difracción de rayos X para el compuesto **5i** (Figura 1.6).



**Esquema 1.19.** Ciclo catalítico propuesto para la reacción AMI organocatalítica.



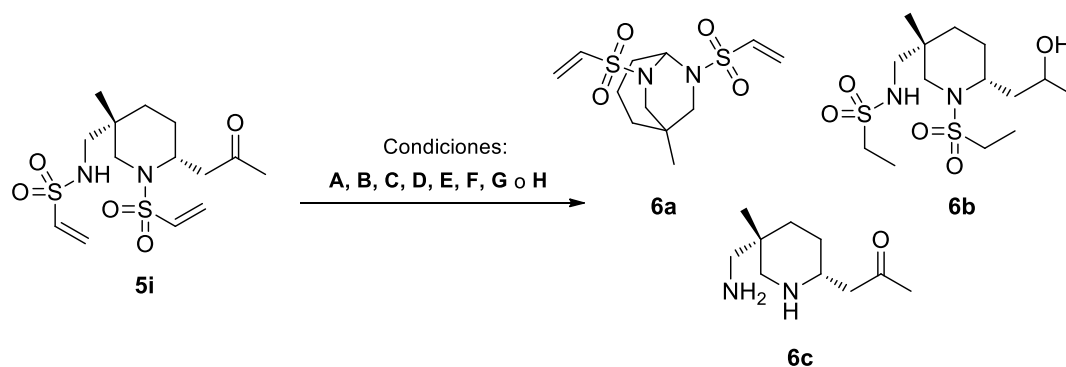
**Figura 1.6.** Difracción de rayos X para la asignación de la configuración absoluta en los estereocentros generados mediante la reacción AMI.

Así pues, el análisis de rayos X mostró la configuración absoluta (2*R*, 5*S*) para el diastereoisómero mayoritario de la piperidina **5i**, asumiéndose una asignación estereoquímica idéntica para todas las piperidinas 2,5,5-trisustituidas **5** sintetizadas.

#### 1.4.4. Desprotección del grupo vinilsulfonamida

Una vez estudiado el alcance del proceso desarrollado, y visto el papel crucial que ejerce el grupo vinil sulfonamida como estereodirector en la desimetrización, nos propusimos eliminarlo para ilustrar su potencial utilidad como grupo protector de aminas. En este contexto, ensayamos diferentes condiciones de desprotección encontradas en la bibliografía y que se resumen en la Tabla 1.4.

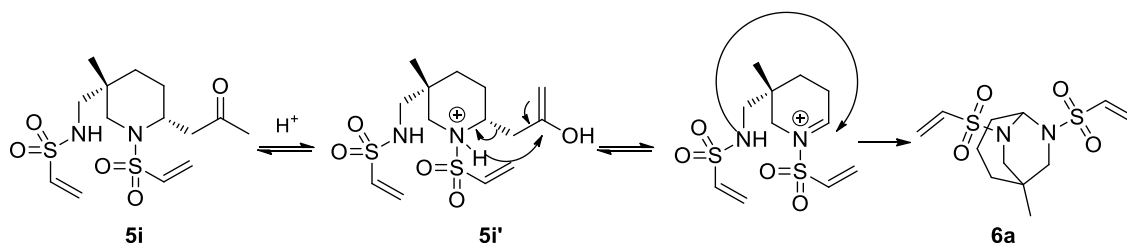
**Tabla 1.4.** Optimización de la desprotección del grupo vinilsulfonamida.



Entrada	Condiciones	Producto	Rto. (%)
1	<b>A)</b> TfOH, T.a, DCE	<b>6a</b>	90
2	<b>B)</b> TMSCl, Mg*, Ti( <i>i</i> -OPr) <sub>4</sub> , 50 °C, THF	--- <sup>a</sup>	n.d. <sup>b</sup>
3	<b>C)</b> H <sub>2</sub> /Ni(Raney), T.a, THF	<b>6b</b>	82
4	<b>D)</b> LiAlH <sub>4</sub> , 0 °C- T.a, THF	--- <sup>c</sup>	n.d. <sup>b</sup>
5	<b>E)</b> Li/Naftaleno, 0 °C- T.a, THF	<b>5i</b>	n.d. <sup>b</sup>
6	<b>F)</b> Mg, MeOH, 65 °C	<b>5i</b>	n.d. <sup>b</sup>
7	<b>G)</b> RuCl <sub>3</sub> , NaIO <sub>4</sub> , 0 °C, MeCN/CCl <sub>4</sub> /H <sub>2</sub> O	--- <sup>a</sup>	n.d. <sup>b</sup>
8	<b>H)</b> O <sub>3</sub> , -40 °C, DCM	<b>6c</b>	72 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Descomposición del sustrato de partida. <sup>b</sup> n.d.= No determinado. <sup>c</sup> Mezcla compleja. <sup>d</sup> Producto impuro.

El primer intento de desprotección se realizó sobre la piperidina **5i** con ácido triflico en dicloroetano con el fin de promover la hidrólisis de ambas sulfonamidas. Estas condiciones habían sido utilizadas satisfactoriamente en nuestro grupo para desproteger tosil-quinolonas.<sup>125,126</sup> Desafortunadamente, en esta ocasión no conseguimos nuestro objetivo, sino que tuvo lugar una reacción de tipo aza-eno que condujo al derivado de diazabicyclo[3.2.2]nonano **6a** con un rendimiento excelente (Tabla 1.4, entrada 1). El mecanismo que propusimos para explicar la formación de este producto consiste en una doble reacción ácido-base del compuesto **5i** con el ácido triflico, que generaría el intermedio enólico con una de las sulfonamidas protonadas (**5i'**). Este intermedio sería capaz de perder acetona y dar una posterior ciclación intramolecular que conduciría al bicyclo **6a** (Esquema 1.20).



**Esquema 1.20.** Mecanismo propuesto para la formación del bicyclo **6a**.

Descartada la hidrólisis ácida de las sulfonamidas, nos centramos en buscar procedimientos de eliminación mediante otro tipo de mecanismos. En este sentido, pensamos en generar una especie hipovalente de titanio que fuera capaz de promover la reducción de las sulfonamidas y su posterior desprotección.<sup>127</sup> Sin embargo, bajo estas condiciones la piperidina **5i** se descompuso a las pocas horas de reacción (Tabla 1.4, entrada 2). Tras ello, examinamos una hidrogenólisis con Ni/Raney pero, en esta ocasión, solo logramos reducir los dobles enlaces y el grupo carbonilo de la molécula, obteniendo el compuesto **6b** (Tabla 1.4, entrada 3).

Otros ensayos con métodos reductores de desprotección de sulfonamidas tampoco condujeron al producto deseado. Así, cuando se utilizó  $LiAlH_4$  se obtuvo una

<sup>125</sup> Primera publicación de desprotección de sulfonamidas con ácido triflico: Javorskis, T.; Orentas, E. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 13423.

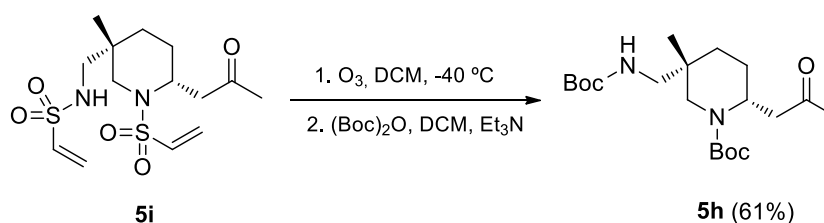
<sup>126</sup> Raga, E.; Escolano, M.; Torres, J.; Rabasa-Alcaniz, F.; Sanchez-Rosello, M.; del Pozo, C. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2019**, *361*, 1102.

<sup>127</sup> Shohji, N.; Kawaji, T.; Okamoto, S. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 2626.

mezcla compleja de diferentes productos, todos ellos con las aminas protegidas (Tabla 1.4, entrada 4). Por su parte, el empleo de litio/naftaleno<sup>128</sup> y magnesio en metanol anhidro<sup>129</sup> dejó inalterado al sustrato de partida (Tabla 1.4, entradas 5-6, respectivamente).

En este punto, habiendo comprobado que el resto de grupos funcionales de nuestra molécula eran más susceptibles de reducirse que las sulfonamidas, pensamos en una estrategia de ruptura oxidativa que eliminara parte del doble enlace como formaldehído y forzara de alguna manera la salida del grupo ácido restante por pérdida de CO<sub>2</sub> y SO<sub>2</sub>. Así pues, realizamos un primer intento con RuCl<sub>3</sub> y NaIO<sub>4</sub><sup>130</sup> sin embargo, el compuesto **5i** se descompuso rápidamente (Tabla 1.4, entrada 7). Afortunadamente, al burbujear ozono sobre la piperidina a -40 °C observamos una conversión completa al producto desprotegido deseado (**6c**) en menos de 15 minutos (Tabla 1.4, entrada 8).

Finalmente, puesto que el aislamiento de este producto resultó complicado por su elevada polaridad, y no conseguimos un producto suficientemente puro para su correcta caracterización, decidimos reprotgerlo como carbamato de Boc para confirmar que las condiciones de desprotección eran adecuadas, identificando de forma inequívoca el producto **6c** como intermedio entre ambos pasos. De esta manera, obtuvimos la piperidina *N*-Boc protegida **5h** con un rendimiento del 61% (Esquema 1.21).



**Esquema 1.21.** Condiciones de desprotección/ protección del compuesto **5i**.

Como conclusión, cabe destacar que se ha identificado un nuevo grupo protector de aminas que, además, podría tener gran aplicación en estrategias de protección/ desprotección ortogonales puesto que, hasta la fecha, es la única sulfonamida que

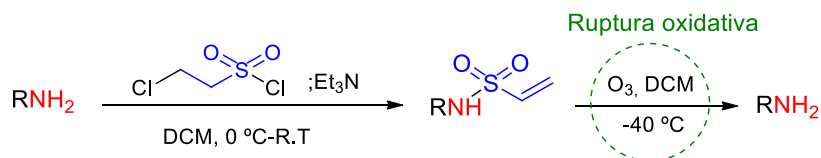
<sup>128</sup> Alonso, E.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 14355.

<sup>129</sup> Nyasse, B.; Grehn, L.; Ragnarsson, U. *Chem. Commun.* **1997**, 11, 1017.

<sup>130</sup> Plietker, B. *Synthesis* **2005**,15, 2453.



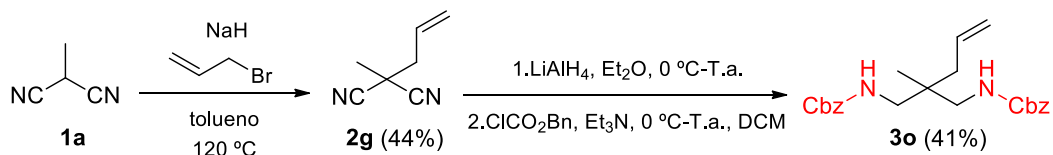
puede desprotegerse en condiciones oxidantes, mientras que el resto lo hacen por hidrólisis ácida o ruptura reductiva (Esquema 1.22).



**Esquema 1.22.** Condiciones generales de protección/ desprotección del grupo vinilsulfonamida.

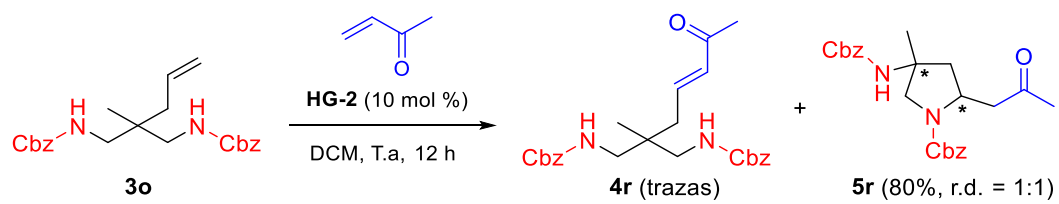
#### 1.4.5. Extensión del proceso a la síntesis de pirrolidinas quirales

Para finalizar nuestro estudio y con el objetivo de ampliar el alcance del proceso de desimetrización organocatalítica desarrollado, decidimos abordar la síntesis de pirrolidinas quirales enantioméricamente enriquecidas mediante un procedimiento análogo al utilizado para la obtención de las piperidinas **5**. Para ello, partimos de metilmalononitrilo **1a** y lo hicimos reaccionar con bromuro de alilo, con lo cual el aceptor de Michael quedaría a una distancia de 5 carbonos y nos permitiría obtener las correspondientes pirrolidinas. Así, el derivado alilado de malononitrilo **2g** se redujo y se protegió como carbamato de Cbz (**3o**) con buenos rendimientos (Esquema 1.23).



**Esquema 1.23.** Síntesis del compuesto **3o**

Desafortunadamente, cuando se realizó la metátesis cruzada del compuesto **3o** con metil vinil cetona en las condiciones estándar, se obtuvieron tan solo trazas del dicarbamato simétrico **4r**, ya que éste cicló de forma espontánea y dio lugar a una mezcla 1:1 de diastereoisómeros de la correspondiente pirrolidina racémica **5r** que, además, no se pudieron separar por cromatografía en columna (Esquema 1.24).

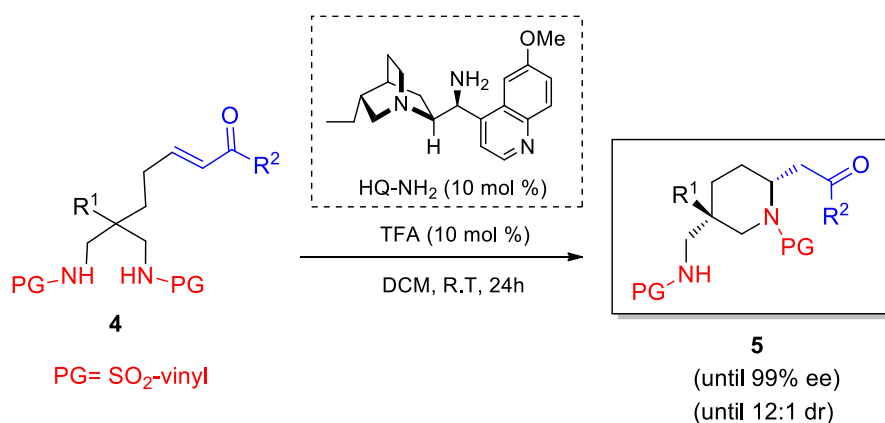


**Esquema 1.24.** Reacción de metátesis cruzada del compuesto **3o** con metil vinil cetona.

## 1.5. CONCLUSIONS

From the previously commented results, we can conclude the following items.

- The intramolecular aza-Michael reaction has been studied in enantioselective desymmetrization processes on substrates different from those existing in the literature.
- The process allows the synthesis of a new family of 2,5,5-trisubstituted piperidines with excellent yields and enantiomeric excesses. In addition, the increase in steric hindrance in the quaternary center leads to a good facial diastereoselectivity (Scheme 1.25). Unfortunately, it cannot be extended to the synthesis of chiral pyrrolidines, since the corresponding substrates cyclize spontaneously.



**Scheme 1.25.** Organocatalytic desymmetrizing intramolecular aza-Michael reaction.

- The use of the vinyl sulfone moiety was found to be crucial in order to achieve good levels of diastereofacial selectivity in the desymmetrizing intramolecular aza-Michael reaction, and it can be removed by treatment with ozone, turning vinyl sulfonamide into a new amine protecting group.

## 1.6. EXPERIMENTAL SECTION

### 1.6.1. General remarks

#### NMR SPECTROSCOPY (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C)

NMR spectra were recorded on a Bruker 300 MHz, 400 MHz or 500 MHz spectrometer using deuterated chloroform (CDCl<sub>3</sub>) or dimethyl sulfoxide ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) as solvent. Chemical shifts (δ) are given in ppm relative to the residual solvent signals of non-deuterated chloroform (7.26 ppm) and dimethyl sulfoxide (2.50 ppm) for <sup>1</sup>H NMR; deuterated chloroform (77.0 ppm) and deuterated dimethyl sulfoxide (39.5 ppm) <sup>13</sup>C NMR. Coupling constants (*J*) are given in Hertz (Hz). The letters m, s, d, t and q stand for multiplet, singlet, doublet, triplet and quartet, respectively. The letters br indicate that the signal is broad.

#### MASS SPECTROSCOPY

Mass spectra were recorded on a VG AUTOESPEC (micromass) spectrometer, employing the electronic impact (EI) technic performed at 70 eV, whereas the acceleration speed of the ions beam Cs<sup>+</sup> at the fast atom bombardment (FAB) spectra was 30,000 V. The listed values for each compounds of the memory are expressed in units of m/z.

#### DETERMINATION OF THE ENANTIOMERIC RATIO

The enantiomeric ratios were generally determined with the aid of highperformance liquid chromatography (HPLC) analysis (Jasco PU-2089 Plus pump and a Jasco MD-2010 detector) of the corresponding solutions of the compounds in mixtures of hexane: ipropanol as eluents. The chiral columns employed are:

- Chiralcel OD-H column (25 cm x 0.46 cm)
- Chiralpak IC and AYH columns (25 cm x 0.46 cm)
- Phenomenex CELULOSE 4 and CELULOSE 2 columns (25 cm x 0.46 cm)

### DETERMINATION OF THE OPTICAL ROTATION

Optical rotations were measured on either a Perkin-Elmer 241 polarimeter or a Jasco P-1020 polarimeter, employing a sodium lamp as radiation source and spectroscopic grade chloroform to prepare the solutions in a 10 cm long cell.

### DETERMINATION OF THE MELTING POINT

Melting points have been determined either with a Cambridge Instruments or with a Büchi melting point P-450 apparatus.

### THIN-LAYER CROMATOGRAPHY

Reactions and purifications were monitored with the aid of thin-layer chromatography (TLC) on 0.25 mm precoated Merck silica gel plates actives in UV light (Kieselgel 60 F254 on aluminium). Visualization was carried out with 254 nm UV light and employing the appropriate stain, such as aqueous ceric ammonium molybdate solution, potassium permanganate, *p*-anisaldehyde and vanillin.

### FLASH CROMATOGRAPHY

Flash column chromatography purifications was performed with the indicated solvents on silica gel 60 (particle size 0.040-0.063 mm).

### SOLVENTS DRYING

The employed solvents were either distilled and dried under nitrogen atmosphere prior to use.<sup>131</sup> THF and toluene were distilled from sodium, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> from calcium hydride; or anhydrous category solvents proceeding from commercial sources, being used without any previous purification.

### REAGENTS AND RECTIONS CONDITIONS

The employed reagents were obtained of the best possible grade from commercial sources and were directly used. Air-sensitive reagents were employed under nitrogen atmosphere. Reactions were carried out under nitrogen atmosphere unless otherwise indicated. The starting malonitriles derivatives **1a-c**,<sup>117</sup> **1d**<sup>118</sup>, **1e-g**<sup>119</sup> and **2g**<sup>120</sup> and were

---

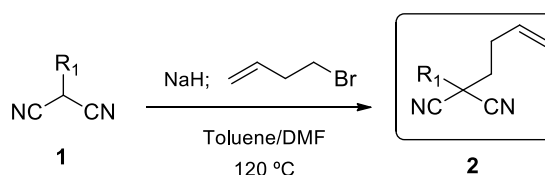
<sup>131</sup> Purification of Laboratory Chemicals 2nd edition; Perrin, D. D.; Ed. Pergamon Press; England, 1988.

synthesized following literature procedures from commercial reagents and their spectroscopic data were agree with those previously reported in the literature .

## 1.6.2. Synthesis and characterization of new compounds

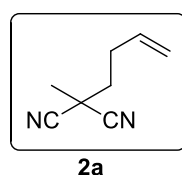
### SYNTHESIS OF DIALKYL MALONITRILES 2

Dialkylmalonitriles **2a-f** were synthesized by homoallylation reaction<sup>120</sup> of malonitriles **1a-f**.



To a solution of the corresponding monoalkylmalonitrile **1** in toluene (0.5 M), sodium hydride (60% dispersion in mineral oil, 1.05 equiv) and *N,N*-dimethylformamide (1:4 toluene) were added. The mixture was stirred at room temperature for 15 minutes, and 4-bromo-1-butene was added dropwise (1.05 equiv). Upon complete addition, the reaction mixture was heated to reflux for 12 hours (monitored by TLC). Then, it was cooled to room temperature before quenching with water and extracting with diethyl ether. The combined organic layers were washed with water three times, and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, before filtration and concentration under reduced pressure. The crude residue was purified by silica gel column chromatography.

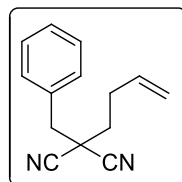
### **2-(3-Butenyl)-2-methylmalononitrile (2a)**



By means of the general procedure described above, compound **2a** (912 mg, 78% yield) was obtained as a colorless oil starting from 700 mg (8.75 mmol) of **1a** after flash chromatography with 20:1 *n*-hexane: ethyl acetate. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.82 (ddt, *J* = 16.8, 10.2, 6.5 Hz, 1H), 5.21-5.10 (m, 2H), 2.48 – 2.39 (m, 2H), 2.06 – 2.00 (m, 2H), 1.82 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 134.6 (s), 117.6 (s), 116.1 (s), 38.5 (s), 31.6

(s), 29.9 (s), 25.1 (s). **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_8H_{10}N_2$ : 135.0844; found: 135.0841.

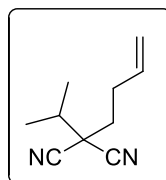
### 2-Benzyl-2-(3-Butenyl)malononitrile (**2b**)



**2b**

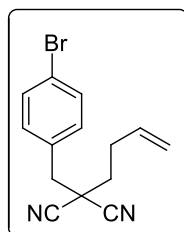
By means of the general procedure described above, compound **2b** (203 mg, 54% yield) was obtained as a colorless oil starting from 305 mg (1.79 mmol) of **1b** after flash chromatography with 15:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.42 – 7.35 (m, 5H), 5.81 (ddt,  $J = 16.8, 10.2, 6.5$  Hz, 1H), 5.20 – 5.09 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.53 – 2.44 (m, 2H), 2.06 – 2.02 (m, 2H).  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  134.7 (s), 132.00 (s), 130.4 (s), 129.1 (s), 129.0 (s), 117.5 (s), 115.3 (s), 43.6 (s), 39.1 (s), 36.8 (s), 29.9 (s). **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{14}H_{14}N_2$ : 210.1157; found: 210.1152.

### 2-(3-Butenyl)-2-isopropylmalononitrile (**2c**)

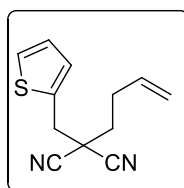


**2c**

By means of the general procedure described above, compound **2c** (230 mg, 77% yield) was obtained as a colorless oil starting from 200 g (1.85 mmol) of **1d** after flash chromatography with 15:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.83 (ddt,  $J = 16.8, 10.2, 6.5$  Hz, 1H), 5.21 – 5.09 (m, 2H), 2.49 – 2.41 (m, 2H), 2.18 (hept,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 2.01 – 1.95 (m, 2H), 1.26 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  134.9 (s), 117.4 (s), 115.1 (s), 43.6 (s), 35.8 (s), 34.7 (s), 30.1 (s), 18.4 (s). **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{10}H_{14}N_2$ : 163.1235; found: 163.1230.

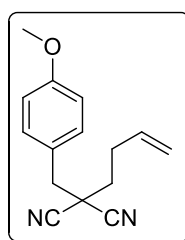
**2-(4-Bromobenzyl)-2-(3-butenyl)malononitrile (2d)****2d**

By means of the general procedure described above, compound **2d** (962 mg, 78% yield) was obtained as a yellow solid starting from 1 g (4.25 mmol) of **1e** after flash chromatography with 15:1 *n*-hexane: ethyl acetate. Mp = 64 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57 – 7.52 (m, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 2H), 5.81 (ddt,  $J$  = 16.8, 10.2, 6.5 Hz, 1H), 5.21 – 5.10 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.52 – 2.43 (m, 2H), 2.06 – 2.01 (m, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  134.4, 132.3, 131.9, 131.0, 123.4, 117.7, 115.0, 43.0, 38.9, 36.8, 29.9. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrN}_2$ : 289.0340; found: 289.0341.

**2-(3-Butenyl)-2-(thiophen-2-ylmethyl)malononitrile (2e)****2e**

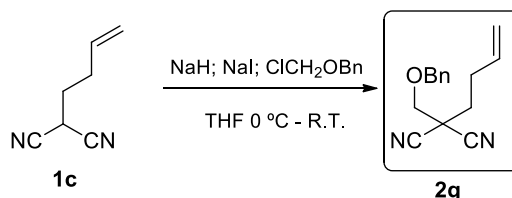
By means of the general procedure described above, compound **2e** (1,239 g, 93% yield) was obtained as a yellow solid starting from 1 g (6.2 mmol) of **1f** after flash chromatography with 10:1 *n*-hexane: ethyl acetate. Mp = 78 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 (dd,  $J$  = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.16 – 7.15 (m, 1H), 7.06 (dd,  $J$  = 5.2, 3.5 Hz, 1H), 5.81 (ddt,  $J$  = 16.8, 10.2, 6.5 Hz, 1H), 5.21 – 5.10 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.52 – 2.43 (m, 2H), 2.08 – 2.02 (m, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  134.5, 132.7, 129.3, 127.8, 126.8, 117.6, 115.2, 39.1, 37.8, 36.3, 29.9. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}$ : 217.0799; found: 217.0796.



**2-(3-Butenyl)-2-(4-methoxybenzyl)malononitrile (2f)****2f**

By means of the general procedure described above, compound **2f** (772 mg, 57% yield) was obtained as a yellow oil starting from 1,053 g (5.65 mmol) of **1g** after flash chromatography with 15:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31 – 7.26 (m, 2H), 6.95 – 6.90 (m, 2H), 5.81 (ddt,  $J = 16.8, 10.2, 6.5$  Hz, 1H), 5.20 – 5.09 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 2.51 – 2.43 (m, 2H), 2.04 – 1.99 (m, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.1, 134.7, 131.5, 124.0, 117.5, 115.4, 114.5, 55.4, 43.0, 39.3, 36.6, 29.9. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ : 241.1342; found: 241.1340.

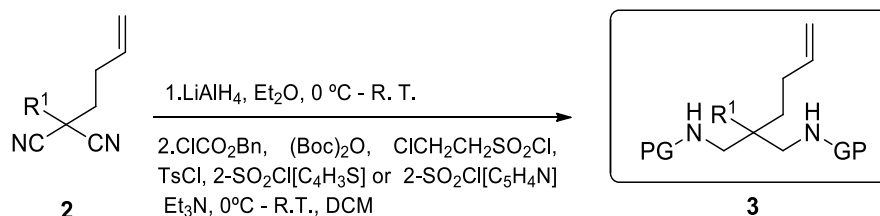
**2-[(Benzyloxy)methyl]-2-(3-butenyl)malononitrile (2g)** was synthesized according to literature procedure:<sup>121</sup>



To a solution of monoalkylmalononitrile **1c** (111 mg, 0.92 mmol) in THF (1mL, 0.9M), benzyl chloromethyl ether (0,24 mL 60 % solution; 1 mmol; 1.1 equiv) and sodium iodide (4 mg; 0.03 mmol; 0.03 equiv) were added. The yellow suspension was cooled with an ice bath and sodium hydride (44 mg; 1.1 mmol; 1.2 equiv) was added in small portions. The mixture was stirred for 2 hours at room temperature (monitored by TLC), diluted with ether, and extracted with 5% aqueous  $\text{NaHCO}_3$ . The organic phase was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated and concentrated. The crude residue was purified by flash chromatography with 20:1 *n*-hexane: ethyl acetate as eluent to afford **2g** (155 mg, 70 % yield) as a color less oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 – 7.31 (m, 5H), 5.80 (ddt,  $J = 16.8, 10.2, 6.5$  Hz, 1H), 5.19 – 5.09 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.45 – 2.37 (m, 2H), 2.09 – 2.04 (m, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.2 (s), 134.6 (s), 128.9 (s), 128.6 (s),

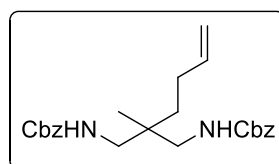
128.1 (s), 117.6 (s), 114.4 (s), 74.2 (s), 71.2 (s), 38.2 (s), 33.5 (s), 29.5 (s). **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{15}H_{16}N_2O$   $[M+NH_4]^+$ : 258.1601; found: 258.1603.

### SYNTHESIS OF N-PROTECTED DIAMINES **3**:



To a solution of the corresponding dialkylmalonitrile **2** in diethyl ether (0.2M),  $LiAlH_4$  (3 equiv) was added at  $0\text{ }^\circ\text{C}$  under  $N_2$  atmosphere. The reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature (monitored by TLC), then  $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$  was added with vigorous stirring until grey aluminum salts turned white. The suspension was filtered through a short pad of Celite washing with small portions of diethyl ether. The filtrate was dried with  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under vacuum, obtaining a yellow oil that was employed without further purification. The crude primary amine was dissolved in  $CH_2Cl_2$  (0.5 M), then  $H_2O$  (0.5 equiv.)<sup>132</sup> and  $Et_3N$  (4.0 equiv) were added at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , followed by benzyl chloroformate, di-tert-butyl decarbonate, 2-chloroethanesulfonyl chloride (2.0 equiv) or the appropriate sulfonyl chloride (depending of the desired protecting group). The reaction mixture was allowed to reach room temperature for 12 hours (monitored by TLC) and then it was hydrolyzed with 3M HCl solution, extracted with  $CH_2Cl_2$  and dried over anhydrous  $Na_2SO_4$ . Finally, solvents were removed and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel using mixtures of n-hexane and ethyl acetate as eluents.

### **Dibenzyl [2-(3-butenyl)-2-methylpropane-1,3-diyl]dicarbamate (3a)**

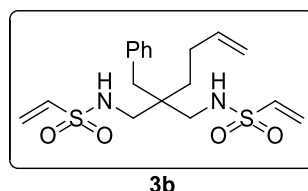


**3a**

<sup>132</sup>  $H_2O$  was only added in the case of compounds **3b-g** and **3i**.

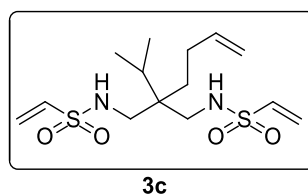
By means of the general procedure described above, dicarbamate **3a** (653 mg, 54% yield) was obtained as a colorless oil starting from 395 mg (2.95 mmol) of **2a** after flash chromatography with 6:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 – 7.30 (m, 10H), 5.78 (ddt,  $J = 16.7, 10.1, 6.4$  Hz, 1H), 5.50 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 5.15 – 5.10 (m, 6H), 5.04 – 4.92 (m, 2H), 3.00 (qd,  $J = 14.4, 6.9$  Hz, 4H), 2.09 – 2.02 (m, 2H), 1.29 – 1.23 (m, 2H), 0.83 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.4 (s), 138.8 (s), 128.7 (s), 128.6 (s), 128.2 (s), 114.6 (s), 66.9 (s), 46.1 (s), 39.0 (s), 34.9 (s), 27.7 (s), 19.9 (s). **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ : 411.2278; found: 411.2279.

***N,N'*-[2-Benzyl-2-(3-butenyl)propane-1,3-diyl]diethenesulfonamide (3b)**



By means of the general procedure described above, sulfonamide **3b** (197 mg, 32% yield) was obtained as a colorless oil starting from 333 mg (1.58 mmol) of **2b** after flash chromatography with 3:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 – 7.27 (m, 3H), 7.14 – 7.11 (m, 2H), 6.52 (dd,  $J = 16.5, 9.9$  Hz, 2H), 6.25 (d,  $J = 16.6$  Hz, 2H), 5.98 (d,  $J = 9.9$  Hz, 2H), 5.79 (ddt,  $J = 16.7, 10.2, 6.5$  Hz, 1H), 5.11 – 4.97 (m, 2H), 4.80 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.95 – 2.81 (m, 4H), 2.64 (s, 2H), 2.23 – 2.15 (m, 2H), 1.35 – 1.30 (m, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.8, 136.5, 135.5, 130.2, 128.8, 127.5, 127.1, 115.3, 46.5, 42.0, 38.4, 31.1, 27.3. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ : 399.1412; found: 399.1412.

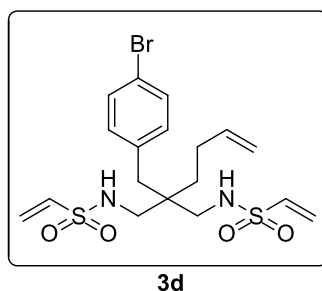
***N,N'*-[2-(3-Butenyl)-2-isopropylpropane-1,3-diyl]diethenesulfonamide (3c)**



By means of the general procedure described above, sulfonamide **3c** (651 mg, 34% yield) was obtained as a yellow oil starting from 900 mg (5.5 mmol) of **2c** after flash chromatography with 4:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.54 (dd,  $J = 16.6, 9.9$  Hz, 2H), 6.26 (d,  $J = 16.6$  Hz, 2H), 5.99 (d,  $J = 9.9$  Hz, 2H), 5.76 (ddt,  $J = 16.7,$

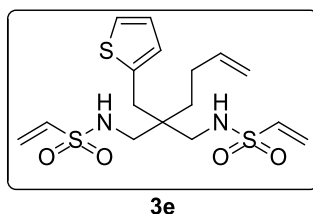
10.1, 6.5 Hz, 1H), 5.06 – 4.93 (m, 4H), 3.00 (dd,  $J = 13.6, 7.1$  Hz, 2H), 2.92 (dd,  $J = 13.6, 7.5$  Hz, 2H), 2.07 – 1.99 (m, 2H), 1.88 – 1.70 (m, 1H), 1.78 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.40 – 1.34 (m, 2H), 0.93 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.4, 135.5, 127.5, 115.1, 46.3, 41.8, 30.8, 30.5, 27.9, 17.5. HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ : 351.1412; found: 351.1414.

***N,N'*-[2-(4-Bromobenzyl)-2-(3-Butenyl)propane-1,3-diyl]diethenesulfonamide (3d)**



By means of the general procedure described above, sulfonamide **3d** (252 mg, 31% yield) was obtained as a colorless oil starting from 500 mg (1.72 mmol) of **2d** after flash chromatography with 2:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.43 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.03 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.52 (dd,  $J = 16.5, 9.9$  Hz, 2H), 6.26 (d,  $J = 16.6$  Hz, 2H), 5.99 (d,  $J = 9.9$  Hz, 2H), 5.76 (ddt,  $J = 16.7, 10.2, 6.4$  Hz, 1H), 5.09 – 4.99 (m, 2H), 4.87 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.91 – 2.80 (m, 4H), 2.62 (s, 2H), 2.18 – 2.12 (m, 2H), 1.29 – 1.25 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.5, 135.5, 135.4, 132.0, 131.8, 127.6, 121.1, 115.6, 46.4, 42.0, 37.3, 30.7, 27.3. HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}_2$ : 477.0517; found: 477.0519.

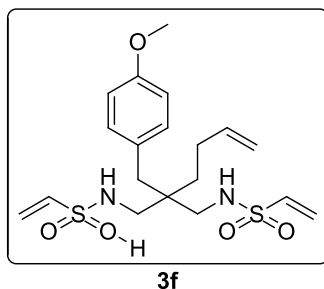
***N,N'*-[2-(3-Butenyl)-2-(thiophen-2-ylmethyl)propane-1,3-diyl]diethenesulfonamide (3e)**



By means of the general procedure described above, sulfonamide **3e** (301 mg, 32% yield) was obtained as a yellow oil starting from 500 mg (2.31 mmol) of **2e** after flash chromatography with 2:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.18 (dd,  $J = 5.2, 1.1$  Hz, 1H), 6.97 (dd,  $J = 5.2, 3.4$  Hz, 1H), 6.85 (dd,  $J = 3.4, 1.0$  Hz, 1H), 6.53 (dd,  $J$

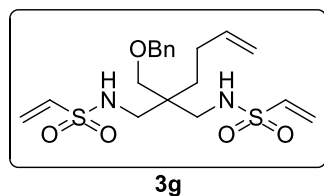
= 16.5, 9.9 Hz, 2H), 6.26 (d,  $J = 16.6$  Hz, 2H), 5.98 (d,  $J = 9.9$  Hz, 2H), 5.80 (ddt,  $J = 16.7$ , 10.1, 6.5 Hz, 1H), 5.12 – 4.92 (m, 4H), 2.93 – 2.85 (m, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.22 – 2.13 (m, 2H), 1.41 – 1.35 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  137.7, 135.5, 127.6, 127.5, 127.4, 124.7, 115.4, 46.2, 42.0, 32.0, 30.7, 27.2. HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_3$ : 405.0976; found: 405.0977.

***N,N'*-[2-(3-Butenyl)-2-(4-methoxybenzyl)propane-1,3-diyl]diethenesulfonamide (3f)**



By means of the general procedure described above, sulfonamide **3f** (277 mg, 31% yield) was obtained as a yellow oil starting from 500 mg (2.08 mmol) of **2f** after flash chromatography with 2:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.04 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.52 (dd,  $J = 16.5$ , 9.9 Hz, 2H), 6.25 (d,  $J = 16.6$  Hz, 2H), 5.98 (d,  $J = 9.9$  Hz, 2H), 5.79 (ddt,  $J = 16.7$ , 10.2, 6.4 Hz, 1H), 5.10 – 4.97 (m, 2H), 4.79 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.89 (dd,  $J = 13.2$ , 6.7 Hz, 2H), 2.83 (dd,  $J = 13.2$ , 7.1 Hz, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.24 – 2.11 (m, 2H), 1.34 – 1.28 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.7, 137.9, 135.5, 131.2, 128.2, 127., 115.3, 114.2, 55.4, 46.5, 42.0, 37.4, 31.0, 27.3. HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ : 429.1518; found: 429.1515.

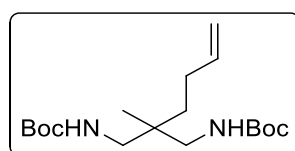
***N,N'*-[2-(Benzyloxymethyl)-2-(3-butenyl)propane-1,3-diyl]diethenesulfonamide (3g)**



By means of the general procedure described above, sulfonamide **3g** (156 mg, 31% yield) was obtained as a colorless oil starting from 287 mg (1.2 mmol) of **2g** after flash chromatography with 2:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.4 – 7.27 (m, 5H), 6.49 (dd,  $J = 16.5$ , 9.9 Hz, 2H), 6.23 (d,  $J = 16.6$  Hz, 2H), 5.95 (d,  $J = 9.9$  Hz, 2H), 5.75 (ddt,  $J = 16.7$ , 10.2, 6.5 Hz, 1H), 5.04 – 4.89 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.03

(dd,  $J = 13.5, 5.5$  Hz, 2H), 2.91 (dd,  $J = 13.5, 8.6$  Hz, 2H), 2.02 – 1.95 (m, 2H), 1.48 – 1.39 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.1, 137.5, 135.7, 128.8, 128.3, 128.0, 127.1, 115.2, 73.7, 72.7, 45.3, 41.7, 30.9, 27.3. HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ : 429.1518; found: 429.1520.

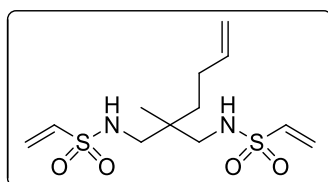
### Di-*tert*-Butyl [2-(3-butenyl)-2-methylpropane-1,3-diyl]dicarbamate (**3h**)



**3h**

By means of the general procedure described above, dicarbamate **3** (231 mg, 60% yield) was obtained as a white solid starting from 150 mg (1.12 mmol) of **2a** after flash chromatography with 10:1 *n*-hexane: ethyl acetate. Mp = 103-105 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.75 (ddt,  $J = 16.8, 10.1, 6.5$  Hz, 1H), 5.26 – 5.22 (m, 2H), 4.97 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1H), 4.89 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 2.95 – 2.80 (m, 4H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.40 (s, 18H), 1.23 – 1.17 (m, 2H), 0.77 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.8 (s), 139.0 (s), 114.4 (s), 79.1 (s), 45.7 (s), 38.9 (s), 35.0 (s), 28.5 (s), 27.8 (s), 20.0 (s). HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$ : 343.2597; found: 343.2591.

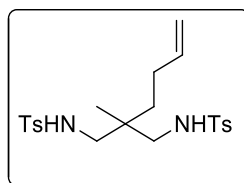
### *N,N'*-[2-(3-Butenyl)-2-methylpropane-1,3-diyl]diethenesulfonamide (**3i**)



**3i**

By means of the general procedure described above, sulfonamide **3i** (206 mg, 43% yield) was obtained as a yellow oil starting from 200 mg (1.49 mmol) of **2a** after flash chromatography with 3:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.53 (dd,  $J = 16.5, 9.9$  Hz, 4H), 6.23 (d,  $J = 16.6$  Hz, 2H), 5.96 (d,  $J = 9.9$  Hz, 2H), 5.77 (ddt,  $J = 16.7, 10.1, 6.5$  Hz, 1H), 5.09 – 4.93 (m, 4H), 2.90 – 2.76 (m, 4H), 2.05 – 1.97 (m, 2H), 1.36 – 1.30 (m, 2H), 0.90 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.3 (s), 135.7 (s), 127.1 (s), 115.1 (s), 47.9 (s), 38.2 (s), 34.5 (s), 27.5 (s), 20.0 (s). HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ : 323.1094; found: 323.1098.

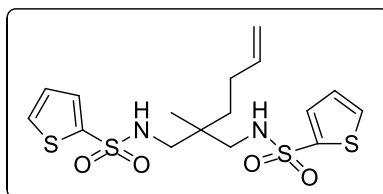
***N,N'*-[2-(But-3-en-1-yl)-2-methylpropane-1,3-diyl]bis(4-methylbenzenesulfonamide) (3j)**



3j

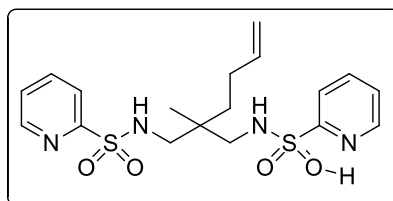
By means of the general procedure described above, sulfonamide **3j** (430 mg, 64% yield) was obtained as a yellow oil starting from 200 mg (1.49 mmol) of **2a** after flash chromatography with 3:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 (d,  $J = 8.3$  Hz, 4H), 7.29 (d,  $J = 7.9$  Hz, 4H), 5.68 (ddt,  $J = 16.7, 10.2, 6.5$  Hz, 1H), 5.31 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 5.03 – 4.87 (m, 2H), 2.80 – 2.65 (m, 4H), 2.41 (s, 6H), 2.11 – 2.02 (m, 2H), 1.24 – 1.16 (m, 2H), 0.91 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.2 (s), 137.6 (s), 137.0 (s), 128.1 (s), 126.6 (s), 115.1 (s), 46.9 (s), 38.5 (s), 32.5 (s), 27.5 (s), 21.1 (s), 19.9 (s). **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ : 451,1725; found: 451,1728.

***N,N'*-[2-(But-3-en-1-yl)-2-methylpropane-1,3-diyl]bis(thiophene-2-sulfonamide) (3k)**

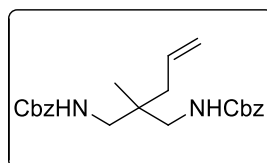


3k

By means of the general procedure described above, sulfonamide **3k** (817 mg, 42% yield) was obtained as a yellow oil starting from 600 mg (4.47 mmol) of **2a** after flash chromatography with 3:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60 (dd,  $J = 3.7, 1.3$  Hz, 2H), 7.59 (dd,  $J = 5.0, 1.3$  Hz, 2H), 7.09 (dd,  $J = 5.0, 3.8$  Hz, 2H), 5.73 (ddt,  $J = 16.8, 10.2, 6.5$  Hz, 1H), 5.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 5.05 – 4.86 (m, 2H), 2.82 (h,  $J = 6.9$  Hz, 4H), 2.03 – 1.91 (m, 2H), 1.37 – 1.25 (m, 2H), 0.87 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  140.7 (s), 138.2 (s), 132.2 (s), 132.1 (s), 127.7 (s), 115.1 (s), 48.5 (s), 38.2 (s), 34.5 (s), 27.5 (s), 20.1 (s). **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ : 435,0541; found: 435,0543.

***N,N'*-[2-(But-3-en-1-yl)-2-methylpropane-1,3-diyl]bis(pyridine-2-sulfonamide) (3i)****3i**

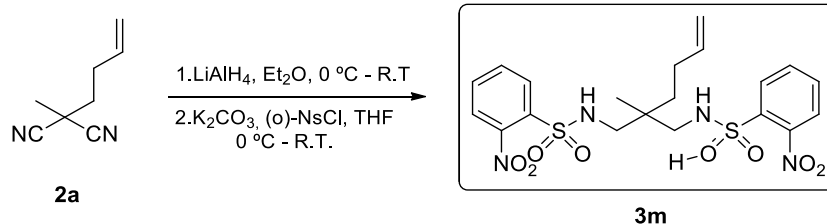
By means of the general procedure described above, sulfonamide **3i** (51 mg, 24% yield) was obtained as a yellow oil starting from 67 mg (0.5 mmol) of **2a** after flash chromatography with 2:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.71 (ddd,  $J = 4.7, 1.6, 0.9$  Hz, 2H), 7.98 (dt,  $J = 7.9, 1.0$  Hz, 2H), 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.49 (ddd,  $J = 7.6, 4.7, 1.2$  Hz, 2H), 5.92 (bs, 2H), 5.71 (ddt,  $J = 16.7, 10.2, 6.5$  Hz, 1H), 4.99 – 4.87 (m, 2H), 3.03 – 2.88 (m, 4H), 2.01 – 1.95 (m, 2H), 1.37 – 1.29 (m, 2H), 0.88 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.6 (s), 150.2 (s), 138.4 (s), 138.1 (s), 126.7(s), 122.3(s), 114.9 (s), 49.5 (s), 33.1 (s), 33.0 (s), 31.0 (s), 17.4 (s). **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$ : 425,1317; found: 425,1319.

**Dibenzyl (2-allyl-2-methylpropane-1,3-diyl)dicarbamate (3o)****3o**

By means of the general procedure described above, carbamate **3o** (451 mg, 70% yield) was obtained as a colorless oil starting from 200 mg (1.67 mmol) of **2a** after flash chromatography with 20:1 *n*-hexane: ethyl acetate  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 – 7.29(m, 10H), 5.91 – 5.77 (m, 1H), 5.53 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 5.27– 5.03 (m, 6H), 3.00 (ddd,  $J = 20.9, 14.4, 6.9$  Hz, 4H), 1.97 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 0.84 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.4 (s), 136.7 (s), 133.9 (s), 128.7 (s), 128.6 (s), 128.2 (s), 118.4 (s), 66.9 (s), 46.2 (s), 40.6 (s), 39.4 (s), 20.2 (s). **HRMS** (EI/Q-TOF)  $m/z$  calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 397.2122 ; found: 397.2122.

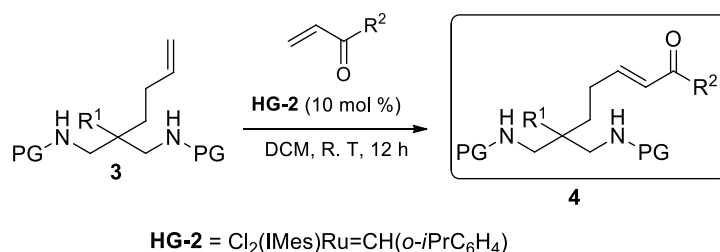


***N,N'*-[2-(But-3-en-1-yl)-2-methylpropane-1,3-diyl]bis(2-nitrobenzenesulfonamide) (**3m**)** was synthesized according to the following procedure:



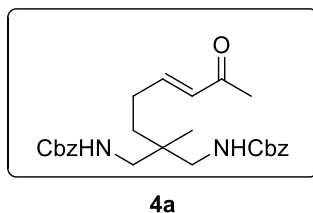
To a solution of the dialkylmalonitrile **2a** (150 mg, 1.12 mmol) in diethyl ether (5.1 mL, 0.2M),  $LiAlH_4$  (128 mg, 3 equiv) was added at 0 °C under  $N_2$  atmosphere. The reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature (monitored by TLC), then  $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$  was added with vigorous stirring until grey aluminum salts turned white. The suspension was filtered through a short pad of Celite washing with small portions of diethyl ether. The filtrate was dried with  $Na_2SO_4$ , filtered and concentrated under vacuum, obtaining a yellow oil that was employed without further purification. The crude primary amine was dissolved in THF (2.2 mL, 0.5 M), and then was added at 0 °C to a solution of  $K_2CO_3$  (310 mg, 2 equiv.) and 2-nitrobenzenesulfonyl chloride (496 mg, 2 equiv.) in THF (4.5 mL, 0.5M). The reaction mixture was allowed to reach room temperature for 12 hours (monitored by TLC) and then it was hydrolyzed with 3M HCl solution, extracted with AcOEt and dried over anhydrous  $Na_2SO_4$ . Finally, solvents were removed and the crude mixture was purified by flash chromatography with 2:1 *n*-hexane: ethyl acetate as eluent to afford **3m** (205 mg, 35 % yield) as a yellow oil.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.23 – 8.13 (m, 2H), 7.93 – 7.87 (m, 2H), 7.83 – 7.74 (m, 4H), 5.89 – 5.71 (m, 3H), 5.10 – 4.93 (m, 2H), 2.97 (d,  $J = 7.3$  Hz, 4H), 2.08 – 1.97 (m, 2H), 1.44 – 1.32 (m, 2H), 0.94 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  148.1 (s), 138.1 (s), 133.9 (s), 133.6 (s), 133.2 (s), 131.2 (s), 125.7 (s), 115.3 (s), 48.4 (s), 38.6 (s), 34.4 (s), 27.6 (s), 20.0 (s). HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{20}H_{24}N_4O_8S_2$ : 513,1114; found: 513,1110.

GENERAL PROCEDURE FOR THE CROSS-METATHESIS REACTON. SYNTHESIS OF SYMMETRICAL ENONES 4

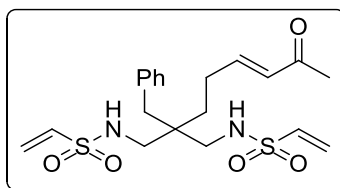


To a solution of the corresponding *N*-protected diamines **3** in dichloromethane (0.3 M), the appropriate vinyl ketone (3.0 equiv) and second generation Hoveyda-Grubbs catalyst (10 mol %) were successively added. The resulting mixture was stirred for 12 h at room temperature (monitored by TLC) and then concentrated to dryness and purified by means of flash column chromatography on silica gel using mixtures of *n*-hexane and ethyl acetate as eluents. (In the case of substrates **4b-g** and **4i-q** reaction was performed with 20 mol % of  $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$  as co-catalyst).

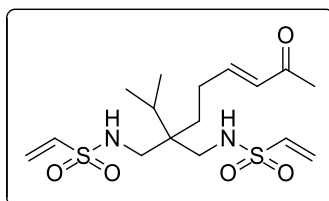
**(*E*)-Dibenzyl [2-methyl-2-(5-oxohex-3-en-1-yl)propane-1,3-diyl]dicarbamate (4a)**



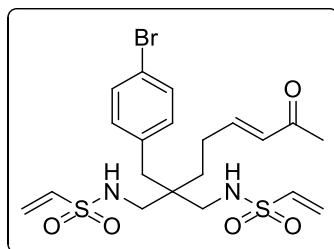
By means of the general procedure described above, compound **4a** (102 mg, 96% yield) was obtained as a brown oil starting from 96 mg (0.23 mmol) of **3a** after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 – 7.29 (m, 10H), 6.74 (dt,  $J = 15.9, 6.7$  Hz, 1H), 6.06 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 5.58 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 5.10 (s, 4H), 3.08 (dd,  $J = 14.5, 7.4$  Hz, 2H), 2.91 (dd,  $J = 14.4, 6.4$  Hz, 2H), 2.30 – 2.25 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.33 – 1.26 (m, 2H), 0.83 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.8 (s), 157.5 (s), 148.2 (s), 136.6 (s), 131.4 (s), 128.6 (s), 128.3 (s), 128.2 (s), 67.0 (s), 46.1 (s), 39.1 (s), 33.9 (s), 27.0 (s), 26.7 (s), 20.0 (s). **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ : 453.2384; found: 453.2389.

**(E)-N,N'-[2-Benzyl-2-(5-oxohex-3-en-1-yl)propane-1,3-diyl]diethenesulfonamide (4b)****4b**

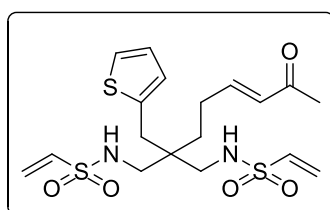
By means of the general procedure described above, compound **4b** (127 mg, 72% yield) was obtained as a brown oil starting from 159 mg (0.39 mmol) of **3b** after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 – 7.27 (m, 3H), 7.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.77 (dt, *J* = 15.9, 6.7 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 16.5, 9.9 Hz, 2H), 6.25 (d, *J* = 16.6 Hz, 2H), 6.11 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 4.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.92 (dd, *J* = 13.8, 6.4 Hz, 2H), 2.85 (dd, *J* = 13.8, 8.3 Hz, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.41 – 2.37 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.42 – 1.39 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 198.7, 146.9, 136.1, 135.3, 131.5, 129.8, 128.9, 127.4, 127.2, 46.2, 42.0, 38.3, 30.1, 27.0, 25.9. **HRMS** (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 441.1518; found: 441.1516.

**(E)-N,N'-[2-Isopropyl-2-(5-oxohex-3-en-1-yl)propane-1,3-diyl]diethenesulfonamide (4c)****4c**

By means of the general procedure described above, compound **4c** (254 mg, 82% yield) was obtained as a brown oil starting from 277 mg (0.79 mmol) of **3c** after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.77 (dt, *J* = 15.9, 6.6 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 16.5, 9.9 Hz, 2H), 6.24 (d, *J* = 16.5 Hz, 2H), 6.07 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 5.99 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 5.28 (bs, 2H), δ 3.02 (dd, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 2H), 2.92 (dd, *J* = 13.6, 7.8 Hz, 2H), 2.33 – 2.13 (m, 5H), 1.75 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.49 – 1.43 (m, 2H), 0.92 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 199.2, 148.2, 135.5, 131.4, 127.5, 46.2, 41.9, 30.5, 29.7, 27.0, 26.6, 17.5. **HRMS** (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 393.1518; found: 393.1521.

**(E)-N,N'-[2-(4-Bromobenzyl)-2-(5-oxohex-3-en-1-yl)propane-1,3-diyl]****diethenesulfonamide (4d)****4d**

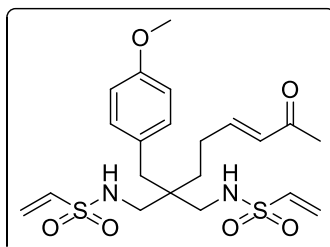
By means of the general procedure described above, compound **4d** (169 mg, 66% yield) was obtained as a brown oil starting from 236 mg (0.49 mmol) of **3d** after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.99 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.74 (dt,  $J = 15.9, 6.6$  Hz, 1H), 6.53 (dd,  $J = 16.5, 9.9$  Hz, 2H), 6.26 (d,  $J = 16.5$  Hz, 2H), 6.10 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.00 (d,  $J = 9.8$  Hz, 2H), 5.07 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.90 (dd,  $J = 12.6, 5.8$  Hz, 2H), 2.83 (dd,  $J = 12.7, 6.4$  Hz, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.39 – 2.31 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.39 – 1.33 (m, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.8, 146.7, 135.4, 135.1, 132.1, 131.8, 131.7, 127.7, 121.3, 46.3, 42.0, 37.5, 30.0, 27.2, 26.0. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}_2$ : 519.0623; found: 519.0627.

**(E)-N,N'-[2-(5-Oxohex-3-en-1-yl)-2-(thiophen-2-ylmethyl)propane-1,3-diyl]****diethene sulfonamide (4e)****4e**

By means of the general procedure described above, compound **4e** (207 mg, 70% yield) was obtained as a brown oil starting from 268 mg (0.66 mmol) of **1e** after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20 (dd,  $J = 5.2, 1.1$  Hz, 1H), 6.98 (dd,  $J = 5.2, 3.4$  Hz, 1H), 6.85 – 6.75 (m, 2H), 6.53 (dd,  $J = 16.5, 9.9$  Hz, 2H), 6.26 (d,  $J = 16.5$  Hz, 2H), 6.14 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 6.00 (d,  $J = 9.8$  Hz, 2H), 4.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 2.93 – 2.80 (m, 4H), 2.80 (s, 2H), 2.46 – 2.33 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.49 – 1.43 (m, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.9, 147.0, 137.4, 131.9, 127.6, 127.6,

127.4, 124.9, 45.9, 42.3, 31.8, 29.6, 27.1, 26.1. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{18}H_{26}N_2O_5S_3$ : 447.1082; found: 447.1083.

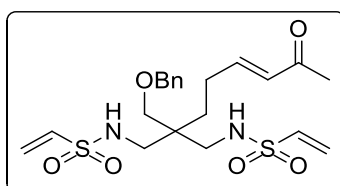
**(*E*)-*N,N'*-[2-(4-Methoxybenzyl)-2-(5-oxohex-3-en-1-yl)propane-1,3-diyl] diethenesulfonamide (4f)**



4f

By means of the general procedure described above, compound **4f** (195 mg, 71% yield) was obtained as a brown oil starting from 250 mg (0.58 mmol) of **3f** after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.01 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.85 – 6.72 (m, 3H), 6.52 (dd,  $J = 16.5, 9.9$  Hz, 2H), 6.24 (d,  $J = 16.5$  Hz, 2H), 6.10 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 5.97 (d,  $J = 9.9$  Hz, 2H), 5.09 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.93 – 2.79 (m, 4H), 2.55 (s, 2H), 2.40 – 2.32 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.40 – 1.34 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  199.0, 158.7, 147.3, 135.4, 131.6, 131.0, 127.9, 127.5, 114.3, 55.4, 46.4, 42.0, 37.4, 30.1, 27.1, 26.0. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{21}H_{30}N_2O_6S_2$ : 471.1624; found: 471.1626.

**(*E*)-*N,N'*-[2-((Benzyloxy)methyl)-2-(5-oxohex-3-en-1-yl)propane-1,3-diyl] diethene sulfonamide (4g)**

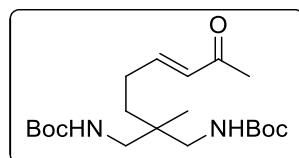


4g

By means of the general procedure described above, compound **4g** (86 mg, 70% yield) was obtained as a brown oil starting from 111 mg (0.26 mmol) of **3g** after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.40 – 7.33 (m, 3H), 7.29 – 7.27 (m, 2H), 6.73 (dt,  $J = 15.9, 6.8$  Hz, 1H), 6.49 (dd,  $J = 16.5, 9.9$  Hz, 2H), 6.22 (d,  $J = 16.6$  Hz, 2H), 6.05 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 5.96 (d,  $J = 9.9$  Hz, 2H), 4.93 – 4.91

(m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.01 (dd,  $J = 13.6, 5.4$  Hz, 2H), 2.87 (dd,  $J = 13.6, 9.0$  Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.22 – 2.15 (m, 2H), 1.50 – 1.46 (m, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.8, 147.4, 137.4, 135.6, 131.7, 128.9, 128.5, 128.1, 127.2, 73.7, 71.6, 44.8, 42.0, 29.6, 27.0, 26.1. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ : 471.1624; found: 471.1626.

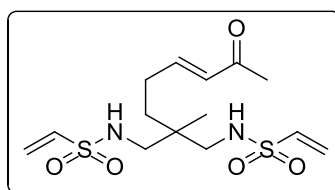
**(E)-Di-tert-butyl [2-methyl-2-(5-oxohex-3-en-1-yl)propane-1,3-diyl]dicarbamate (4h)**



**4h**

By means of the general procedure described above, compound **4h** (94 mg, 84% yield) was obtained as a brown oil starting from 100 mg (0.29 mmol) of **3h** after flash chromatography with 2:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.77 (dt,  $J = 15.9, 6.8$  Hz, 1H), 6.07 (dt,  $J = 15.9, 1.3$  Hz, 1H), 5.24 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.99 (dd,  $J = 14.4, 7.4$  Hz, 2H), 2.83 (dd,  $J = 14.3, 6.4$  Hz, 2H), 2.30 – 2.23 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.43 (s, 18H), 1.30 – 1.24 (m, 2H), 0.81 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.8 (s), 156.9 (s), 148.6 (s), 131.3 (s), 79.5 (s), 45.6 (s), 39.1 (s), 33.9 (s), 28.5 (s), 27.0 (s), 26.7 (s), 20.0 (s). **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$ : 385.2697; found: 385.2694.

**(E)-N,N'-[2-Methyl-2-(5-oxohex-3-en-1-yl)propane-1,3-diyl]diethenesulfonamide (4i)**

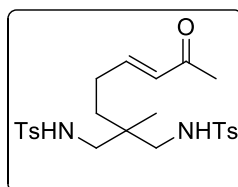


**4i**

By means of the general procedure described above, compound **4i** (93 mg, 88% yield) was obtained as a brown oil starting from 94 mg (0.29 mmol) of **3i** after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.73 (dt,  $J = 15.9, 6.7$  Hz, 1H), 6.48 (dd,  $J = 16.5, 9.9$  Hz, 2H), 6.25 – 5.89 (m, 5H), 5.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.85 – 2.72 (m, 4H), 2.20 – 2.14 (m, 5H), 1.38 – 1.33 (m, 2H), 0.84 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199.1 (s), 147.9 (s), 135.6 (s), 131.4 (s), 127.0 (s), 47.7 (s), 38.2

(s), 33.3 (s), 26.9 (s), 26.2 (s), 19.8 (s). **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{14}H_{24}N_2O_5S_2$ : 365.1199; found: 365.1209.

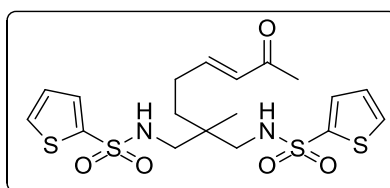
**(*E*)-*N,N'*-(2-Methyl-2-(5-oxohex-3-en-1-yl)propane-1,3-diyl)bis(4-methylbenzenesulfonamide) (4j)**



4j

By means of the general procedure described above, compound **4j** (100 mg, 76% yield) was obtained as a brown oil starting from 120 mg (0.27 mmol) of **3j** after flash chromatography with 2:1 *n*-hexane: ethyl acetate. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.74 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H), 7.36 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H), 6.77 (dt,  $J = 16.1, 6.7$  Hz, 1H), 6.10 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 4.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.89 – 2.70 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.47 (s, 6H), 2.44 – 2.32 (m, 2H), 1.43 – 1.34 (m, 2H), , 0.87 (s, 3H). ). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  199.2 (s), 155.2 (s), 137.4 (s), 137.1 (s), 132.1 (s), 128.1 (s), 126.6 (s), 46.9 (s), 38.5 (s), 32.5 (s), 27.8 (s), 27.5 (s), 21.1 (s), 19.8 (s). **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{24}H_{32}N_2O_5S_2$ : 493,1831; found: 493,1834.

**(*E*)-*N,N'*-(2-methyl-2-(5-oxohex-3-en-1-yl)propane-1,3-diyl)bis(thiophene-2-sulfonamide) (4k)**



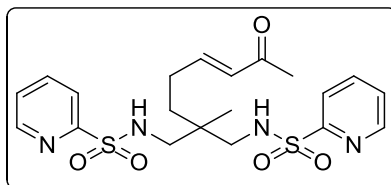
4k

By means of the general procedure described above, compound **4k** (289 mg, 87% yield) was obtained as a brown oil starting from 400 mg (0.92 mmol) of **3k** after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.65 – 7.53 (m, 4H), 7.09 (dd,  $J = 4.9, 3.9$  Hz, 2H), 6.75 (dt,  $J = 15.9, 6.7$  Hz, 1H), 6.05 (d,  $J = 16.0$ , 1H), 5.57 (bs, 2H), 2.91 – 2.78 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.20 – 2.16 (m, 2H), 1.46 – 1.38 (m, 2H), 0.88 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  199.9 (s), 140.7 (s), 150.2 (s), 132.2 (s),

135.2 (s), 132.1 (s), 127.7 (s), 48.8 (s), 38.5 (s), 34.4 (s), 27.7 (s), 27.4 (s), 20.1 (s).

**HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{18}H_{24}N_2O_5S_4$ : 477,0646; found: 477,0647.

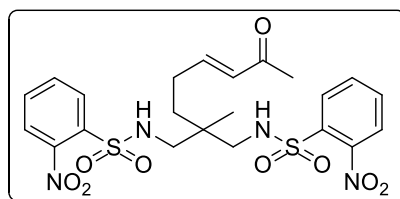
**(*E*)-*N,N'*-(2-methyl-2-(5-oxohex-3-en-1-yl)propane-1,3-diyl)bis(pyridine-2-sulfonamide) (4l)**



**4l**

By means of the general procedure described above, compound **4l** (92 mg, 76% yield) was obtained as a brown oil starting from 42 mg (0.12 mmol) of **3l** after flash chromatography with 1:2 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.79 – 8.55 (m, 2H), 8.07 – 7.88 (m, 4H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 6.73 (dt,  $J = 15.9, 6.7$  Hz, 1H), 6.03 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 5.97 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.06 – 2.89 (m, 4H), 2.25 – 2.22 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.48 – 1.36 (m, 2H), 0.90 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.1 (s), 158.8 (s), 157.6 (s), 150.2 (s), 138.1 (s), 132.3 (s), 126.7 (s), 122.3 (s), 49.5 (s), 33.1 (s), 33.0 (s), 31.0 (s), 27.7 (s), 17.4 (s). **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{20}H_{26}N_4O_5S_2$ : 467,1423; found: 467,1420.

**(*E*)-*N,N'*-(2-methyl-2-(5-oxohex-3-en-1-yl)propane-1,3-diyl)bis(2-nitrobenzenesulfonamide) (4m)**



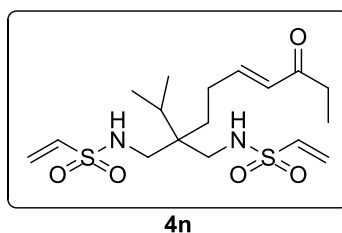
**4m**

By means of the general procedure described above, compound **4m** (188 mg, 87% yield) was obtained as a brown oil starting from 200 mg (0.39 mmol) of **3a** after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{Chloroform-}d$ )  $\delta$  8.20 – 8.14 (m, 2H), 7.92 – 7.87 (m, 2H), 7.81 – 7.74 (m, 4H), 6.75 (dt,  $J = 15.9, 6.8$  Hz, 1H), 6.07 (dt,  $J = 15.9, 1.4$  Hz, 1H), 5.87 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.04 – 2.91 (m, 4H), 2.31 – 2.25 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.52 – 1.36 (m, 2H), 0.94 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  199.5



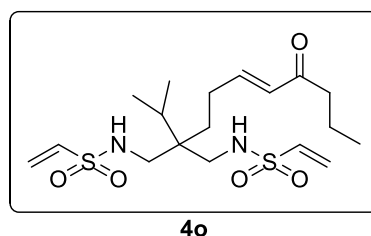
(s), 160.1 (s), 148.1 (s), 133.9 (s), 133.7 (s), 133.2 (s), 131.3 (s), 131.2 (s), 125.7 (s), 48.5 (s), 38.6 (s), 34.7 (s), 27.6 (s), 27.3 (s), 19.9 (s). **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{22}H_{26}N_4O_9S_2$ : 555,1219; found: 555,1220.

**(*E*)-*N,N'*-[2-Isopropyl-2-(5-oxohept-3-en-1-yl)propane-1,3-diyl]diethenesulfonamide (4n)**



By means of the general procedure described above, compound **4n** (81 mg, 69% yield) was obtained as a brown oil starting from 100 mg (0.29 mmol) of **3f** after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.78 (dt,  $J = 15.8, 6.7$  Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J = 16.5, 9.9$  Hz, 2H), 6.27 (d,  $J = 16.6$  Hz, 2H), 6.12 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.00 (d,  $J = 9.9$  Hz, 2H), 4.99 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.03 (dd,  $J = 13.7, 6.4$  Hz, 2H), 2.94 (dd,  $J = 13.7, 8.3$  Hz, 2H), 2.29 – 2.19 (m, 1H), 2.56 (q,  $J = 7.3$  Hz, 2H) 1.75 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.48 – 1.42 (m, 2H), 1.09 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.93 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  201.4, 146.2, 135.5, 130.4, 127.6, 46.1, 42.0, 33.4, 30.6, 29.9, 26.6, 17.6, 8.2. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{17}H_{30}N_2O_5S_2$ : 407.1674; found: 407.1671.

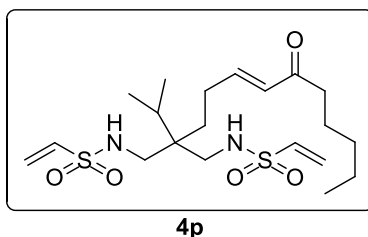
**(*E*)-*N,N'*-[2-Isopropyl-2-(5-oxooct-3-en-1-yl)propane-1,3-diyl]diethenesulfonamide (4o)**



By means of the general procedure described above, compound **4o** (87 mg, 61% yield) was obtained as a brown oil starting from 119 mg (0.35 mmol) of **3f** after flash chromatography with 2:1 *n*-hexane: ethyl acetate. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.77 (dt,  $J = 15.9, 6.7$  Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J = 16.5, 9.9$  Hz, 2H), 6.27 (d,  $J = 16.6$  Hz, 2H), 6.11 (d,  $J =$

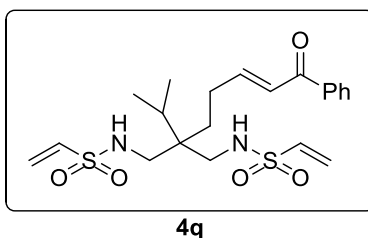
15.9 Hz, 1H), 6.00 (d,  $J = 9.9$  Hz, 2H), 5.02 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.03 (dd,  $J = 13.7, 6.5$  Hz, 2H), 2.94 (dd,  $J = 13.7, 8.2$  Hz, 2H), 2.51 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.29 – 2.20 (m, 2H), 1.75 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.62 (h,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.48 – 1.42 (m, 2H), 0.98 – 0.88 (m, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.9, 146.2, 135.3, 130.6, 127.4, 46.0, 42.0, 41.9, 30.5, 29.7, 26.5, 17.7, 17.4, 13.8. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ : 421.1831; found: 421.1831.

**(*E*)-*N,N'*-[2-Isopropyl-2-(5-oxodec-3-en-1-yl)propane-1,3-diyl]diethenesulfonamide (4p)**



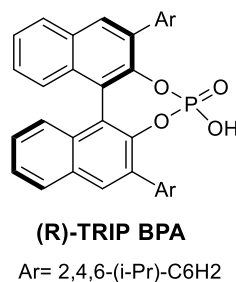
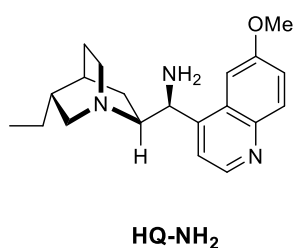
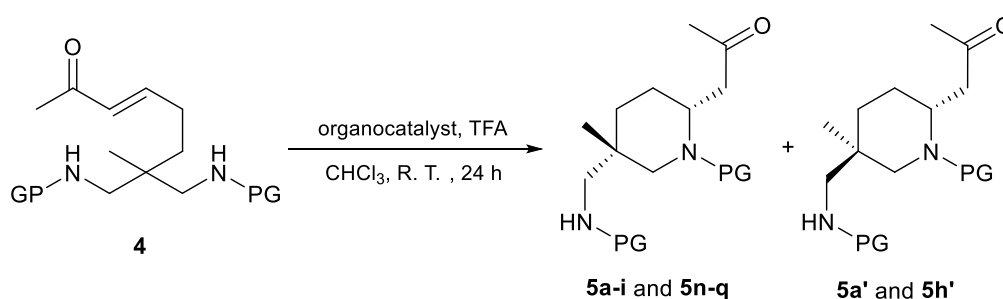
By means of the general procedure described above, compound **4p** (93 mg, 61% yield) was obtained as a brown oil starting from 119 mg (0.35 mmol) of **3f** after flash chromatography with 2:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.77 (dt,  $J = 15.8, 6.8$  Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J = 16.5, 9.9$  Hz, 2H), 6.27 (d,  $J = 16.6$  Hz, 2H), 6.11 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.00 (d,  $J = 9.9$  Hz, 2H), 4.98 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.03 (dd,  $J = 13.7, 6.5$  Hz, 2H), 2.94 (dd,  $J = 13.7, 8.3$  Hz, 2H), 2.52 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.28 – 2.21 (m, 2H), 1.75 (hept,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 1.59 (quint,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.48 – 1.42 (m, 2H), 1.37 – 1.22 (m, 4H), 0.93 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H), 0.89 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201.1, 146.3, 135.5, 130.7, 127.6, 46.1, 42.0, 40.3, 31.6, 30.6, 29.9, 26.7, 24.0, 22.6, 17.6, 14.1. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ : 449.2144; found: 449.2144.

**(*E*)-*N,N'*-[2-Isopropyl-2-(5-oxo-5-phenylpent-3-en-1-yl)propane-1,3-diyl] diethene sulfonamide (4q)**



By means of the general procedure described above, compound **4q** (50 mg, 32% yield) was obtained as a brown oil starting from 119 mg (0.35 mmol) of **3f** after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95 – 7.91 (m, 2H), 7.57 – 7.44 (m, 3H), 7.04 – 6.9 (m, 2H), 6.55 (dd,  $J = 16.5, 9.9$  Hz, 2H), 6.27 (d,  $J = 16.5$  Hz, 2H), 5.99 (d,  $J = 9.9$  Hz, 2H), 4.99 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.05 (dd,  $J = 13.8, 6.4$  Hz, 2H), 2.97 (dd,  $J = 13.8, 8.2$  Hz, 2H), 2.49 – 2.32 (m, 2H), 1.78 (hept,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 1.54 – 1.49 (m, 2H), 0.95 (d,  $J = 7.0$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  190.9, 148.7, 137.7, 135.4, 132.8, 128.6, 128.6, 127.4, 126.3, 46.0, 42.0, 30.5, 29.9, 26.9, 17.5. HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ : 455.1644; found: 455.1641.

GENERAL PROCEDURE FOR THE INTRAMOLECULAR AZA-MICHAEL REACTION.  
SYNTHESIS OF 2,5,5-TRISUBSTITUTED PIPERIDINES **5,5'**.



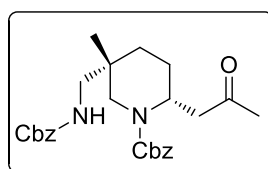
In a 10 mL round bottomed flask, the corresponding enone **4** was dissolved in chloroform (0.1 M). HQ-NH<sub>2</sub> (10 mol %) and trifluoroacetic acid (TFA) (10 mol %) were added and the resulting solution was stirred at room temperature for 24 hours (monitored by TLC). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was chromatographed on silica gel.

In the case of substrate **4q**, 10 mol % of (*R*)-TRIP BPA was added, instead of the catalytic system HQ-NH<sub>2</sub>/TFA.

Compounds **5a**, **5a'**, **5h** and **5h'** showed in  $^1\text{NMR}$  and  $^{13}\text{CNMR}$  the presence of rotamers about the carbamate bond. Therefore, NMR spectra of these piperidines were recorded in DMSO above the temperature of coalescence (at 75 °C), avoiding the duplication of signals due to the presence of rotamers. In addition, compounds **5j-m** and **5r** were not characterized for the reasons stated above.

By means of the general procedure described above, 2,5,5-trisubstituted piperidines **5a** and **5a'** (30 mg, >99% yield) were obtained from 30 mg (0.07 mmol) of **4a** as a separable 2:1 mixture of diastereoisomers.

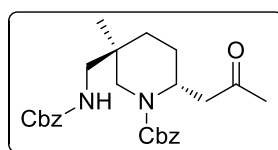
**(2R,5S)-N-Benzoyloxycarbonyl-5-benzoyloxycarbonylaminomethyl-5-methyl-2-(2-oxopropyl)piperidine (5a)**



**5a** (major)

**Diastereoisomer 5a (major):** was obtained as a colorless oil (20 mg) in 99% ee after flash chromatography with 3:1 *n*-hexane: ethyl acetate. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Celulose 4 column (hexane: isopropanol 80:20); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 39.2$  min,  $t_{\text{minor}} = 57.0$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -17.4$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.37–7.31 (m, 10H), 5.06 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 4.67–4.63 (m, 1H), 3.55 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 2.90 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.79–2.52 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 1.79–1.70 (m, 1H), 1.52–1.44 (m, 1H), 1.37–1.10 (m, 2H), 0.77 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  205.9 (s), 154.5 (s), 137.0 (s), 136.7 (s), 127.9 (s), 127.9 (s), 127.3 (s), 127.3 (s), 127.2 (s), 127.0 (s), 127.0 (s), 65.8 (s), 65.0 (s), 49.8 (s), 46.4 (s), 46.3 (s), 43.2 (s), 34.7 (s), 29.5 (s), 27.5 (s), 23.4 (s), 18.8 (s). **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ : 453.2384; found: 453.2392.

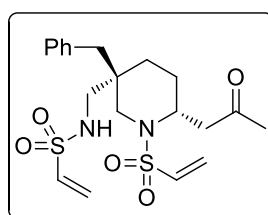
**(2R,5R)-N-Benzoyloxycarbonyl-5-benzoyloxycarbonylaminomethyl-5-methyl-2-(2-oxopropyl) piperidine (5a')**



**5a'** (minor)

**Diastereoisomer 5a (minor):** was obtained as a colorless oil (10 mg) in 99% ee after flash chromatography with 3:1 *n*-hexane: ethyl acetate. The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralcel ODH column (hexane: isopropanol 80:20); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 19.7$  min,  $t_{\text{minor}} = 22.4$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -16.9$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.38– 7.27 (m, 10H), 5.05 (s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.65 – 4.56 (m, 1H), 3.61 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 3.14 – 3.11 (m, 2H), 2.82– 2.75 (m, 2H), 2.71 – 2.60 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.48– 1.26 (m, 4H), 0.82 (s, 3H).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (126 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  205.9 (s), 154.4 (s), 136.9 (s), 136.6 (s), 127.9 (s), 127.8 (s), 127.2 (s), 127.2 (s), 127.1 (s), 126.9 (s), 126.9 (s), 65.9 (s), 65.0 (s), 46.7 (s), 46.5 (s), 44.4 (s), 43.3 (s), 33.9 (s), 29.4 (s), 27.0 (s), 23.5 (s), 23.5 (s). **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$ : 453.2384; found: 453.2389.

**(2*R*,5*R*)-*N*-Vinylsulfonyl-5-benzyl-2-(2-oxopropyl)-5-vinylsulfonylaminomethylpiperidine (5b)**

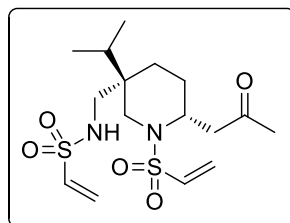


**5b**

By means of the general procedure described above, piperidine **5b** (40 mg, 93% yield) was obtained from 40 mg (0.09 mmol) of **4b** as a colorless oil separable 7:1 mixture of diastereoisomers in 98% ee after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Celulose 4 column (hexane: isopropanol 70:30); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 37.4$  min,  $t_{\text{minor}} = 41.1$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 14.2$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).  **$^1\text{H NMR}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 7.17 – 7.15 (m, 2H), 6.49 (dd,  $J = 16.6, 9.9$  Hz, 1H), 6.48 (dd,  $J = 16.5, 9.9$  Hz, 1H), 6.24 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 6.20 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 5.96 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 5.95 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 4.64 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.13 (p,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 3.15 – 3.07 (m, 2H), 3.00 (dd,  $J = 17.5, 5.9$  Hz, 1H), 2.90 – 2.78 (m, 3H), 2.72 – 2.63 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.63 – 1.58 (m, 1H), 1.49 – 1.43 (m, 1H), 1.39 – 1.28 (m, 1H).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.1, 136.5, 135.7, 134.8, 130.5, 128.6, 127.7, 127.3, 127.0, 51.0,

50.1, 47.8, 45.1, 39.1, 37.7, 30.4, 27.5, 26.6. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{20}H_{28}N_2O_5S_2$ : 441.1518; found: 441.1515.

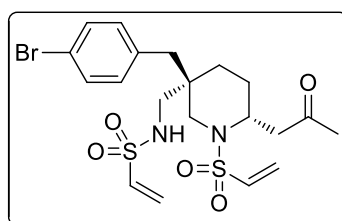
**(2*R*,5*R*)-*N*-Vinylsulfonyl-5-isopropyl-2-(2-oxopropyl)-5-vinylsulfonylaminomethyl piperidine (5c)**



**5c**

By means of the general procedure described above, piperidine **5c** (43 mg, 86% yield) was obtained from 50 mg (0.13 mmol) of **4c** as a colorless oil separable 10:1 mixture of diastereoisomers in 98% ee after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpak IC column (hexane: isopropanol 60:40); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{major}$  = 83.1 min,  $t_{minor}$  = 39.0 min.  $[\alpha]_D^{25}$  = 15.2 (*c* 0.5,  $CHCl_3$ ).  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.54 (dd,  $J$  = 16.5, 9.9 Hz, 1H), 6.45 (dd,  $J$  = 16.5, 9.9 Hz, 1H), 6.24 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 1H), 6.20 (d,  $J$  = 16.5 Hz, 1H), 5.97 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 1H), 5.94 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 1H), 4.76 (dd,  $J$  = 8.5, 5.8 Hz, 1H), 4.05 – 3.95 (m, 1H), 3.1 (dd,  $J$  = 17.7, 6.3 Hz, 1H), 3.06 (s, 2H), 3.02 (dd,  $J$  = 13.5, 5.8 Hz, 1H), 2.92 (dd,  $J$  = 13.4, 8.8 Hz, 1H), 2.64 (dd,  $J$  = 17.7, 6.3 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.04 (hept,  $J$  = 6.4 Hz, 1H), 1.72 – 1.46 (m, 4H), 0.90 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 3H), 0.85 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 3H).  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  206.4, 135.9, 134.5, 127.6, 127.1, 51.8, 48.0, 45.9, 44.6, 38.5, 30.4, 28.2, 26.9, 25.2, 17.0, 16.5. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{16}H_{28}N_2O_5S_2$ : 393.1518; found: 393.1520.

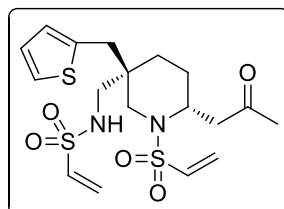
**(2*R*,5*R*)-*N*-Vinylsulfonyl-5-(4-bromobenzyl)-2-(2-oxopropyl)-5-vinylsulfonylaminomethyl piperidine (5d)**



**5d**

By means of the general procedure described above, piperidine **5d** (55 mg, >99% yield) was obtained from 55 mg (0.1 mmol) of **4d** as a white solid separable 8:1 mixture of diastereoisomers in 95% ee after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. Mp=181-183 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpak IC column (hexane: isopropanol 60:40); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 27.9$  min,  $t_{\text{minor}} = 22.9$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 31.5$  (*c* 0.2, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.52 (dd, *J* = 16.6, 9.9 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 16.6, 9.9 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 8.1, 6.0 Hz, 1H), 4.13 – 4.06 (m, 1H), 3.14 – 2.98 (m, 3H), 2.87 (dd, *J* = 13.2, 5.9 Hz, 1H), 2.78 (dd, *J* = 13.2, 8.3 Hz, 1H), 2.71 – 2.59 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.89 – 1.78 (m, 1H), 1.64 – 1.53 (m, 1H), 1.44 – 1.29 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 206.1, 135.6, 135.4, 134.7, 132.3, 131.6, 127.8, 127.5, 121.0, 51.3, 50.3, 47.2, 45.1, 38.3, 37.6, 30.4, 27.5, 26.9. **HRMS** (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 519.0623; found: 519.0624.

**(2*R*,5*R*)-*N*-Vinylsulfonyl-5-(thiophen-2-ylmethyl)-2-(2-oxopropyl)-5-vinylsulfonylaminomethyl piperidine (**5e**)**

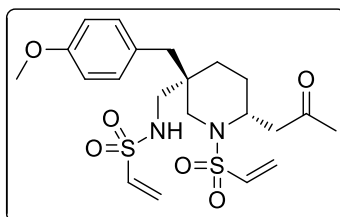


**5e**

By means of the general procedure described above, piperidine **5e** (53 mg, 97% yield) was obtained from 55 mg (0.12 mmol) of **4e** as a yellow solid separable 7:1 mixture of diastereoisomers in 97% ee after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. Mp=145 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpak IC column (hexane: isopropanol 70:30); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 74.5$  min,  $t_{\text{minor}} = 55.2$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 19.5$  (*c* 0.1, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16 (dd, *J* = 5.2, 1.1 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 5.1, 3.4 Hz, 1H), 6.89 – 6.88 (m, 1H), 6.51 (dd, *J* = 16.5, 9.8 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 16.5, 9.8 Hz, 1H), 6.23 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.95 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.82 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 1H), 3.29 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.08 – 2.85 (m, 6H), 2.74 (dd, *J* = 17.2, 7.7 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.98 – 1.87 (m,

1H), 1.63 – 1.47 (m, 2H), 1.41 – 1.32 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.1, 137.9, 135.6, 135.1, 127.7, 127.6, 127.4, 127.35, 124.6, 49.9, 48.9, 48.2, 44.4, 37.6, 32.2, 30.5, 26.5, 25.7. HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_3$ : 447.1082; found: 447.1083.

**(2*R*,5*R*)-*N*-Vinylsulfonyl-5-(4-methoxybenzyl)-2-(2-oxopropyl)-5-vinylsulfonylaminomethyl piperidine (5f)**

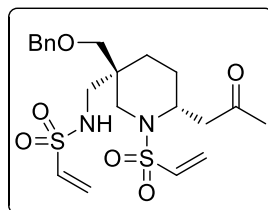


**5f**

By means of the general procedure described above, piperidine **5f** (55 mg, >99% yield) was obtained from 55 mg (0.12 mmol) of **4f** as a white solid separable 7:1 mixture of diastereoisomers in 97% ee after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. Mp=134-135 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpak IC column (hexane: isopropanol 70:30); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}}$  = 90.9 min,  $t_{\text{minor}}$  = 70.5 min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 18.4$  (*c* 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.08 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.49 (dd,  $J = 16.5, 9.8$  Hz, 1H), 6.48 (dd,  $J = 16.5, 9.8$  Hz, 1H), 6.23 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 6.21 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 5.96 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 5.95 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 4.65 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 4.12 (p,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.13 – 2.96 (m, 3H), 2.90 – 2.80 (m, 2H), 2.75 – 2.62 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.92 – 1.81 (m, 1H), 1.62 – 1.55 (m, 1H), 1.48 – 1.28 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.1, 158.6, 135.7, 134.8, 131.4, 128.3, 127.7, 127.3, 114.0, 55.4, 51.0, 50.1, 47.7, 45.1, 38.2, 37.7, 30.4, 27.5, 26.6. HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ : 471.1624; found: 471.1623.



**(2*R*,5*R*)-*N*-Vinylsulfonyl-5-(benzyloxy)methyl-2-(2-oxopropyl)-5-vinylsulfonylaminomethyl piperidine (5g)**

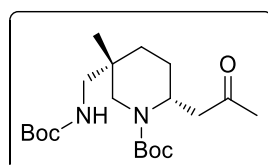


5g

By means of the general procedure described above, piperidine **5g** (40 mg, >99% yield) was obtained from 40 mg (0.09 mmol) of **4g** as a colorless oil separable 4:1 mixture of diastereoisomers in 98% ee after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Celulose 4 column (hexane: isopropanol 70:30); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 55.5$  min,  $t_{\text{minor}} = 50.9$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -3.2$  (*c* 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).  **$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40 – 7.26 (m, 5H), 6.44 (dd,  $J = 16.5, 9.8$  Hz, 1H), 6.31 (dd,  $J = 16.5, 9.4$  Hz, 1H), 6.19 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 6.17 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 5.92 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 5.85 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 4.93 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 4.56 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.44 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 4.37 – 4.29 (m, 1H), 3.57 – 3.50 (m, 2H), 3.39 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 2.96 – 2.89 (m, 2H), 2.78 – 2.73 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.77 – 1.63 (m, 1H), 1.55 – 1.46 (m, 2H), 1.40 – 1.30 (m, 1H).  **$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205.8, 137.7, 135.8, 135.4, 128.8, 128.3, 128.1, 127.1, 126.8, 73.8, 71.3, 49.8, 48.9, 45.1, 44.0, 37.6, 30.6, 25.0, 25.0. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ : 471.1624; found: 471.1624.

By means of the general procedure described above, 2,5,5-trisubstituted piperidines **5h** and **5h'** (43 mg, 86% yield) were obtained from 50 mg (0.13 mmol) of **4h** as a separable 1.5:1 mixture of diastereoisomers.

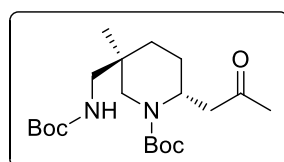
**(2*R*,5*S*)-*N*-*t*-Butoxycarbonyl-5-*t*-butoxycarbonylaminomethyl-5-methyl-2-(2-oxopropyl) piperidine (5h)**



5h (major)

**Diastereoisomer 5h (major):** was obtained as a colorless oil (26 mg) in 98% ee after flash chromatography with 4:1 *n*-hexane: ethyl acetate. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Celulose 2 column (hexane: isopropanol 95:5); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 14.8$  min,  $t_{\text{minor}} = 19.0$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -22.7$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  4.63 – 4.55 (m, 1H), 3.48 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 2.86– 2.78 (m, 2H), 2.68 – 2.56 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.79 – 1.69 (m, 1H), 1.41 – 1.39 (m, 22H), 1.15 – 1.07 (m, 1H), 0.79 (s, 3H).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  205.8 (s), 155.0 (s), 153.8 (s), 78.2 (s), 77.2 (s), 49.5 (s), 46.1 (s), 46.0 (s), 43.4 (s), 34.8 (s), 29.3 (s), 27.9 (s), 27.8 (s), 27.7 (s), 23.5 (s), 18.8 (s). **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$ : 385.2697;found: 385.2694.

**(2*R*,5*R*)-*N*- *t*-Butoxycarbonyl-5- *t*-butoxycarbonylaminomethyl-5-methyl-2-(2-oxopropyl) piperidine (5h')**

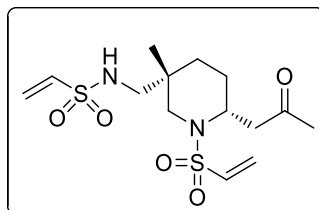


**5h'** (minor)

**Diastereoisomer 5h' (minor):** was obtained as a colorless oil (17 mg) in 92% ee after flash chromatography with 4:1 *n*-hexane: ethyl acetate. The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpak IC column (hexane: isopropanol 95:5); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 56.9$  min,  $t_{\text{minor}} = 47.6$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -17.8$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  **$^1\text{H}$  NMR** (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  4.56 – 4.52 (m, 1H), 3.53 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 2.74 – 2.67(m, 2H), 2.63 – 2.56 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.87– 1.78 (m, 1H), 1.41 – 1.39 (m, 20H), 1.32 – 1.25 (m, 3H), 0.80 (s, 3H).  **$^{13}\text{C}$  NMR** (126 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  205.9 (s), 155.5 (s), 153.7 (s), 78.5 (s), 77.3 (s), 46.4 (s), 46.3 (s), 44.0 (s), 43.5 (s), 34.0 (s), 29.4 (s), 27.9 (s), 27.7 (s), 27.3 (s), 23.6 (s), 23.6 (s). **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5$ : 385,2697; found: 385,2694.

By means of the general procedure described above, 2,5,5-trisubstituted piperidines **5i** and **5i'** (81 mg, 81% yield) were obtained from 100 mg (0.27 mmol) of **4i** as a separable 4:1 mixture of diastereoisomers.

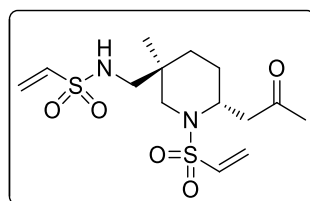
**(2*R*,5*S*)-*N*-Vinylsulfonyl-5-methyl-2-(2-oxopropyl)-5-vinylsulfonylaminomethyl piperidine (5i)**



**5i** (major)

**Diastereoisomer 5i (major):** was obtained as a colorless solid (65 mg) in 99% ee after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M. p. = 115-117 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpak AYH column (hexane: isopropanol 60:40); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 20.9$  min,  $t_{\text{minor}} = 9.3$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -7.6$  (c 0.5, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.53 (dd,  $J = 16.5, 9.9$  Hz, 1H), 6.43 (dd,  $J = 16.5, 9.8$  Hz, 1H), 6.24 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 6.20 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 5.97 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 5.92 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 4.75 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.27 – 4.20 (m, 1H), 3.10 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H), 2.95 – 2.83 (m, 3H), 2.82 – 2.68 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.87 – 1.76 (m, 1H), 1.59 – 1.41 (m, 2H), 1.36 – 1.28 (m, 1H), 1.00 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  206.2 (s), 135.9 (s), 135.3 (s), 127.1 (s), 51.4 (s), 49.8 (s), 49.6 (s), 44.5 (s), 34.4 (s), 30.5 (s), 29.3 (s), 25.7 (s), 20.6 (s). **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 365.1199; found: 365.1203.

**(2*R*,5*R*)-*N*-Vinylsulfonyl-5-methyl-2-(2-oxopropyl)-5-vinylsulfonylaminomethyl piperidine (5i')**

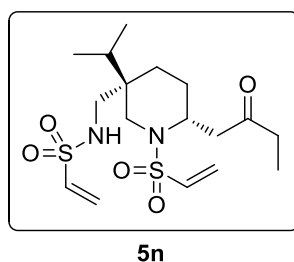


**5i'** (minor)

**Diastereoisomer 5i' (minor):** was obtained as a colorless oil (16 mg) in 80% ee after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpak AYH column (hexane: isopropanol 60:40); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 27.8$  min,  $t_{\text{minor}} = 14.5$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -5.8$  (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.54 (dd,  $J = 16.6, 9.9$  Hz, 1H), 6.42 (dd,  $J = 16.5, 9.8$  Hz, 1H), 6.21 (d,  $J = 16.6$  Hz,

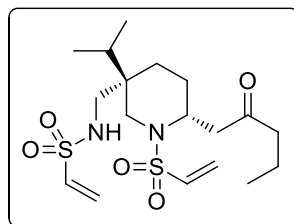
1H),  $\delta$  6.19 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 5.93 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 5.89 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 5.02 (dd,  $J = 9.3, 5.1$  Hz, 1H), 4.54 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.34 – 3.22 (m, 2H), 2.78 – 2.65 (m, 3H), 2.60 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.01 – 1.86 (m, 1H), 1.50 – 1.41 (m, 1H), 1.32 – 1.21 (m, 2H), 0.97 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  205.7 (s), 136.2 (s), 135.8 (s), 126.7 (s), 126.5 (s), 47.9 (s), 46.5 (s), 46.3 (s), 43.5 (s), 34.0 (s), 30.6 (s), 29.7 (s), 25.4 (s), 23.9 (s) HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ : 365.1199; found: 365.1205.

**(2*R*,5*R*)-*N*-Vinylsulfonyl-5-isopropyl-2-(2-oxobutyl)-5-vinylsulfonylaminomethyl piperidine (5n)**



By means of the general procedure described above, piperidine **5n** (36 mg, 89% yield) was obtained from 40 mg (0.1 mmol) of **4n** as a colorless oil separable 10:1 mixture of diastereoisomers in 98% ee after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Celulose 4 column (hexane: isopropanol 70:30); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 51.5$  min,  $t_{\text{minor}} = 77.3$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 11.0$  ( $c$  0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.54 (dd,  $J = 16.5, 9.9$  Hz, 1H), 6.45 (dd,  $J = 16.5, 9.8$  Hz, 1H), 6.25 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 6.20 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 5.97 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 5.94 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 4.67 (dd,  $J = 8.7, 5.8$  Hz, 1H), 4.03 – 3.95 (m, 1H), 3.12 – 3.01 (m, 4H), 2.93 (dd,  $J = 13.5, 8.9$  Hz, 1H), 2.60 (dd,  $J = 17.5, 6.3$  Hz, 1H), 2.53 – 2.37 (m, 2H), 2.04 (hept,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 1.72 – 1.60 (m, 2H), 1.52 – 1.46 (m, 2H), 1.05 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.86 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  209.1, 135.9, 134.5, 127.6, 127.1, 52.1, 49.1, 44.8, 44.6, 38.6, 36.3, 28.3, 27.1, 25.3, 17.1, 16.5, 7.7. HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ : 407.1674; found: 407.1676.

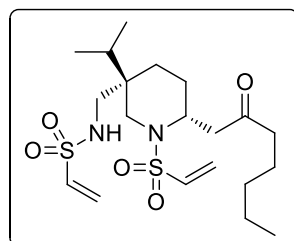
**(2*R*,5*R*)-*N*-Vinylsulfonyl-5-isopropyl-2-(2-oxopentyl)-5-vinylsulfonylaminomethyl piperidine (5o)**



5o

By means of the general procedure described above, piperidine **5o** (34 mg, 86% yield) was obtained from 40 mg (0.09 mmol) of **4o** as a white solid separable 12:1 mixture of diastereoisomers in 98% ee after flash chromatography with 2:1 *n*-hexane: ethyl acetate. Mp= 96 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Celulose 4 column (hexane: isopropanol 70:30); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}}= 19.9$  min,  $t_{\text{minor}}= 16.0$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 13.7$  (*c* 0.1, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.54 (dd, *J* = 16.5, 9.8 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 16.5, 9.8 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.97 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H),  $\delta$  5.94 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 4.03 – 3.95 (m, 1H), 3.11 – 3.01 (m, 4H), 2.93 (dd, *J* = 13.5, 8.9 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 17.5, 6.3 Hz, 1H), 2.46 – 2.32 (m, 2H), 2.04 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.74 – 1.61 (m, 4H), 1.51 – 1.43 (m, 2H), 0.96 – 0.88 (m, 6H), 0.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  208.6, 135.9, 134.5, 127.6, 127.1, 52.0, 49.1, 45.1, 45.0, 44.6, 38.6, 28.3, 27.1, 25.3, 17.1, 17.1, 16.5, 13.8. **HRMS** (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: 421.1831; found: 421.1833.

**(2*R*,5*R*)-*N*-Vinylsulfonyl-5-isopropyl-2-(2-oxoheptyl)-5-vinylsulfonylaminomethyl piperidine (5p)**

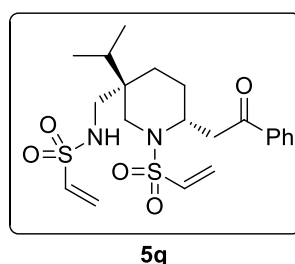


5p

By means of the general procedure described above, piperidine **5p** (29 mg, 72% yield) was obtained from 40 mg (0.09 mmol) of **4p** as a colorless oil separable 10:1 mixture of diastereoisomers in 96% ee after flash chromatography with 2:1 *n*-hexane:

ethyl acetate. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Celulose 4 column (hexane: isopropanol 70:30); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 19.0$  min,  $t_{\text{minor}} = 14.5$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 13.0$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.54 (dd,  $J = 16.5$ , 9.8 Hz, 1H), 6.45 (dd,  $J = 16.5$ , 9.8 Hz, 1H), 6.25 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 6.20 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 5.97 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 5.94 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 4.69 (dd,  $J = 8.6$ , 5.8 Hz, 1H), 4.03 – 3.96 (m, 1H), 3.11 – 3.00 (m, 4H), 2.92 (dd,  $J = 13.5$ , 8.8 Hz, 1H), 2.61 (dd,  $J = 17.5$ , 6.4 Hz, 1H), 2.52 – 2.33 (m, 2H), 2.04 (hept,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 1.59 – 1.43 (m, 5H), 1.32 – 1.25 (m, 4H), 0.92 – 0.84 (m, 9H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208.8, 135.9, 134.5, 127.5, 127.1, 51.9, 49.0, 45.0, 44.6, 43.1, 38.6, 31.5, 28.2, 27.0, 25.2, 23.4, 22.6, 17.1, 16.5, 14.1. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ : 449.2144; found: 449.2144.

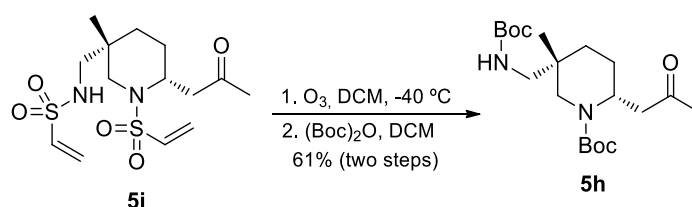
**(2*R*,5*R*)-*N*-Vinylsulfonyl-5-isopropyl-2-(2-oxo-2-phenylethyl)-5-vinylsulfonylaminomethyl piperidine (5q)**



By means of the general procedure described above, piperidine **5q** (27 mg, 67% yield) was obtained from 40 mg (0.09 mmol) of **4q** as a colorless oil separable 7:1 mixture of diastereoisomers in 76% ee after flash chromatography with 2:1 *n*-hexane: ethyl acetate. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Celulose 4 column (hexane: isopropanol 70:30); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 51.5$  min,  $t_{\text{minor}} = 77.3$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = 9.2$  (c 0.1,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96 – 7.92 (m, 2H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 6.55 (dd,  $J = 16.6$ , 9.9 Hz, 1H), 6.43 (dd,  $J = 16.5$ , 9.8 Hz, 1H), 6.23 (d,  $J = 16.6$  Hz, 1H), 6.17 (d,  $J = 16.5$  Hz, 1H), 5.95 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 5.83 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 5.00 (dd,  $J = 9.8$ , 4.7 Hz, 1H), 4.71 – 4.65 (m, 1H), 3.32 – 3.21 (m, 4H), 3.02 – 2.94 (m, 2H), 2.04 – 1.86 (m, 2H), 1.65 – 1.56 (m, 2H), 1.42 – 1.34 (m, 1H), 0.97 (d,  $J = 2.6$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J = 2.6$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.1, 136.4, 136.0, 135.7, 133.9, 129.0, 128.3, 126.9, 126.8, 48.9, 44.1, 42.8, 38.4, 38.4, 30.9, 24.9, 22.3,

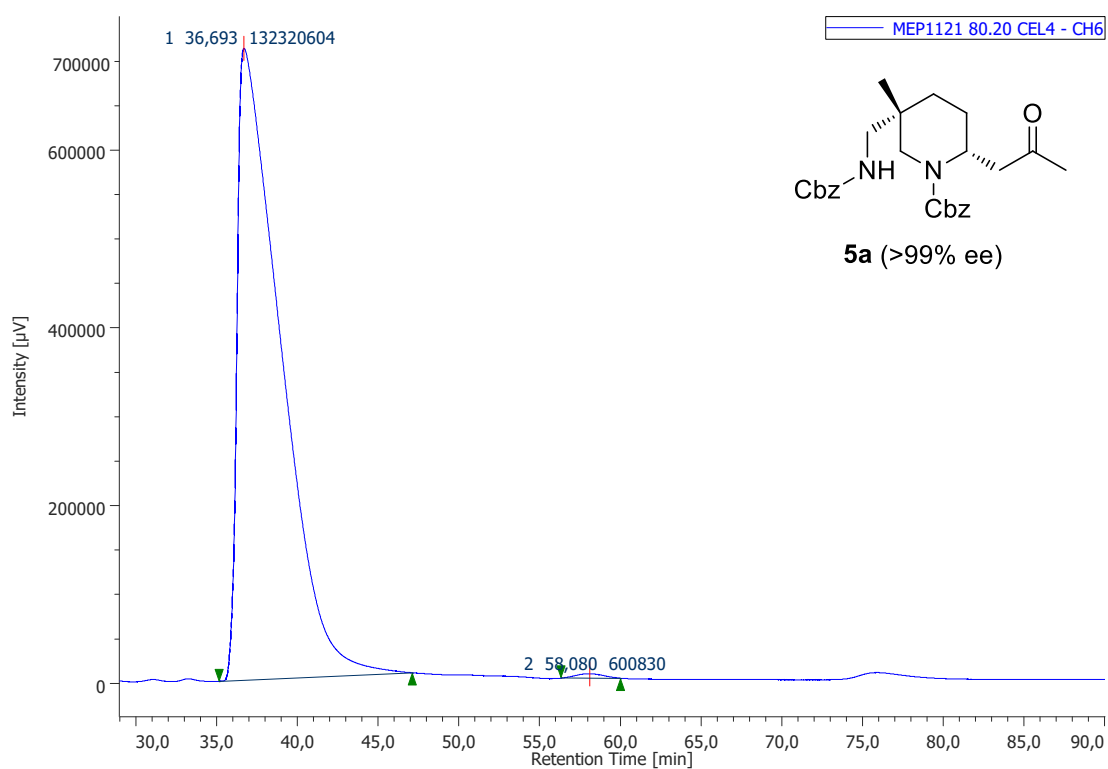
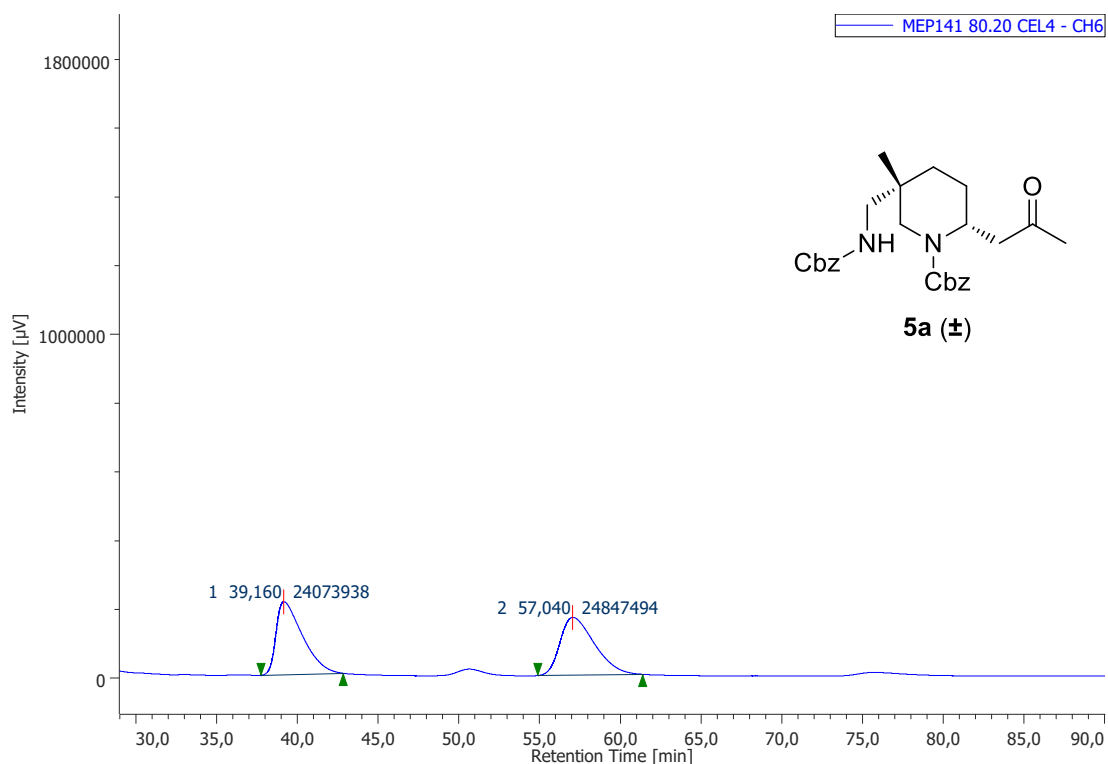
17.1, 16.8. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{21}H_{30}N_2O_5S_2$ : 455.1644; found: 455.1648.

**GENERAL PROCEDURE FOR THE DESPROTECTION OF PIPERIDINE 5c:**

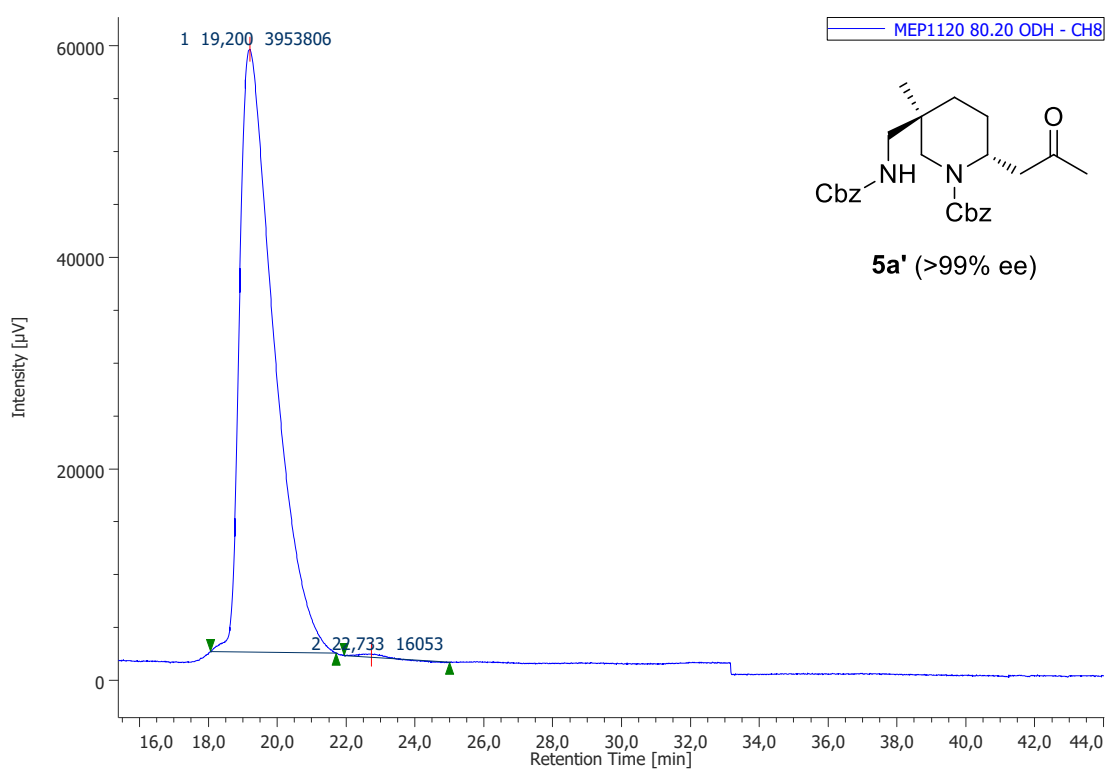
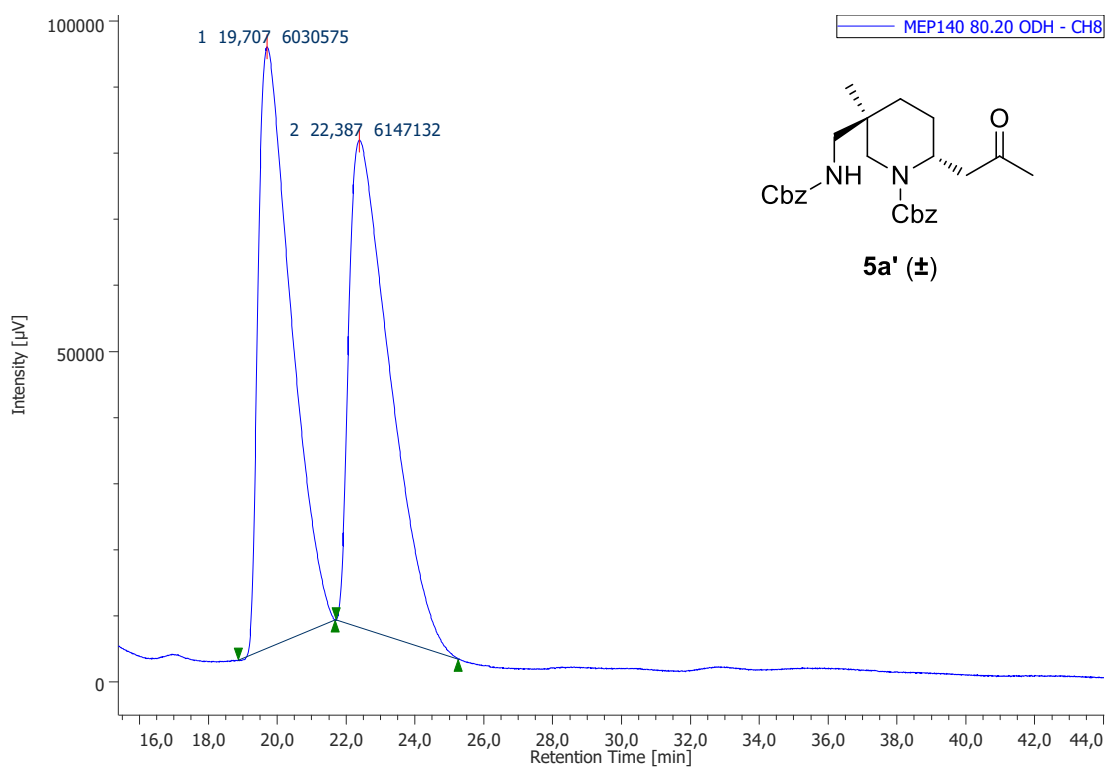


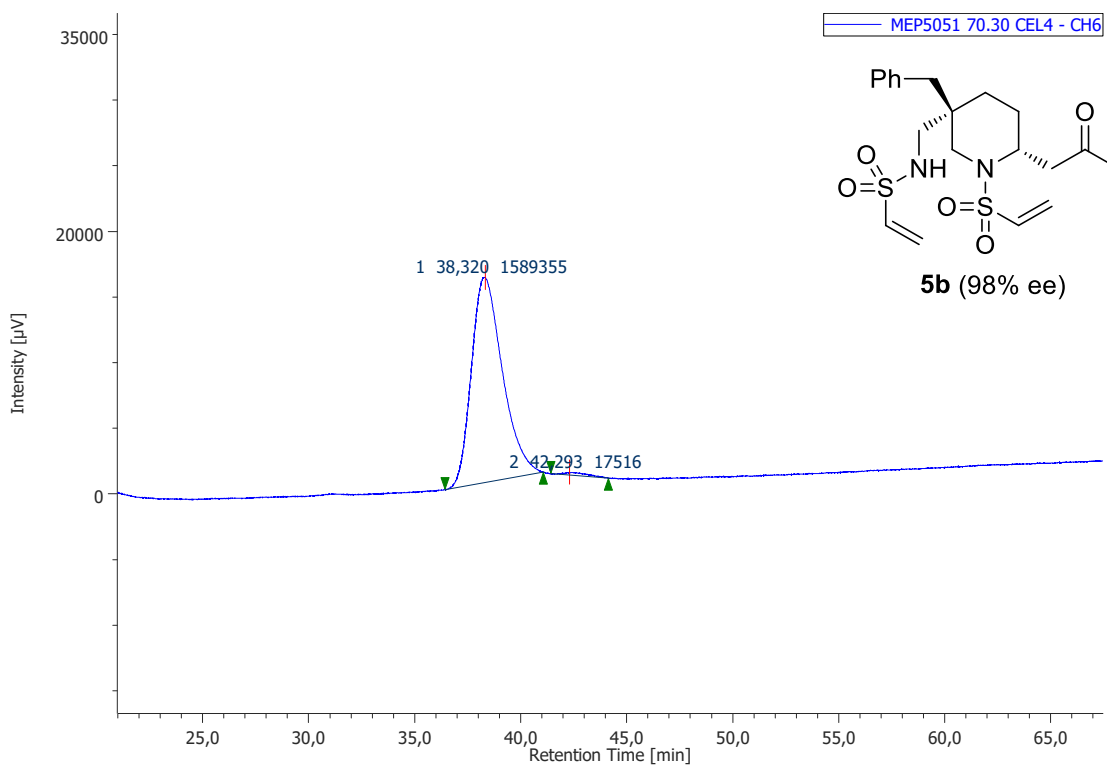
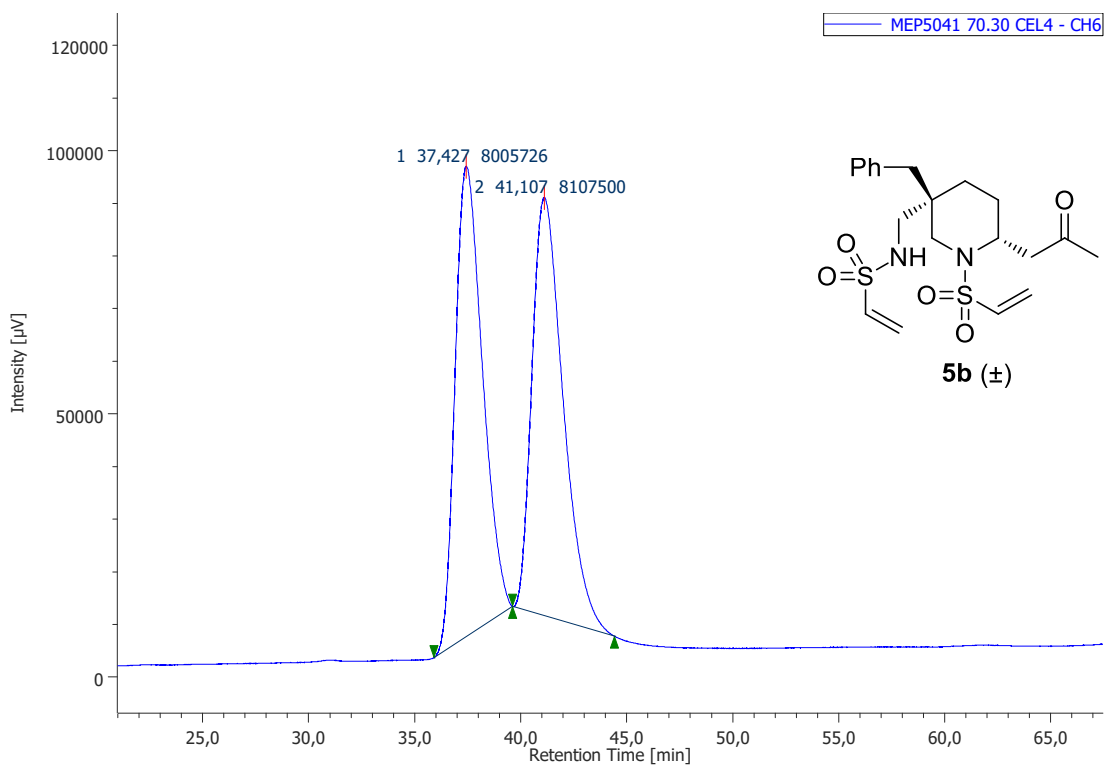
To a solution of piperidine **5i** (100 mg, 0.27 mmol) in dichloromethane (5.4 mL, 0.05 M) at  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $O_3$  was bubbled. The reaction mixture was stirred until solution was turned to pale blue colour (10 minutes monitored by TLC). Then  $H_2O$  was added, and the mixture was stirred for 5 hours at room temperature. Afterwards solvents were removed, the crude amine was dissolved in  $CH_2Cl_2$  (2.8 mL, 0.1 M), and  $Et_3N$  (0.23 mL, 6.0 equiv) was added at  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , followed by di-tert-butyl dicarbonate (178 mg, 3.0 equiv). The reaction mixture was allowed to reach room temperature for 12 hours (monitored by TLC) and then it was hydrolyzed with saturated  $NH_4Cl$  solution, extracted with  $CH_2Cl_2$  and dried over anhydrous  $Na_2SO_4$ . Finally, solvents were removed and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel with 4:1 *n*-hexane: ethyl acetate to afford piperidine **5h** (65 mg, 61 % yield) as a colorless oil. NMR data are in agreement with those we previously reported.

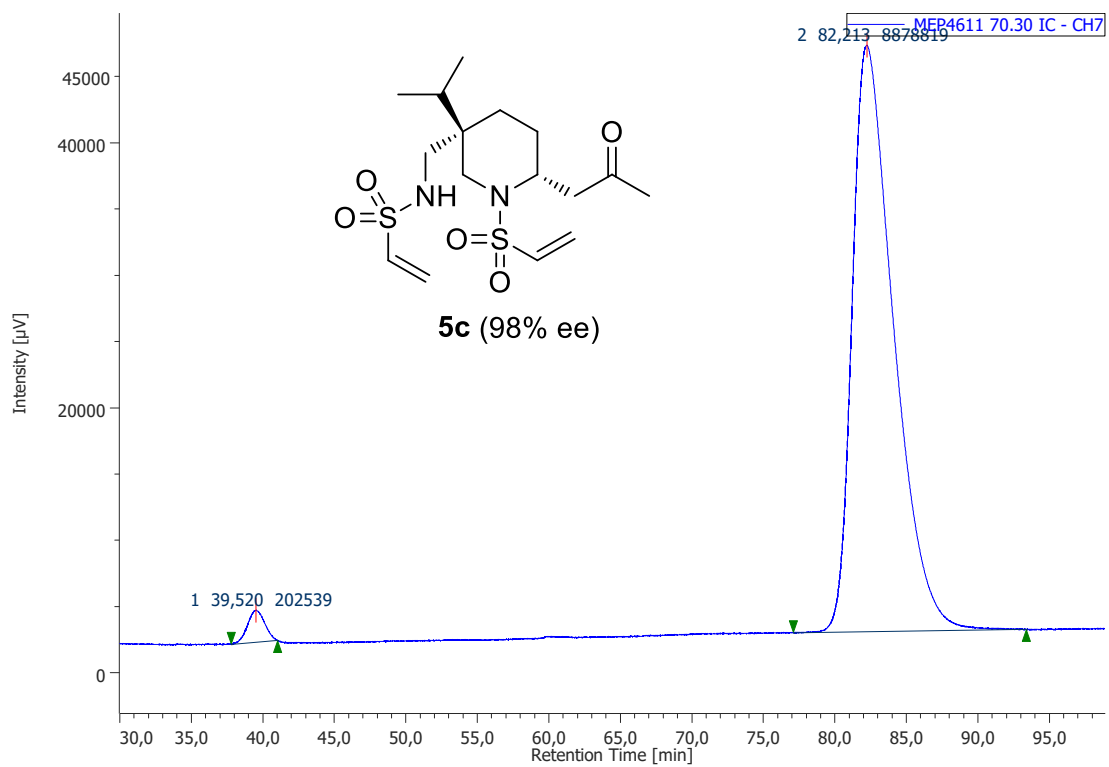
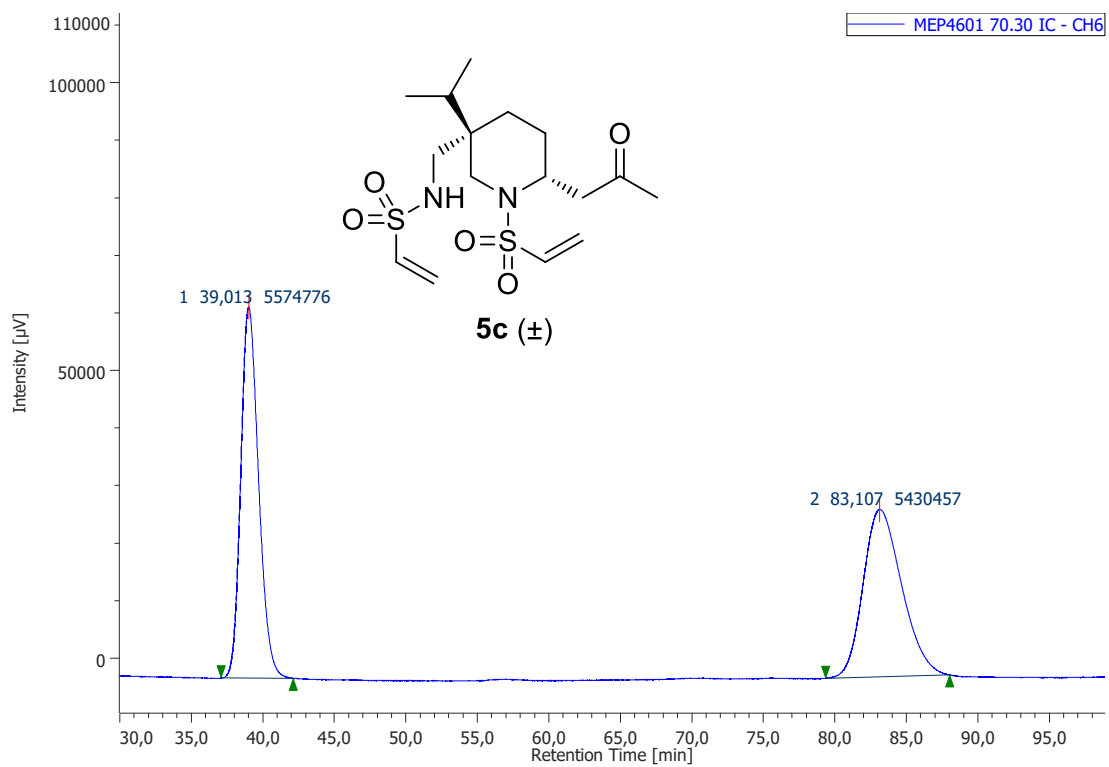
### 1.6.3. HPLC traces of enantioenriched 2,5,5-trisubstituted piperidines 5

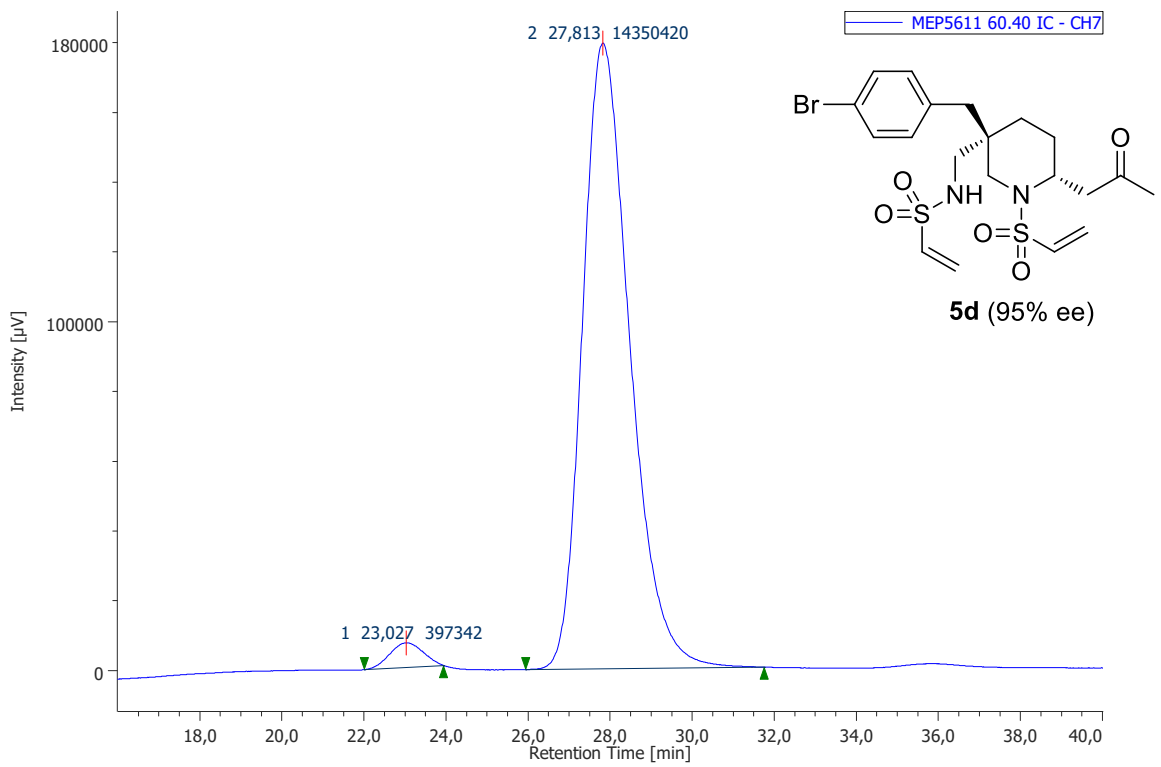
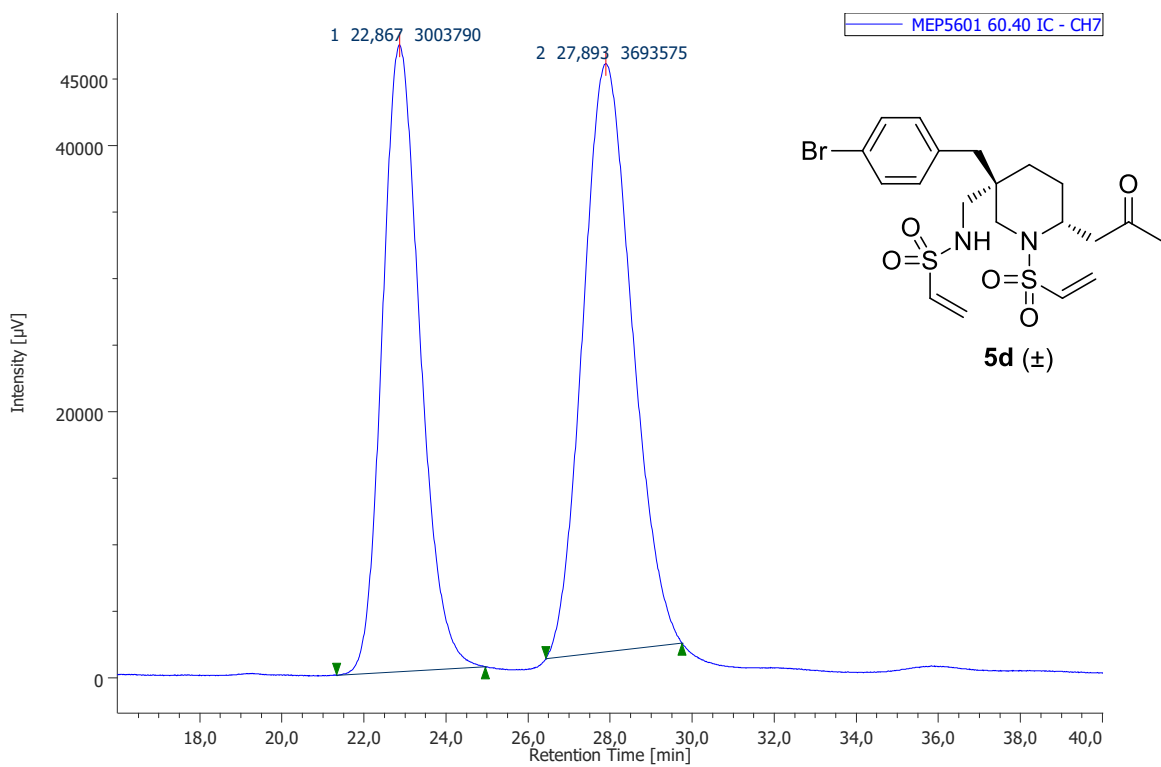


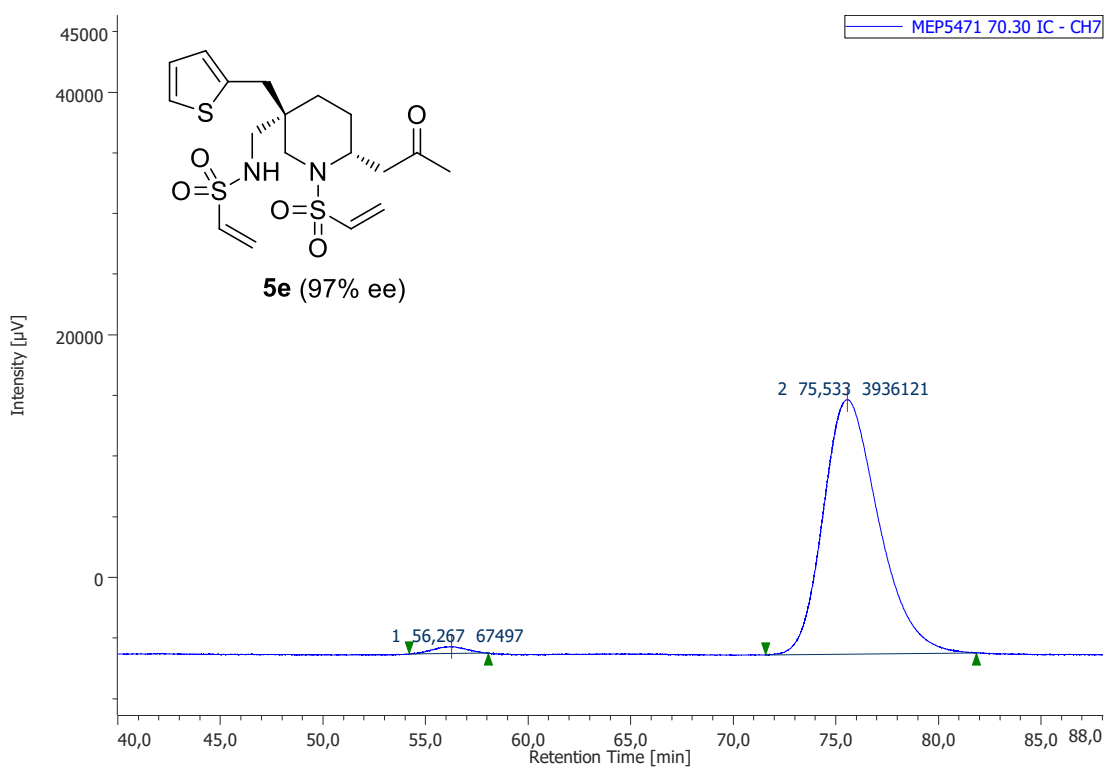
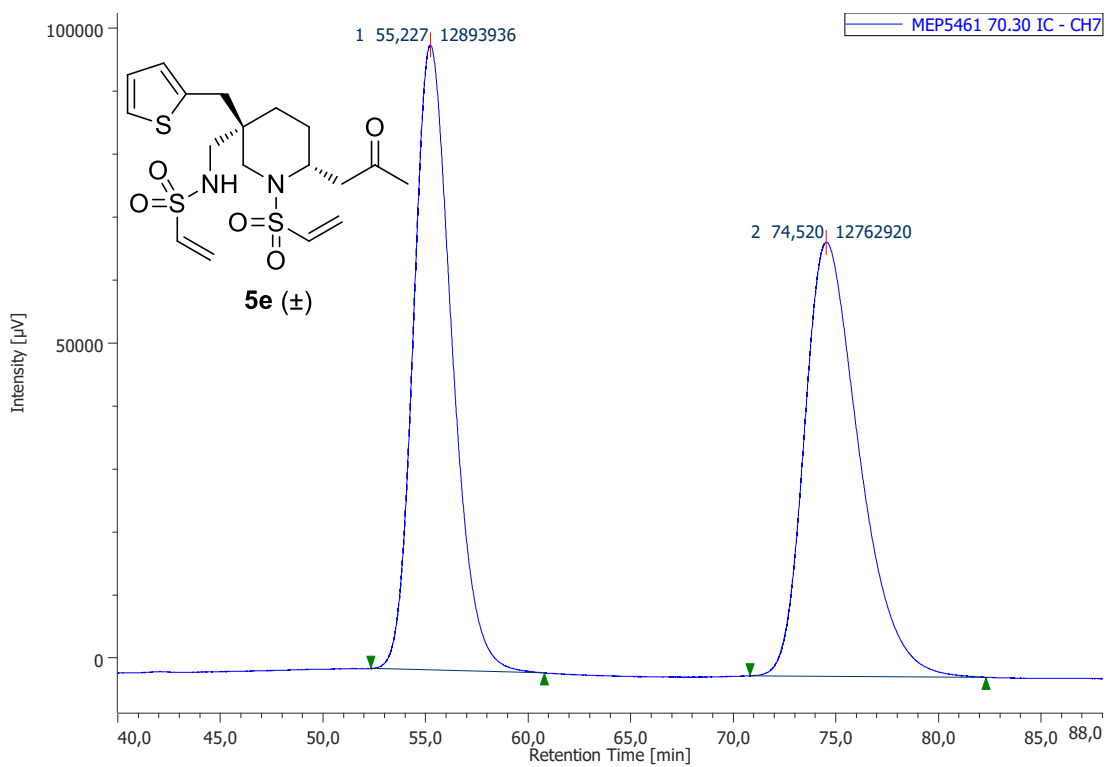


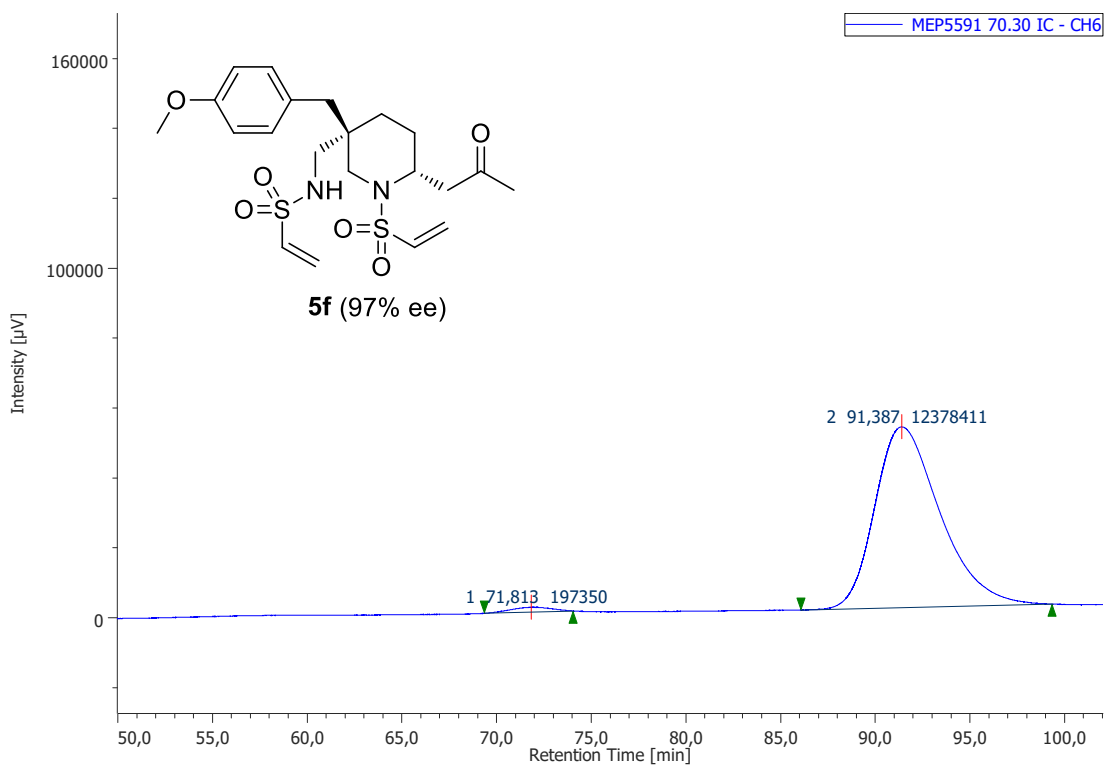
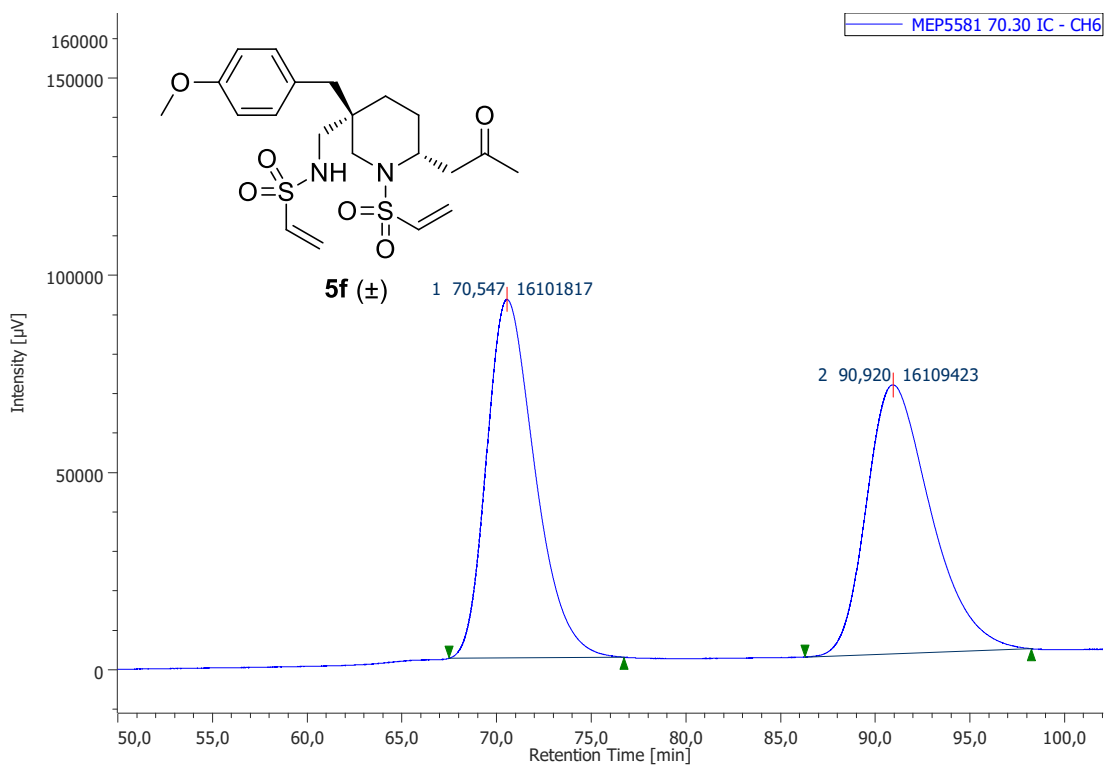


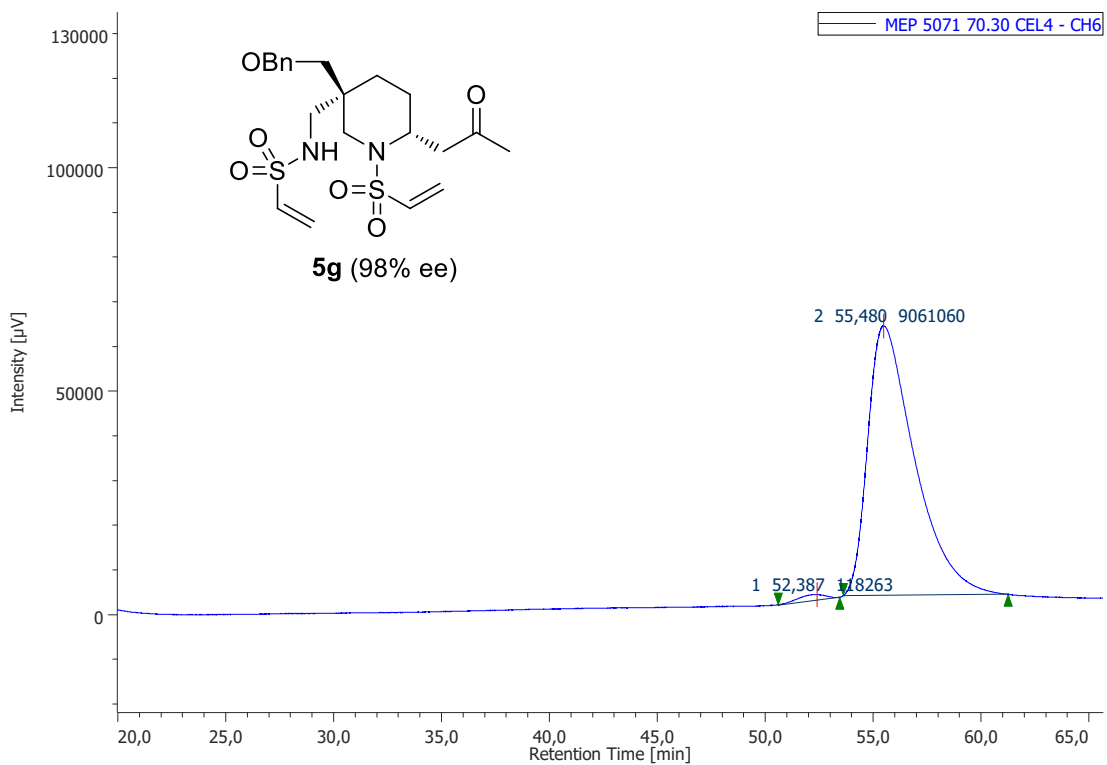
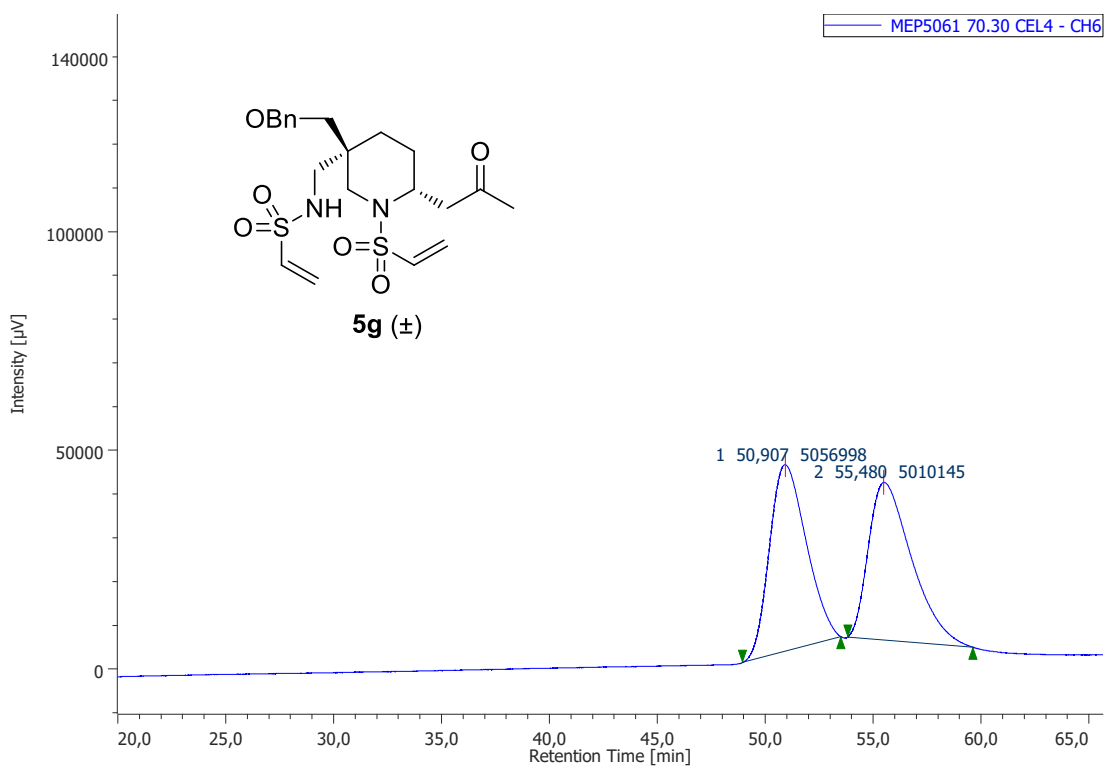


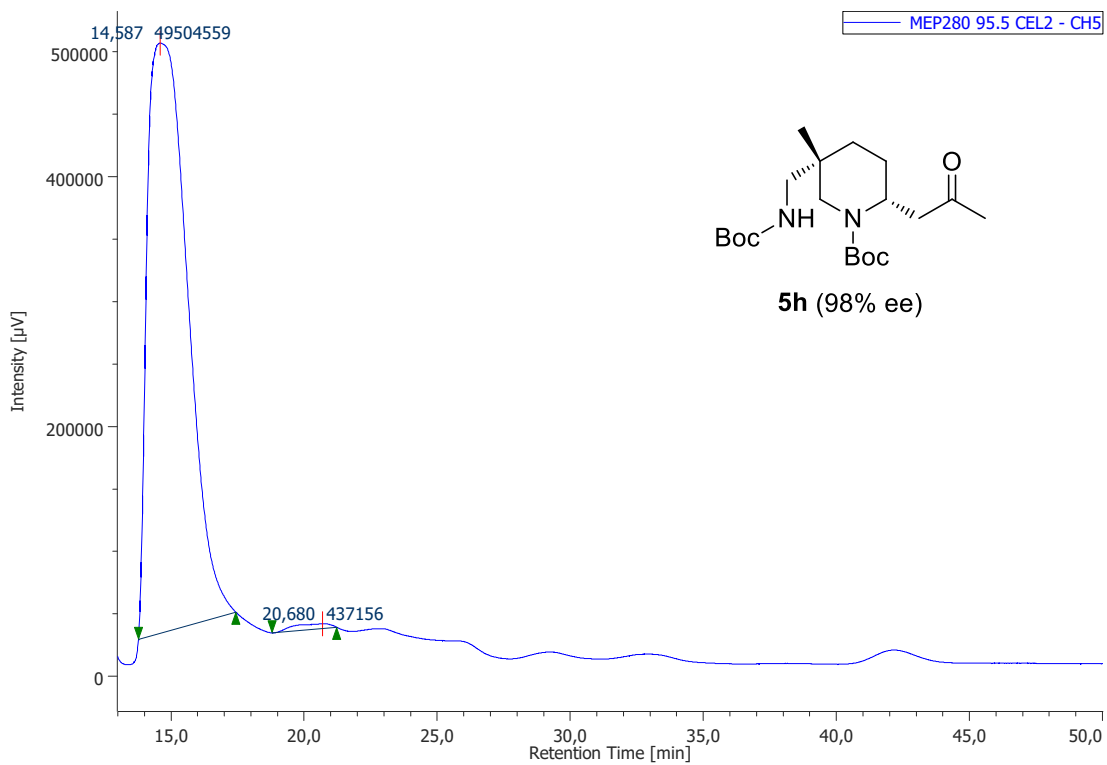
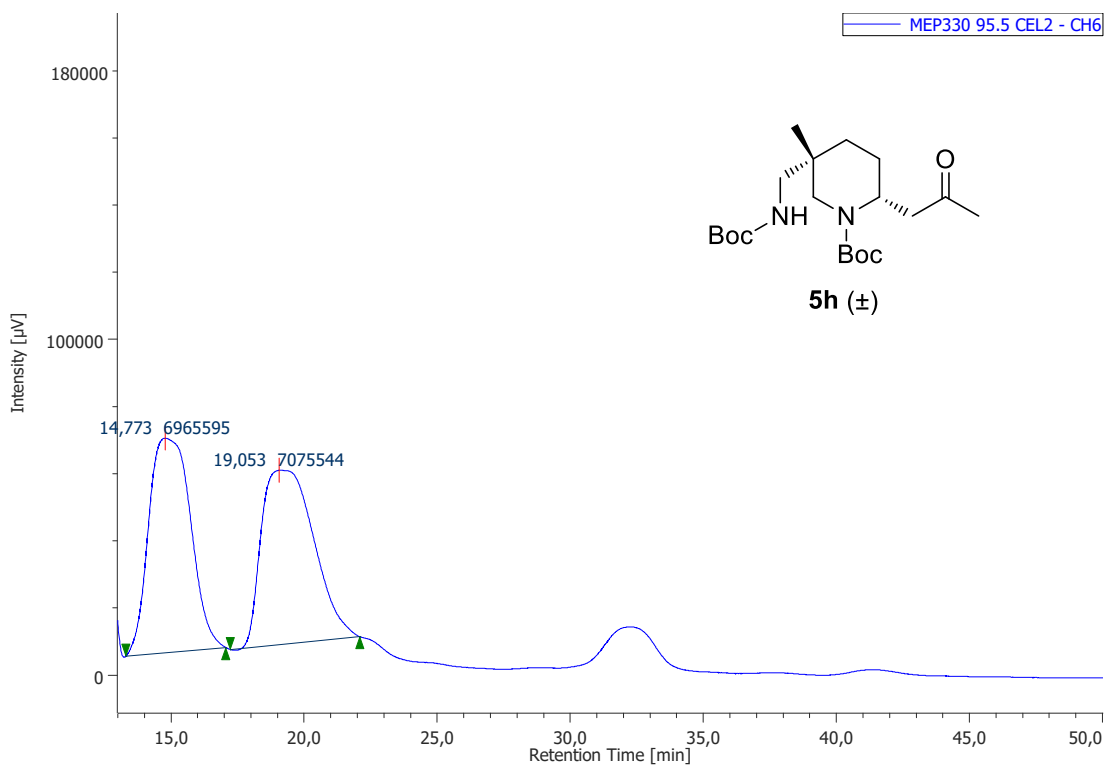




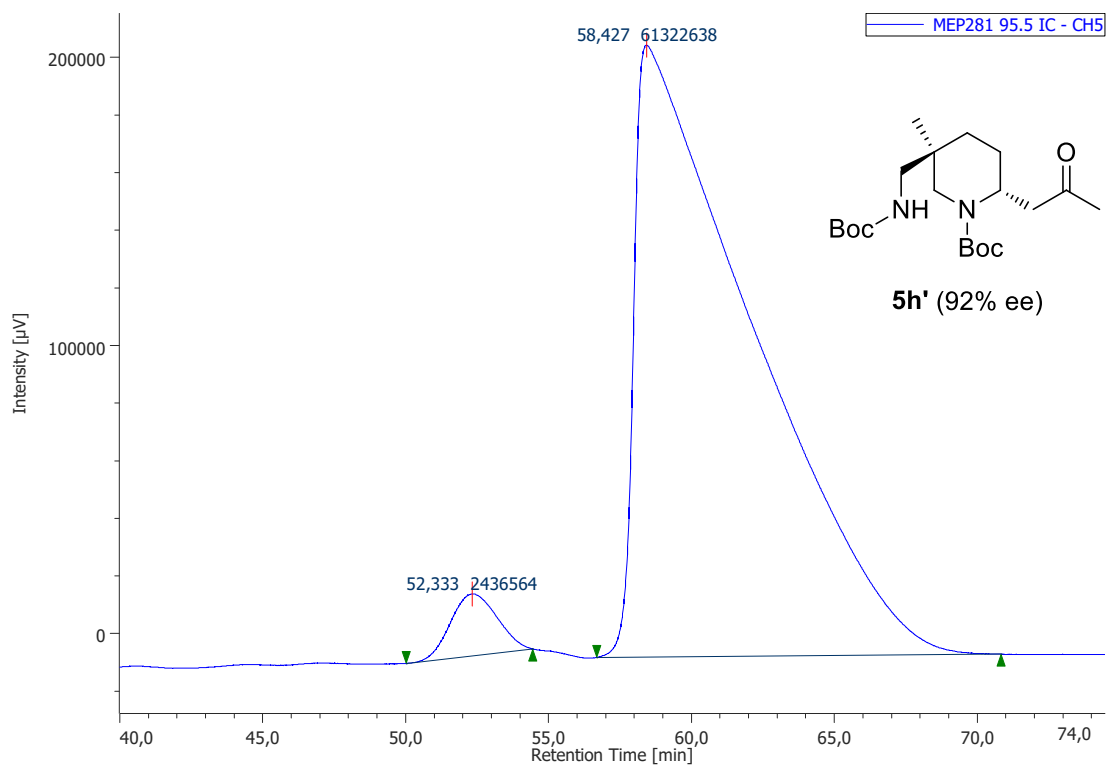
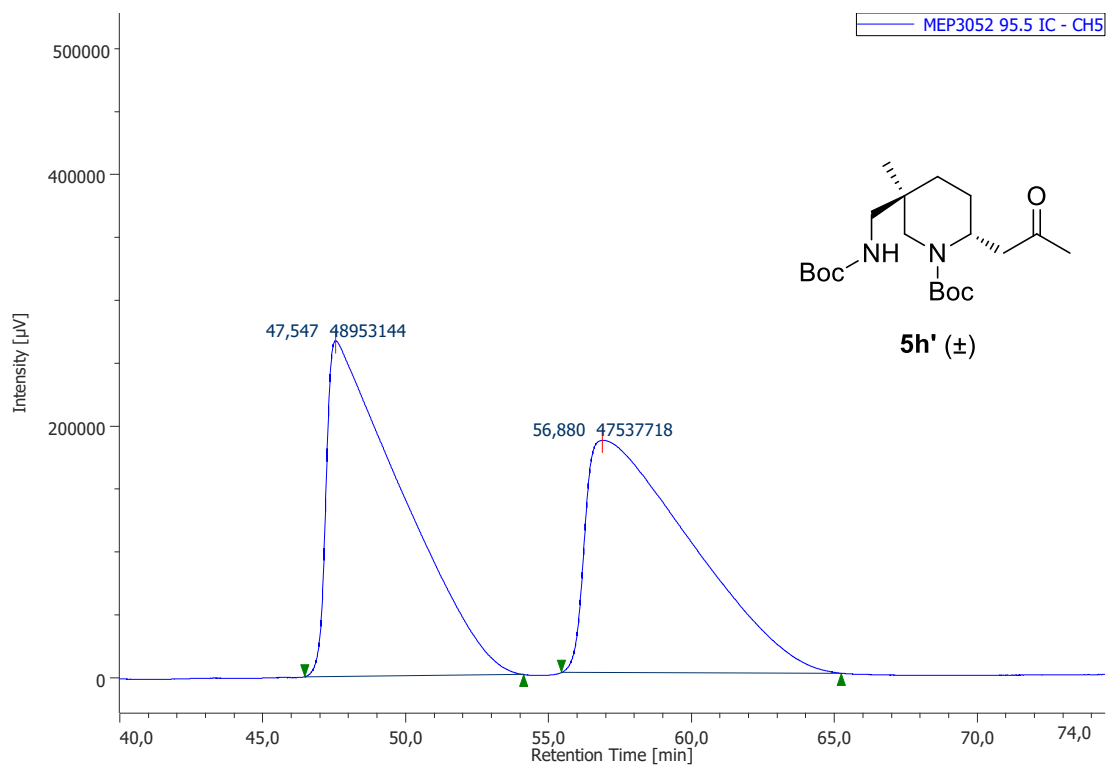


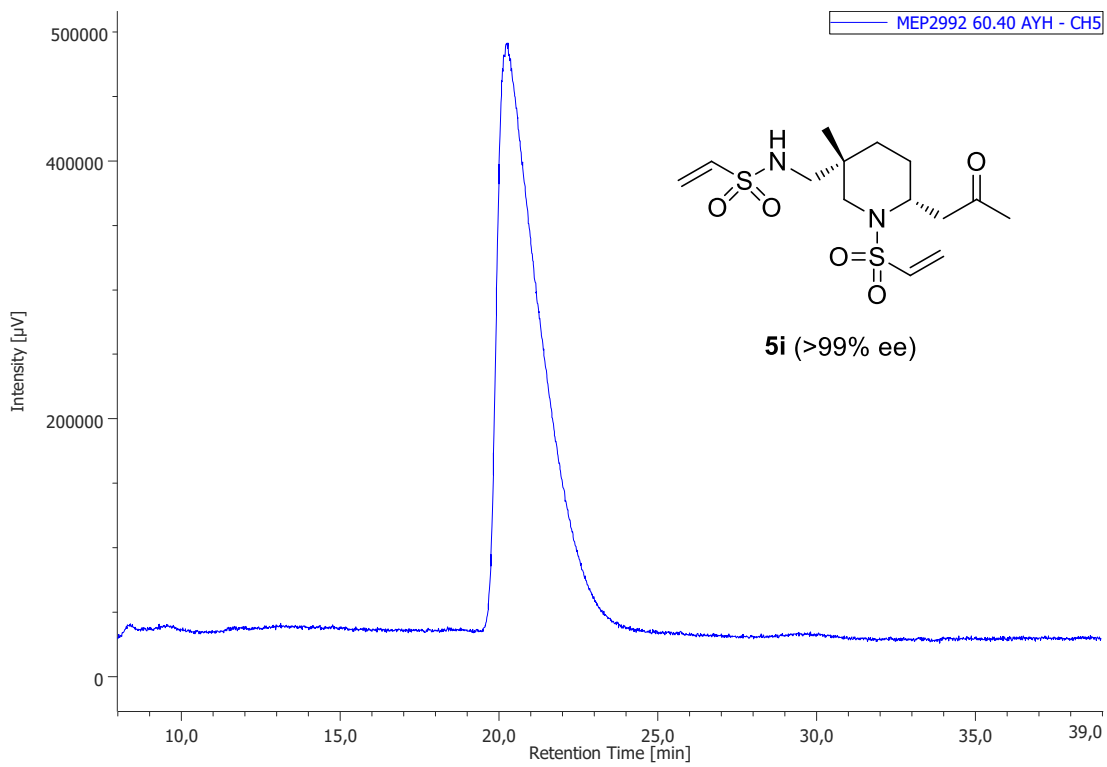
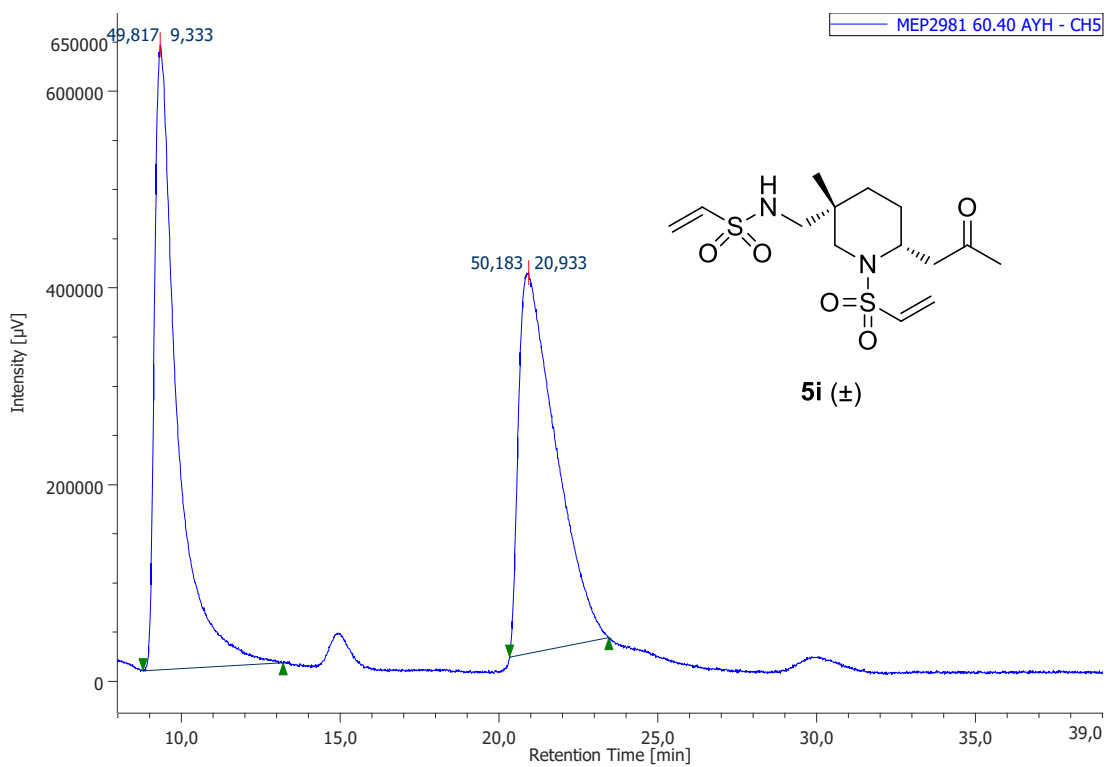


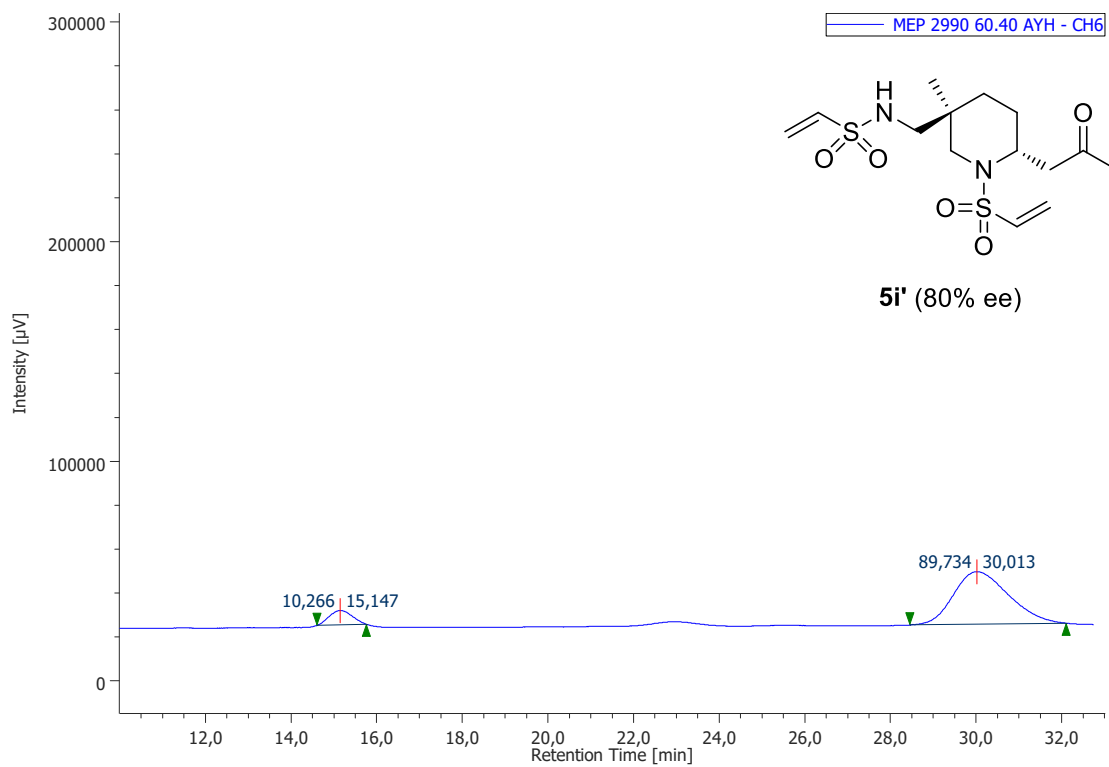
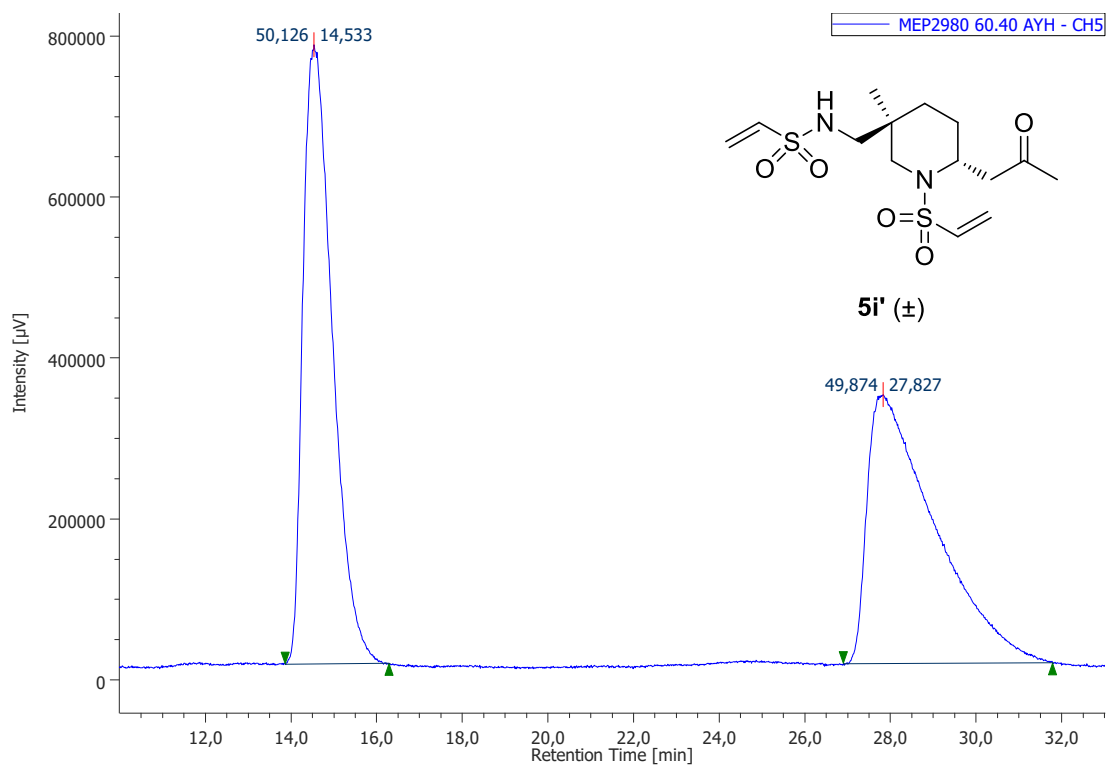


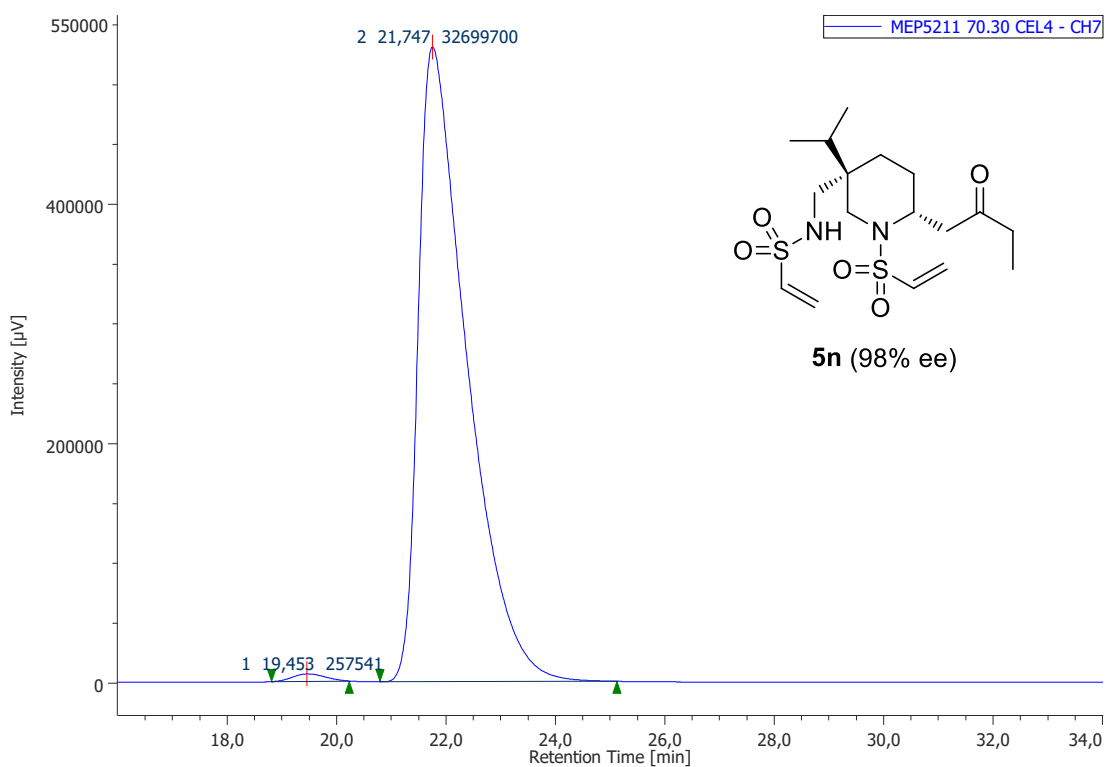
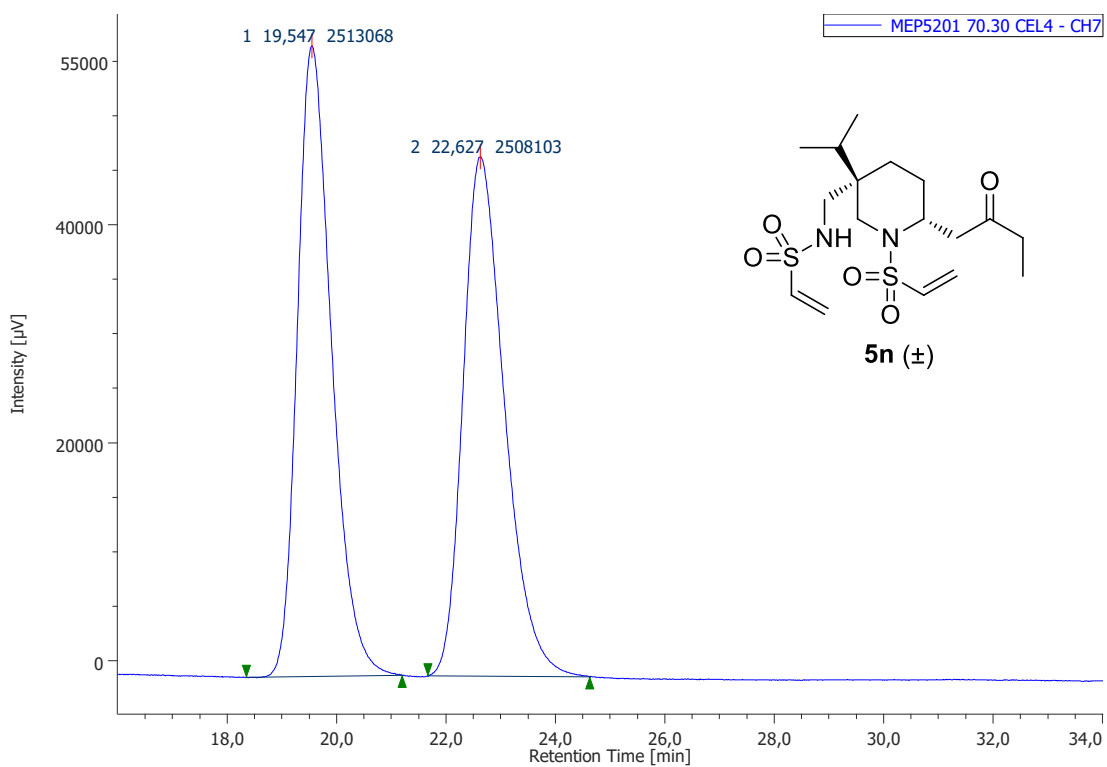


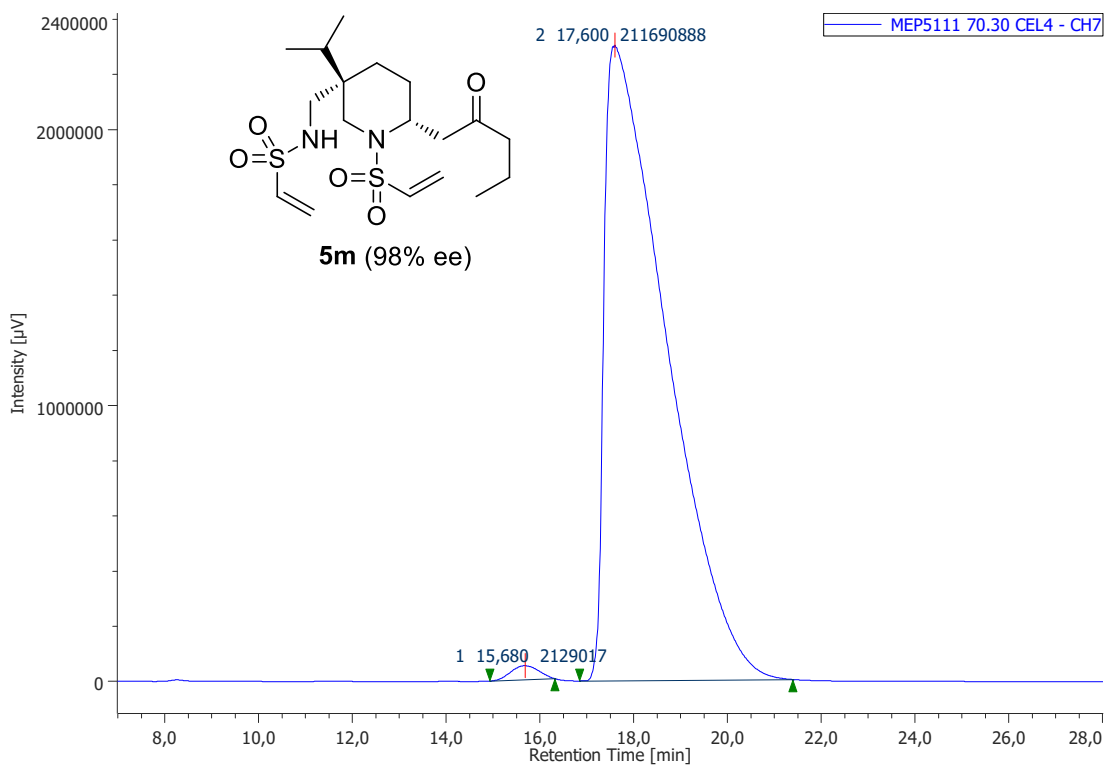
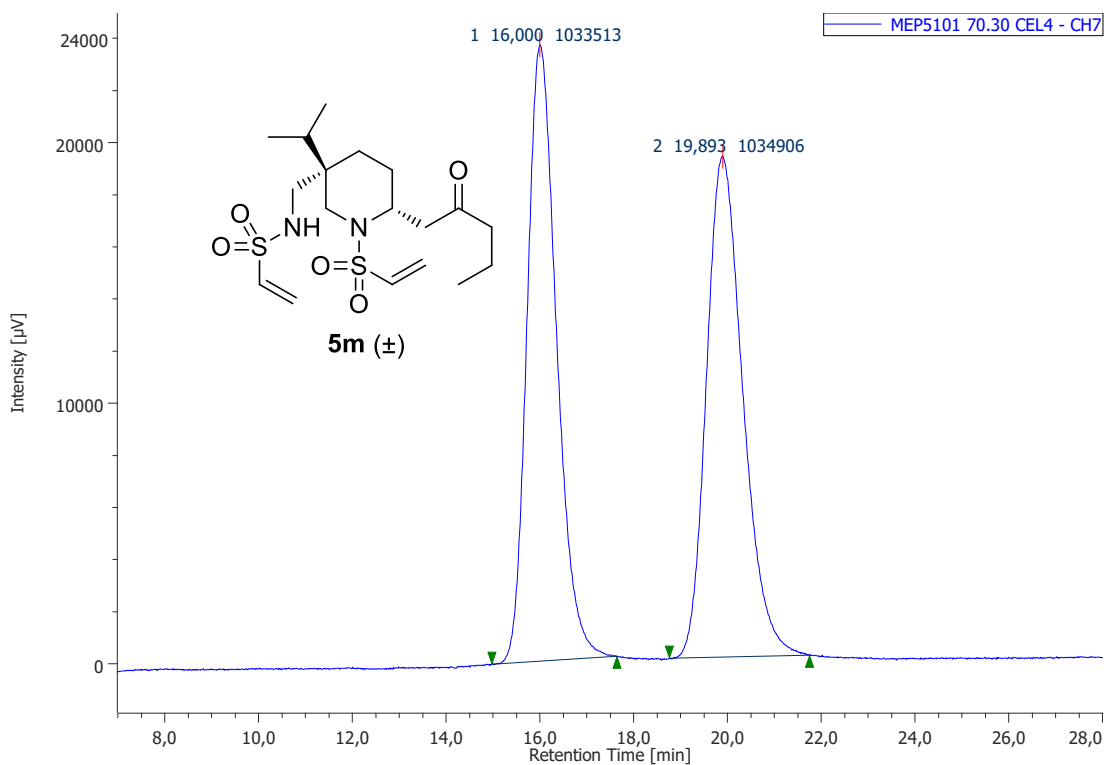


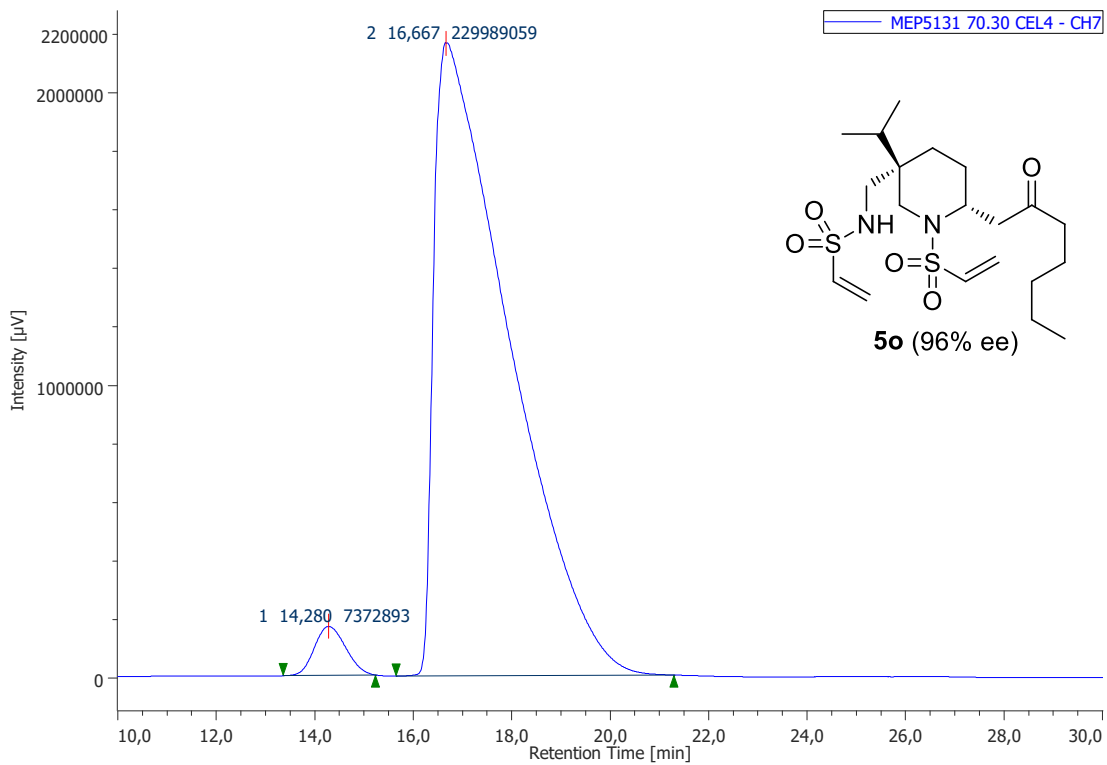
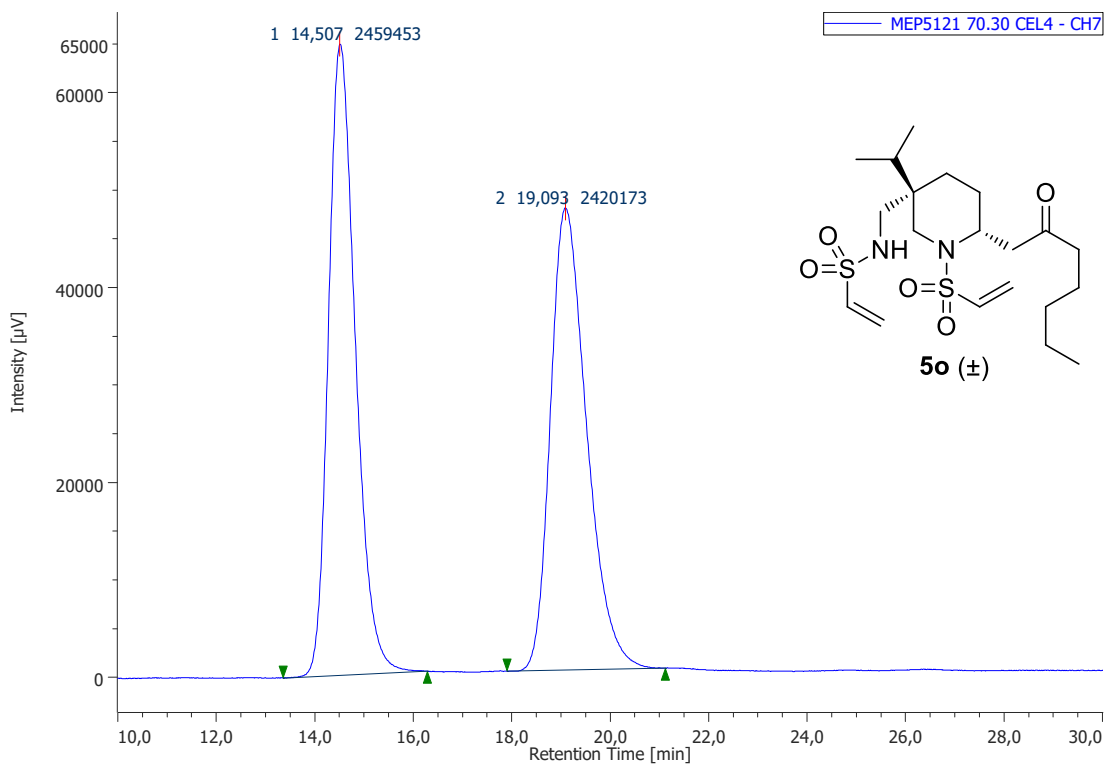


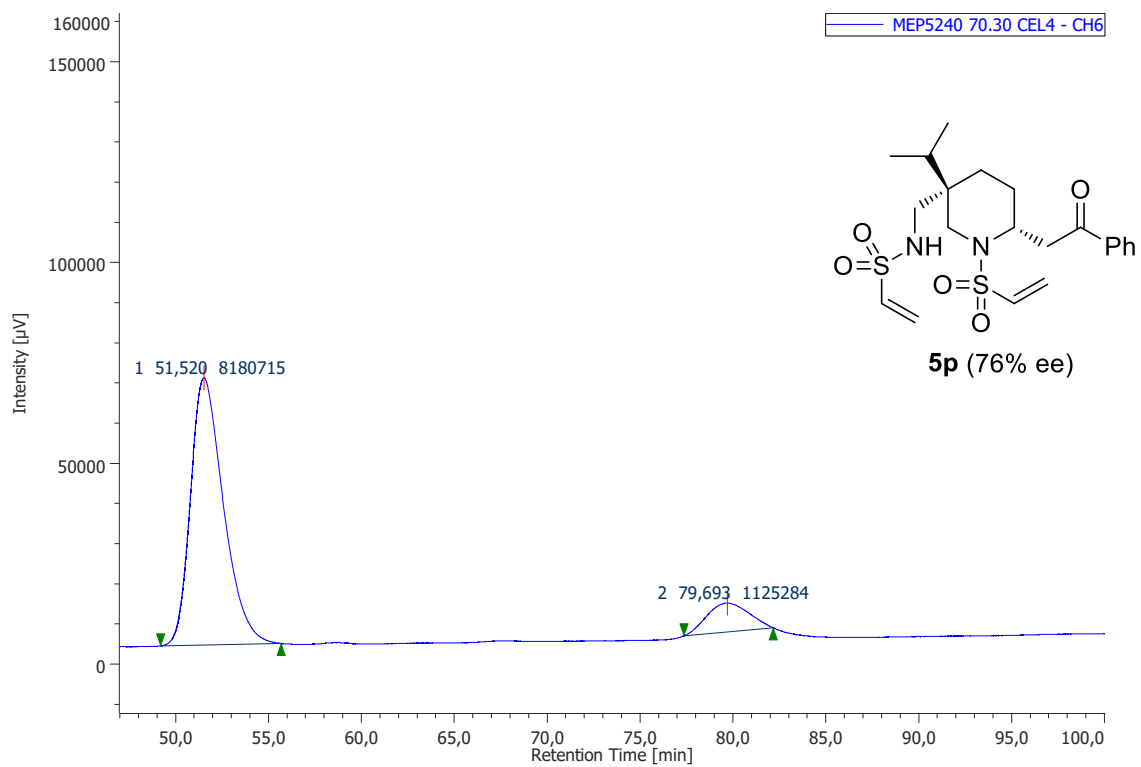
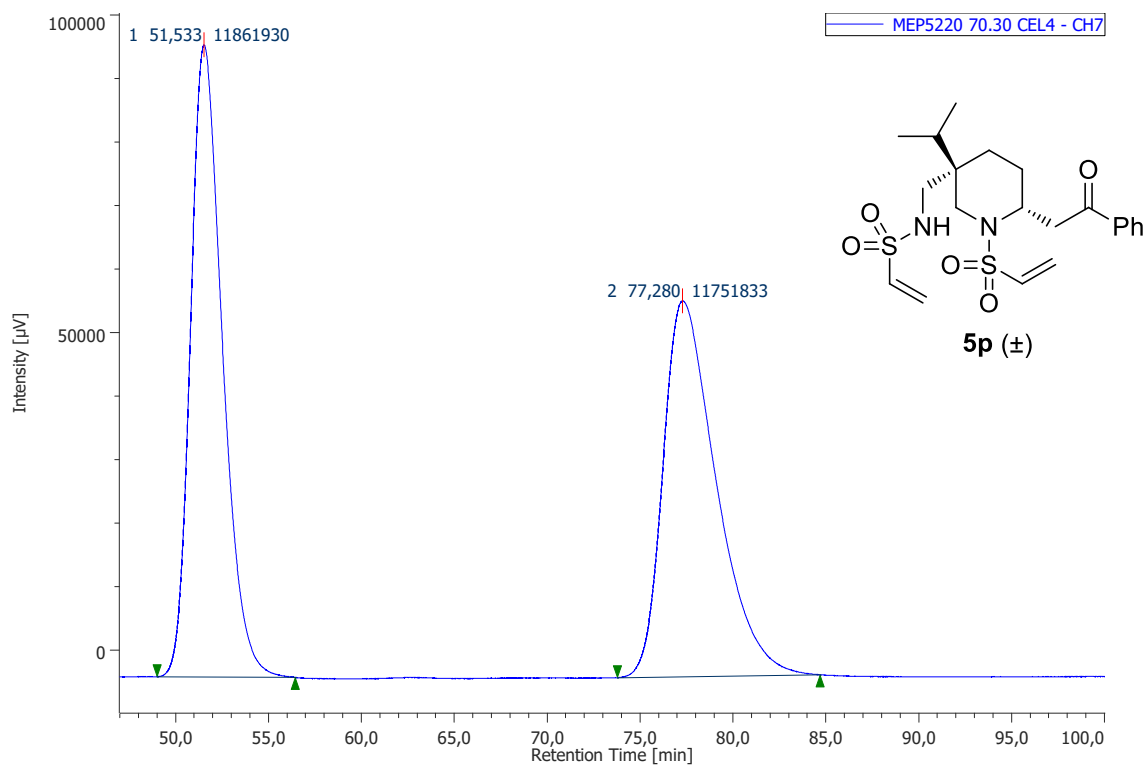
















## **Capítulo 2**

Síntesis enantioselectiva de pirrolizidinonas  
mediante un proceso tándem aza-Michael  
intramolecular/adición conjugada



## 2.1. INTRODUCCIÓN

### 2.1.1. Importancia de las pirrolizidinonas como moléculas bioactivas

En este segundo capítulo de la Tesis Doctoral nos centraremos en la síntesis de derivados de **pirrolizidina**, un azabicyclo formado por dos anillos alifáticos de cinco miembros y un átomo de nitrógeno en la posición puente. Este heterociclo nitrogenado se encuentra presente en multitud de productos naturales, siendo mayoritariamente metabolitos secundarios hepatotóxicos sintetizados por plantas.<sup>133</sup>

Concretamente, focalizaremos nuestro trabajo en la síntesis de **pirrolizidinonas**, ya que en los últimos años se han aislado muchas moléculas de este tipo con una amplia variedad de actividades biológicas. Por ejemplo, el compuesto *CJ-16,264* (Figura 2.1, **A**)<sup>134</sup> y la *penibruguieramina A* (Figura 2.1, **B**)<sup>135</sup> exhiben potentes propiedades antibacterianas, mientras que *UCS1025A* es un inhibidor de la telomerasa (Figura 2.1, **C**).<sup>136</sup> Uno de los derivados más simples que contiene la subunidad de pirrolizidinona, la *pirrolama A*, presenta actividad herbicida (Figura 2.1, **D**);<sup>137</sup> mientras que la conjugación de esta con un azúcar proporciona las propiedades antifúngicas de los *ácidos burnetrámicos* (Figura 2.1, **E**).<sup>138</sup> Otros derivados como el compuesto **F** (Figura 2.1) presenta una gran capacidad de inhibición de la fosfodiesterasa IVb, lo que le convierte en un potencial candidato para el tratamiento del asma.<sup>139</sup>

<sup>133</sup> (a) Tamariz, J.; Burgeño-Tapia, E.; Vázquez, M. A.; Delgado, F.; *Alkaloids Chem. Biol.* **2018**, *80*, 1. (b) Robertson, J.; Stevens, K. *Nat. Prod. Rep.* **2017**, *34*, 62. (c) Robertson, J.; Stevens, K. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 1721.

<sup>134</sup> (a) Sugie, Y.; Hirai, H.; Kachi-Tonai, H.; Kim, Y. J.; Kojima, Y.; Shiomi, Y.; Sugiura, A.; Sugiura, A.; Suzuki, Y.; Yoshikawa, N.; Brennan, L.; Duignan, J.; Huang, L. H.; Sutcliffe, J.; Kojima, N. *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 917. (b) Nicolau, K. C.; Pulukuri, K. K.; Rigol, S.; Buchman, M.; Shah, A. A.; Cen, N.; McCurry, M. D.; Beabout, K.; Shamoo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15868.

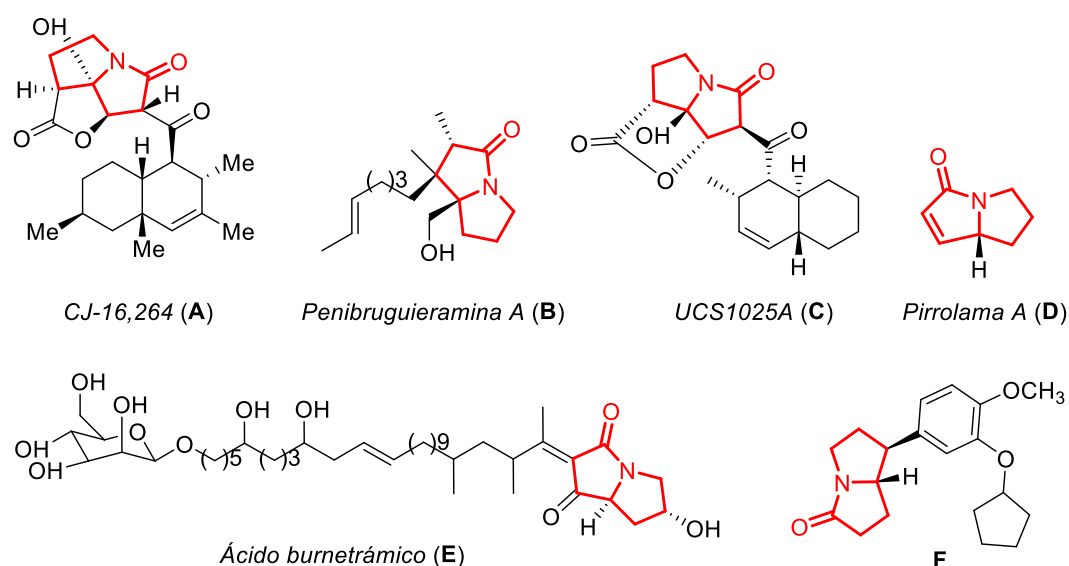
<sup>135</sup> Zhou, Z.-F.; Kurtán, T.; Yang, X.-H.; Mándi, A.; Geng, M.-Y.; Ye, B.-P.; Tagliatela-Scafati, O.; Guo, Y.-W. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1390.

<sup>136</sup> (a) Nakai, R.; Ogawa, H.; Asai, A.; Ando, K.; Agatsuma, T.; Maisumiya, S.; Akinaga, S.; Yamashita, Y.; Mizukami, T. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 294. (b) Agatsuma, T.; Akama, T.; Nara, S.; Matsumiya, S.; Nakai, R.; Ogawa, H.; Otaki, S.; Ikeda, S.; Saitoh, Y.; Kanda, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4387.

<sup>137</sup> (a) Majik, M. S.; Tilve, S. G. *Synthesis.* **2012**, *44*, 2673. (b) Watson, R. T.; Gore, V. K.; Chandupatla, K. R.; Dieter, K. R.; Snyder, J.P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2105. (c) Aoyagi, Y.; Manabe, T.; Ohta, A.; Kurihara, T.; Pang, G.-L.; Yuhara, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 869.

<sup>138</sup> Li, H.; Gilchrist, C. L. M.; Lacey, H. J.; Crombie, A.; Vuong, D.; Pitt, J. I.; Lacey, E.; Chooi, Y.-H.; Piggott, A. M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1287.

<sup>139</sup> Sukhorukov, A. Y.; Boyko, Y. D.; Nelyubina, Y. V.; Gerand, S.; Ioffe, S. L.; Tartakovsky, V. A. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5465.



**Figura 2.1.** Ejemplos de pirrolizidinonas con actividad biológica.

A pesar de su interés, los métodos de síntesis de estos sistemas bicíclicos no son muy abundantes, especialmente en su versión asimétrica, donde la mayoría de estrategias emplean moléculas con centros quirales ya formados que inducen transformaciones diastereoselectivas o bien se sirven de auxiliares quirales para generar los estereocentros.<sup>140</sup> De hecho, en la bibliografía únicamente se pueden encontrar unos pocos ejemplos de metodologías enantioselectivas catalíticas y casi todas involucran cicloadiciones dipolares [3 + 2] para la generación del anillo de pirrolizidinona. Estos ejemplos se comentarán con detalle en los antecedentes de este capítulo.

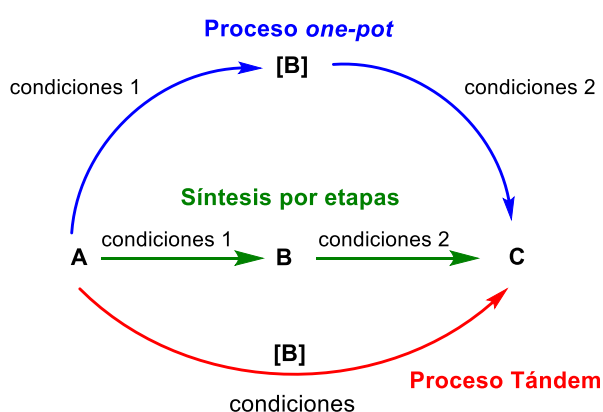
### 2.1.2. Procesos tándem en síntesis orgánica

La búsqueda de nuevas transformaciones químicas que proporcionen rutas sintéticas más cortas, baratas y tolerables con el medio ambiente es una de las principales metas de la química orgánica moderna. Las **reacciones tándem** cumplen estos requerimientos ya que en ellas tienen lugar varias transformaciones en una sola operación sintética, permitiendo la obtención de moléculas complejas con una elevada economía atómica.<sup>141</sup>

<sup>140</sup> Ratmanova, N. K.; Andreev, I. A.; Leontiev, A. V.; Momotova, D.; Novoselov, A. M.; Ivanova, O. A.; Trushkov, I.V. *Tetrahedron*. **2020**, *76*, 131031.

<sup>141</sup> (a) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115. (b) Behr, A.; Vorholt, A.J.; Ostrowski, K.A.; Seidensticker, T. *Green.Chem.* **2014**, *16*, 982.

Los procesos tándem, también llamados **dominó** o **cascada** (en la literatura no existen distinciones estrictas entre “dominó”, “cascada” y “tándem” y estos términos son usados indistintamente), pueden definirse como aquellos en los que ocurren dos o más reacciones consecutivas de tal modo que cada reacción, a excepción de la primera, transcurre debido a la funcionalización producida en la reacción anterior, ya sea por creación de nuevos enlaces o por fragmentación de estos. En estos procesos no es necesario un paso intermedio en el cual se aisle el producto de la reacción, ya que la siguiente reacción ocurre inmediatamente. Tampoco es necesario un cambio en las condiciones de reacción para que las posteriores transformaciones tengan lugar. Es importante destacar esta última característica, ya que los procesos **one-pot** también permiten que dos o más reacciones transcurran consecutivamente, pero en ellos es necesario adicionar reactivos o cambiar las condiciones de la reacción, lo que comparativamente las hace menos cómodas desde el punto de vista experimental. Así pues, las reacciones tándem son también reacciones *one-pot*, pero no viceversa (Esquema 2.1).<sup>142</sup>



**Esquema 2.1.** Representación esquemática de procesos tándem, *one-pot* y por etapas.

Las principales ventajas de los procesos tándem son las siguientes:

- Elevada economía atómica.
- Reducción de los residuos producidos por las diferentes reacciones.
- No es necesaria una purificación de los intermedios producidos.
- Reducción del tiempo y el trabajo necesario para llevarlas a cabo.

<sup>142</sup> Para revisiones sobre procesos tándem, ver: (a) Padwa, A.; Bur, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5341. (b) Chauhan, P.; Mahajan, S.; Enders, D. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2809.

- Reducción de la cantidad de disolventes utilizados.
- Se evita la pérdida de producto durante las etapas de *work-up* y purificación intermedias.

Además, la combinación de procesos *tándem* con reacciones organocatalíticas asimétricas permite acceder a múltiples estereocentros en un solo paso sintético, lo que ofrece rutas atractivas y eficientes para la obtención de fragmentos clave en la síntesis de moléculas orgánicas complejas. Gracias al increíble desarrollo que ha experimentado la organocatálisis asimétrica durante las dos últimas décadas, y a que los organocatalizadores son compatibles con muchos grupos funcionales y actúan en condiciones suaves, las reacciones organocatalíticas en procesos *tándem* han alcanzado un nivel extraordinario de eficiencia, permitiendo la combinación de muchas transformaciones químicas.<sup>143</sup>

Específicamente, la **reacción aza-Michael** es una transformación muy empleada en los protocolos *tándem*. Sin embargo, en su versión intramolecular, se limita principalmente al segundo paso de la reacción o a etapas posteriores.<sup>66</sup> Tanto es así que únicamente existen tres ejemplos de reacciones *tándem* organocatalíticas que comienzan con una reacción aza-Michael intramolecular (AMI). Esto se debe, tal y como se comentó en el capítulo anterior, a la dificultad asociada a obtener una molécula con un aceptor de Michael y una fuente de nitrógeno nucleófila que permanezcan sin reaccionar hasta la adición del organocatalizador. Por ello, generalmente, el nucleófilo nitrogenado o el aceptor de Michael se generan *in situ* en el primer paso de la reacción *tándem*, lo que desencadena la reacción AMI en una etapa posterior. Por este motivo, existen en la bibliografía muchos más ejemplos de reacciones AMI que forman parte de procesos *tándem* que en reacciones individuales como las comentadas en la Introducción.

---

<sup>143</sup> Revisiones sobre reacciones *tándem* y *one-pot* organocatalíticas: (a) Grondal, C.; Jeanty, M.; Enders, D. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 167. (b) Albrecht, L.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8492. (c) Pellissier, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 237. (d) Chanda, T.; Zhao, J. C.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2.

## 2.2. OBJETIVOS

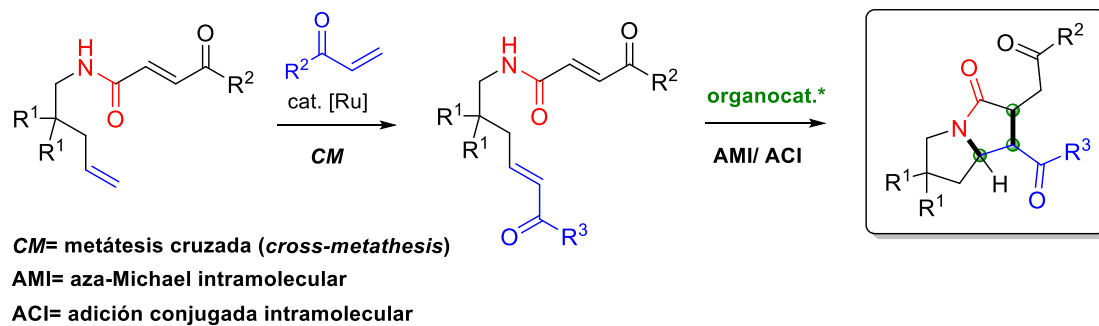
Como acabamos de comentar en la Introducción, la combinación de reacciones organocatalíticas con procesos *tándem* se ha revelado en los últimos años como una de las estrategias más adecuadas para generar moléculas complejas con varios estereocentros de forma eficaz, sostenible y respetuosa con el medio ambiente. En este contexto, la aplicación de la **reacción aza-Michael intramolecular (AMI)** asimétrica en procesos *tándem* ha quedado prácticamente limitada a las etapas finales de estos procesos por los motivos expuestos anteriormente.

Por otra parte, dada la potencial actividad biológica que presentan muchas moléculas portadoras del esqueleto de pirrolizidinona quiral en su estructura, y la carencia de metodologías catalíticas enantioselectivas para su obtención; en este segundo capítulo de la Tesis Doctoral tenemos como objetivo general diseñar un nuevo **proceso *tándem* organocatalítico** que conduzca a derivados de **pirrolizidinona** y en el que la reacción AMI sea la etapa inicial del proceso, a diferencia de la mayoría de este tipo de transformaciones descritas en la literatura científica. Concretamente, nos hemos propuesto poner a punto un primer proceso *tándem*, hasta la fecha, que combine una **reacción AMI** seguida de una reacción de **adición conjugada intramolecular (ACI)**.

En primer lugar, debemos diseñar los sustratos de partida capaces de experimentar este tipo de transformaciones. Así pues, pensamos en partir de *N*-pentenil-4-oxo-2-alquenamidas, que son compuestos fáciles de obtener mediante reacciones convencionales, y que presentan un nitrógeno con una nucleofilia muy baja, lo que las hace ideales para evitar una ciclación espontánea posterior en ausencia de organocatalizador. Una vez obtenidas estas amidas, y siguiendo con la línea de investigación del capítulo anterior, introduciremos el aceptor de Michael mediante una reacción de metátesis cruzada para obtener, de esta manera, el sustrato sobre el que se ensayará el proceso *tándem* planeado.

A continuación, se estudiará esta transformación para identificar qué modo de catálisis, y qué organocatalizador en particular serían los más adecuados para promover la reacción *tándem* AMI/ ACI de forma enantioselectiva.

Finalmente, tras optimizar las condiciones de reacción, evaluaremos el alcance del proceso, que permitirá obtener pirrolizidinonas quirales, con la generación simultánea de tres estereocentros en un solo paso (Esquema 2.2).



**Esquema 2.2.** Estrategia sintética planteada para llevar a cabo la síntesis de pirrolizidinonas mediante un proceso tándem AMI/ ACI.

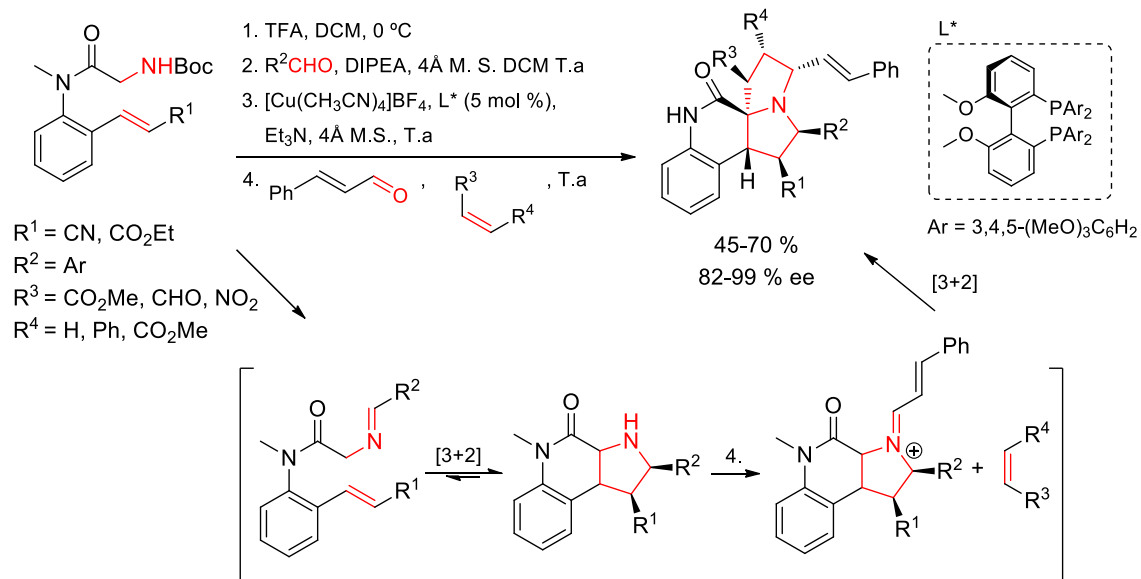


## 2.3. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

### 2.3.1 Síntesis de pirrolizidinas mediante cicloadiciones enantioselectivas catalíticas

Las metodologías catalíticas enantioselectivas que existen para obtener pirrolizidinas quirales son muy escasas. De hecho, según nuestro conocimiento, solo existen 4 ejemplos descritos en la literatura científica y, en la mayoría de ellos, se genera la quiralidad mediante una primera cicloadición, tras la cual se promueve una segunda ciclación en la que se transfiere la quiralidad para obtener la pirrolizidina quiral final. El primer ejemplo de este tipo fue llevado a cabo por Waldmann y colaboradores en el año 2015.<sup>144</sup> En él se describe la formación de pirrolizidinas mediante un proceso *one-pot*, en el que se desprotegen aril amidas derivadas de *N*-Boc-glicina con TFA, para formar *in situ* un iluro de azometino por condensación con diferentes aldehídos. Este iluro sufre una cicloadición [3+2] intramolecular catalizada por un complejo de cobre quiral, que origina los triciclos precursores de las pirrolizidinas con excelentes excesos enantioméricos. Estos triciclos, que además pueden aislarse, se condensan en el medio de reacción con cinamaldehído, y se someten a una segunda cicloadición 1,3 dipolar, pero esta vez de forma intermolecular, con dipolarófilos de distinta naturaleza (ésteres, aldehídos o nitro derivados), para obtener pirrolizidinas enantioméricamente enriquecidas con 7 estereocentros y completa diastereoselectividad (Esquema 2.3).

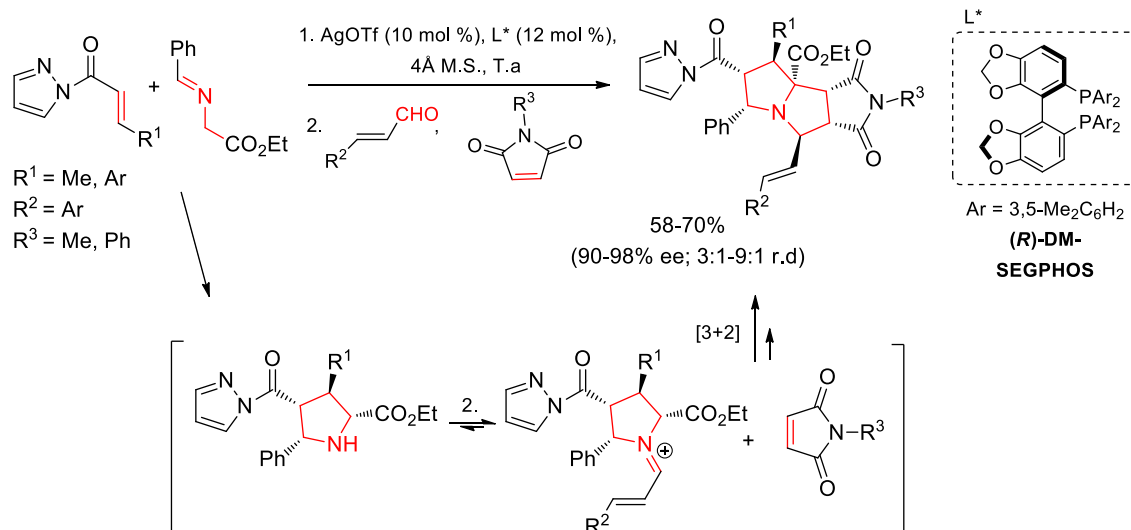
<sup>144</sup> S. R. Vidadala, S. R.; C. Golz, C.; C. Strohmman, C.; C-G. Daniliuc, C.-G.; H. Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 651.



**Esquema 2.3.** Síntesis enantioselectiva de pirrolizidinas mediante cicloadición [3+2] catalizada por un complejo de cobre quiral.

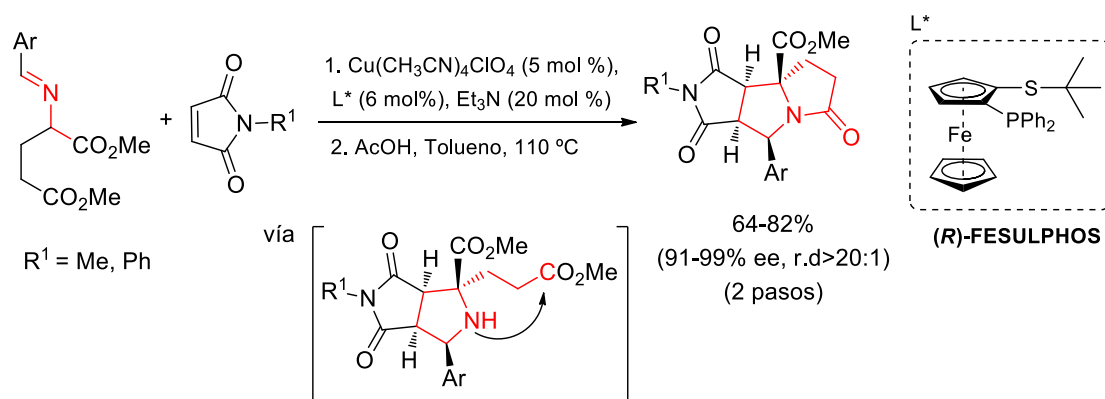
Posteriormente, se describió una estrategia similar para obtener derivados de pirrolizidina. En esta ocasión, se llevó a cabo una primera cicloadición [3+2] intermolecular entre pirazolamidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas e iminas aromáticas en presencia de un complejo de plata con ligandos quirales de tipo fosfina [(*R*)-DM-SEGPHOS].<sup>145</sup> Sobre la pirrolidina resultante se adicionaron diferentes aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados y *N*-maleimidias para promover una segunda cicloadición [3+2] y obtener una pequeña quimioteca de pirrolizidinas con buenos rendimientos, excelente enantiocontrol y diastereoselectividad variable (Esquema 2.4).

<sup>145</sup> Ray, S. K.; Biswas, R. G.; Suneja, A.; Sadhu, M. M.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2293.



**Esquema 2.4.** Síntesis enantioselectiva de pirrolizidinas mediante doble cicloadición [3+2] intermolecular.

Una metodología similar fue descrita casi simultáneamente para la síntesis de pirrolizidinonas quirales.

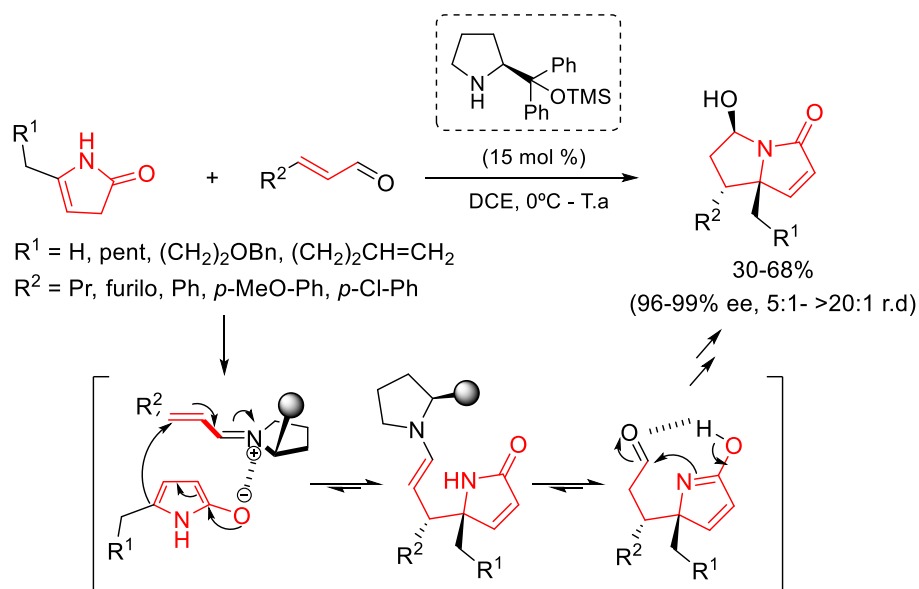


**Esquema 2.5.** Síntesis enantioselectiva de pirrolizidonas mediante cicloadición [3+2] intermolecular.

En este trabajo se desarrolló una secuencia por pasos en la que, en primer lugar, se utilizó un complejo de cobre con el ligando quiral (*R*)-Fesulphos para catalizar la cicloadición [3+2] intermolecular, entre *N*-maleimidias e iminas aromáticas similares a las del trabajo anterior, pero con un grupo éster extra en posición remota. A continuación, los aductos bicíclicos resultantes se sometieron a una lactonización y se

obtuvieron las pirrolizidinonas finales como diastereoisómeros únicos y con muy buenos rendimientos globales y excesos enantioméricos (Esquema 2.5).<sup>146</sup>

En 2018 se describió el primer y único ejemplo de síntesis de pirrolizidinonas quirales en un solo paso utilizando organocatálisis asimétrica.<sup>147</sup> Los autores hicieron reaccionar dihidropirrolonas con aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados en presencia del diarilprolinol de Jørgensen-Hayashi. Una vez formado el catión iminio intermedio, se produjo una cicloadición formal [3+2] por medio de dos etapas: una primera adición de Michael vinílica que originó una enamina, capaz de hidrolizarse en el medio de reacción, y una hemiaminalización posterior que dio lugar a las pirrolizidinonas finales con excelente enantiocontrol, rendimientos moderados y buena diastereoselectividad (Esquema 2.6).



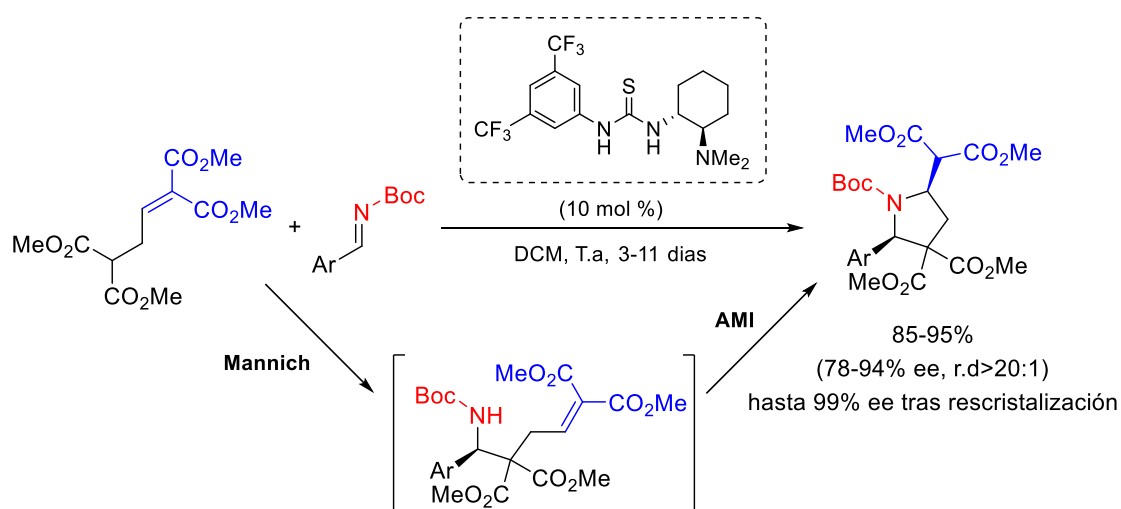
**Esquema 2.6.** Síntesis organocatalítica de pirrolizidinonas mediante cicloadición [3+2] enantioselectiva.

<sup>146</sup> Jia, Z.-J.; Takayama, H.; Futamura, Y.; Aono, H.; Bauer, J.O.; Strohmman, C.; Antonchick, A. P.; Osada, H.; Waldmann, G. *J. Org. Chem.* **2018**, *88*, 7033.

<sup>147</sup> Kalaitzakis, D.; Sofiadis, M.; Triantafyllakis, M.; Deskalakis, K.; Vassilikogiannakis, G. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1146.

### 2.3.2. La reacción AMI en procesos tándem

Como se ha comentado en la Introducción del presente capítulo, la reacción AMI organocatalítica ha sido muy utilizada como paso final de procesos tándem, puesto que, de esta forma, se evitan las dificultades asociadas a la generación de los sustratos de partida. En este contexto, la estrategia más utilizada consiste en generar *in situ* el nitrógeno nucleofílico para que se produzca la posterior ciclación intramolecular. Entre las distintas reacciones empleadas para llevar a cabo este tipo de estrategia destaca la combinación reacción de **Mannich/ AMI**.<sup>148</sup> Un buen ejemplo de esta metodología fue descrito por Enders en 2010 y consistió en la reacción de *N*-Boc iminas aromáticas con malonatos  $\alpha,\beta$ -insaturados, en presencia de la tiourea bifuncional de Takemoto. La secuencia Mannich/ AMI originó pirrolidinas con muy buenos rendimientos, excelente diastereoselectividad, y enantioselectividades muy buenas.<sup>148h</sup>

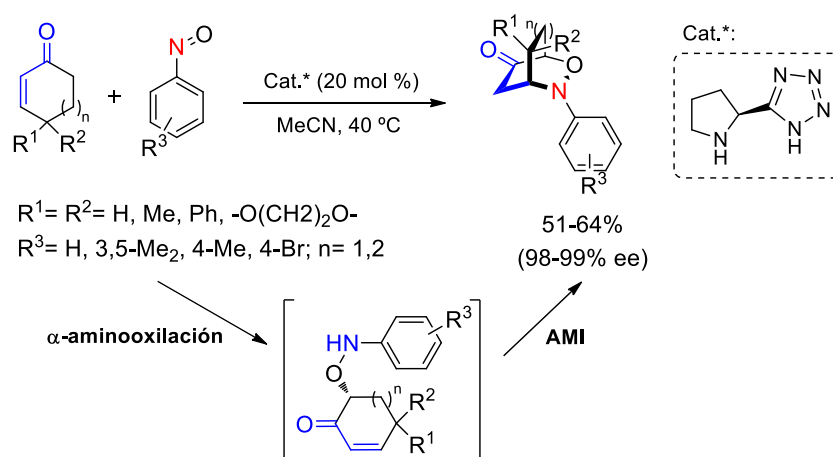


**Esquema 2.7.** Proceso tándem Mannich/ AMI para la síntesis de pirrolidinas quirales.

<sup>148</sup> (a) Itoh, T.; Yokoya, M.; Miyauchi, K.; Nagata, K.; Ohsawa, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4301. (b) Itoh, T.; Yokoya, M.; Miyauchi, K.; Nagata, K.; Ohsawa, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1533. (c) Sundén, H.; Ibrahim, I.; Eriksson, L.; Cordova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 4877. (d) Rueping, M.; Azap, C.; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 7832. (e) Liu, H.; Cun, L.-F.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 6023. (f) Khaliel, S.; Nandakumar, M. V.; Krautscheid, S.; Schneider, C. *Synlett*, **2008**, 2705. (g) Yang, H.; Carter, R. G.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5151. (h) Enders, D.; Göddertz, D. P.; Beceño, C.; Raabe, G. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2863. (i) Nagata, K.; Ishikawa, H.; Tanaka, A.; Miyazaki, M.; Kanemitsu, T.; Itoh, T. *Heterocycles*. **2010**, *81*, 1791. (j) 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. (k) Jiang, J.; Ma, X.; Ji, C.; Guo, Z.; Shi, T.; Liu, S.; Hu, W. *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 1505. (l) Yadab, J.; Pawar, A. P.; Nagare, Y. K.; Iype, E.; Rangan, K.; Oshita, J.; Kumar, D.; Kumar, I. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 14094.

Además, estos heterociclos se pudieron recrystalizar hasta obtenerse en forma totalmente enantiopura (Esquema 2.7).

Otra combinación de reacciones organocatalíticas muy estudiada en procesos tándem es la  **$\alpha$ -aminooxilación** de compuestos carbonílicos seguida de la reacción **AMI**.<sup>149</sup> El primer ejemplo de este tipo de proceso tándem fue descrito por el grupo de Yamamoto en el año 2004.<sup>149a</sup> Estos autores utilizaron una pirrolidina quiral derivada de tetrazol para catalizar por vía enamínica la adición enantioselectiva de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas sobre compuestos nitroso-aromáticos, generando un intermedio que, tras la reacción AMI, dio lugar a la formación de biciclos con rendimientos moderados y excelente enantioselectividad (Esquema 2.8).



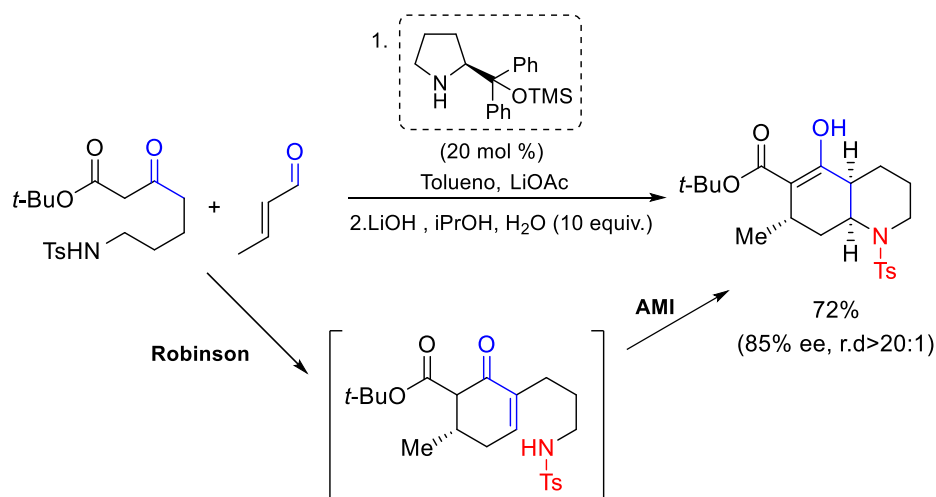
**Esquema 2.8.** Proceso tándem organocatalítico  $\alpha$ -aminooxilación/ AMI.

En cuanto a las combinaciones más utilizadas para generar el electrófilo *in situ*, destaca la **anelación de Robinson/ AMI**, desarrollada por el grupo de Bonjoch.<sup>150</sup> El primer ejemplo de este proceso tándem fue descrito en 2013. En este trabajo se utilizó el diaril prolinol de Hayashi para catalizar la adición de Michael de un  $\beta$ -cetoéster,

<sup>149</sup> (a) Yamamoto, Y.; Momiyama, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5962. (b) Hayashi, Y.; Yamaguchi, J.; Hibino, K.; Sumiya, T.; Urushima, T.; Shojiand, M.; Hashizume, D. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1435. (c) Momiyama, N.; Yamamoto, Y.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1190. (d) Lu, M.; Zhu, D.; Lu, Y.; Hou, Y.; Tan, B. G. Zhong, G. *Angew. Chem.Int. Ed.*, **2008**, *47*, 10087. (e) Zu, D.; Lu, M.; Chua, P. J.; Tan, B.; Wang, F.; Yang, X.; Zhong, G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4585.

<sup>150</sup> (a) Bradshaw, B.; Luque-Corredera, C.; Bonjoch, J.; *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 326. (b) Bradshaw, B.; Luque-Corredera, C.; Savorit, G.; Cativiela, C.; Dorel, R.; Bo, C.; Bonjoch, J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13881. (c) Bradshaw, B.; Parra, C.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2458. (d) Bradshaw, B.; Luque-Corredera, C.; Bonjoch, J. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 7099. (e) Parra, C.; Bosch, C.; Gómez-Bengoia, E.; Bonjoch, J.; Bradshaw, B. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10172.

derivado del ácido *N*-tosilpentanoico sobre el crotonaldehído. Una vez formado el correspondiente intermedio, se evaporó el disolvente y se promovió la secuencia tándem anelación de Robinson/ AMI con hidróxido de litio, obteniéndose una tetrahydroquinolina, precursora del alcaloide *Licoposerramina Z*, con total diastereoselectividad y un exceso enantiomérico del 85% (Esquema 2.9).<sup>150a</sup>

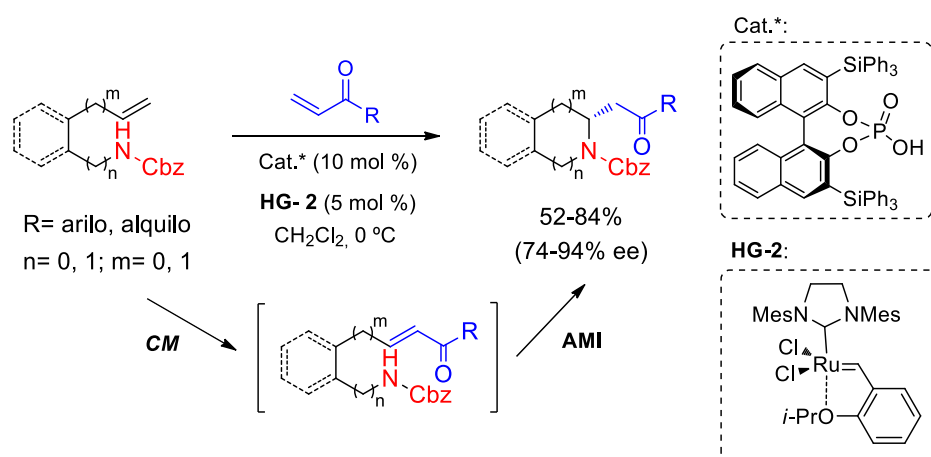


**Esquema 2.9.** Secuencia tándem organocatalítica anelación de Robinson/AMI.

En 2010 You y colaboradores demostraron la compatibilidad de los ácidos BINOL-fosfóricos con los catalizadores de rutenio, desarrollando la primera secuencia **metátesis cruzada/ AMI** con indoles.<sup>151</sup> Posteriormente, otros grupos de investigación extendieron dicha metodología como, por ejemplo, el grupo de Yu, quienes hicieron reaccionar carbamatos de Cbz con vinil cetonas, en presencia de un ácido BINOL fosfórico quiral y del catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación.<sup>152</sup> De esta manera, obtuvieron pirrolidinas, indolinas e isoindolinas de manera muy eficiente tanto en rendimiento como en enantioselectividad (Esquema 2.10).

<sup>151</sup> Cai, Q.; Zheng, C.; You, S.-L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 8666.

<sup>152</sup> Liu, H.; Zeng, C.; Guo, J.; Zhang, M.; Yu, S. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 1666.



**Esquema 2.10.** Proceso tándem CM/ AMI para la síntesis de pirrolidinas, indolinas e isoindolinas.

Además de las secuencias tándem comentadas que finalizan con una reacción AMI, se han descrito muchas combinaciones más como, por ejemplo, aza-Friedel-Crafts/ AMI,<sup>153</sup> aza-Morita-Baylis-Hillman/ AMI,<sup>154</sup> oxa-Mannich/ AMI,<sup>155</sup> aza-Henry/ AMI,<sup>156</sup> acoplamiento peptídico/ AMI,<sup>157</sup> aza-Rauhut-Currier/ AMI,<sup>158</sup> Betti/ AMI,<sup>159</sup> formación enamina/ AMI<sup>160</sup> o inserción de carbeno/ AMI<sup>161</sup>.

En cuanto a los ejemplos existentes en la bibliografía de procesos tándem organocatalíticos que comiencen con una reacción AMI, el primero fue desarrollado por Hsung y colaboradores en el año 2005 y consistió en la ciclación de amidas vinílogas, portadoras de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados en posición remota, en presencia de una sal de difenilpropinol quiral como organocatalizador para la obtención de derivados tricíclicos con moderados rendimientos y excesos enantioméricos.<sup>162</sup> Aunque esta reacción representa globalmente una cicloadición formal [3+3], mecanísticamente es un proceso tándem que consta de varios pasos. En primer lugar, el organocatalizador activa el

<sup>153</sup> Enders, D.; Narine, A. A.; Toulgoat, F.; Bisschops, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5661.

<sup>154</sup> Takizawa, S.; Inoue, N.; Hirata, S.; Sasai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 9725.

<sup>155</sup> Fukata, Y.; Asano, K.; Matsubara, S. *Chem. Lett.*, **2013**, *42*, 355.

<sup>156</sup> Cheng, T.; Meng, S.; Huang, Y. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 1958.

<sup>157</sup> Sánchez-Roselló, M.; Mulet, C.; Guerola, M.; del Pozo, C.; Fustero, S. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 15697.

<sup>158</sup> Wang, H.; Zhou, W.; Tao, M.; Hu, A.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1710.

<sup>159</sup> Takizawa, S.; Sako, M.; Abozeid, M. A.; Kishi, K.; Wathsala, H. D. P.; Hirata, S.; Murai, K.; Fujioka, H.; Sasai, H. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5426.

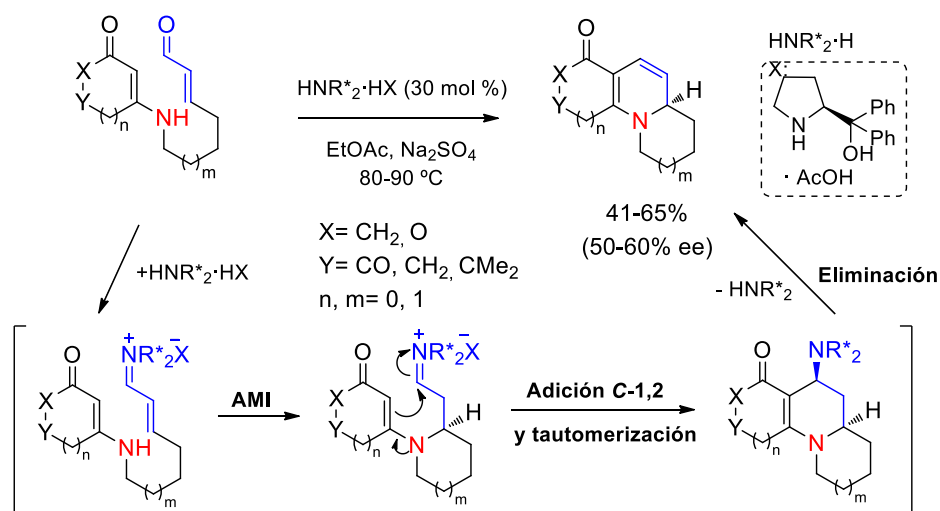
<sup>160</sup> Roi, T. K.; Parhi, B.; Ghorai, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9397.

<sup>161</sup> Rajasekar, S.; Anbarasan, P. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3067.

<sup>162</sup> Gerasyuto, A. I.; Hsung, R. P.; Sydorenko, N.; Slafer, B. J. *Org. Chem.* **2005**, *70*, 4248.



aldehído mediante la formación del catión iminio quiral y se produce la **adición aza-Michael intramolecular** donde se genera el estereocentro. El intermedio resultante evoluciona mediante una **adición-1,2** de la enamina para formar el triciclo que tautomeriza y elimina el organocatalizador, conduciendo así a los productos finales (Esquema 2.11). Con el fin ilustrar la utilidad de la metodología desarrollada, los autores la aplicaron a la síntesis del alcaloide indol-monoterpénico *deplancheína*.<sup>163</sup>

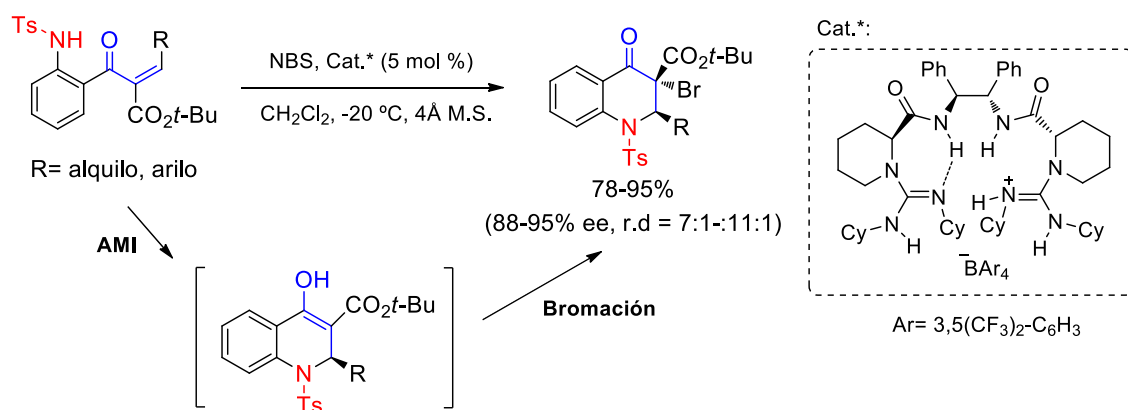


**Esquema 2.11.** Primer proceso tándem descrito iniciado por una reacción AMI organocatalítica.

La segunda reacción tándem iniciada por una adición AMI fue descrita en 2012. En este trabajo se emplearon sustratos de partida que contenían una tosilamida como nucleófilo y  $\beta$ -cetoesteres como aceptores de Michael.<sup>164</sup> Utilizando una sal de bisguanidinio como catalizador quiral y NBS como agente de bromación externo, tuvo lugar la secuencia tándem **AMI/ bromación** que permitió obtener dihidroquinolonas bromadas con muy buenos rendimientos, así como enantio- y diastereoselectividad (Esquema 2.12).

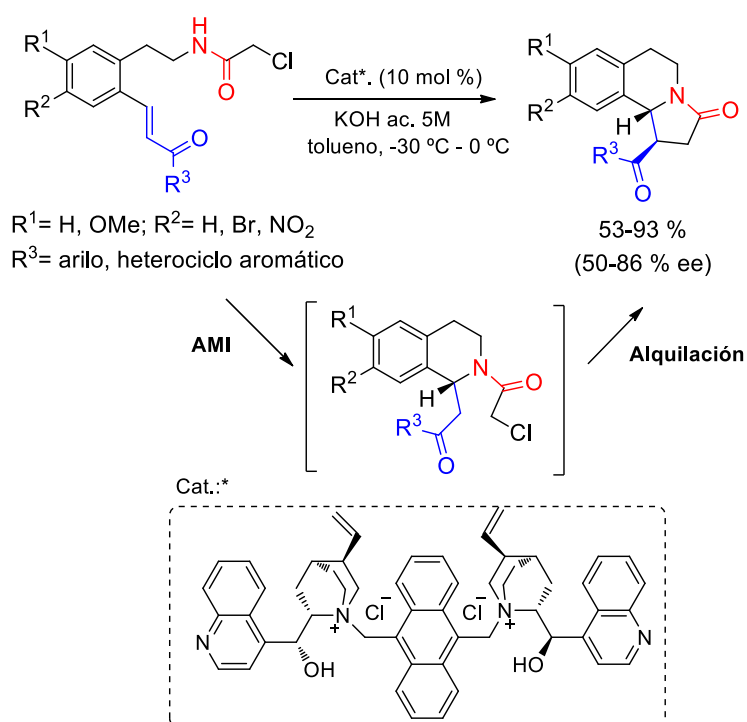
<sup>163</sup> Sydorenko, N.; Zifcsak, C. A.; Gerasyuto, A. I.; Hsung, R. P. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, *3*, 2140.

<sup>164</sup> Xiao, X.; Liu, X.; Dong, S.; Cai, Y.; Ling, L.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15922.



**Esquema 2.12.** Proceso tándem AMI/ bromación para la síntesis de dihidroquinolonas quirales.

Finalmente, en el año 2015 el grupo de Yu desarrolló otro proceso tándem iniciado por una **reacción AMI**, que consistió en acoplar dicha reacción a una posterior **alquilación intramolecular**.<sup>165</sup>



**Esquema 2.13.** Reacción tándem AMI/ alquilación intramolecular para la síntesis de benzoindolizidinonas.

<sup>165</sup> Guo, J.; Yu, S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1179.

Para ello, partieron de  $\alpha$ -cloroamidas portadoras de enonas como aceptores de Michael, que fueron cicladas en condiciones de transferencia de fase con una sal dímera de cinconidina para dar lugar a benzoindolizidinonas con buenos rendimientos, total diastereoselectividad y enantioselectividades variables (Esquema 2.13).

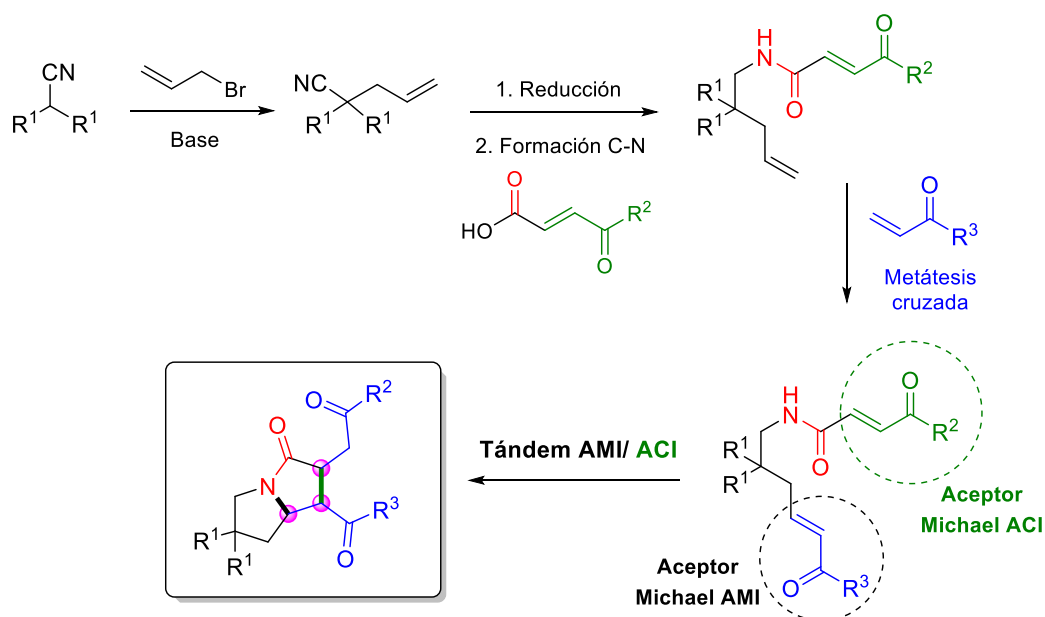
A la vista de estos antecedentes, en nuestro grupo de investigación nos planteamos desarrollar un nuevo ejemplo de reacción tándem organocatalítica asimétrica iniciada por una adición AMI. Concretamente, se pensó en diseñar un sustrato que contuviera una amida como nucleófilo nitrogenado y dos aceptores de Michael simultáneamente, con el objetivo de llevar a cabo una secuencia tándem **AMI/adición conjugada intramolecular (ACI)**, de la que no existe ningún precedente en la bibliografía.

## 2.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En vista de 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.

Tal y como hemos comentado en distintas ocasiones a lo largo de este capítulo, una de las mayores dificultades a la hora de desarrollar una reacción tándem que comience por una adición AMI reside en el diseño y la síntesis de los sustratos de partida. En nuestro caso, nos propusimos diseñar un sustrato que contuviera una amida como nucleófilo nitrogenado y dos aceptores de Michael simultáneamente. Para ello, decidimos en primer lugar que lo más adecuado sería incorporar uno de los aceptores de Michael en el último paso de la síntesis mediante una reacción de metátesis cruzada, ya que este tipo de reacciones suelen darse en condiciones suaves, lo que ayuda a evitar la ciclación espontánea (no organocatalizada). Por otra parte, pensamos en partir de *N*-pentenil-4-oxo-2-alquenamidas, puesto que la baja nucleofilia de las amidas también contribuiría a la estabilidad de los sustratos.

La estrategia sintética para obtener las amidas de partida constará de 2 etapas. En la primera, se partirá de diferentes nitrilos disustituídos, a los que se incorporará un sustituyente alilo (sobre el que posteriormente se llevará a cabo la reacción de metátesis cruzada) a través de una reacción de sustitución nucleofílica. A continuación, se reducirán los nitrilos y las aminas resultantes se harán reaccionar con distintos ácidos carboxílicos (previamente sintetizados en el laboratorio) portadores, a su vez, de un aceptor de Michael (Esquema 2.14). Si bien ésta será la estrategia general de síntesis de las amidas de partida, en algunos casos se utilizarán rutas alternativas para introducir algunas funcionalidades que no son compatibles con la reducción o algunos sustituyentes en otros carbonos de la molécula. En cualquier caso, siempre se llevará a cabo la formación del enlace amida y, posteriormente, la reacción de metátesis cruzada, para acceder a los sustratos convenientemente funcionalizados sobre los que se ensayará la secuencia tándem AMI/ ACI planeada (Esquema 2.14).



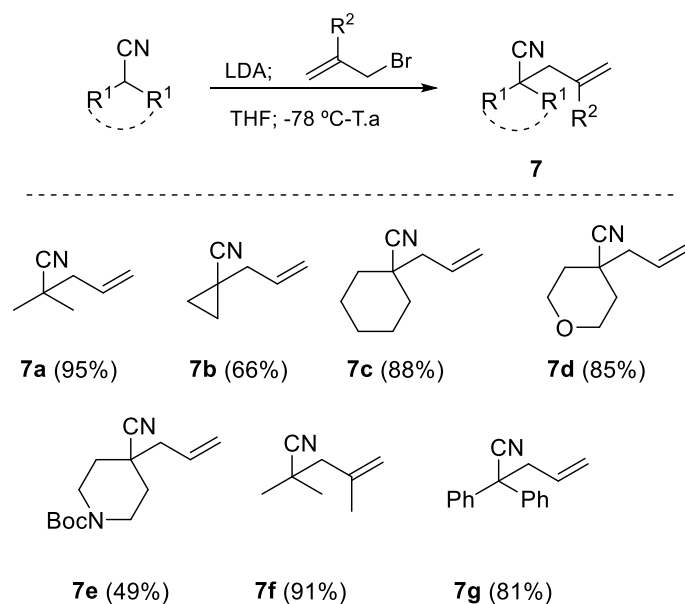
**Esquema 2.14.** Ruta sintética para la síntesis de pirrolizidinonas quirales.

### 2.4.1. Síntesis de los sustratos para la reacción tándem.

#### 2.4.1.1. Introducción de la cadena olefínica sobre los nitrilos disustituídos

Los nitrilos olefínicos **7**, excepto el 4-pentenitrilo (**7h**) que era comercial, se prepararon siguiendo un procedimiento de alquilación descrito en la bibliografía.<sup>166</sup> Así, tras metalar los distintos nitrilos con LDA, se adicionaron diferentes bromuros de alilo a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se dejó subir la temperatura hasta obtenerse los nitrilos finales **7**, portadores de una cadena olefínica, con muy buenos rendimientos, en general (Esquema 2.15).

<sup>166</sup> Horrillo-Martinez, P.; Hultzsck, K.C.; Hampel, F. *Chem. Commun.* **2006**, 21, 2221.



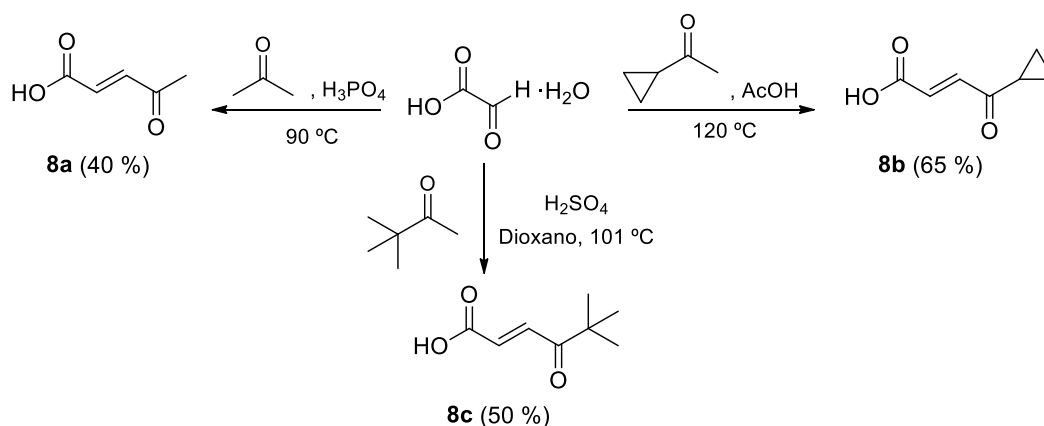
**Esquema 2.15.** Reacción de alilación de los nitrilos disustituídos.

#### 2.4.1.2. Síntesis de los ácidos conjugados portadores del aceptor de Michael **8**

La mayoría de ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados portadores, a su vez, de una cetona conjugada como aceptor de Michael (compuestos **8**) se obtuvieron por reacción aldólica del ácido glioixílico con distintas cetonas a elevadas temperaturas y en presencia de diferentes ácidos de Brønsted en exceso para forzar la deshidratación. Así por ejemplo, el ácido **8a**, con una metil cetona, se sintetizó utilizando ácido fosfórico como disolvente,<sup>167</sup> mientras que el ácido portador de un grupo ciclopropilo (**8b**) se sintetizó a reflujo de ácido acético.<sup>168</sup> Por su parte, para la obtención del ácido **8c**, con un grupo *tert*-butilo, fue necesario realizar la reacción a reflujo de dioxano y con varios equivalentes de ácido sulfúrico (Esquema 2.16).<sup>167</sup>

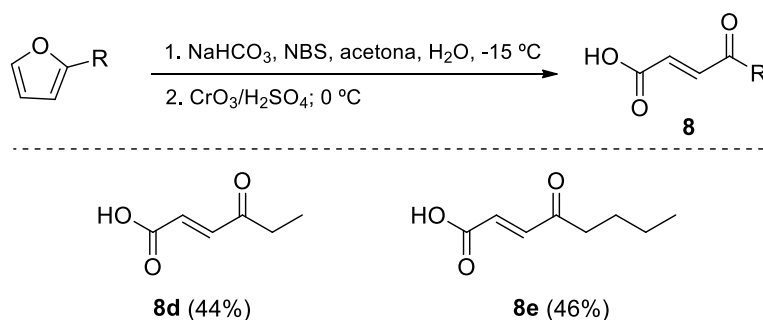
<sup>167</sup> Jakubec, P.; Berkes, D.; Kolarovic, A.; Povazanec, F. *Synthesis* **2006**, 23, 4032.

<sup>168</sup> Xu, C.; Bai, X.; Xu, J.; Ren, J.; Xing, Y.; Li, Z.; Wang, J.; Shi, J.; Yu, L.; Wang, Y. *RSC Advances*, **2017**, 7, 4763.



**Esquema 2.16.** Reacción aldólica para obtener los ácidos conjugados **8a-c**.

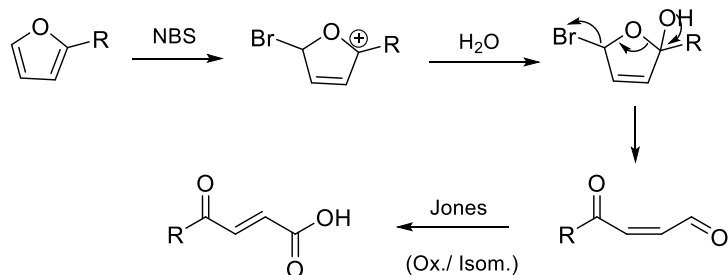
Los ácidos carboxílicos **8**, portadores de cadenas alquílicas más largas, se sintetizaron a través de una doble oxidación de furanos 2-sustituídos.<sup>167</sup> Estos se trataron con NBS en medio básico y, en una segunda etapa, el aldehído resultante se reoxidó *in situ* con el reactivo de Jones. De esta manera se obtuvieron los ácidos **8d** y **8e** con buenos rendimientos (44 y 46%, respectivamente) si tenemos en cuenta que se producen varios pasos de reacción durante el proceso *one-pot* (Esquema 2.17).



**Esquema 2.17.** Doble oxidación de furanos 2-sustituídos.

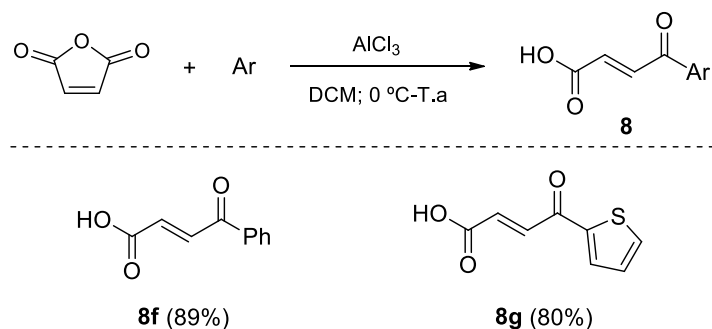
El mecanismo de esta reacción había sido estudiado por Merino y colaboradores,<sup>169</sup> y consiste en 2 etapas de oxidación: la primera comienza con la monobromación del furano para dar lugar al intermedio carbocatiónico más estable, que se abre en medio básico originando el correspondiente aldehído. Éste se oxida con el reactivo de Jones que, además, isomeriza el doble enlace gracias a la presencia del  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (Esquema 2.18).

<sup>169</sup> Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Recent Research Developments in Synthetic Organic Chemistry*. **2000**, 3, 65.



**Esquema 2.18.** Mecanismo de la doble oxidación de furanos.

Finalmente, para obtener los ácidos carboxílicos **8** portadores de una cetona aromática conjugada, se realizó una acilación de Friedel-Crafts entre el anhídrido maleico y benceno o tiofeno, en presencia de tricloruro de aluminio a baja temperatura, obteniendo los ácidos **8f** y **8g** con muy buenos rendimientos (Esquema 2.19).<sup>170</sup>



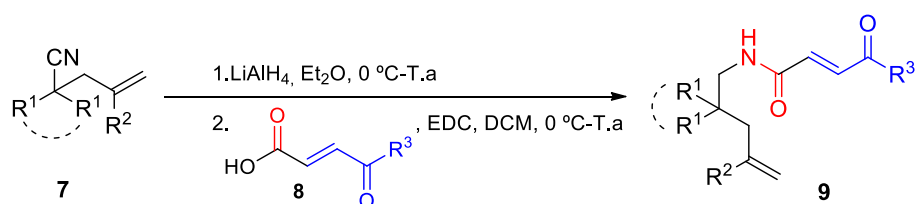
**Esquema 2.19.** Acilación de Friedel-Crafts para la obtención de los ácidos carboxílicos con un grupo fenilo o tiofenilo.

#### 2.4.1.3. Síntesis de las *N*-pentenil-4-oxo-2-alkenamidas **9**

La mayoría de las amidas **9** se sintetizaron mediante la reducción de los nitrilos **7** con  $\text{LiAlH}_4$  seguida de la acilación *in situ* de las aminas resultantes con los distintos ácidos conjugados **8**, utilizando EDC como agente de acoplamiento. Los rendimientos de estas reacciones fueron moderados (23-60%) (Tabla 2.1). Para la obtención del compuesto **9o**, se utilizó como agente acilante el fumarato de monoetilo (**8h**), disponible comercialmente.

<sup>170</sup> Zhao, W.-W.; Liu, Y.-K. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 2358.



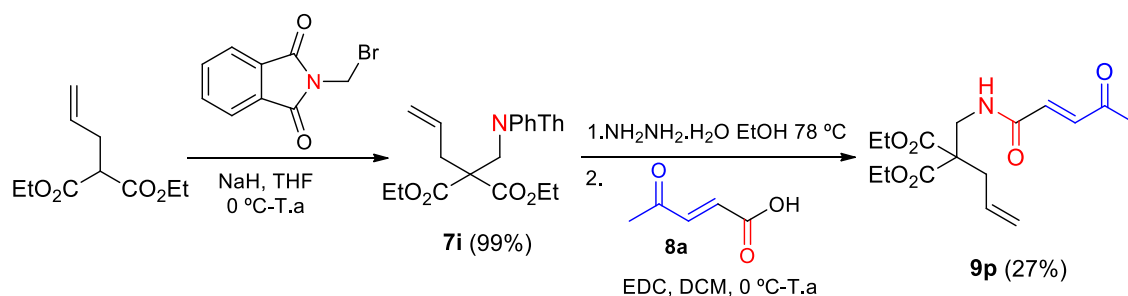
**Tabla 2.1.** Síntesis de las *N*-pentenil-4-oxo-2-alkenamidas **9**.

Entrada	Nitrilo	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Ácido	R <sup>3</sup>	Amida	Rto. (%)
1	<b>7a</b>	Me	H	<b>8a</b>	Me	<b>9a</b>	42
2	<b>7b</b>	Ciclopropilo	H	<b>8a</b>	Me	<b>9b</b>	45
3	<b>7c</b>	Ciclohexilo	H	<b>8a</b>	Me	<b>9c</b>	40
4	<b>7d</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	<b>8a</b>	Me	<b>9d</b>	38
5	<b>7e</b>	<i>N</i> -Boc-Piperidina	H	<b>8a</b>	Me	<b>9e</b>	23
6	<b>7f</b>	Me	Me	<b>8a</b>	Me	<b>9f</b>	39
7	<b>7g</b>	Ph	H	<b>8a</b>	Me	<b>9g</b>	60
8	<b>7h</b>	H	H	<b>8a</b>	Me	<b>9h</b>	44
9	<b>7a</b>	Me	H	<b>8b</b>	Ciclopropilo	<b>9i</b>	45
10	<b>7a</b>	Me	H	<b>8c</b>	<i>t</i> -Bu	<b>9j</b>	26
11	<b>7a</b>	Me	H	<b>8d</b>	Et	<b>9k</b>	48
12	<b>7a</b>	Me	H	<b>8e</b>	Bu	<b>9l</b>	54
13	<b>7a</b>	Me	H	<b>8f</b>	Ph	<b>9m</b>	40
14	<b>7a</b>	Me	H	<b>8g</b>	Tiofeno	<b>9n</b>	32
15	<b>7a</b>	Me	H	<b>8h</b>	OEt	<b>9o</b>	34

Para la obtención de otras amidas con grupos no compatibles con la reducción, o con distintos sustituyentes en otras posiciones de la molécula, se emplearon rutas sintéticas alternativas disponibles en la bibliografía.

En este contexto, para estudiar la influencia de grupos electron-atradores en el carbono  $\beta$  del nitrógeno, se llevó a cabo una reacción de alquilación del alil malonato de dietilo con *N*-bromometil ftalimida, que condujo al compuesto **7i** con un rendimiento

cuantitativo.<sup>171</sup> A continuación, este se desprotegió al nitrógeno con hidracina a reflujo de etanol y la amina resultante se aciló con el ácido **8a**, generando la amida **9p** con un rendimiento moderado (Esquema 2.20).

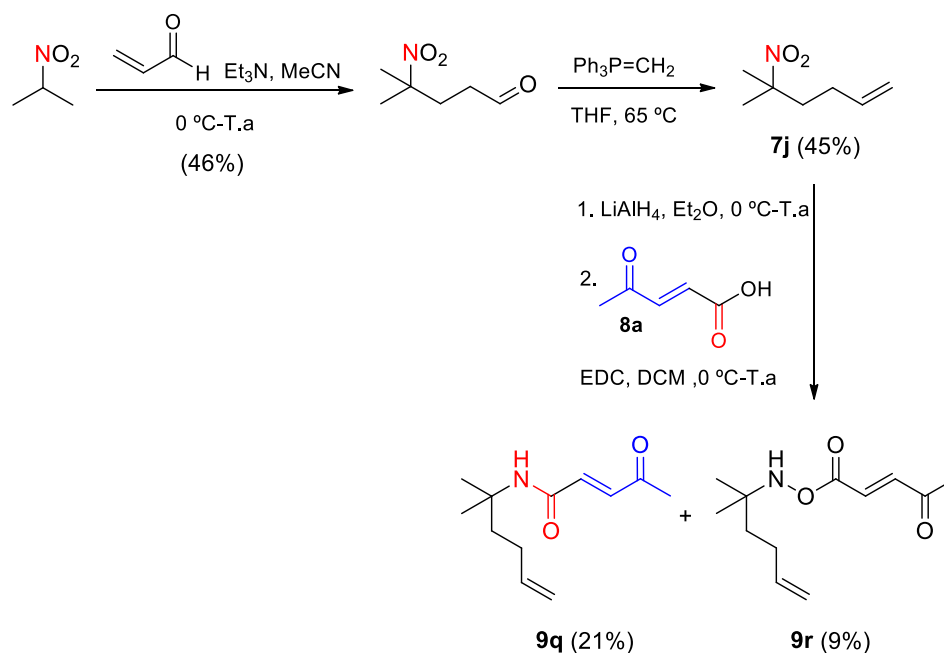


**Esquema 2.20.** Síntesis de la alquenamida **9p**.

A continuación, nos centramos en la síntesis de sustratos portadores de distintos sustituyentes en el carbono contiguo al nitrógeno. Por una parte, se utilizó el 2-nitropropano como material de partida para realizar una adición conjugada a la acroleína, obteniéndose el correspondiente 4-nitroaldehído con un rendimiento del 46%.<sup>172</sup> La posterior reacción de Wittig con el iluro de metilfosfonio generó la nitroolefina **7j**, que se redujo y se aciló *in situ* con el ácido **8a** en las condiciones previamente utilizadas. Puesto que la reducción del grupo nitro no llegó a completarse, este procedimiento dio lugar a una mezcla de los compuestos **9q** y **9r** (Esquema 2.21). No obstante, se trata de una ruta sencilla y económica que nos permitió obtener la amida deseada **9q** para estudiar el alcance del proceso tándem AMI/ ACI.

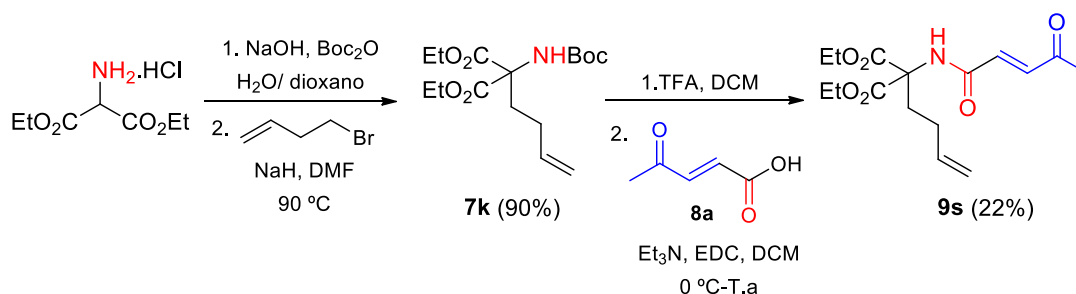
<sup>171</sup> Tsujihara, T.; Shinohara, T.; Takenaka, K.; Takizawa, S.; Onitsuka, K.; Hatanaka, M.; Sasai, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9274.

<sup>172</sup> House, H. O.; Manning, D. T.; Melillo, D. G.; Lee, L. F.; Haynes, O. R.; Wilkes, B. E. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 855.



**Esquema 2.21.** Síntesis de la amida **9q** a partir de 2-nitropropano.

Por otra parte, el clorhidrato del aminomalonato de dietilo se protegió en medio básico acuoso con dicarbonato de di-*tert*-butilo<sup>173</sup> y se alquiló con bromuro de homoalilo para obtener el carbamato **7k** con excelente rendimiento.<sup>174</sup>



**Esquema 2.22.** Síntesis de la pentenamida **9s** a partir del clorhidrato del aminomalonato de dietilo.

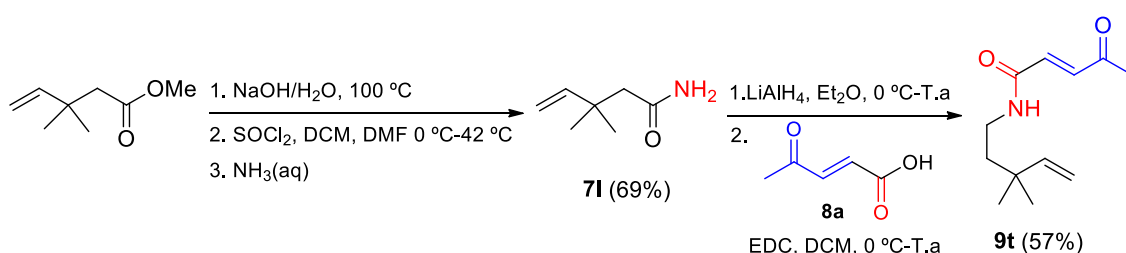
A continuación, se desprotegió el nitrógeno con ácido trifluoroacético y se formó la amida con el ácido **8a** en las condiciones previamente utilizadas y adicionando en este caso un pequeño exceso de base para neutralizar la sal de trifluoroacetato formada en

<sup>173</sup> Schilson, S. S.; Keul, P.; Shaikh, R. S.; Schaefer, M.; Levkau, B.; Haufe, G.; *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 1011.

<sup>174</sup> Golebiowski, A.; Paul Beckett, R.; Van Zandt, M. I.; Ji, M. K.; Whitehouse, D.; Ryder, T-R.; Jagdmann, E.; Andreoli, M.; Mazur, A.; Padmanilayam, M.; Cousido-Siah, A.; Mitschler, A.; Ruiz, F. X.; Podjarny, A.; Schroeter, H.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, *23*, 2027.

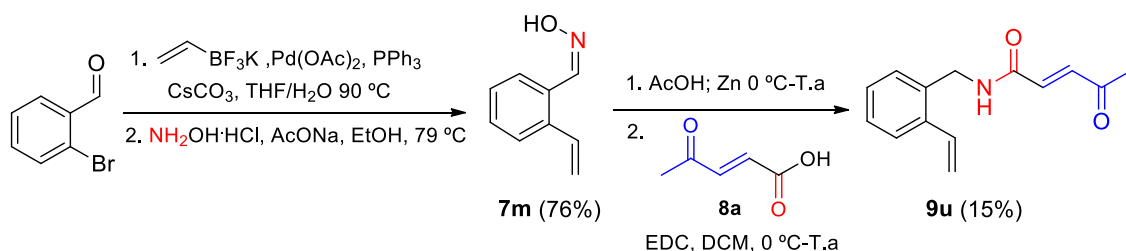
el paso anterior. De esta manera se obtuvo la pentenamida **9s** con un rendimiento aceptable (Esquema 2.22).

Posteriormente, se diseñó un sustrato con sustitución alquímica en el carbono contiguo al doble enlace terminal. Para su síntesis, se partió de 3,3-dimetil-1-pentenoato de metilo, que se hidrolizó al correspondiente ácido en medio básico acuoso, se formó el cloruro de ácido y éste se aciló con amoniaco para dar la amida **7l** con buen rendimiento.<sup>175</sup> Finalmente, ésta se redujo con LiAlH<sub>4</sub> y se acopló con el ácido **8a**, obteniéndose la amida conjugada **9t** con buen rendimiento (Esquema 2.23).



**Esquema 2.23.** Síntesis de la amida conjugada **9t** a partir de 3,3-dimetil-1-pentenoato de metilo.

Por último, se llevó a cabo la síntesis de los derivados que permitirían obtener productos benzofusionados. Por una parte, se introdujo un grupo vinilo en el *o*-bromobenzaldehído mediante una reacción de Suzuki.<sup>176</sup> Seguidamente, se condensó el aldehído con hidroxilamina, la oxima **7m** resultante se redujo con Zn en ácido acético y la amina correspondiente se aciló en condiciones estándar, originando el producto deseado **9u** (Esquema 2.24).

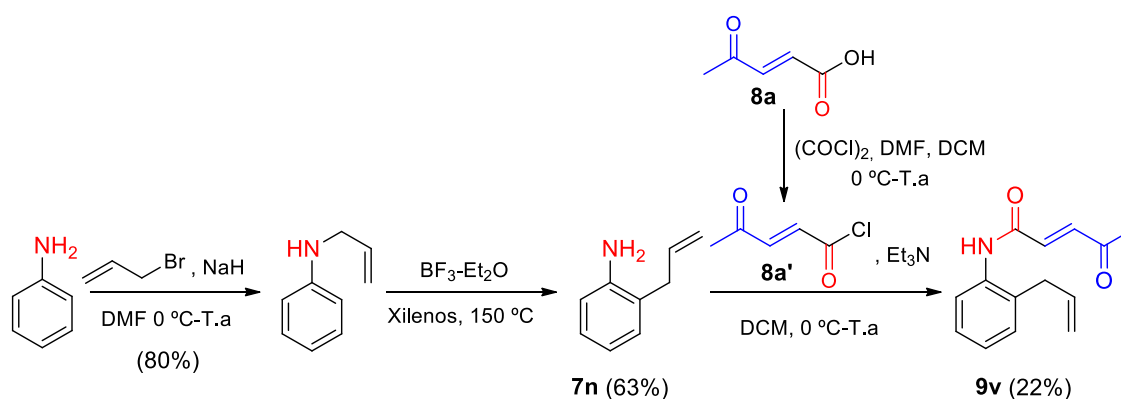


**Esquema 2.24.** Síntesis de la amida **9u** a partir de *o*-bromobenzaldehído.

<sup>175</sup> Zhu, Y.; Yang, X.; Fang, X.; Yang, X.; Ye, L.L.; Cai, W.; Zhang, Y.; Wu, F. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1251.

<sup>176</sup> Fustero, S.; Rodríguez, E.; Lazaro, R.; Herrera, L.; Catalan, S.; Barrio, P.; *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1058.

Por otra parte, tras la *N*-alilación de la anilina,<sup>177</sup> se llevó a cabo un reagrupamiento aza-Claisen para obtener la 2-alilanilina (**7n**),<sup>178</sup> que se hizo reaccionar con el cloruro del ácido **8a'**, previamente sintetizado con cloruro de oxalilo y trietilamina,<sup>179</sup> y de esta manera se obtuvo la amida aromática **9v** con un rendimiento moderado (Esquema 2.25). En este caso, la reacción de acoplamiento del ácido **8a** con la 2-alilanilina en presencia de EDC no tuvo lugar, probablemente debido a que esta amina es menos nucleófila que las utilizadas anteriormente, por lo que fue necesario activar dicho ácido en forma de cloruro.



**Esquema 2.25.** Síntesis de la amida aromática **9v** a partir de anilina.

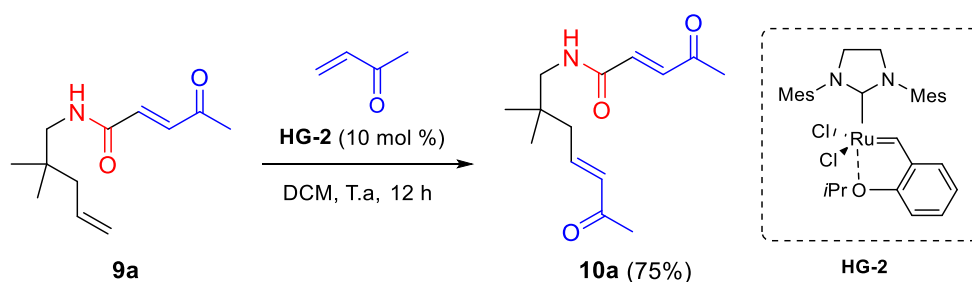
#### 2.4.1.4. Síntesis del sustrato modelo **10a**

Una vez sintetizadas las diferentes *N*-pentenil-4-oxo-2-alquenamidas **9**, el siguiente paso sería la incorporación de un segundo aceptor de Michael, para lo cual se sometió la amida **9a** a una reacción de metátesis cruzada con un exceso de metil vinil cetona en presencia del catalizador **HG-2** en diclorometano a temperatura ambiente, obteniéndose el compuesto **10a** con un rendimiento del 75% (Esquema 2.26). Dicho compuesto se utilizó como modelo para optimizar el proceso tándem AMI/ ACI.

<sup>177</sup> Hui, Z.; Jiang, S.i; Qi, X.; Ye, X.-Y.; Xie, T. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 151995.

<sup>178</sup> Wang, L.; Ferguson, J.; Zeng, F.; *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11486.

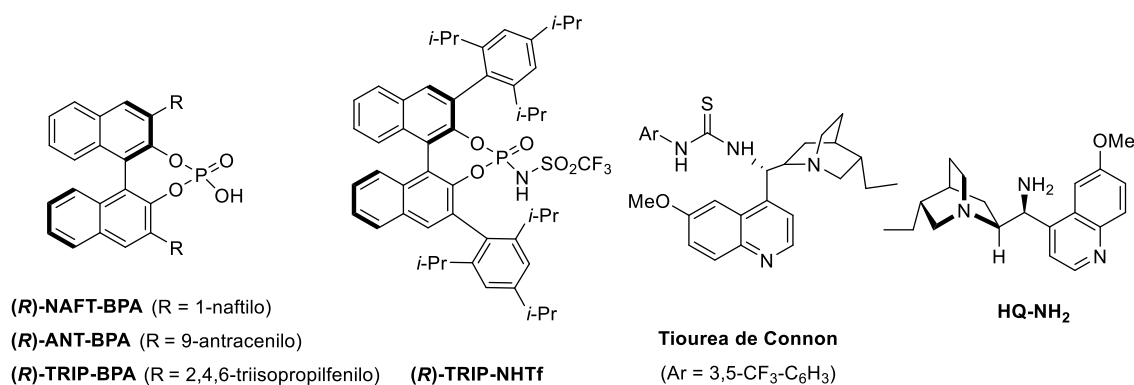
<sup>179</sup> Xu, C.; Bai, X.; Xu, J.; Ren, J.; Xing, Y.; Li, Z.; Wang, J.; Shi, J.; Yu, L.; Wang, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 4763.



**Esquema 2.26.** Reacción de metátesis cruzada para la síntesis del compuesto **10a**.

### 2.4.2. Optimización del proceso tándem aza-Michael intramolecular/ adición conjugada intramolecular.

La optimización del proceso tándem planeado se realizó utilizando el compuesto **10a** como sustrato modelo. Los organocatalizadores que se ensayaron durante el estudio se muestran en la Figura 2.2. Por una parte, se utilizaron catalizadores de tipo ácido de Brønsted como los ácidos BINOL-fosfóricos con diferentes grupos en las posiciones 3 y 3' del esqueleto binaftilo [(*R*)-NAFT-BPA, (*R*)-ANT-BPA y (*R*)-TRIP-BPA] y el derivado fosforamida con un grupo *N*-trifluorometilsulfonilo [(*R*)-TRIP-NHTf]. También se ensayaron catalizadores bifuncionales derivados de alcaloides *Cinchona* como la tiourea de Connon y la 9-amino-9-desoxi-*epi*-hidroquinina (HQ-NH<sub>2</sub>).



**Figura 2.2.** Organoatalizadores utilizados para el proceso tándem AMI/ ACI.

El ensayo inicial de las condiciones de reacción para llevar a cabo el proceso tándem enantioselectivo que nos habíamos propuesto se hizo con la 9-amino-9-desoxi-*epi*-hidroquinina (HQ-NH<sub>2</sub>) como organocatalizador y ácido trifluoroacético como co-catalizador en proporción 1:1, ya que este sistema catalítico había proporcionado muy buenos resultados en la reacción AMI desarrollada en el capítulo 1 de la presente Tesis

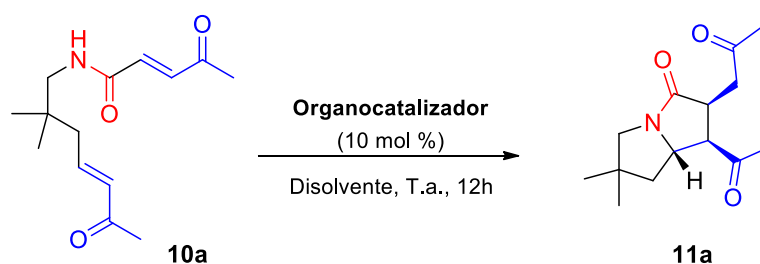
Doctoral. Sin embargo, en este caso, la reacción no tuvo lugar, sino que se recuperó el sustrato de partida inalterado (Tabla 2.2, entrada 1), lo que indicaba que la catálisis vía iminio no era adecuada para la reacción AMI cuando se utilizaban amidas como nucleófilos nitrogenados.

El siguiente intento se realizó con la tiourea de Connon, derivada de la HQ-NH<sub>2</sub>. En este caso, la reacción tándem tuvo lugar y se aisló la pirrolizidinona **11a** con diastereoselectividad moderada (6:1), si bien el rendimiento y el enantiocontrol fueron muy pobres (Tabla 2.2, entrada 2). No obstante, este resultado nos hizo pensar que la catálisis por enlace de hidrógeno podría ser adecuada para acelerar la reacción. Así pues, decidimos ensayar ácidos fosfóricos derivados de BINOL como organocatalizadores. Cuando la reacción se realizó con (*R*)-NAFT-BPA en cloroformo a temperatura ambiente, se observó una conversión completa del sustrato de partida y se aisló la pirrolizidinona **4a** como un único diastereoisómero, con un rendimiento del 57% y un exceso enantiomérico del 83% (Tabla 2.2, entrada 3). El cambio al ácido BINOL-fósforico con grupos antracénico [(*R*)-ANT-BPA] se tradujo en un ligero aumento en la enantioselectividad del proceso (Tabla 2.2, entrada 4); mientras que, al utilizar el (*R*)-TRIP-BPA como organocatalizador, se consiguió una diastereo- y enantioselectividad completas con un rendimiento químico del 59% (Tabla 2.2, entrada 5).

El empleo de otros disolventes como tolueno, THF o diclorometano (Tabla 2.2, entradas 6-8) dio lugar a resultados comparables o inferiores en términos de rendimiento químico y enantioselectividad del proceso tándem.

Por último, también se ensayó la triflimida (*R*)-TRIP-NHTf, que mejoró ligeramente el rendimiento a expensas de un descenso de enantiocontrol hasta un 81% de exceso enantiomérico (Tabla 2.2, entrada 9).

A la vista de los resultados recogidos en la Tabla 2.2, se establecieron como condiciones óptimas de reacción las indicadas en la entrada 8, es decir, el uso del ácido (*R*)-TRIP-BPA como organocatalizador, en diclorometano a temperatura ambiente.

**Tabla 2.2.** Optimización de la secuencia tándem enantioselectiva AMI/ ACI.

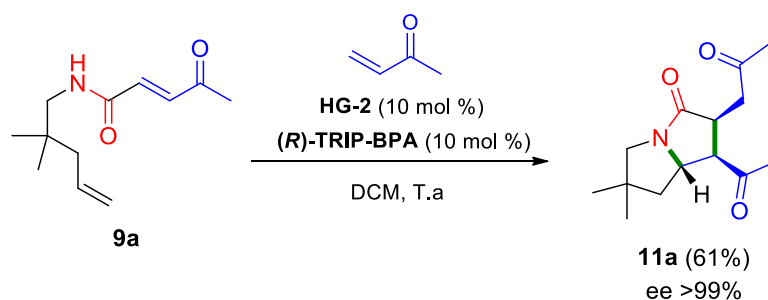
Entrada	Catalizador	Disolvente	Rto. 11a <sup>a</sup> (%)	r.d. <sup>b</sup>	ee 11 (%) <sup>c</sup>
1	HQ-NH <sub>2</sub> + TFA (10%)	CHCl <sub>3</sub>	--- <sup>d</sup>	---	---
2	Tiourea de Connon	CHCl <sub>3</sub>	17	6:1	18
3	( <i>R</i> )-NAFT-BPA	CHCl <sub>3</sub>	57	>20:1	83
4	( <i>R</i> )-ANT-BPA	CHCl <sub>3</sub>	63	>20:1	89
5	( <i>R</i> )-TRIP-BPA	CHCl <sub>3</sub>	59	>20:1	>99
6	( <i>R</i> )-TRIP-BPA	Tolueno	67	>20:1	97
7	( <i>R</i> )-TRIP-BPA	THF	34	>20:1	42
8	( <i>R</i> )-TRIP-BPA	DCM	61	>20:1	>99
9	( <i>R</i> )-TRIP-NHTf	DCM	65	>20:1	81

<sup>a</sup> Rendimiento de la pirrolizidinona **11a** tras purificación por cromatografía en columna.

<sup>b</sup> Relación de diastereoisómeros, determinada por integración en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup> Excesos enantioméricos del diastereoisómero mayoritario determinados por cromatografía líquida de alta resolución en fase estacionaria quiral. <sup>d</sup> Se recuperó el sustrato de partida **10a** sin reaccionar.

Tras establecer las condiciones óptimas para la reacción tándem AMI/ ACI que conduce a la síntesis enantioselectiva de pirrolizidinonas, y en vista de la compatibilidad de los ácidos BINOL-fosfóricos con los carbenos de rutenio utilizados en las reacciones de metátesis de olefinas,<sup>151</sup> nos propusimos combinar ambos procesos en una secuencia triple tándem CM/ AMI/ ACI. Así, cuando se hizo reaccionar la amida **9a** con metil vinil cetona en presencia de los catalizadores **HG-2** y (*R*)-TRIP-BPA en diclorometano a temperatura ambiente, tras 12 horas de reacción, obtuvimos la pirrolizidinona **11a** con total diastereo- y enantioselectividad y con un rendimiento del 61% (Esquema 2.27), superior al rendimiento global de la secuencia por etapas (47%).





**Esquema 2.27.** Protocolo triple tándem CM/ AMI/ ACI para la síntesis enantioselectiva de la pirrolizidona **11a**.

### 2.4.3. Evaluación del alcance del proceso tándem CM/ AMI/ ACI

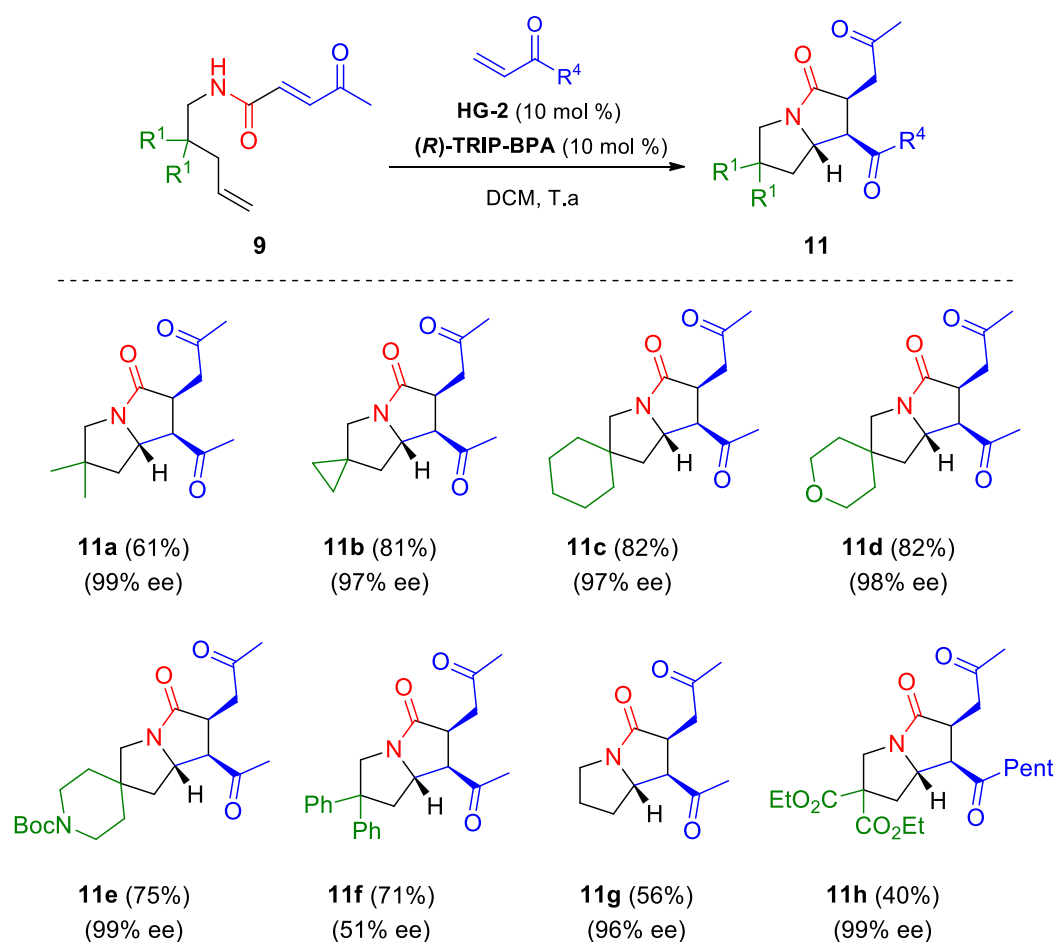
Una vez demostrada la compatibilidad de los catalizadores empleados y confirmada la posibilidad de llevar a cabo la reacción triple tándem CM/ AMI/ ACI, se procedió a estudiar el alcance del proceso con el resto de pentenamidas sintetizadas **9**.<sup>180</sup>

En primer lugar, evaluamos la influencia de los sustituyentes en el carbono en  $\beta$  al nitrógeno nucleofílico (sustituyentes  $R^1$ ), observando, por una parte, una total diastereoselectividad en todos los casos, independientemente del tamaño del sustituyente y de sus características electrónicas.

En cuanto al rendimiento químico, todas las pirrolizidinonas **11** se obtuvieron con buenos rendimientos (40-82%), teniendo en cuenta que se producen tres reacciones en la transformación global. Los mejores rendimientos se consiguieron en la síntesis de las pirrolizidinas espirocíclicas (**11b**, **11c**, **11d**, **11e**), mientras que aquella con dos grupos éster (**11h**) no se pudo obtener con más de un 40% de rendimiento (Esquema 2.28).

Por último, la excelente enantioselectividad del proceso (e.e.= 96-99%) sólo quedó comprometida al introducir grupos fenilo en esta posición (**11f**, e.e.= 51%), lo que podría sugerir la existencia de algún tipo de interacción entre estos grupos aromáticos y el organocatalizador, que estaría afectando al estado de transición de la reacción AMI.

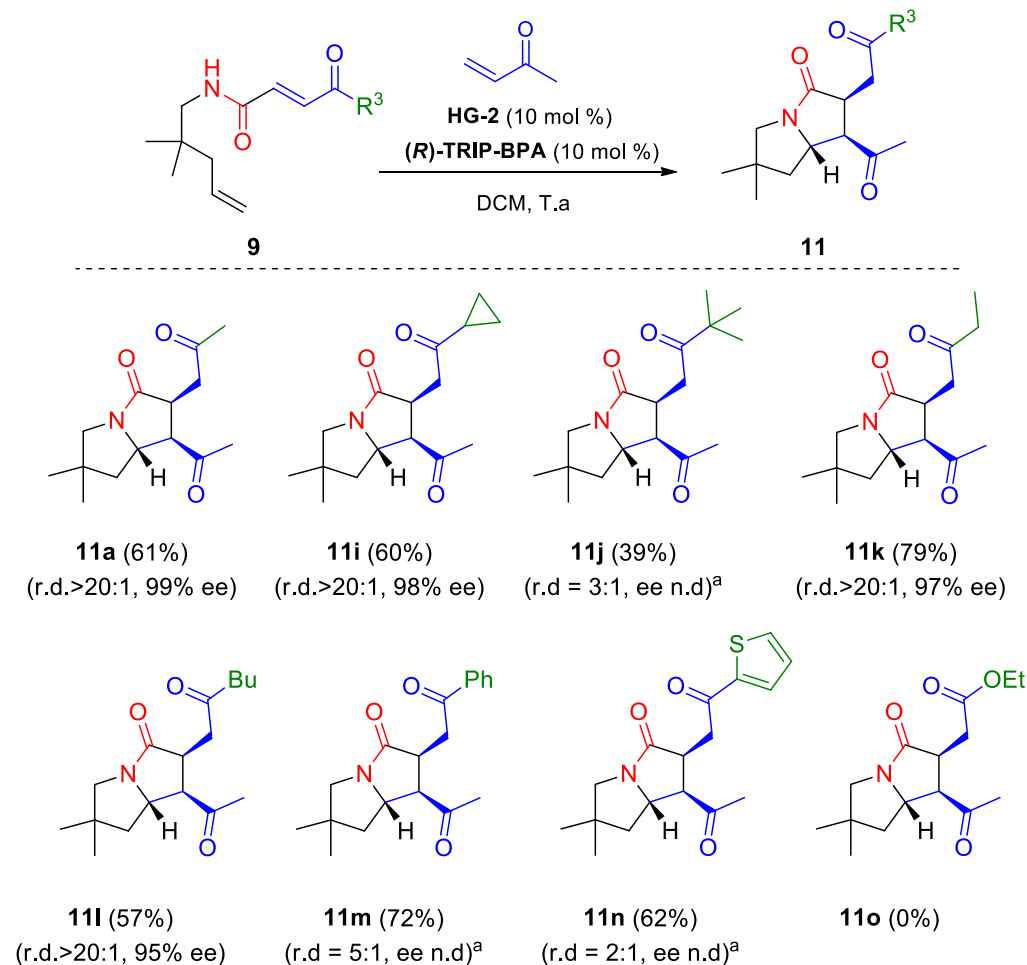
<sup>180</sup> Escolano, M.; Torres, J.; Rabasa-Alcaniz, F.; Sánchez-Roselló, M.; C.del Pozo, C. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9433.



**Esquema 2.28.** Alcance del proceso tándem cuando varía el sustituyente R<sup>1</sup>.

El siguiente paso en nuestro estudio fue examinar la influencia de los sustituyentes en el aceptor de Michael de la adición conjugada intramolecular (R<sup>3</sup>). En este contexto, el proceso permitió obtener las pirrolizidinonas **11** con buenos rendimientos (39-79%) para distintos sustituyentes alquílicos (metilo, etilo, butilo, *terc*-butilo y ciclopropilo) y aromáticos (fenilo y tiofenilo) (Esquema 2.29). Sin embargo, el proceso triple tándem no tuvo lugar cuando el aceptor de Michael era un éster  $\alpha,\beta$ -insaturado puesto que, al ser menos reactivo, la adición conjugada intramolecular final no se produjo y se obtuvo el producto resultante de la secuencia CM/ AMI.

Por otra parte, cuando el sustituyente en posición R<sup>3</sup> eran cadenas alquílicas lineales o el grupo ciclopropilo, las pirrolizidinonas finales (**11a**, **11i**, **11k**, **11l**) se obtuvieron como únicos diastereoisómeros y con un excelente enantiocontrol (ee= 95-99%). Por el contrario, la diastereoselectividad del proceso disminuyó al introducir grupos voluminosos como el *terc*-butilo o sustituyentes aromáticos (Esquema 2.29).

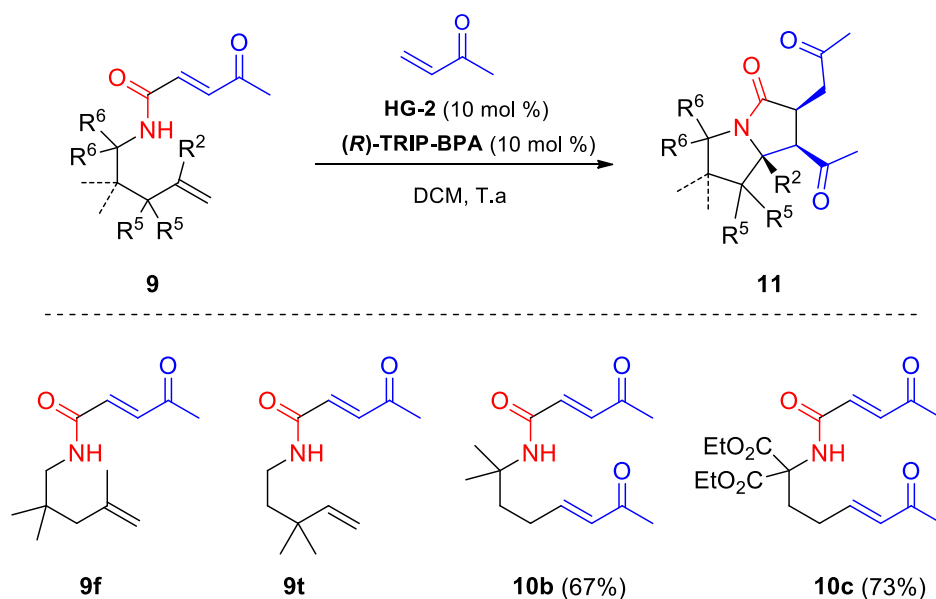


<sup>a</sup> Estos productos se obtuvieron como mezclas de diastereoisómeros no separables por cromatografía en columna, por lo que no se determinó su exceso enantiomérico ni se caracterizaron completamente. <sup>b</sup> En este caso, se obtuvo el producto resultante de la secuencia CM/AMI

### Esquema 2.29. Alcance del proceso tándem cuando varía el sustituyente R<sup>3</sup>.

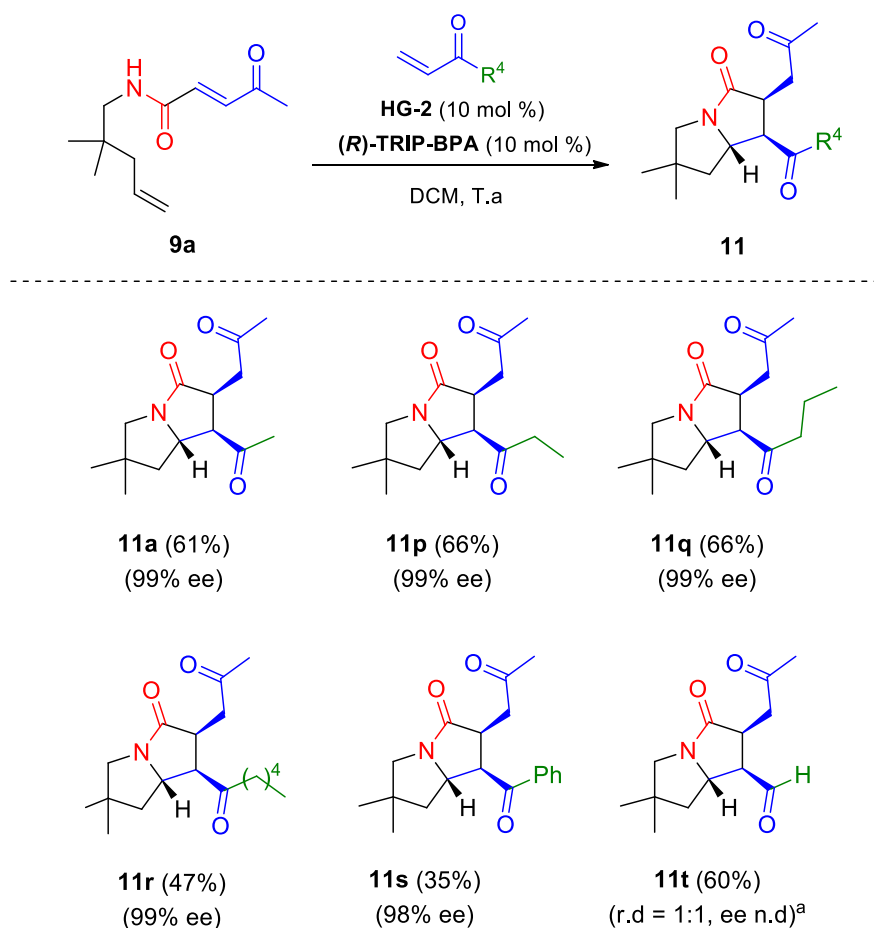
A continuación, nos centramos en examinar la influencia de distintos sustituyentes en las posiciones más cercanas a los centros reactivos (R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>). Desafortunadamente, al introducir un grupo metilo en la posición interna del doble enlace terminal (R<sup>2</sup>= Me) o en la posición contigua (R<sup>5</sup>= Me), la reacción de metátesis cruzada no tuvo lugar debido, probablemente, a problemas estéricos, y se recuperaron las amidas de partida **9f** y **9t** (Esquema 2.30).

Por otra parte, cuando se introdujeron dos metilos o dos grupos etoxicarbonilo en el carbono contiguo al nitrógeno (R<sup>6</sup>= Me, CO<sub>2</sub>Et), solamente se obtuvieron los correspondientes productos de metátesis cruzada **10b** y **10c**, sin que tuvieran lugar ninguna de las dos ciclaciones intramoleculares (Esquema 2.30).



**Esquema 2.30.** Alcance del proceso tándem cuando se introducen sustituyentes cerca de los centros reactivos.

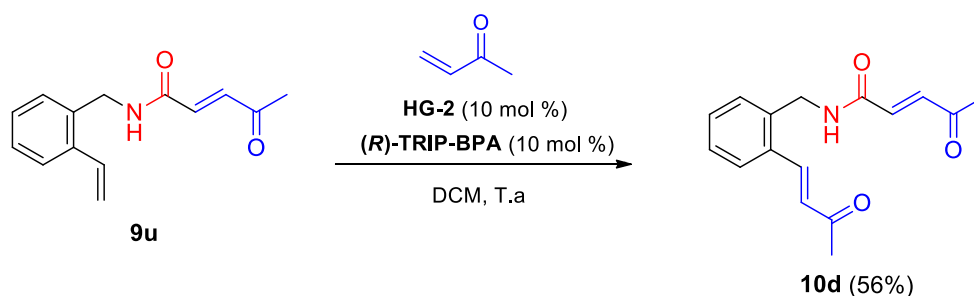
Seguidamente, analizamos la influencia de los distintos sustituyentes en el aceptor de Michael de la reacción AMI (sustituyentes  $R^4$ ). Para ello, hicimos reaccionar el compuesto **9a** en las condiciones ya optimizadas, utilizando diferentes cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas o acroleína. En todos los casos, el proceso tándem transcurrió de forma satisfactoria, generando las pirrolizidinonas finales **11** con buenos rendimientos (35-66%). En cuanto a la diastereo- y enantioselectividad del proceso tándem, ambos fueron excelentes cuando se utilizaron cetonas conjugadas, tanto alifáticas ( $R^3$ = metilo, etilo, propilo, pentilo) como aromáticas ( $R^3$ = fenilo). En cambio, con el derivado de acroleína ( $R^3$ = H) se obtuvo la pirrolizidinona **11t** como una mezcla equimolecular de diastereoisómeros que, además, no se pudieron separar (Esquema 2.31).



<sup>a</sup> Este producto se obtuvo como mezcla de diastereoisómeros no separables por cromatografía en columna, por lo que no se determinó su exceso enantiomérico ni se caracterizó completamente. En todos los demás casos, los productos se obtuvieron con total diastereoselectividad.

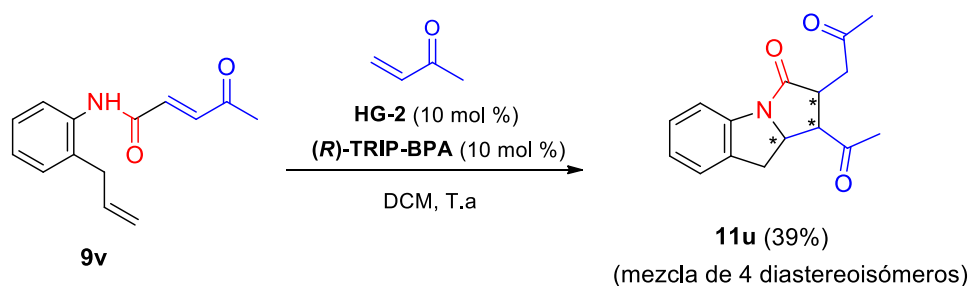
**Esquema 2.31.** Alcance del proceso tándem al variar el aceptor de Michael de la reacción AMI ( $R^4$ ).

Finalmente, intentamos extender el protocolo tándem a la síntesis de pirrolizidinonas benzofusionadas. Desafortunadamente, al hacer reaccionar la alquenamida **9u** con metil vinil cetona en presencia de los catalizadores **HG-2** y *(R)*-TRIP-BPA, sólo se produjo la reacción de metátesis cruzada, obteniéndose el compuesto **10d**, debido, probablemente a la baja electrofilia del aceptor de Michael unido al anillo aromático (Esquema 2.32).



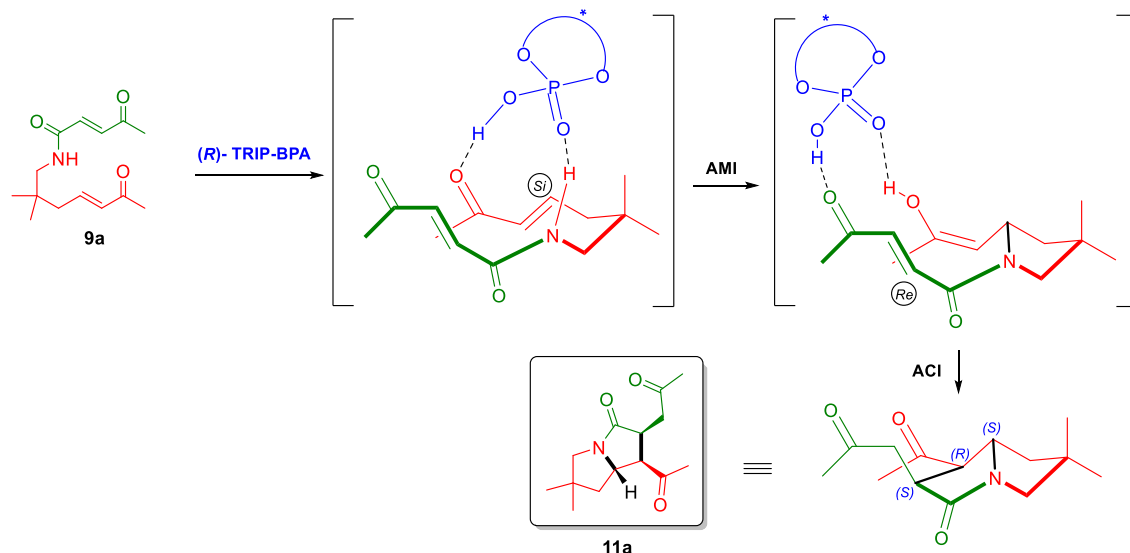
**Esquema 2.32.** Reacción de la amida **9u** con metil vinil cetona.

Partiendo del derivado de anilina **9v**, su reacción con metil vinil cetona en presencia de los catalizadores **HG-2** y **(R)-TRIP-BPA** sí que permitió acceder a la correspondiente pirrolidiziona benzofusionada resultante del proceso tándem CM/AMI/ACI. Sin embargo, este producto se obtuvo como una mezcla compleja de 4 diastereoisómeros que, además, no se pudieron separar mediante columna cromatográfica (Esquema 2.33).



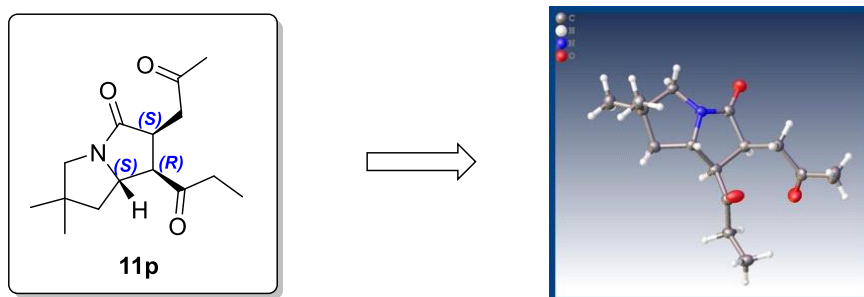
**Esquema 2.33.** Reacción tándem CM/AMI/ACI con el compuesto benzofusionado **9v**.

En cuanto al mecanismo de la reacción, una posible explicación para racionalizar el resultado estereoquímico del proceso consistiría en asumir que el organocatalizador **[(R)-TRIP-BPA]** activa tanto el nucleófilo como el electrófilo de la reacción AMI simultáneamente, actuando como un catalizador bifuncional. Así, el ácido fosfórico quiral establecería un enlace de hidrógeno con el H de la amida y otro con el carbonilo de una de las cetonas conjugadas, promoviendo el ataque nucleofílico del nitrógeno por la cara *Si* del doble enlace. A continuación, el organocatalizador podría volver a establecer una doble interacción mediante enlaces de hidrógeno, activando el enol nucleofílico y la cetona conjugada restante. De esta manera, se produciría el segundo ataque nucleofílico sobre la cara *Re* del doble enlace, que daría lugar al aducto *cis* en el producto final (Esquema 2.34).



**Esquema 2.34.** Hipótesis mecanística propuesta para el proceso tándem AMI/ ACI enantioselectivo.

Esta hipótesis mecanística concuerda perfectamente con la configuración absoluta de la estructura dilucidada mediante el análisis por difracción de rayos X para el compuesto **11p**. Este estudio reveló una configuración absoluta en los tres nuevos estereocentros generados (*1R*, *2S*, *7S*), como se muestra en la Figura 2.3, asumiéndose una asignación estereoquímica idéntica para todas las pirrolizidinonas **11** sintetizadas.



**Figura 2.3.** Difracción de rayos X para la asignación de la configuración absoluta en los estereocentros generados mediante el proceso tándem desarrollado.

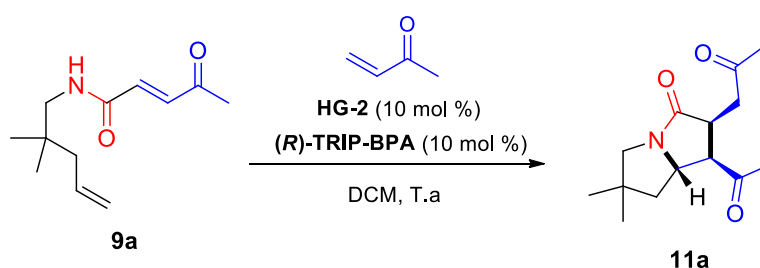
#### 2.4.4. Escalado del proceso tándem CM/ AMI/ ACI

Con la finalidad de demostrar la utilidad del proceso tándem desarrollado, se ensayó la síntesis de la pirrolizidinona **11a** en una escala multigramo, disminuyendo la carga catalítica.

Así pues, cuando se llevó a cabo la reacción a partir de 42 mg de *N*-pentenil alquenamida **9a** (0.2 mmol), se consiguieron aislar 29 mg de la pirrolizidinona **11a** (61% de rendimiento), con total diastereo- y enantioselectividad, utilizando un 10 mol % de cada uno de los catalizadores implicados en el proceso tándem (Tabla 2.3, entrada 1). Partiendo de 600 mg de amida **9a**, y reduciendo a la mitad la carga de ambos catalizadores, se obtuvieron 500 mg del producto final **11a** (69% de rendimiento) sin erosión alguna de la enantioselectividad del proceso (Tabla 2.3, entrada 2). Por último, el protocolo se realizó a una escala de 1200 mg de sustrato de partida **9a** y disminuyendo la carga de catalizadores al 2%. También en este caso, la reacción no perdió eficacia, ya que se aislaron 1011 mg de pirrolizidinona **11a** (70% de rendimiento), de nuevo sin disminuir tanto la diastereoselectividad como la enantioselectividad del proceso tándem (Tabla 2.3, entrada 3).

Estos experimentos demostraron la elevada eficacia de los catalizadores utilizados en este protocolo, haciéndolo muy conveniente desde el punto de vista económico y de la química verde.

**Tabla 2.3.** Escalado del proceso tándem CM/ AMI/ ACI.



Entrada	<b>9a</b>	HG-2	(R)-TRIP BPA	<b>11a</b>	Rto. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	42 mg	10 mol %	10 mol %	29 mg	61	99
2	600 mg	5 mol %	5 mol %	500 mg	69	99
3	1200 mg	2 mol %	2 mol %	1011 mg	70	99

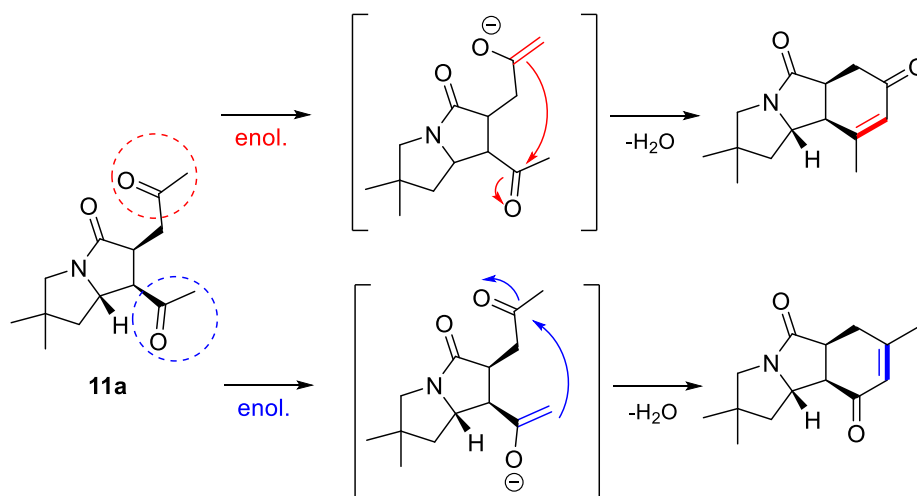
<sup>a</sup>Rendimiento de la pirrolizidinona **11a** tras purificación por cromatografía en columna.

<sup>b</sup> Excesos enantioméricos del diastereoisómero mayoritario determinados por cromatografía líquida de alta resolución en fase estacionaria quiral.



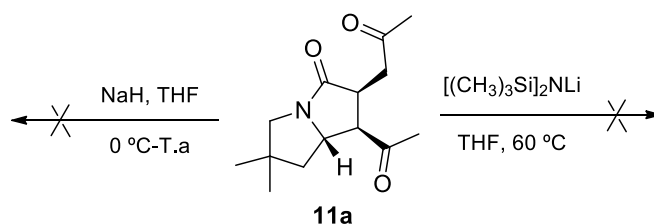
### 2.4.5. Derivatización de las pirrolizidinonas **11**

Como una extensión adicional al trabajo, y en vista de que las pirrolizidinonas **11** eran portadoras todavía de 2 cetonas enolizables, nos planteamos derivatizar los productos obtenidos mediante una reacción aldólica intramolecular, en la que una de las cetonas actuaría como enolato y se adicionaría sobre el otro carbonilo, originando derivados tricíclicos quirales. En función de cual de las cetonas actuara como enolato y cuál como electrófilo, tendríamos dos productos posibles, como se muestra en el Esquema 2.35.



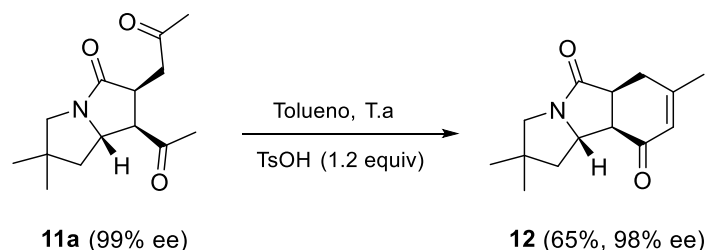
**Esquema 2.35.** Posibles productos de la reacción aldólica intramolecular de la pirrolizidinona **11a**.

Los primeros intentos de llevar a cabo esta reacción aldólica intramolecular dejaron inalterada la pirrolizidinona **11a**, tanto utilizando hidruro de sodio a temperatura ambiente, como calentando a reflujo de THF con bases más fuertes como hexametildisilaziduro de litio (Esquema 2.36), lo que denotaba la gran estabilidad de las pirrolizidinonas sintetizadas en medio básico.



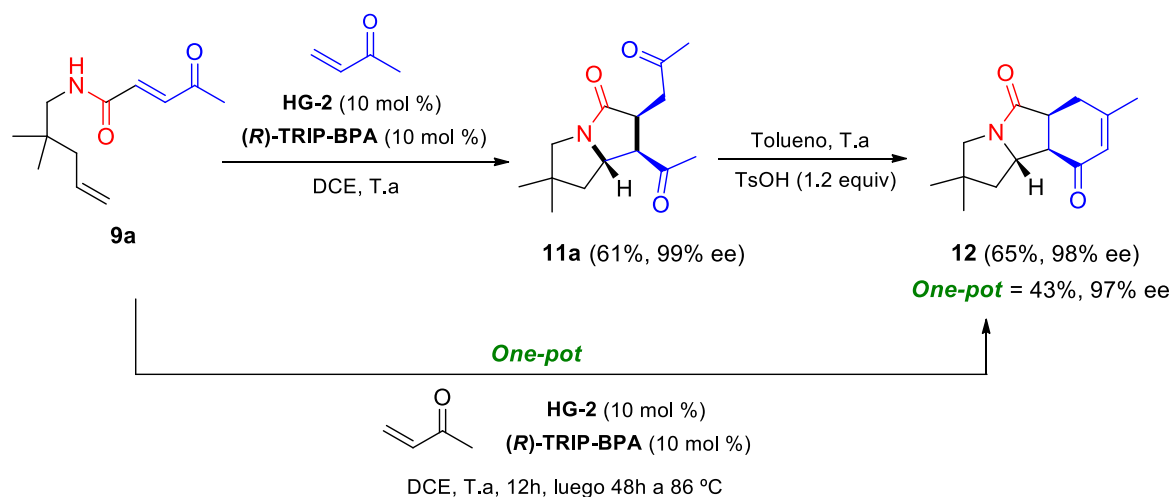
**Esquema 2.36.** Tratamiento de la pirrolizidinona **11a** con bases fuertes.

A la vista de estos resultados, decidimos intentar la reacción en medio ácido, para lo cual seleccionamos el ácido *p*-toluensulfónico (TsOH) ya que, además de su acidez, tiene carácter deshidratante, lo que podría ayudar a la formación del anillo de ciclohexenona. Efectivamente, al hacer reaccionar la pirrolizidinona **11a** con TsOH en tolueno durante 12 horas, se formó el producto tricíclico con un rendimiento del 65% y, prácticamente, sin pérdida de enantioselectividad (Esquema 2.37).



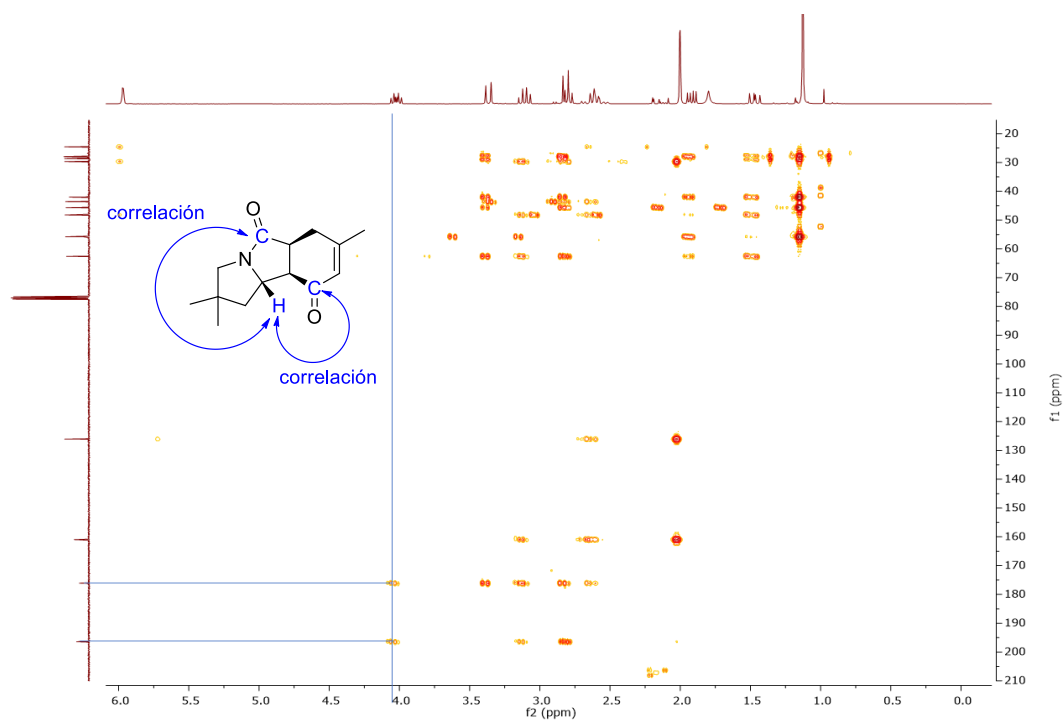
**Esquema 2.37.** Reacción aldólica intramolecular del compuesto **11a**.

Adicionalmente, nos planteamos la posibilidad de realizar toda la secuencia sintética a partir de las amidas **9** de forma *one-pot*, aprovechando el ácido fosfórico quiral para efectuar la ciclación final. Así pues, se disolvió el compuesto **9a** en dicloroetano y se sometió a las condiciones de reacción estándar para el proceso triple tándem, es decir, se adicionó el catalizador de metátesis **HG-2** y el organocatalizador (*R*)-TRIP-BPA, manteniendo la mezcla reactiva a temperatura ambiente durante 12 horas. Una vez que la cromatografía en capa fina mostró la formación completa de la pirrolizidinona **11a**, se calentó la mezcla de reacción a 86 °C y, tras 48 h, se observó la desaparición del compuesto **11a** y la formación del triciclo **12** que, además, se aisló con un rendimiento global del 43 %, comparable al obtenido mediante la secuencia por pasos (40%) (Esquema 2.38).



**Esquema 2.38.** Secuencia *one-pot* para la obtención de la pirrolizidinona tricíclica **12**.

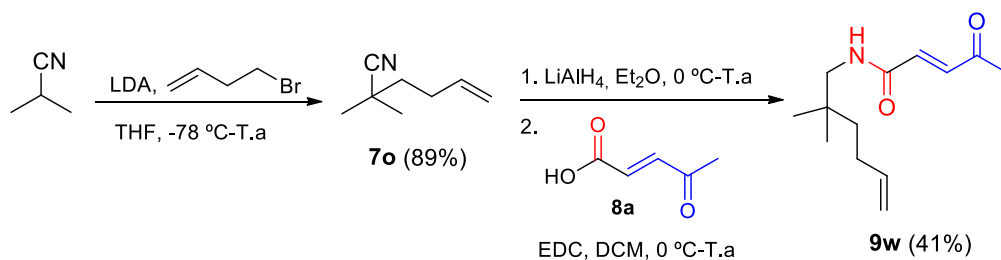
Finalmente, cabe destacar que para asignar la estructura del compuesto **12**, fue necesario un experimento HMBC de correlación  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a larga distancia (Figura 2.4). En él, se pudo observar claramente la correlación entre ambos carbonilos, y el hidrógeno que se encuentra en el carbono puente del biciclo de pirrolizidinona, lo que indica de forma inequívoca que el compuesto formado es el triciclo que posee ambos carbonilos a una distancia de 3 enlaces de dicho hidrógeno, ya que, si uno de ellos se encontrara más lejos, no debería dar correlación.



**Figura 2.4.** Experimento HMBC  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  en el compuesto **12**.

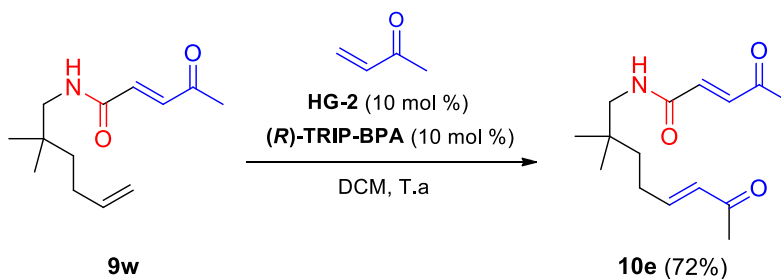
### 2.4.6. Extensión de la metodología desarrollada a la síntesis de indolizidinonas quirales.

Para finalizar nuestro estudio y con el objetivo de ampliar el alcance del proceso tándem desarrollado, decidimos abordar la síntesis de indolizidinonas quirales enantioméricamente enriquecidas mediante un procedimiento análogo al utilizado para la obtención de las pirrolizidinonas **11**. Para ello, partimos de isobutironitrilo y lo hicimos reaccionar con bromuro de homoalilo como agente alquilante ya que, de esta manera, el aceptor de Michael quedaría a una distancia de 6 carbonos y nos permitiría obtener las correspondientes indolizidinonas a través de la secuencia AMI/ ACI. Tras la obtención del compuesto **7o**, la reducción del grupo nitrilo seguida del acoplamiento con el ácido carboxílico **8a** permitió obtener la amida **9w** con buen rendimiento (Esquema 2.39).



Esquema 2.39. Síntesis de la amida conjugada **9w**.

Sin embargo, al hacer reaccionar este compuesto **9w** con metil vinil cetona en las condiciones optimizadas para la reacción triple tándem, únicamente se formó el producto de metátesis cruzada **10e** y no tuvieron lugar las dos reacciones intramoleculares que hubieran conducido a los biciclos deseados. (Esquema 2.40).

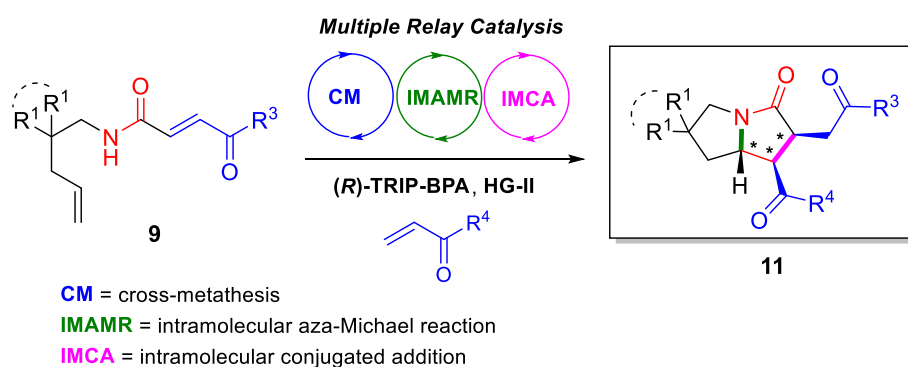


Esquema 2.40. Intento de llevar a cabo la reacción tándem sobre la amida **9w**.

## 2.5. CONCLUSIONS

From the previously commented results, we can conclude the following items.

- A new enantioselective tandem process involving a cross-metathesis reaction followed by an intramolecular aza-Michael reaction (IMAMR) and an intramolecular conjugate addition (IMCA) has been studied. It is important to note that this is the first organocatalytic process that combines an intramolecular aza-Michael reaction with a conjugate addition event.



**Scheme 2.45.** Triple tandem CM/ IMAMR/ IMCA for the enantioselective synthesis of pyrrolizidinones.

- The developed protocol provides enantiomerically pure pyrrolizidinone scaffolds with three contiguous stereocenters and nearly complete diastereoselectivity. Unfortunately, it cannot be extended to the synthesis of chiral indolizidones.
- The triple tandem reaction can be coupled with a third cyclization process (Robinson annulation) in a one-pot manner just by heating the reaction mixture.

## 2.6. EXPERIMENTAL SECTION

### 2.6.1 General Remarks

#### NMR SPECTROSCOPY ( $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ )

NMR spectra were recorded on a Bruker 300 MHz, 400 MHz or 500 MHz spectrometer using deuterated chloroform ( $\text{CDCl}_3$ ) as solvent. Chemical shifts ( $\delta$ ) are given in ppm relative to the residual solvent signals of non-deuterated chloroform (7.26 ppm) for  $^1\text{H}$  NMR, and deuterated chloroform (77.0 ppm) for  $^{13}\text{C}$  NMR. Coupling constants ( $J$ ) are given in Hertz (Hz). The letters m, s, d, t and q stand for multiplet, singlet, doublet, triplet and quartet, respectively. The letters br indicate that the signal is broad.

#### MASS SPECTROSCOPY

Mass spectra were recorded on a VG AUTOESPEC (micromass) spectrometer, employing the electronic impact (EI) technic performed at 70 eV, whereas the acceleration speed of the ions beam  $\text{Cs}^+$  at the fast atom bombardment (FAB) spectra was 30,000 V. The listed values for each compounds of the memory are expressed in units of m/z.

#### DETERMINATION OF THE ENANTIOMERIC RATIO

The enantiomeric ratios were generally determined with the aid of highperformance liquid chromatography (HPLC) analysis (Jasco PU-2089 Plus pump and a Jasco MD-2010 detector) of the corresponding solutions of the compounds in mixtures of hexane: ipropanol as eluents. The chiral columns employed are:

- Chiralcel OD-H column (25 cm x 0.46 cm)
- Chiralpak IC, AYH and AD columns (25 cm x 0.46 cm)
- Phenomenex CELULOSE 4 and CELULOSE 2 columns (25 cm x 0.46 cm)

#### DETERMINATION OF THE OPTICAL ROTATION

Optical rotations were measured on either a Perkin-Elmer 241 polarimeter or a Jasco P-1020 polarimeter, employing a sodium lamp as radiation source and spectroscopic grade chloroform to prepare the solutions in a 10 cm long cell.

### DETERMINATION OF THE MELTING POINT

Melting points have been determined either with a Cambridge Instrusments or with a Büchi melting point P-450 apparatus.

### THIN-LAYER CROMATOGRAPHY

Reactions and purifications were monitored with the aid of thin-layer chromatography (TLC) on 0.25 mm precoated Merck silica gel plates actives in UV light (Kieselgel 60 F254 on aluminium). Visualization was carried out with 254 nm UV light and employing the appropriate stain, such as aqueous ceric ammonium molybdate solution, potassium permanganate, *p*-anisaldehyde and vanillin.

### FLASH CROMATOGRAPHY

Flash column chromatography purifications was performed with the indicated solvents on silica gel 60 (particle size 0.040-0.063 mm).

### SOLVENTS DRYING

The employed solvents were either distilled and dried under nitrogen atmosphere prior to use:<sup>131</sup> THF and toluene were distilled from sodium, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> from calcium hydride; or anhydrous category solvents proceeding from commercial sources, being used without any previous purification.

### REAGENTS AND REACTION CONDITIONS

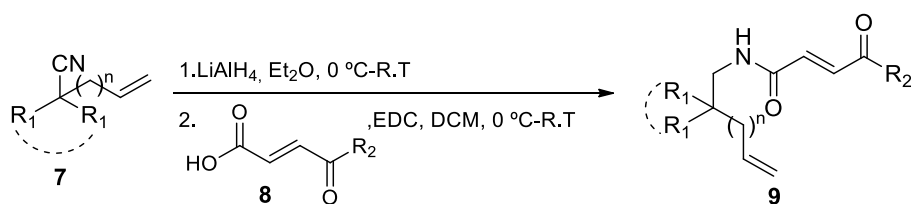
The employed reagents were obtained of the best possible grade from commercial sources and were directly used. Air-sensitive reagents were employed under nitrogen atmosphere. Reactions were carried out under nitrogen atmosphere unless otherwise indicated. The starting materials **7a**,<sup>166</sup> **7b-g**,<sup>181</sup> **7i**,<sup>171</sup> **7j**,<sup>172</sup> **7k**,<sup>174</sup> **7l**,<sup>175</sup> **7m**,<sup>182</sup> **7n**,<sup>178</sup> **7o**,<sup>182</sup> , **8a**,<sup>167</sup> **8b**,<sup>168</sup> **8c-e**<sup>167</sup> and **8f-g**<sup>170</sup> were synthesized following literature procedures from commercial reagents and their spectroscopic data were agree with those previously reported in the literature.

---

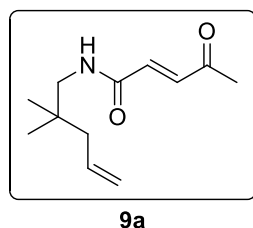
<sup>181</sup> Qi, X.; Chen, C.; Hou, C.; Fu, L.; Chen, P.; Liu, G.; *Journal of the American Chemical Society*, **2018**,*140*, 7415.

<sup>182</sup> Hibino, S.; Sugino, E.; Adachi, Y.; Nomi, K.; Sato, K.; Fukumoto, K. *Heterocycles*. **1989**, *28*, 275.

## 2.6.2. Synthesis and characterization of new compounds

GENERAL PROCEDURE FOR THE SYNTHESIS OF CONJUGATED AMIDES **9a-o** AND **9w**

To a solution of the corresponding nitrile **7** in diethyl ether (0.2M), LiAlH<sub>4</sub> (3 equiv) was added at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature (monitored by TLC), then Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O was added with vigorous stirring until grey aluminum salts turned white. The suspension was filtered through a short pad of Celite washing with small portions of diethyl ether. The filtrate was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum, obtaining a yellow oil that was employed without further purification. The crude primary amine was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 M), and was added to a solution of 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride (EDC·HCl) (1.2 equiv.) and the corresponding conjugated acid **8** (1.2 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.9 M) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was allowed to reach room temperature for 12 hours (monitored by TLC) and then it was hydrolyzed with H<sub>2</sub>O, extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Finally, solvents were removed and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel using mixtures of *n*-hexane and ethyl acetate as eluents.

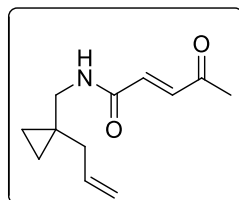
**(*E*)-*N*-(2,2-Dimethylpent-4-en-1-yl)-4-oxopent-2-enamide (**9a**)**

By means of the general procedure described above, conjugated amide **9a** (1.271 g, 42% yield) was obtained as a yellow oil starting from 1.579 g (14.47 mmol) of **7a** after flash chromatography with 2:1 *n*-hexane: ethyl acetate. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.54 (bs, 1H), 5.80 (ddt, *J* = 17.6, 10.2, 7.5 Hz, 1H), 5.06 – 5.00 (m, 2H), 3.20 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H),



0.89 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.2, 164.4, 136.2, 134.6, 134.5, 117.9, 49.6, 44.6, 35.0, 29.4, 25.0. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 210.1494 found: 210.1491.

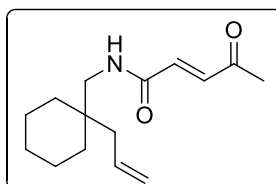
**(E)-N-[(1-Allylcyclopropyl)methyl]-4-oxopent-2-enamide (9b)**



**9b**

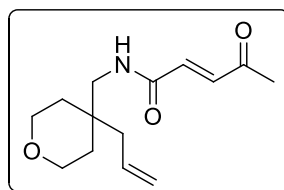
By means of the general procedure described above, conjugated amide **9b** (317 mg, 45% yield) was obtained as a yellow solid starting from 400 mg (3.73 mmol) of **7b** after flash chromatography with 3:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p.=47-48 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.04 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.05 (bs, 1H), 5.82 (ddt,  $J = 17.2, 10.1, 7.1$  Hz, 1H), 5.12 – 5.04 (m, 2H), 3.28 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.08 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 0.52 – 0.40 (m, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.9, 164.1, 136.5, 135.8, 134.1, 117.3, 46.6, 39.6, 29.2, 19.9, 10.4. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 208.1339 found: 208.1342.

**(E)-N-[(1-Allylcyclohexyl)methyl]-4-oxopent-2-enamide (9c)**

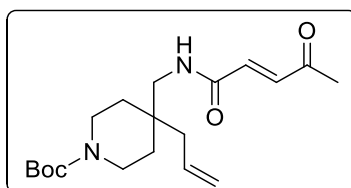


**9c**

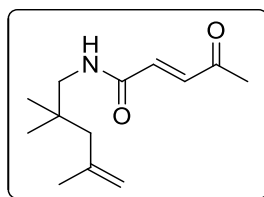
By means of the general procedure described above, conjugated amide **9c** (200 mg, 40% yield) was obtained as a yellow solid starting from 300 mg (2.01 mmol) of **7c** after flash chromatography with 4:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p.= 65-67 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.04 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.10 – 5.70 (m, 2H), 5.12 – 5.06 (m, 2H), 3.31 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.08 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.54 – 1.38 (m, 6H), 1.34 – 1.30 (m, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.9, 164.2, 136.5, 134.8, 134.2, 117.9, 46.4, 41.4, 37.3, 33.7, 29.3, 26.2, 21.5. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 250.1808 found: 250.1807.

**(E)-N-[(4-Allyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]-4-oxopent-2-enamide (9d)****9d**

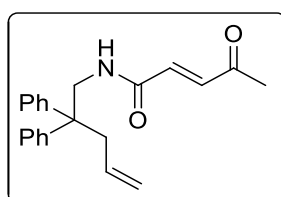
By means of the general procedure described above, conjugated amide **9d** (253 mg, 38% yield) was obtained as a yellow oil starting from 400 mg (2.65 mmol) of **7d** after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.08 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.30 (bs, 1H), 5.87 (ddt, *J* = 16.3, 10.7, 7.4 Hz, 1H), 5.18 – 5.11 (m, 2H), 3.79 – 3.64 (m, 4H), 3.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.50 – 1.45 (m, 4H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 198.0, 164.4, 136.6, 133.9, 133.7, 118.7, 63.5, 45.3, 41.2, 35.5, 33.3, 29.5. **HRMS** (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 252.1601 found: 252.1603.

**(E)-Tert-butyl 4-allyl-4-[(4-oxopent-2-enamido)methyl]piperidine-1-carboxylate (9e)****9e**

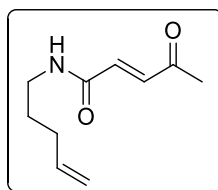
By means of the general procedure described above, conjugated amide **9e** (115 mg, 23% yield) was obtained as a colorless oil starting from 358 mg (1.43 mmol) of **7e** after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.98 – 5.79 (m, 2H), 5.17 – 5.10 (m, 2H), 3.52 – 3.32 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 2.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.43 – 1.38 (m, 2H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197.8, 164.3, 155.0, 136.8, 133.8, 133.7, 118.8, 79.7, 45.2, 40.9, 36.4, 32.7, 29.4, 29.3, 28.6. **HRMS** (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 351.2285 found: 351.2288.

**(E)-4-Oxo-N-(2,2,4-trimethylpent-4-en-1-yl)pent-2-enamide (9f)****9f**

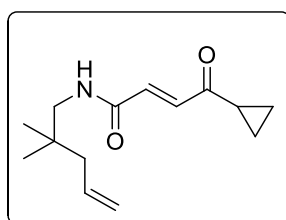
By means of the general procedure described above, conjugated amide **9f** (354 mg, 39% yield) was obtained as a yellow oil starting from 500 mg (4.06 mmol) of **7f** after flash chromatography with 3:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.05 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.15 (bs, 1H), 4.89 (dq,  $J = 2.9, 1.4$  Hz, 1H), 4.72 – 4.65 (m, 1H), 3.24 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.99 (s, 2H), 1.82 – 1.75 (m, 3H), 0.94 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.0, 164.3, 143.0, 136.5, 134.2, 115.1, 50.2, 48.0, 35.6, 29.3, 25.73, 25.4. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 224.1651found: 224.1653.

**(E)-N-(2,2-Diphenylpent-4-en-1-yl)-4-oxopent-2-enamide (9g)****9g**

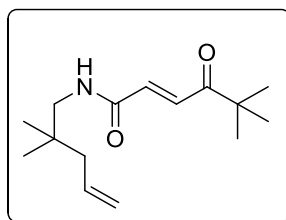
By means of the general procedure described above, conjugated amide **9g** (429 mg, 60% yield) was obtained as a yellow oil starting from 500 mg (2.14 mmol) of **7g** after flash chromatography with 3:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24 – 7.21 (m, 4H), 7.17 – 7.14 (m, 2H), 7.12 – 7.08 (m, 4H), 6.85 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.41 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 5.42 (bs, 1H), 5.35 (ddt,  $J = 20.5, 9.6, 7.1$  Hz, 1H), 4.93 – 4.87 (m, 2H), 4.00 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 2.78 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.19 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.7, 163.9, 144.9, 136.5, 133.8, 133.5, 128.5, 127.9, 126.8, 118.9, 50.2, 46.3, 42.1, 29.1. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : Exact Mass: 334,1807 found: Exact Mass: 334,1805.

**(E)-4-Oxo-N-(pent-4-en-1-yl)pent-2-enamide (9h)****9h**

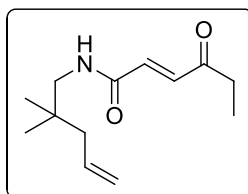
By means of the general procedure described above, conjugated amide **9h** (226 mg, 44% yield) was obtained as a yellow oil starting from 230 mg (2.84 mmol) of **7h** after flash chromatography with 2:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.04 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 5.95 (bs, 1H), 5.80 (ddt,  $J = 16.9, 10.2, 6.6$  Hz, 1H), 5.09 – 4.98 (m, 2H), 3.42 – 3.35 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.16 – 2.08 (m, 2H), 1.67 (q;  $J = 7.41$  Hz, 2H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.8, 164.1, 137.6, 136.6, 134.0, 115.7, 39.7, 31.2, 29.2, 28.6. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 182.1181 found: 182.1186.

**(E)-4-cyclopropyl-N-(2,2-dimethylpent-4-en-1-yl)-4-oxobut-2-enamide (9i)****9i**

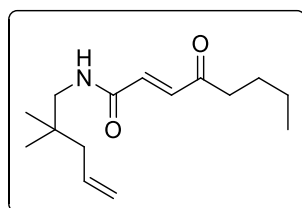
By means of the general procedure described above, conjugated amide **9i** (489 mg, 45% yield) was obtained as a yellow solid starting from 500 mg (4.58 mmol) of **7a** after flash chromatography with 3:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p.=61-62 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.21 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 6.86 (d,  $J = 15.3$  Hz, 1H), 6.45 (bs, 1H), 5.81 (ddt,  $J = 16.7, 10.4, 7.5$  Hz, 1H), 5.07 – 4.99 (m, 2H), 3.20 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.14 (tt,  $J = 7.8, 4.6$  Hz, 1H), 1.99 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.16 – 1.11 (m, 2H), 1.04 – 0.98 (m, 2H), 0.90 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.4, 164.5, 135.8, 134.7, 133.4, 117.9, 49.6, 44.66, 35.1, 25.0, 21.5, 12.3. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 236.1651 found: 236.1651.

**(E)-N-(2,2-Dimethylpent-4-en-1-yl)-5,5-dimethyl-4-oxohex-2-enamide (9j)****9j**

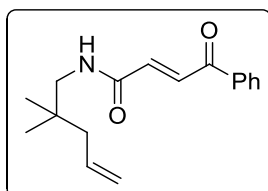
By means of the general procedure described above, conjugated amide **9j** (105 mg, 26% yield) was obtained as a yellow solid starting from 175 mg (1.6 mmol) of **7a** after flash chromatography with 4:1 *n*-hexane: ethyl acetate. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 6.23 (bs, 1H), 5.82 (ddt, *J* = 16.6, 10.5, 7.5 Hz, 1H), 5.14 – 4.96 (m, 2H), 3.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.17 (s, 9H), 0.90 (s, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 204.8, 164.9, 134.8, 134.4, 132.6, 117.9, 49.6, 44.7, 43.7, 35.1, 25.9, 25.0. **HRMS** (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 252.1964 found: 252.1964.

**(E)-N-(2,2-Dimethylpent-4-en-1-yl)-4-oxohex-2-enamide (9k)****9k**

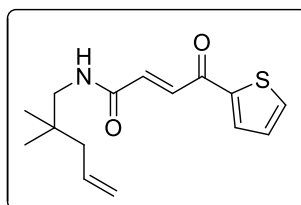
By means of the general procedure described above, conjugated amide **9k** (332 mg, 48% yield) was obtained as a yellow oil starting from 340 mg (3.11 mmol) of **7a** after flash chromatography with 3:1 *n*-hexane: ethyl acetate. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.11 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 6.28 (bs, 1H), 5.82 (ddt, *J* = 16.7, 10.4, 7.5 Hz, 1H), 5.08 – 5.00 (m, 2H), 3.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.64 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.99 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.90 (s, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200.8, 164.4, 135.8, 134.7, 133.5, 117.9, 49.6, 44.7, 36.1, 35.1, 25.0, 7.8. **HRMS** (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 224.1650 found: 224.1652.

**(E)-N-(2,2-Dimethylpent-4-en-1-yl)-4-oxooct-2-enamide (9l)****9l**

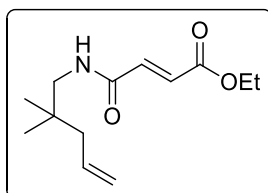
By means of the general procedure described above, conjugated amide **9l** (299 mg, 54% yield) was obtained as a yellow solid starting from 240 mg (2.20 mmol) of **7a** after flash chromatography with 5:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p.=26-27 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.11 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 6.03 (bs, 1H), 5.83 (ddt, *J* = 16.7, 10.4, 7.5 Hz, 1H), 5.10 – 5.02 (m, 2H), 3.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.00 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.67 – 1.57 (m, 2H), 1.40 – 1.28 (m, 2H), 0.94 – 0.89 (m, 9H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 200.4, 164.4, 136.1, 134.7, 133.4, 118.0, 49.6, 44.7, 42.6, 35.1, 26.0, 25.1, 22.4, 14.0. **HRMS** (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 252.1964 found: 252.1961.

**(E)-N-(2,2-Dimethylpent-4-en-1-yl)-4-oxo-4-phenylbut-2-enamide (9m)****9m**

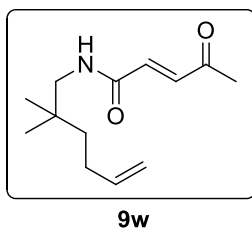
By means of the general procedure described above, conjugated amide **9k** (230 mg, 40% yield) was obtained as a yellow oil starting from 200 mg (1.83 mmol) of **7a** after flash chromatography with 3:1 *n*-hexane: ethyl acetate. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 – 8.01 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.56 (m, 1H), 7.56 – 7.43 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 6.08 (bs, 1H), 5.85 (ddt, *J* = 16.5, 10.5, 7.5 Hz, 1H), 5.21 – 4.91 (m, 2H), 3.26 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.02 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.94 (s, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 190.0, 164.3, 137.0, 135.5, 134.8, 133.9, 133.4, 129.0, 129.0, 118.0, 49.6, 44.8, 35.1, 25.1. **HRMS** (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 272.1651 found: 272.1653.

**(E)-N-(2,2-Dimethylpent-4-en-1-yl)-4-oxo-4-(thiophen-2-yl)but-2-enamide (9n)****9n**

By means of the general procedure described above, conjugated amide **9n** (325 mg, 32% yield) was obtained as a brown solid starting from 400 mg (3.66 mmol) of **7a** after flash chromatography with 3:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p.=56-59 °C.<sup>1</sup> **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90 (dd, *J* = 3.9, 1.1 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 4.9, 3.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 6.38 (bs, 1H), 5.84 (ddt, *J* = 16.5, 10.6, 7.5 Hz, 1H), 5.15 – 4.96 (m, 2H), 3.26 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.94 (s, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 181.9, 164.2, 144.8, 135.7, 135.2, 134.8, 133.8, 133.0, 129.0, 117.9, 49.7, 44.7, 35.2, 25.1. **HRMS** (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>S [M+H]<sup>+</sup>: 278.1215 found: 278.1211.

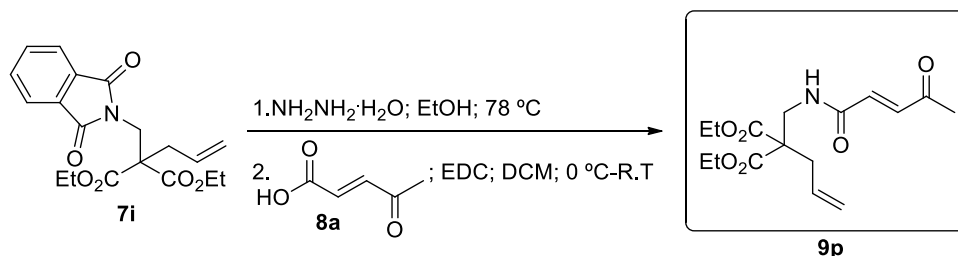
**(E)-Ethyl 4-((2,2-dimethylpent-4-en-1-yl)amino)-4-oxobut-2-enoate (9o)****9o**

By means of the general procedure described above, conjugated amide **9o** (263 mg, 34% yield) was obtained as a yellow oil starting from 400 mg (3.66 mmol) of **7a** after flash chromatography with 4:1 *n*-hexane: ethyl acetate. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.96 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 6.20 (bs, 1H), 5.81 (ddt, *J* = 16.7, 10.4, 7.5 Hz, 1H), 5.17 – 4.85 (m, 2H), 4.22 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.98 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (s, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.9, 163.9, 136.7, 134.7, 130.5, 117.9, 61.3, 49.5, 44.7, 35.0, 25.0, 14.2. **HRMS** (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 240.1600 found: 240.1590.

**(E)-N-(2,2-Dimethylhex-5-en-1-yl)-4-oxopent-2-enamide (9w)**

By means of the general procedure described above, conjugated amide **9w** (520 g, 41% yield) was obtained as a yellow oil starting from 700 mg (5.68 mmol) of **7o** after flash chromatography with 3:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.05 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.41 (bs, 1H), 5.77 (ddt,  $J = 16.8, 10.1, 6.5$  Hz, 1H), 5.05 – 4.88 (m, 2H), 3.21 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.11 – 1.94 (m, 2H), 1.44 – 1.26 (m, 2H), 0.90 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.2, 164.4, 139.1, 136.3, 134.5, 114.5, 49.7, 39.1, 34.6, 29.4, 28.4, 25.0. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 224.1651 found: 224.1653.

SYNTHESIS OF (E)-DIETHYL 2-ALLYL-2-[(4-OXOPENT-2-ENAMIDO)METHYL]MALONATE (**9p**)

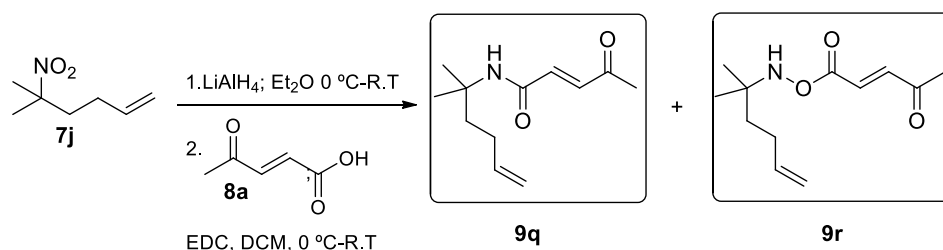


To a solution of diethyl 2-allyl-2-phthalimidomethyl malonate **7i** (800 mg, 2.22 mmol) in EtOH (11.1 mL, 0.2M) was added hydrazine monohydrate (0.33 mL, 3 equiv.) at 25 °C. The reaction mixture was stirred and heated to reflux for 22 h (monitored by TLC). After being cooled to 25 °C, the mixture was concentrated to dryness. Then the residue was dissolved in  $\text{Et}_2\text{O}$ , filtered at 0 °C and concentrated in vacuo to afford the crude amine. This crude primary amine was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.55 mL, 0.4 M), and was added to a solution of 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride (EDC·HCl) (510 mg, 1.2 equiv.) and the conjugated acid **8a** (304 mg, 1.2 equiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL, 0.9M) at 0 °C under  $\text{N}_2$  atmosphere. The reaction mixture was allowed to reach room temperature for 12 hours (monitored by TLC) and then it was



hydrolyzed with H<sub>2</sub>O, extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Finally, solvents were removed and the crude mixture was purified by flash chromatography with 3:1 *n*-hexane: ethyl acetate as eluent to afford **9p** (282 mg, 39% yield) as a yellow solid. Mp= 56-57 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.97 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 6.56 (bs, 1H), 5.68 (ddt, *J* = 17.4, 10.0, 7.4 Hz, 1H), 5.18 – 5.11 (m, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.68 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197.8, 170.3, 164.1, 136.9, 133.9, 131.7, 120.2, 62.1, 57.9, 42.2, 37.3, 28.9, 14.1. HRMS (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 326.1606 found: 326.1603.

SYNTHESIS OF (*E*)-N-(2-METHYLHEX-5-EN-2-YL)-4-OXOPENT-2-ENAMIDE (**9q**) AND (*E*)-1-(((2-METHYL-5-EN-2-YL)AMINO)OXY)PENT-2-ENE-1,4-DIONE (**9r**)

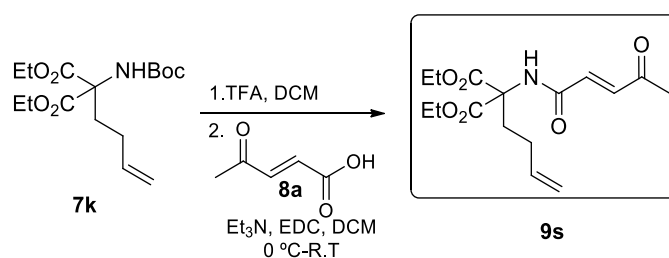


To a solution of 5-methyl-5-nitrohex-1-ene **7j** (500 mg, 3.49 mmol) in diethyl ether (17.5 mL, 0.5M), LiAlH<sub>4</sub> (398 mg, 3 equiv.) was added at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred for 24 hours at room temperature (monitored by TLC), then Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O was added with vigorous stirring until grey aluminum salts turned white. The suspension was filtered through a short pad of Celite washing with small portions of diethyl ether. The filtrate was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum, obtaining a yellow oil that was employed without further purification. The crude primary amine was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8.8 mL, 0.4 M), and was added to a solution of 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride (EDC·HCl) (802 mg, 1.2 equiv.) and the conjugated acid **8a** (478 mg, 1.2 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.65 mL, 0.9M) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was allowed to reach room temperature for 12 hours (monitored by TLC) and then it was hydrolyzed with H<sub>2</sub>O, extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Finally, solvents were removed and the crude mixture was purified by flash chromatography:

- with 6:1 *n*-hexane: ethyl acetate as eluent to afford **9q** (153 mg, 21% yield) as a yellow oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (bs, 1H), 7.06 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 5.80 (ddt,  $J = 16.7, 10.2, 6.5$  Hz, 1H), 5.10 – 4.89 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.15 – 2.04 (m, 2H), 1.63 – 1.45 (m, 2H), 1.13 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.2, 165.6, 140.3, 138.5, 128.8, 114.8, 58.3, 38.2, 28.5, 28.4, 24.6. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 210.1494 found: 210.1498.

- with 5:1 *n*-hexane: ethyl acetate as eluent to afford **9r** (71 mg, 9% yield) as a yellow oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.98 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.63 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 5.81 (ddt,  $J = 16.7, 10.2, 6.5$  Hz, 1H), 5.60 (bs, 1H), 5.12 – 4.80 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.10 – 1.97 (m, 2H), 1.92 – 1.80 (m, 2H), 1.38 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.2, 164.4, 136.2, 134.6, 134.5, 117.9, 49.6, 44.6, 35.0, 29.4, 25.0. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 226.1443 found: 226.1447.

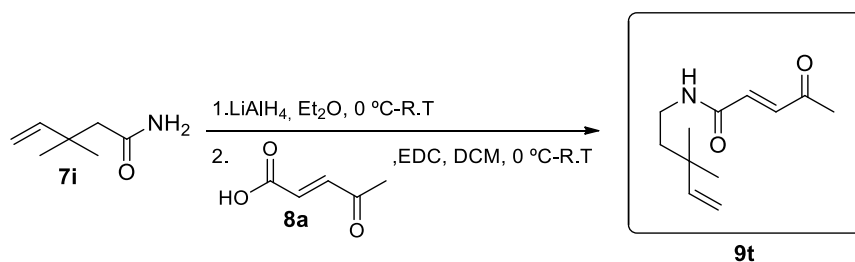
### SYNTHESIS OF (*E*-DIETHYL 2-(BUT-3-EN-1-YL)-2-(4-OXOPENT-2-ENAMIDO)MALONATE (9s)



To a solution of carbamate **7k** (600 mg, 1.86 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.8 mL, 1M), TFA (1.42 mL, 10 equiv.) was added at room temperature. After being stirred for 3h (monitored by TLC), the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9.8 mL, 0.4 M), and  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.61 mL, 2.4 equiv.) was added at 0 °C under  $\text{N}_2$  atmosphere. After being stirred for 5 min, a solution of 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride (EDC-HCl) (419 mg, 1.2 equiv.) and the conjugated acid **8a** (315 mg, 1.2 equiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 mL, 0.9M) was added. The reaction mixture was allowed to reach room temperature for 12 hours (monitored by TLC) and then it was hydrolyzed with  $\text{H}_2\text{O}$ , extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Finally, solvents were removed and the crude mixture was purified by flash chromatography with 3:1 *n*-hexane: ethyl acetate as eluent to afford **9s** (133

mg, 22% yield) as a yellow solid. Mp= 66-67 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.14 (bs, 1H), 7.01 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 5.72 (ddt,  $J = 16.7, 10.2, 6.5$  Hz, 1H), 5.06 – 4.91 (m, 2H), 4.26 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 2.56 – 2.43 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.99 – 1.82 (m, 2H), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.5, 167.7, 162.9, 137.6, 136.8, 133.0, 115.8, 66.7, 62.9, 31.2, 28.9, 28.1, 14.1. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_6$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 326.1607 found: 326.1605.

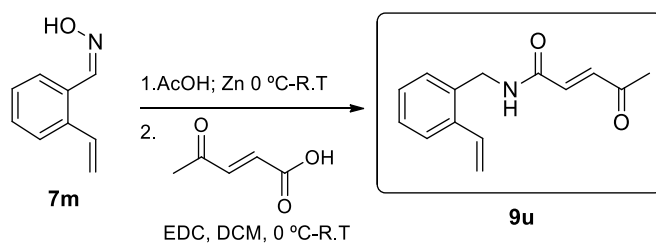
### SYNTHESIS OF (E)-N-(2-METHYLHEX-5-EN-2-YL)-4-OXOPENT-2-ENAMIDE (9t)



To a solution of pentenamide **7i** (500 mg, 3.93 mmol) in diethyl ether (7.9 mL, 0.5M),  $\text{LiAlH}_4$  (447 mg, 3 equiv.) was added at 0 °C under  $\text{N}_2$  atmosphere. The reaction mixture was stirred for 24 hours at room temperature (monitored by TLC), then  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  was added with vigorous stirring until grey aluminum salts turned white. The suspension was filtered through a short pad of Celite washing with small portions of diethyl ether. The filtrate was dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under vacuum, obtaining a yellow oil that was employed without further purification. The crude primary amine was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9.8 mL, 0.4 M), and was added to a solution of 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride (EDC-HCl) (904 mg, 1.2 equiv.) and the conjugated acid **8a** (538 mg, 1.2 equiv.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5.24 mL, 0.9M) at 0 °C under  $\text{N}_2$  atmosphere. The reaction mixture was allowed to reach room temperature for 12 hours (monitored by TLC) and then it was hydrolyzed with  $\text{H}_2\text{O}$ , extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Finally, solvents were removed and the crude mixture was purified by flash chromatography with 3:1 *n*-hexane: ethyl acetate as eluent to afford **9t** (471 mg, 57% yield) as a yellow oil.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.99 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 6.46 (bs, 1H), 5.80 – 5.71 (m, 1H), 4.97 – 4.90 (m, 2H), 3.33 – 3.26 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.57 – 1.52 (m, 2H), 1.01 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.1, 164.0, 147.4, 136.1, 134.4, 111.5, 41.6, 36.8, 36.0,

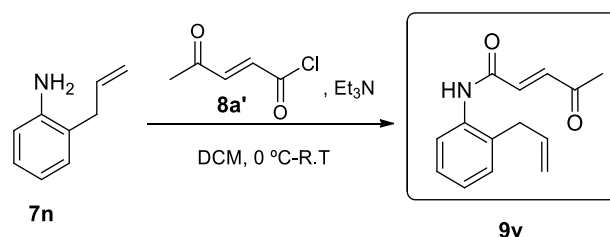
29.1, 26.8. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{12}H_{19}N_2O_2$   $[M+H]^+$ : 210.1494 found: 210.1496.

**SYNTHESIS OF (*E*)-4-OXO-*N*-(2-VINYLBENZYL)PENT-2-ENAMIDE (**9u**)**



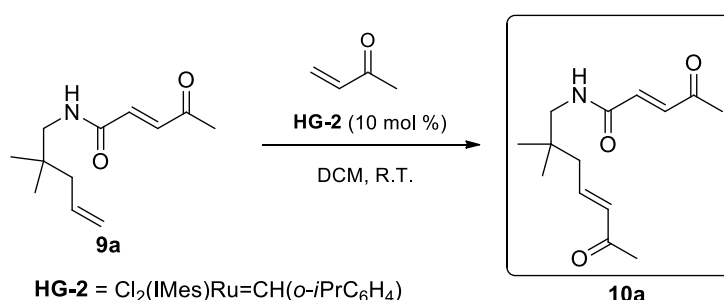
The oxime **7m** (883 mg, 6 mmol) was dissolved in glacial AcOH (55 mL, 0.11M). Zn dust 2.39 g, 6.05 equiv) was added to the solution, and the mixture was stirred at room temperature for 5 h (monitored by TLC). The suspension was filtered through Celite, the cake was washed with  $CH_2Cl_2$ , and the organic solution was treated with saturated aqueous solution of  $Na_2CO_3$  (3 x 250 mL), and extracted several times with  $CH_2Cl_2$ . The organic extracts were dried, filtered, and concentrated to give the corresponding amine, which was used without further purification in the next step. The crude primary amine was dissolved in  $CH_2Cl_2$  (15 mL, 0.4 M), and was added to a solution of 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride (EDC·HCl) (1380 mg, 1.2 equiv.) and the conjugated acid **8a** (821 mg, 1.2 equiv.) in  $CH_2Cl_2$  (8 mL, 0.9M) at 0 °C under  $N_2$  atmosphere. The reaction mixture was allowed to reach room temperature for 12 hours (monitored by TLC) and then it was hydrolyzed with  $H_2O$ , extracted with  $CH_2Cl_2$  and dried over anhydrous  $Na_2SO_4$ . Finally, solvents were removed and the crude mixture was purified by flash chromatography with 4:1 *n*-hexane: ethyl acetate as eluent to afford **9u** (206 mg, 19% yield) as a with solid. Mp= 78-81 °C.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.57 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 3H), 7.08 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J = 17.3, 11.0$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 5.88 (bs, 1H), 5.72 (dd,  $J = 17.3, 1.2$  Hz, 1H), 5.40 (dd,  $J = 11.0, 1.2$  Hz, 1H), 4.64 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  197.8, 163.8, 142.7, 136.9, 134.5, 133.7, 133.7, 129.3, 129.1, 128.5, 126.5, 117.3, 41.8, 29.2. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{14}H_{15}NO_2$   $[M+H]^+$ : 230.1181 found: 230.1179.

SYNTHESIS OF (E)-N-(2-ALLYLPHENYL)-4-OXOPENT-2-ENAMIDE (9v)



To a solution of 2-allylaniline **7n** (240 mg, 1.8 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.6 mL, 0.5 M),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.6 mL, 2.4 equiv.) and freshly prepared<sup>179</sup> acid chloride **8a'** (286 mg, 1.2 equiv.) were successively added at 0 °C under  $\text{N}_2$  atmosphere. The reaction mixture was stirred for 12 hours at room temperature (monitored by TLC) and then it was hydrolyzed with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  solution, extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Finally, solvents were removed and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel with 4:1 *n*-hexane: ethyl acetate as eluent to afford **9v** (91 mg, 22% yield) as a white solid. Mp= 72-73 °C  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (bs, 1H), 7.36 – 7.24 (m, 1H), 7.26 – 7.10 (m, 3H), 6.78 (d,  $J$  = 15.4 Hz, 1H), 6.11 – 5.92 (m, 1H), 5.27 – 5.06 (m, 2H), 3.42 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  197.4, 161.9, 137.2, 136.0, 135.5, 134.0, 130.5, 129.6, 127.7, 125.9, 123.3, 117.1, 36.9, 29.3. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 230.1183 found: 230.1185.

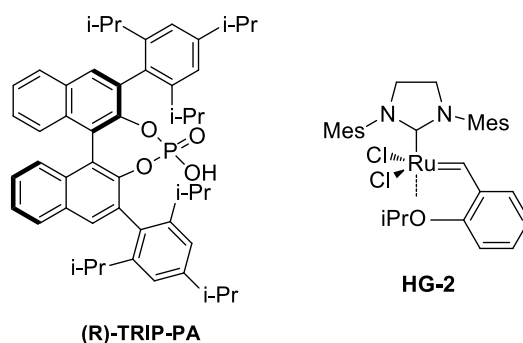
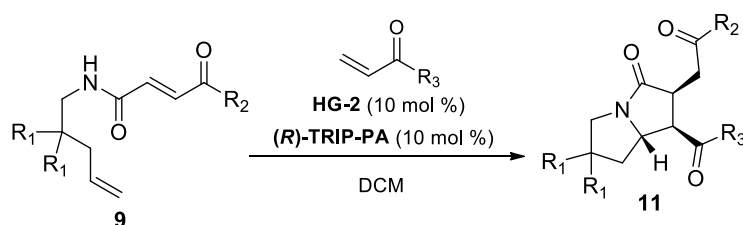
SYNTHESIS OF (E)-N-((E)-2,2-DIMETHYL-6-OXOHEPT-4-EN-1-YL)-4-OXOPENT-2-ENAMIDE (10a)



To a solution of conjugated amide **9a** (350 mg, 1.67 mmol) in dichloromethane (16.7 mL, 0.1 M), methyl vinyl ketone (0.45 mL, 3.0 equiv.) and second generation Hoveyda-Grubbs catalyst (104 mg, 10 mol %) were successively added. The resulting mixture was stirred for 12 h at room temperature (monitored by TLC) and then

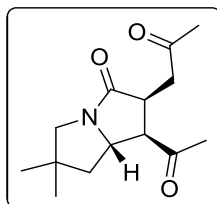
concentrated to dryness and purified by flash chromatography with 1:2 *n*-hexane: ethyl acetate as eluent to afford **10a** (315 mg, 75% yield) as a brown oil.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.06 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 6.88 – 6.80 (m, 1H), 6.72 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 6.10 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 5.99 (bs, 1H), 3.25 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.15 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 0.96 (s, 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.4, 197.8, 164.4, 144.0, 136.9, 134.0, 133.9, 49.6, 42.9, 35.9, 29.4, 27.3, 25.2. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 252.1600 found: 252.1598.

### GENERAL PROCEDURE FOR THE TANDEM PROCESS. SYNTHESIS OF PYRROLIZIDINONES **11**



To a solution of the corresponding conjugated amide **9** in dichloromethane (0.1 M), the appropriate vinyl ketone (4.0 equiv), second generation Hoveyda-Grubbs catalyst (10 mol %) and *(R)*-TRIP phosphoric acid catalyst (10 mol %) were successively added. The resulting mixture was stirred for 12 h at room temperature (monitored by TLC) and then concentrated to dryness and purified by means of flash column chromatography on silica gel using mixtures of *n*-hexane and ethyl acetate as eluents.

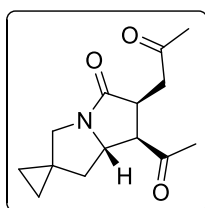
**(1*R*,2*S*,7*α**S*)-1-Acetyl-6,6-dimethyl-2-(2-oxopropyl)tetrahydro-1*H*-pyrrolizin-3(2*H*)-one (11a)**



11a

By means of the general procedure described above, pyrrolizidinone **11a** (29 mg, 61% yield) was obtained from 40 mg (0.19 mmol) of **9a** as a white solid in 99% ee after flash chromatography with 1:3 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p=89 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Celulose 4 column (hexane: isopropanol 70:30); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 31.5$  min,  $t_{\text{minor}} = 16.1$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -40.0$  (*c* 2.0, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.26 (td, *J* = 8.8, 6.3 Hz, 1H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 3.34 – 3.26 (m, 2H), 3.04 (dd, *J* = 18.6, 10.4 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 18.6, 2.4 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.80 (dd, *J* = 12.1, 6.2 Hz, 1H), 1.28 (dd, *J* = 12.2, 9.4 Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.13 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  208.3, 206.5, 174.1, 61.7, 56.5, 55.0, 45.8, 45.8, 42.5, 41.2, 32.4, 30.0, 28.4, 28.0. **HRMS** (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 252.1600 found: 252.1599.

**(6'*S*,7'*R*,7*α**S*)-7'-Acetyl-6'-(2-oxopropyl)tetrahydrospiro[cyclopropane-1,2'-pyrrolizin]-5'(3'*H*)-one (11b)**

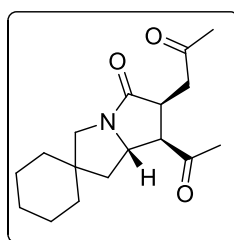


11b

By means of the general procedure described above, pyrrolizidinone **11b** (39 mg, 81% yield) was obtained from 40 mg (0.19 mmol) of **9b** as a white solid in 97% ee after flash chromatography with 1:2 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p=66-67 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Celulose 2 column (hexane: isopropanol 70:30); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 43.4$  min,  $t_{\text{minor}} = 29.6$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -84.0$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.36 – 4.28 (m, 1H), 3.57 (d, *J* = 11.3 Hz,

1H), 3.43 – 3.32 (m, 2H), 3.05 (dd,  $J = 18.6, 10.0$  Hz, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.70 (dd,  $J = 11.9, 9.5$  Hz, 1H), 1.60 (dd,  $J = 11.9, 6.0$  Hz, 1H), 0.70 – 0.53 (m, 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208.1, 206.5, 173.6, 62.3, 55.9, 49.6, 45.5, 41.3, 40.9, 32.3, 30.0, 23.4, 14.5, 8.8. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 250.1443 found: 250.1444.

**(6'S,7'R,7 $\alpha$ 'S)-7'-Acetyl-6'-(2-oxopropyl)tetrahydrospiro[cyclohexane-1,2'-pyrrolizin]-5'(3'H)-one (11c)**

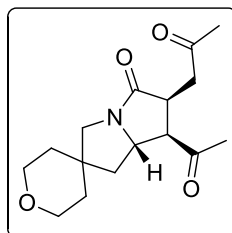


11c

By means of the general procedure described above, pyrrolizidinone **11c** (34 mg, 82% yield) was obtained from 35 mg (0.14 mmol) of **9c** as a white solid in 97% ee after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p.=58-59 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Celulose 2 column (hexane: isopropanol 80:20); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 57.0$  min,  $t_{\text{minor}} = 45.6$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -51.7$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.19 (ddd,  $J = 9.2, 8.1, 6.3$  Hz, 1H), 3.41 – 3.35 (m, 1H), 3.34 – 3.25 (m, 2H), 3.02 (dd,  $J = 18.6, 10.6$  Hz, 1H), 2.92 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 2.73 (dd,  $J = 18.6, 2.5$  Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.92 (dd,  $J = 12.3, 6.2$  Hz, 1H), 1.53 – 1.35 (m, 10H), 1.20 (dd,  $J = 12.3, 9.4$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208.4, 206.5, 173.7, 60.9, 56.5, 52.5, 46.6, 45.7, 43.9, 41.2, 38.1, 36.5, 32.4, 30.0, 25.78, 23.9, 23.1. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 292.1914 found: 292.1912.



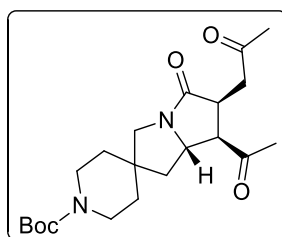
**(6'S,7'R,7a'S)-7'-Acetyl-6'-(2-oxopropyl)octahydrospiro[pyran-4,2'-pyrrolizin]-5'(3'H)-one (11d)**



11d

By means of the general procedure described above, pyrrolizidinone **11d** (38 mg, 82% yield) was obtained from 40 mg (0.16 mmol) of **9d** as a white solid in 98% ee after flash chromatography with 1:4 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p=74-75 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpack AD column (hexane: isopropanol 90:10); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 33.3$  min,  $t_{\text{minor}} = 40.1$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -50.4$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.22 (ddd, *J* = 9.2, 7.9, 6.4 Hz, 1H), 3.77 – 3.54 (m, 4H), 3.45 – 3.28 (m, 3H), 3.07 – 2.97 (m, 2H), 2.74 (dd, *J* = 18.7, 2.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.02 (dd, *J* = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 1.66 – 1.58 (m, 4H), 1.29 (dd, *J* = 12.4, 9.4 Hz, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 208.1, 206.4, 173.9, 65.5, 64.8, 60.5, 56.3, 52.1, 45.6, 44.2, 43.7, 41.2, 37.7, 36.6, 32.4, 30.0. **HRMS** (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 294.1700 found: 294.1699.

**(6'S,7'R,7a'S)-Tert-butyl 7'-acetyl-5'-oxo-6'-(2-oxopropyl)hexahydrospiro[piperidine-4,2'-pyrrolizine]-1-carboxylate (11e)**

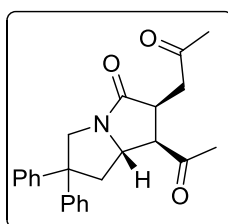


11e

By means of the general procedure described above, pyrrolizidinone **11e** (38 mg, 75% yield) was obtained from 45 mg (0.13 mmol) of **9e** as a white solid in 99% ee after flash chromatography with 1:4 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p=122-123 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpack AD column (hexane: isopropanol 90:10); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 41.2$  min,  $t_{\text{minor}} = 46.4$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -43.3$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.23 (ddd, *J* = 9.3, 7.9, 6.3 Hz, 1H), 3.56 – 3.39 (m,

3H), 3.37 – 3.19 (m, 4H), 3.07 – 2.96 (m, 2H), 2.74 (dd,  $J = 18.6, 2.5$  Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.98 (dd,  $J = 12.4, 6.2$  Hz, 1H), 1.60 – 1.51 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.27 (dd,  $J = 12.5, 9.5$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208.1, 206.4, 173.9, 154.8, 79.9, 60.6, 56.4, 51.6, 45.6, 45.1, 43.1, 41.2, 37.1, 35.6, 32.4, 30.0, 28.6. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 393.2384 found: 393.2386.

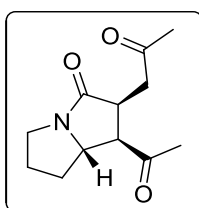
**(1*R*,2*S*,7*aS*)-1-Acetyl-2-(2-oxopropyl)-6,6-diphenyltetrahydro-1*H*-pyrrolizin-3(2*H*)-one (11f)**



**11f**

By means of the general procedure described above, pyrrolizidinone **11f** (18 mg, 71% yield) was obtained from 25 mg (0.08 mmol) of **9f** as a white solid in 51% ee after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p=101-102 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Celulose 4 column (hexane: isopropanol 70:30); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 52.9$  min,  $t_{\text{minor}} = 28.0$  min.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.27 – 7.20 (m, 4H), 7.16 – 7.07 (m, 6H), 4.19 – 4.04 (m, 1H), 3.99 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 3.89 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.35 – 3.19 (m, 2H), 2.99 (dd,  $J = 18.6, 10.3$  Hz, 1H), 2.68 (dd,  $J = 18.6, 2.2$  Hz, 1H), 2.55 (dd,  $J = 11.9, 5.6$  Hz, 1H), 2.16 (dd,  $J = 11.9, 9.3$  Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.7, 206.1, 175.0, 145.7, 145.5, 128.7, 126.9, 126.8, 126.6, 126.5, 126.2, 60.7, 57.8, 56.0, 52.8, 45.7, 43.6, 41.0, 32.2, 29.9. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 376.1913 found: 376.1910.

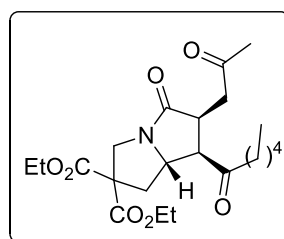
**(1*R*,2*S*,7*aS*)-1-Acetyl-2-(2-oxopropyl)tetrahydro-1*H*-pyrrolizin-3(2*H*)-one (11g)**



**11g**

By means of the general procedure described above, pyrrolizidinone **11g** (27 mg, 56% yield) was obtained from 40 mg (0.22 mmol) of **9g** as a white solid in 96% ee after flash chromatography with 1:3 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p=81 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Celulose 4 column (hexane: isopropanol 70:30); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 38.7$  min,  $t_{\text{minor}} = 22.7$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -47.7$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.12 – 4.04 (m, 1H), 3.57 – 3.48 (m, 1H), 3.43 – 3.27 (m, 2H), 3.11 – 2.99 (m, 2H), 2.75 (dd,  $J = 18.6, 2.6$  Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 – 2.12 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.07 – 1.98 (m, 2H), 1.40 – 1.25 (m, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  208.2, 206.5, 173.8, 62.5, 55.7, 46.2, 41.3, 32.3, 31.0, 30.0, 27.0. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 224.1287 found: 224.1288.

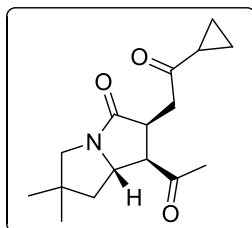
**(6S,7R,7aS)-Diethyl 7-hexanoyl-5-oxo-6-(2-oxopropyl)tetrahydro-1H-pyrrolizine-2,2(3H)-dicarboxylate (11h)**



**11h**

By means of the general procedure described above, pyrrolizidinone **11h** (18 mg, 40% yield) was obtained from 34 mg (0.1 mmol) of **9p** as a brown oil in 99% ee after flash chromatography with 1:4 *n*-hexane: ethyl acetate. The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpack AD column (hexane: isopropanol 90:10); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 25.7$  min,  $t_{\text{minor}} = 44.9$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -12.7$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.26 – 4.20 (m, 4H), 4.19 – 4.12 (m, 2H), 3.59 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H), 3.48 – 3.42 (m, 1H), 3.37 – 3.30 (m, 1H), 3.03 (dd,  $J = 18.6, 10.8$  Hz, 1H), 2.71 (dd,  $J = 18.7, 2.6$  Hz, 1H), 2.65 – 2.56 (m, 1H), 2.47 (dd,  $J = 13.3, 7.1$  Hz, 1H), 2.43 – 2.34 (m, 1H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.51 – 1.35 (m, 2H), 1.32 – 1.21 (m, 10H), 0.89 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  210.1, 206.3, 174.6, 169.9, 169.7, 62.6, 62.5, 61.5, 60.9, 54.5, 48.2, 45.2, 41.4, 38.3, 31.3, 30.0, 23.0, 22.6, 14.1, 14.1, 14.0. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>7</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 424.2335 found: 424.2335.

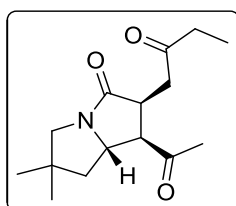
**(1*R*,2*S*,7*aS*)-1-Acetyl-2-(2-cyclopropyl-2-oxoethyl)-6,6-dimethyltetrahydro-1H-pyrrolizin-3(2H)-one (11i)**



11i

By means of the general procedure described above, pyrrolizidinone **11i** (28 mg, 60% yield) was obtained from 40 mg (0.17 mmol) of **9i** as a white solid in 95% ee after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p=65-66 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Celulose 4 column (hexane: isopropanol 70:30); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}}$  = 36.9 min,  $t_{\text{minor}}$  = 15.0 min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -33.7$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.33 – 4.25 (m, 1H), 3.41 (ddd, *J* = 10.6, 8.6, 2.4 Hz, 1H), 3.33 – 3.26 (m, 2H), 3.14 (dd, *J* = 18.5, 10.5 Hz, 1H), 2.93 – 2.83 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 1.80 (dd, *J* = 12.2, 6.2 Hz, 1H), 1.27 (dd, *J* = 12.1, 9.3 Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.01 – 0.92 (m, 2H), 0.90 – 0.84 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 208.5, 207.8, 174.3, 61.5, 56.7, 55.0, 45.9, 45.4, 42.4, 40.8, 32.3, 28.4, 28.1, 20.8, 11.3, 10.9. HRMS (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 278.1756 found: 278.1759.

**(1*R*,2*S*,7*aS*)-1-Acetyl-6,6-dimethyl-2-(2-oxobutyl)tetrahydro-1H-pyrrolizin-3(2H)-one (11k)**

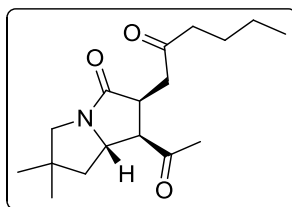


11k

By means of the general procedure described above, pyrrolizidinone **11k** (47 mg, 79% yield) was obtained from 50 mg (0.22 mmol) of **9k** as a white solid in 97% ee after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p=30-31 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Celulose 4 column (hexane: isopropanol 80:20); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}}$  = 46.3 min,  $t_{\text{minor}}$  = 18.2 min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -37$

(*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.31 – 4.23 (m, 1H), 3.41 (ddd, *J* = 10.7, 8.6, 2.6 Hz, 1H), 3.34 – 3.26 (m, 2H), 3.01 (dd, *J* = 18.5, 10.6 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J* = 18.5, 2.6 Hz, 1H), 2.42 – 2.31 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.80 (dd, *J* = 12.1, 6.2 Hz, 1H), 1.28 (dd, *J* = 12.1, 9.3 Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 209.2, 208.0, 174.1, 61.4, 56.6, 54.8, 45.7, 45.6, 42.3, 39.9, 35.9, 32.2, 28.2, 27.9, 7.7. **HRMS** (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 266.1756 found: 266.1757.

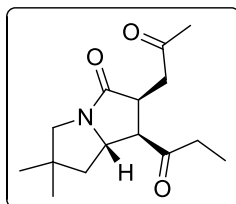
**(1*R*,2*S*,7*aS*)-1-Acetyl-6,6-dimethyl-2-(2-oxohexyl)tetrahydro-1H-pyrrolizin-3(2H)-one (11I)**



**11I**

By means of the general procedure described above, pyrrolizidinone **11I** (33 mg, 57% yield) was obtained from 50 mg (0.20 mmol) of **9I** as a white solid in 98% ee after flash chromatography with 2:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p= 68-69 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Celulose 4 column (hexane: isopropanol 80:20); flow rate = 1.0 mL/min, *t*<sub>major</sub>= 36.7 min, *t*<sub>minor</sub>= 15.2 min. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +12.5 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.29 – 4.24 (m, 1H), 3.40 (ddd, *J* = 10.8, 8.6, 2.5 Hz, 1H), 3.34 – 3.26 (m, 2H), 3.01 (dd, *J* = 18.6, 10.8 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.73 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.39 – 2.29 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.79 (dd, *J* = 12.1, 6.2 Hz, 1H), 1.54 – 1.46 (m, 2H), 1.33 – 1.25 (m, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.13 (s, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 208.9, 208.1, 174.3, 61.6, 56.7, 55.0, 45.9, 45.7, 42.6, 42.5, 40.4, 32.3, 28.4, 28.0, 25.9, 22.4, 13.9. **HRMS** (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 294.2069 found: 294.2071.

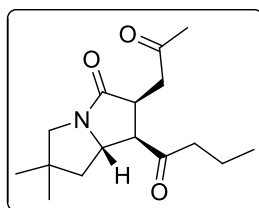
**(1R,2S,7aS)-6,6-Dimethyl-2-(2-oxopropyl)-1-propionyltetrahydro-1H-pyrrolizin-3(2H)-one (11p)**



**11p**

By means of the general procedure described above, pyrrolizidinone **11p** (34 mg, 66% yield) was obtained from 40 mg (0.19 mmol) of **9a** as a white solid in 99% ee after flash chromatography with 1:2 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p=105 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Celulose 4 column (hexane: isopropanol 70:30); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}}= 20.8$  min,  $t_{\text{minor}}= 13.6$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +3.7$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.29 – 4.22 (m, 1H), 3.39 – 3.25 (m, 3H), 3.08 (dd, *J* = 18.6, 10.7 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.77 – 2.66 (m, 2H), 2.40 – 2.26 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.77 (dd, *J* = 12.1, 6.2 Hz, 1H), 1.31 – 1.23 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  210.7, 206.5, 174.2, 61.8, 55.7, 54.9, 46.1, 45.8, 42.4, 41.3, 38.5, 30.0, 28.4, 28.0, 7.4. **HRMS** (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 266.1756 found: 266.1758.

**(1R,2S,7aS)-1-Butyryl-6,6-dimethyl-2-(2-oxopropyl)tetrahydro-1H-pyrrolizin-3(2H)-one (11q)**

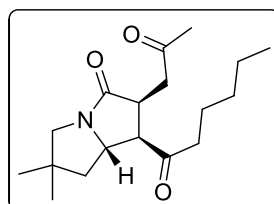


**11q**

By means of the general procedure described above, pyrrolizidinone **11q** (35 mg, 66% yield) was obtained from 40 mg (0.19 mmol) of **9a** as a white solid in 99% ee after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p=85 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpack IC column (hexane: isopropanol 70:30); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}}= 30.8$  min,  $t_{\text{minor}}= 36.8$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -106.3$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.12 – 4.04 (m, 1H), 3.57 – 3.48 (m, 1H), 3.43 – 3.27 (m, 2H),

3.11 – 2.99 (m, 2H), 2.75 (dd,  $J = 18.6, 2.6$  Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 – 2.12 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.07 – 1.98 (m, 2H), 1.40 – 1.25 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  208.2, 206.5, 173.8, 62.5, 55.7, 46.2, 41.3, 32.3, 31.0, 30.0, 27.0. HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 280.1913 found: 280.1916.

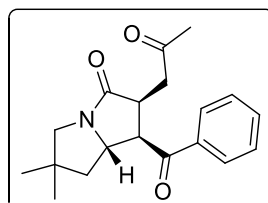
**(1*R*,2*S*,7*aS*)-1-Hexanoyl-6,6-dimethyl-2-(2-oxopropyl)tetrahydro-1*H*-pyrrolizin-3(2*H*)-one (11*r*)**



11*r*

By means of the general procedure described above, pyrrolizidinone **11*r*** (28 mg, 47% yield) was obtained from 40 mg (0.19 mmol) of **9*a*** as a white solid in 99% ee after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p.=38 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpack IC column (hexane: isopropanol 70:30); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 23.3$  min,  $t_{\text{minor}} = 36.9$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -31.8$  ( $c$  2.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.47 – 4.19 (m, 1H), 3.39 – 3.35 (m, 1H), 3.32 – 3.25 (m, 1H), 3.07 (dd,  $J = 18.6, 10.7$  Hz, 1H), 2.83 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 2.69 (dd,  $J = 18.6, 2.2$  Hz, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.36 (ddd,  $J = 17.5, 8.7, 5.6$  Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.76 (dd,  $J = 12.1, 6.2$  Hz, 1H), 1.57 – 1.42 (m, 1H), 1.31 – 1.20 (m, 6H), 1.12 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 0.87 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  210.5, 206.4, 174.3, 61.8, 55.7, 54.9, 46.0, 45.8, 45.2, 42.4, 41.3, 31.3, 29.9, 28.4, 28.0, 23.0, 22.5, 14.0. HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 308.2226 found: 308.2226.

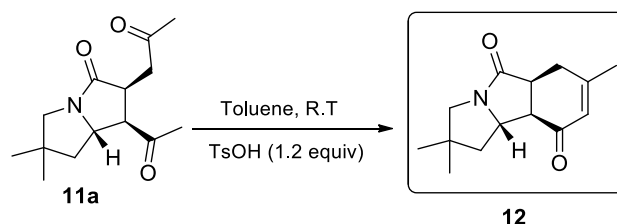
**(1*R*,2*S*,7*aS*)-1-Benzoyl-6,6-dimethyl-2-(2-oxopropyl)tetrahydro-1*H*-pyrrolizin-3(2*H*)-one (11*s*)**



11*s*

By means of the general procedure described above, pyrrolizidinone **11s** (21 mg, 35% yield) was obtained from 40 mg (0.19 mmol) of **9a** as a white solid in 98% ee after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p=69 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpack IC column (hexane: isopropanol 70:30); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}}= 66.6$  min,  $t_{\text{minor}}= 100.7$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -36.7$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.91 – 7.87 (m, 2H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 4.50 (ddd, *J* = 9.4, 8.0, 6.1 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.55 (ddd, *J* = 10.3, 8.7, 3.4 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 18.2, 10.3 Hz, 1H), 2.91 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 18.2, 3.4 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.81 (dd, *J* = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 1.34 (dd, *J* = 12.2, 9.5 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  205.5, 199.1, 174.2, 137.2, 133.8, 128.9, 128.3, 62.2, 55.2, 51.6, 46.7, 45.9, 42.5, 41.2, 30.0, 28.5, 28.1. **HRMS** (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>:314.1756 found: 314.1755.

SYNTHESIS OF (5*a*S,9*a*R,9*b*S)-2,2,7-TRIMETHYL-2,3,5*a*,6-TETRAHYDRO-1H-PYRROLO[2,1-*a*]ISOINDOLE-5,9(9*a*H,9*b*H)-DIONE (**12**)

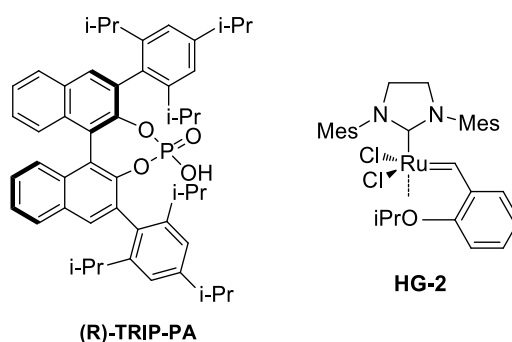
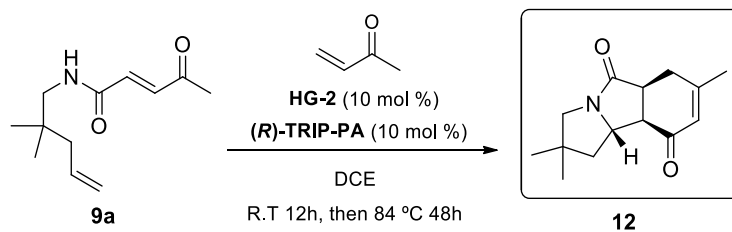


To a solution of pyrrolizidinone **11a** (31 mg, 1.67 mmol) in toluene (1.2 mL, 0.1 M), *p*-toluenesulfonic acid monohydrate was added. The resulting mixture was stirred for 12 h at room temperature (monitored by TLC) and then it was hydrolyzed with saturated solution of NaHCO<sub>3</sub>, extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Finally, solvents were removed and the crude mixture was purified by flash chromatography with 1:2 *n*-hexane: ethyl acetate as eluent to afford **12** (19 mg, 65% yield) as a white solid in 98% ee. M.p= 92-93 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Celulose 4 column (hexane: isopropanol 70:30); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}}= 48.0$  min,  $t_{\text{minor}}= 19.7$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +122.0$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.98 – 5.95 (m, 1H), 4.02 (dt, *J* = 9.5, 6.3 Hz, 1H), 3.37 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.11 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.84 – 2.77 (m, 2H), 2.70 – 2.52 (m, 2H), 2.02 – 1.99 (m, 3H), 1.92 (dd, *J* = 12.4, 6.1 Hz, 1H), 1.47 (dd, *J* = 12.4, 9.6 Hz, 1H), 1.13 (s, 6H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$



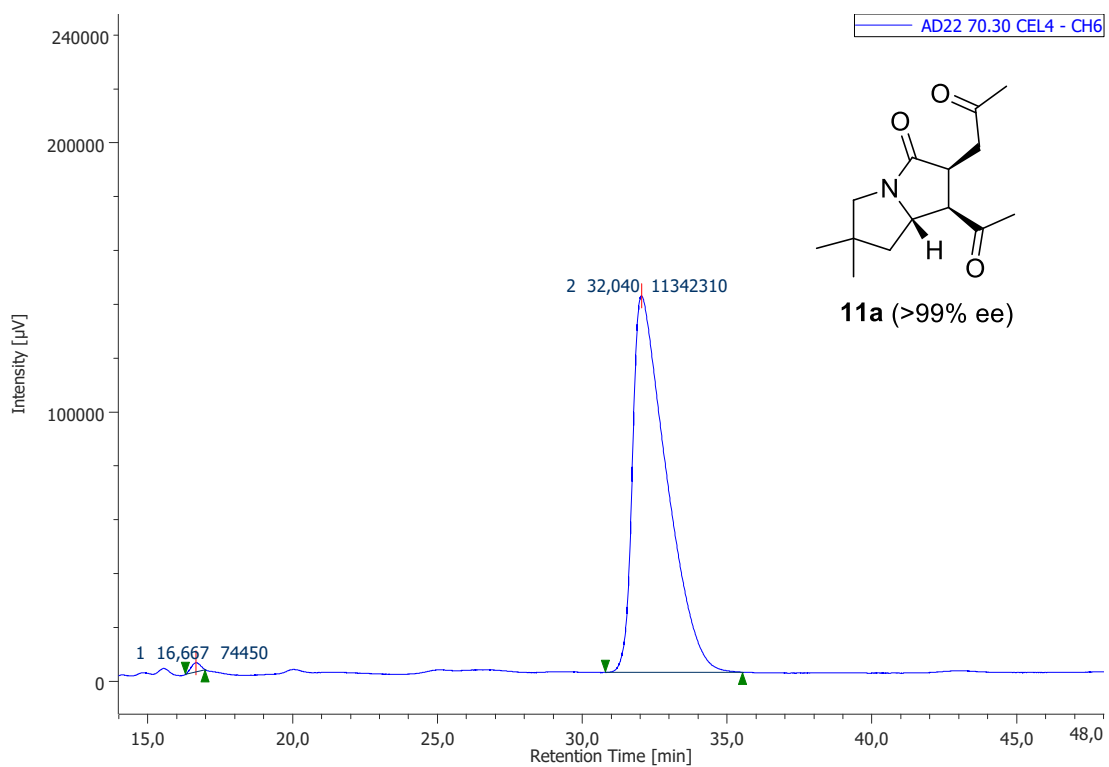
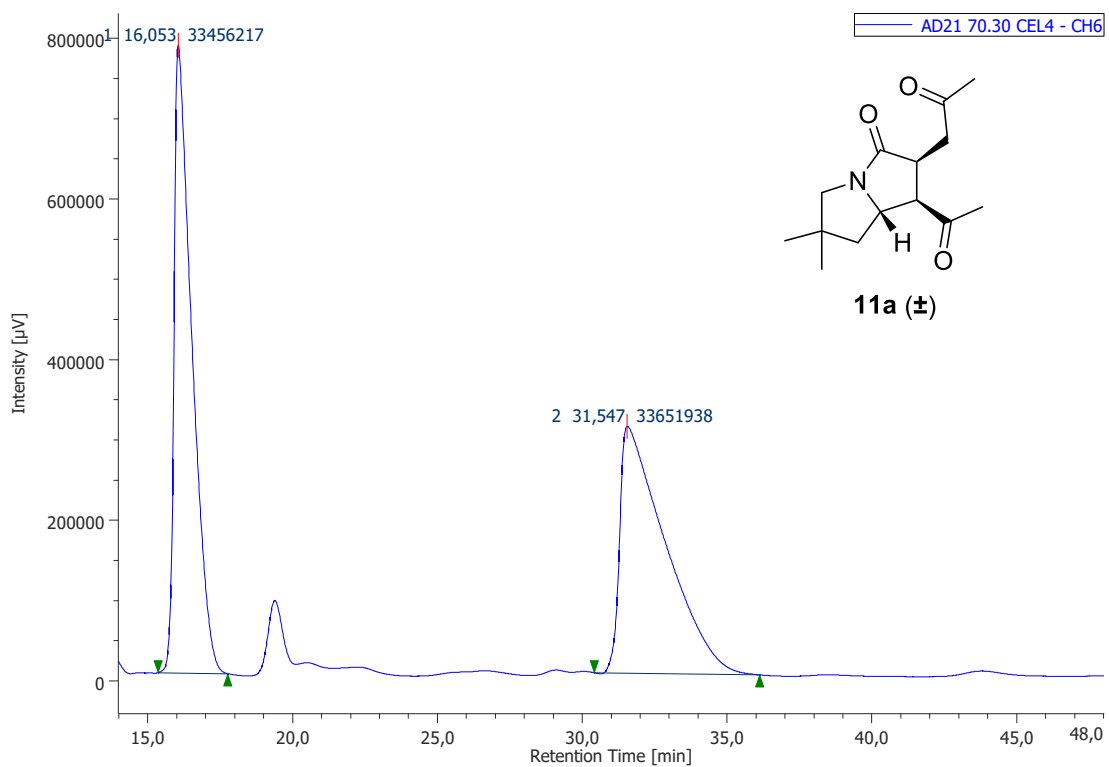
196.4, 176.1, 160.9, 126.0, 62.6, 55.8, 48.2, 45.6, 43.6, 42.0, 29.7, 28.6, 28.0, 24.6. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{14}H_{19}NO_2$   $[M+H]^+$ : 234.1494 found: 234.1496.

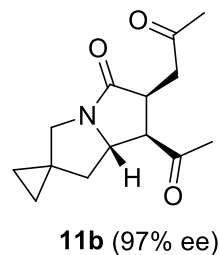
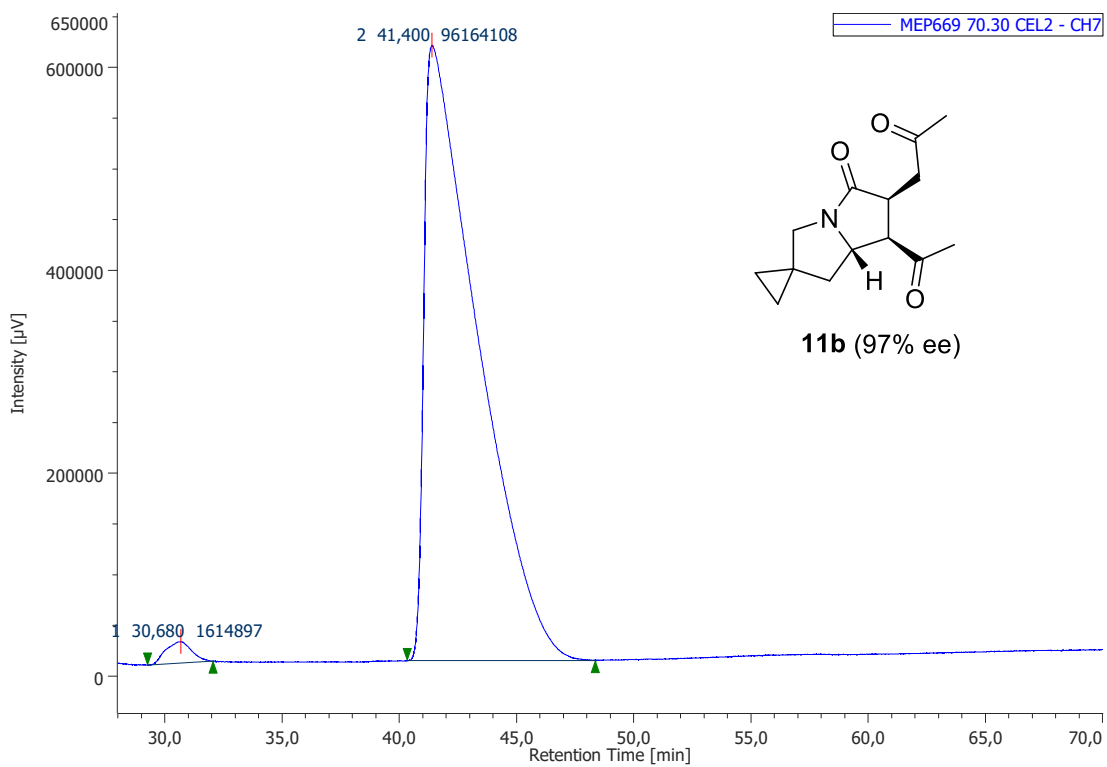
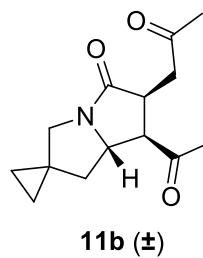
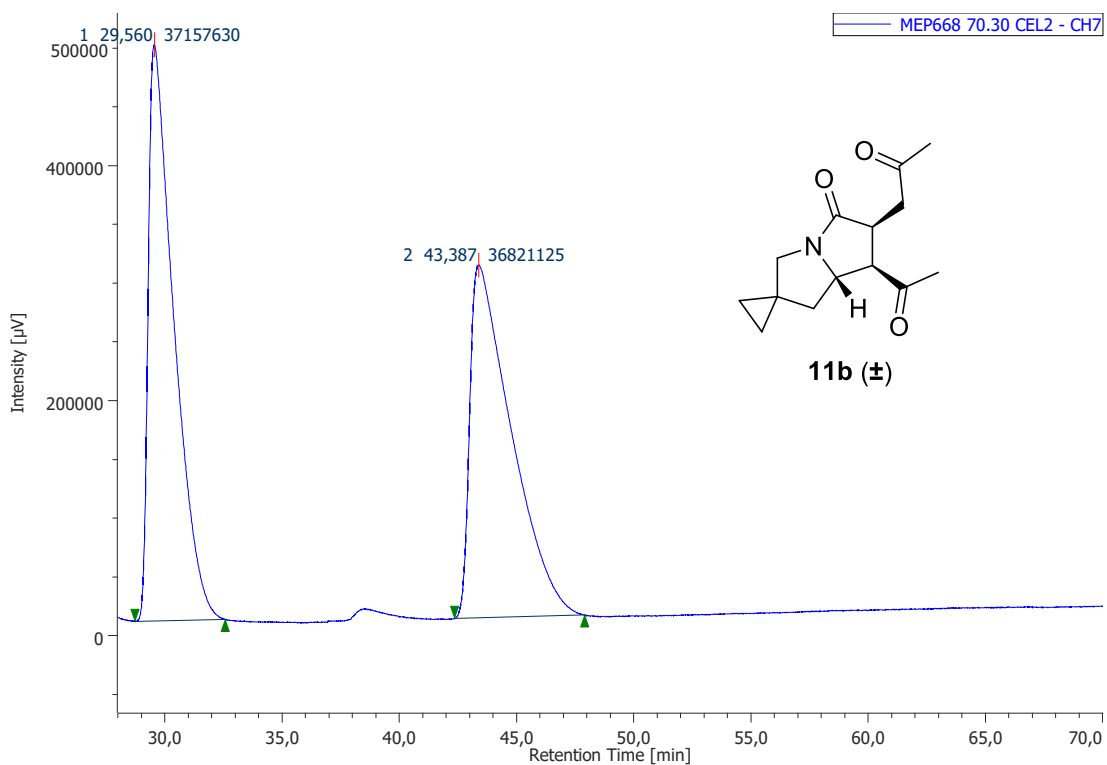
**PROCEDURE FOR THE CM/IMAMR/ROBINSON ANULATION SEQUENCE. SYNTHESIS OF TRICYCLIC DERIVATIVE **12** WITH A ONE POT PROTOCOL**

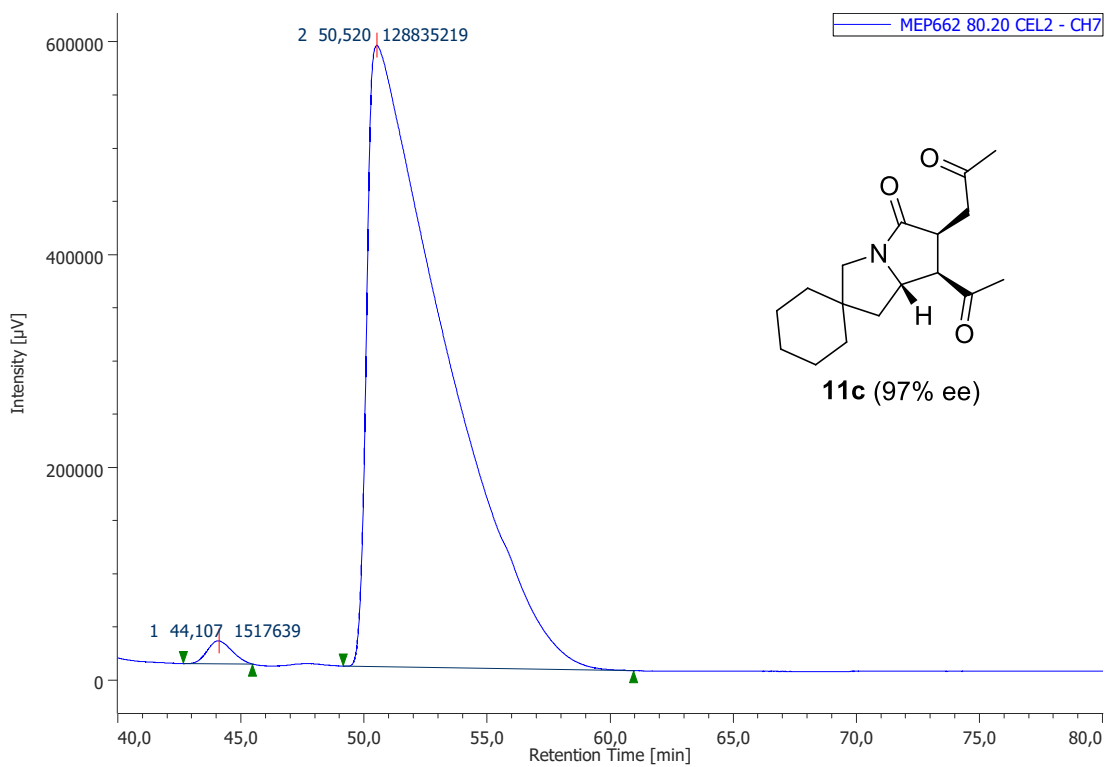
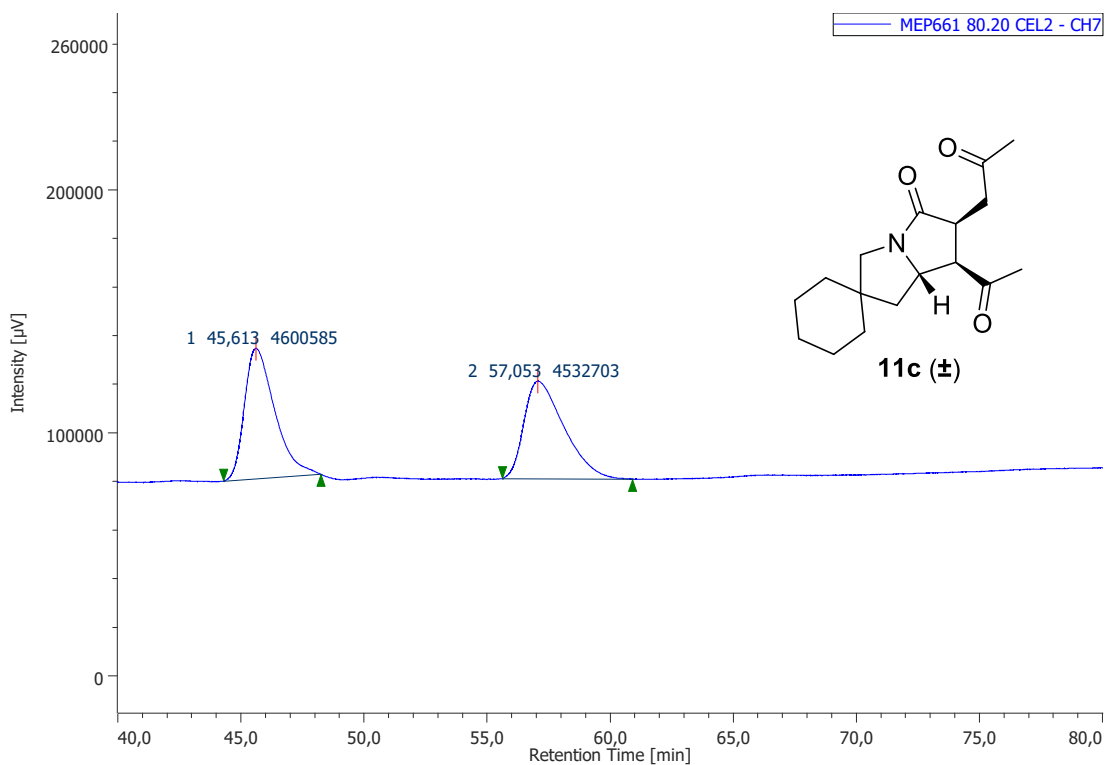


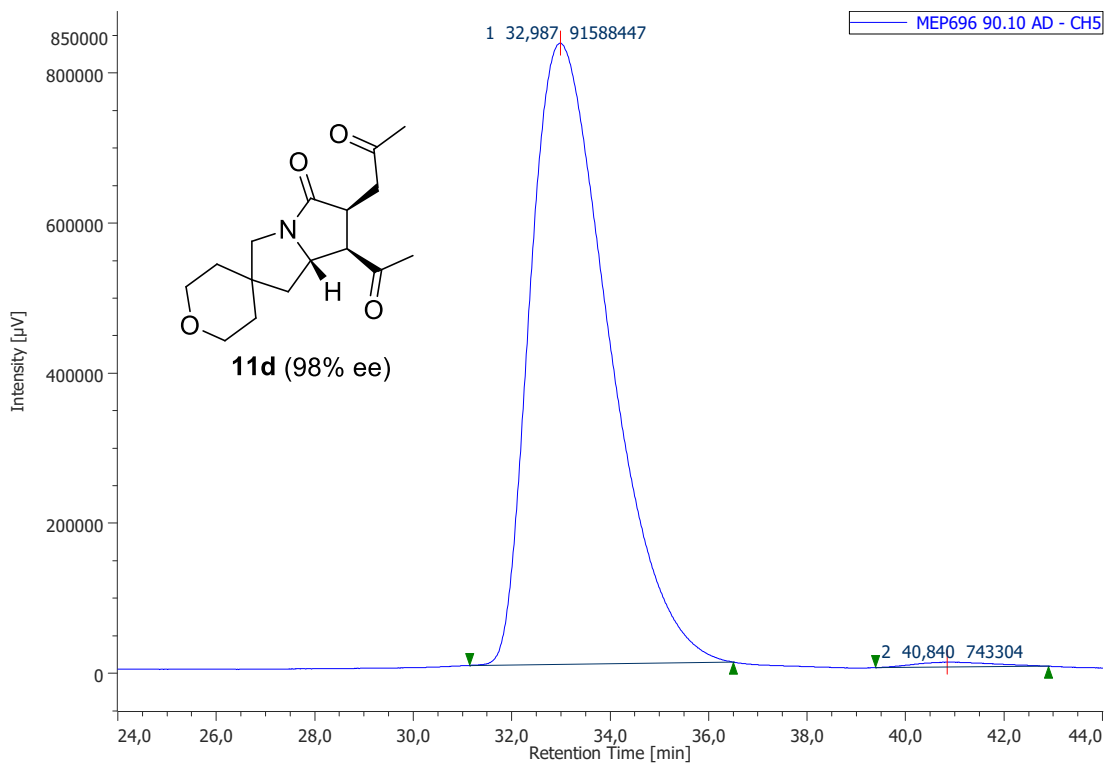
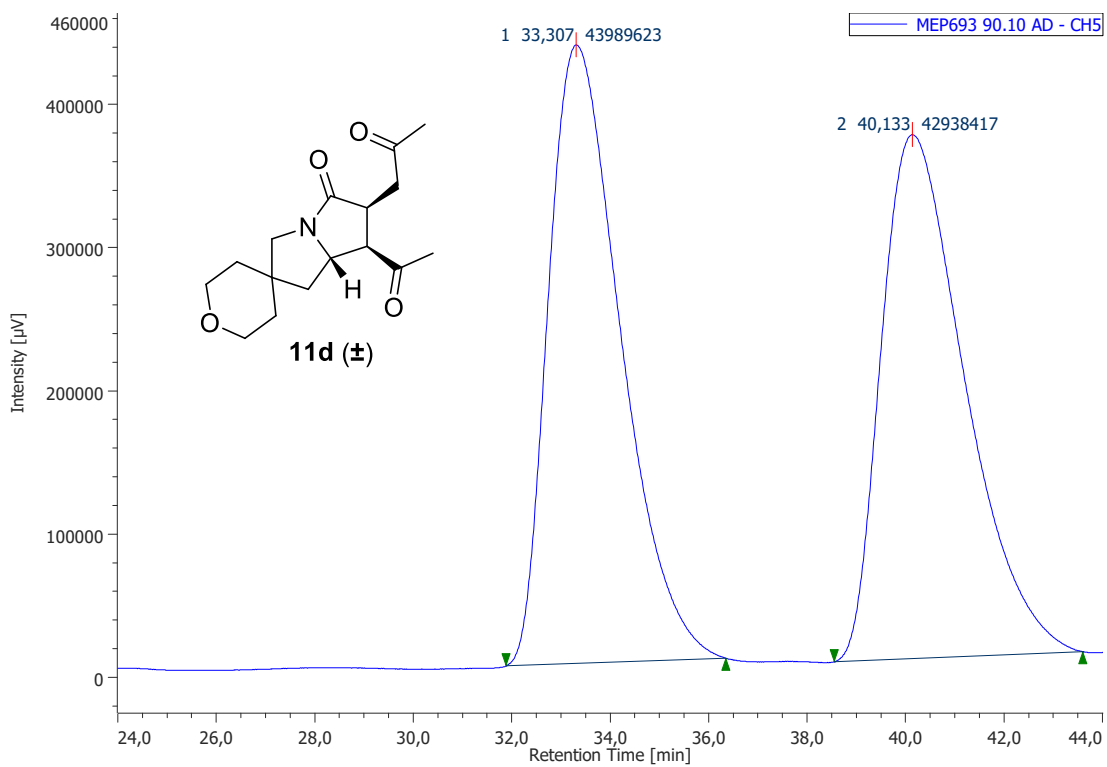
To a solution of the conjugated amide **9a** (60 mg, 0.29 mmol) in dichloroethane (2.9 mL, 0.1 M), methyl vinyl ketone (0.09 mL, 4.0 equiv), second generation Hoveyda-Grubbs catalyst (18 mg, 10 mol %) and *(R)*-TRIP phosphoric acid catalyst (21 mg, 10 mol %) were successively added. The resulting mixture was stirred for 12 h at room temperature (monitored by TLC). Then, it was heated to reflux for 48 h (monitored by TLC). After being cooled to room temperature, solvents were removed and the crude mixture was purified by flash chromatography with 1:2 *n*-hexane: ethyl acetate as eluent to afford **12** (29 mg, 43% yield) as a white solid in 97% ee. The spectroscopic data agree with previously reported.

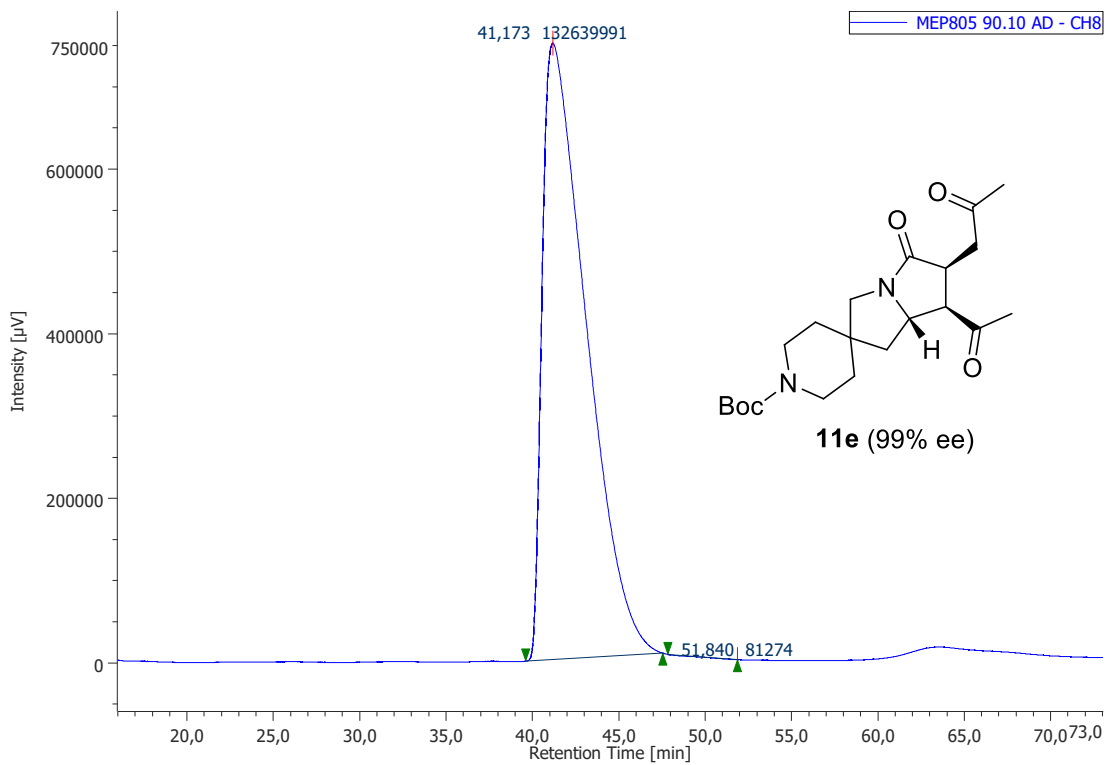
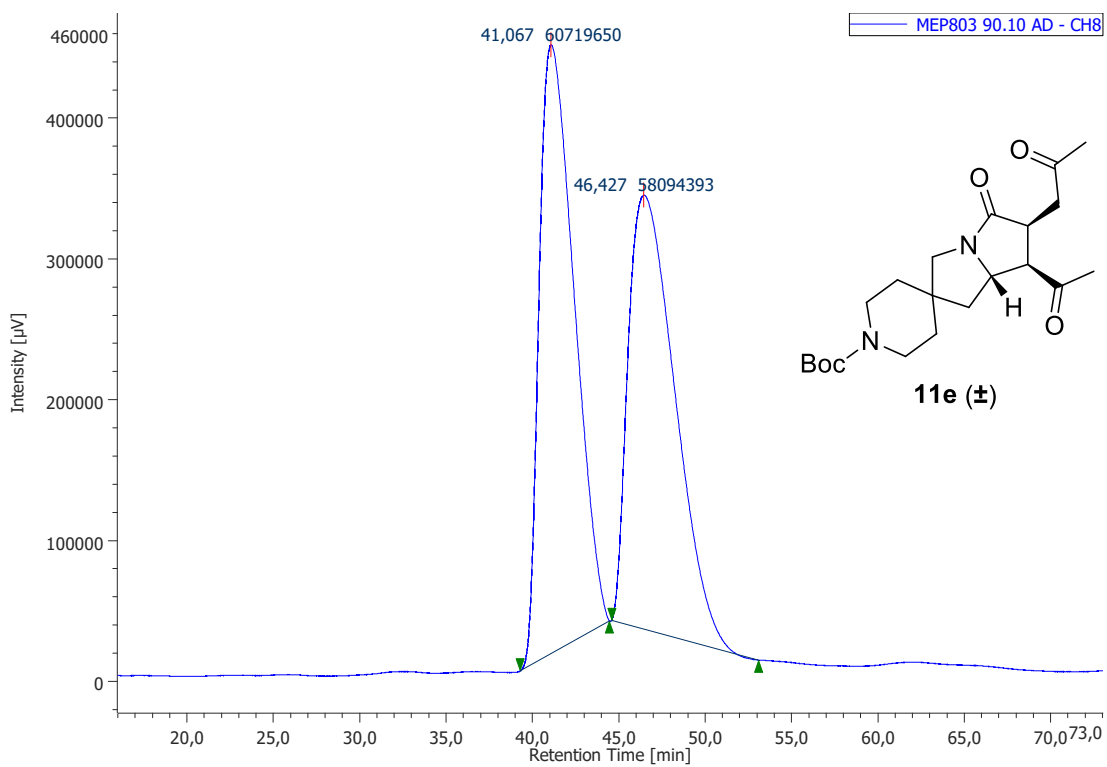
### 2.6.3. HPLC traces of enantioenriched pyrrolizidinones **11** and compound **12**

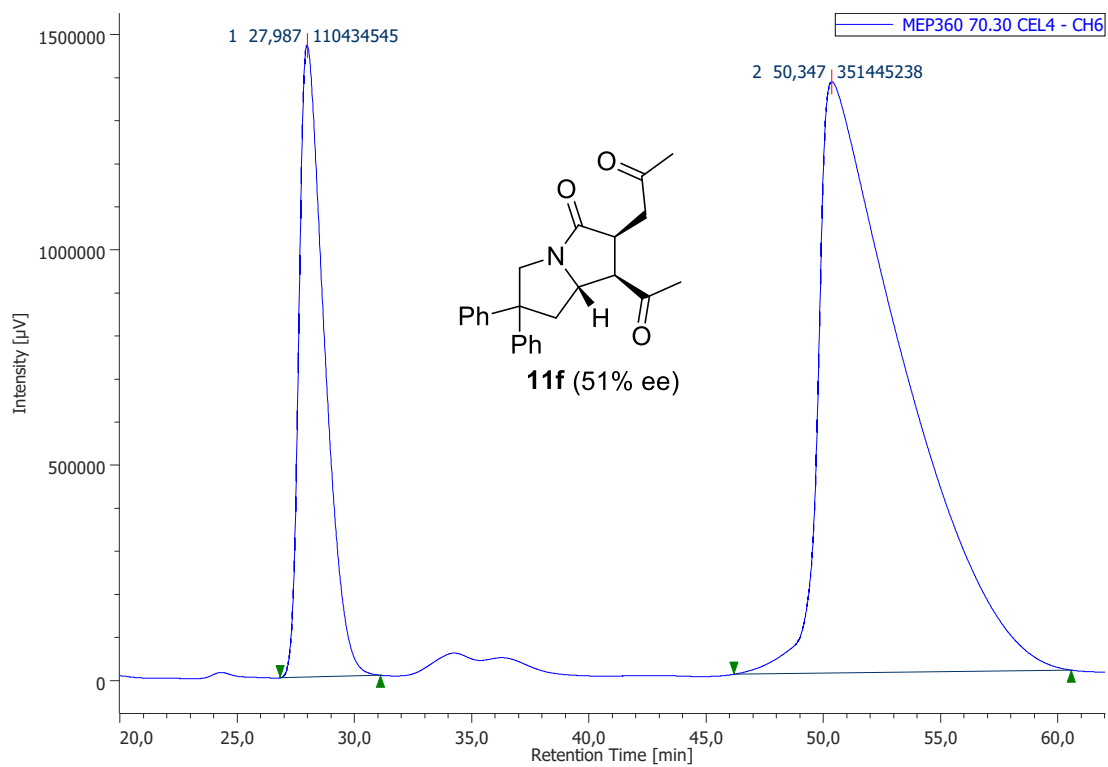
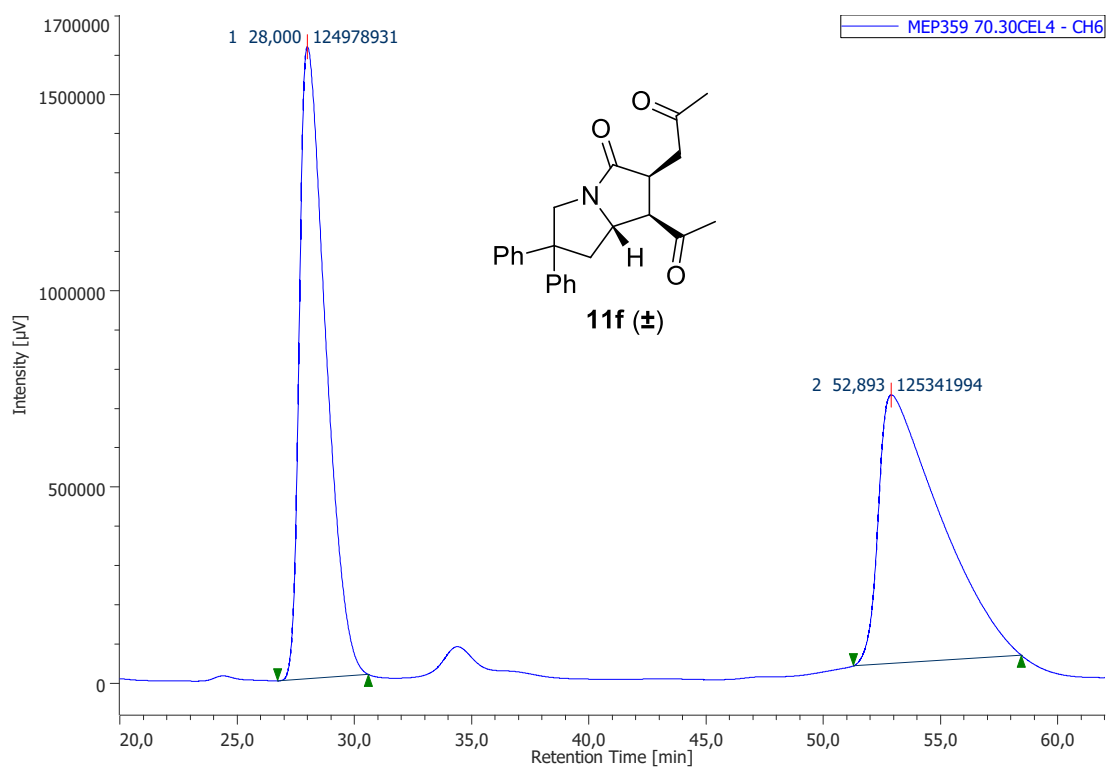


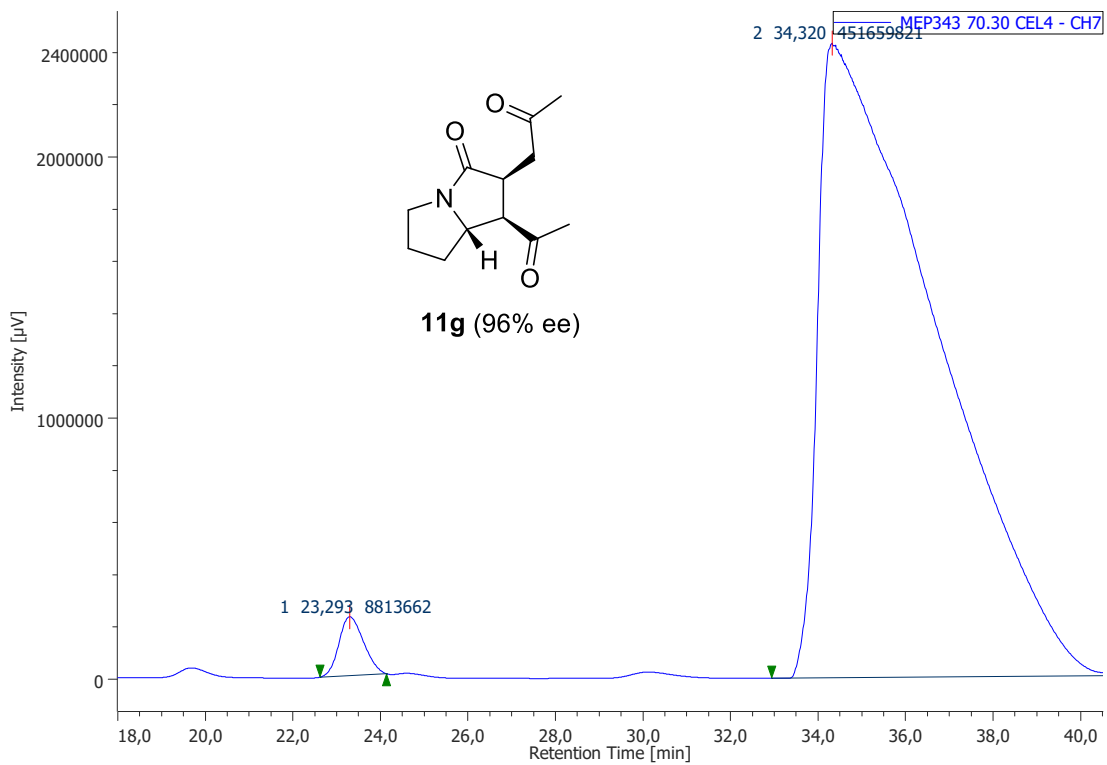
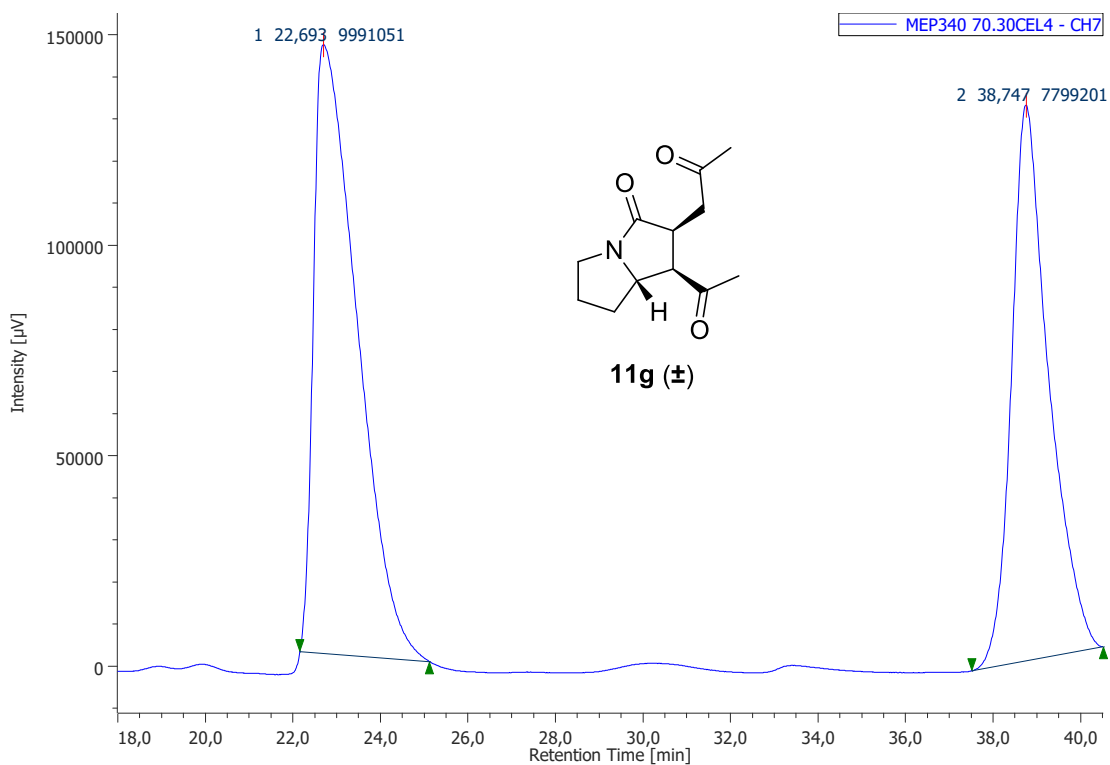




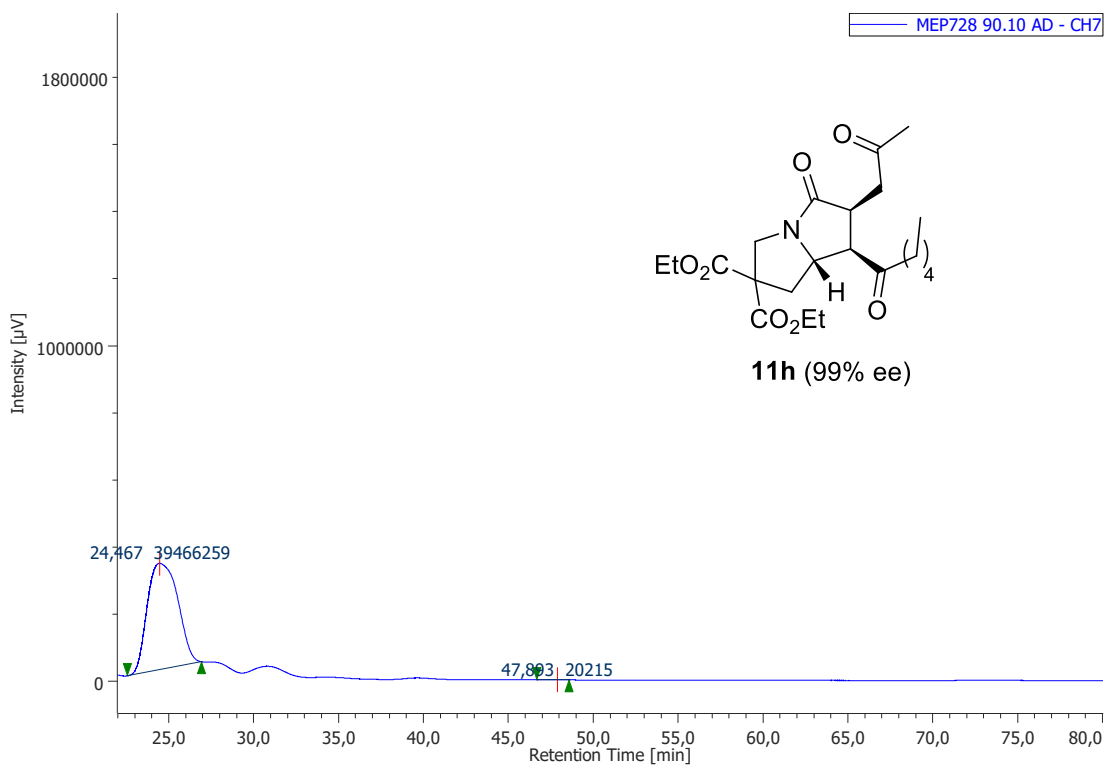
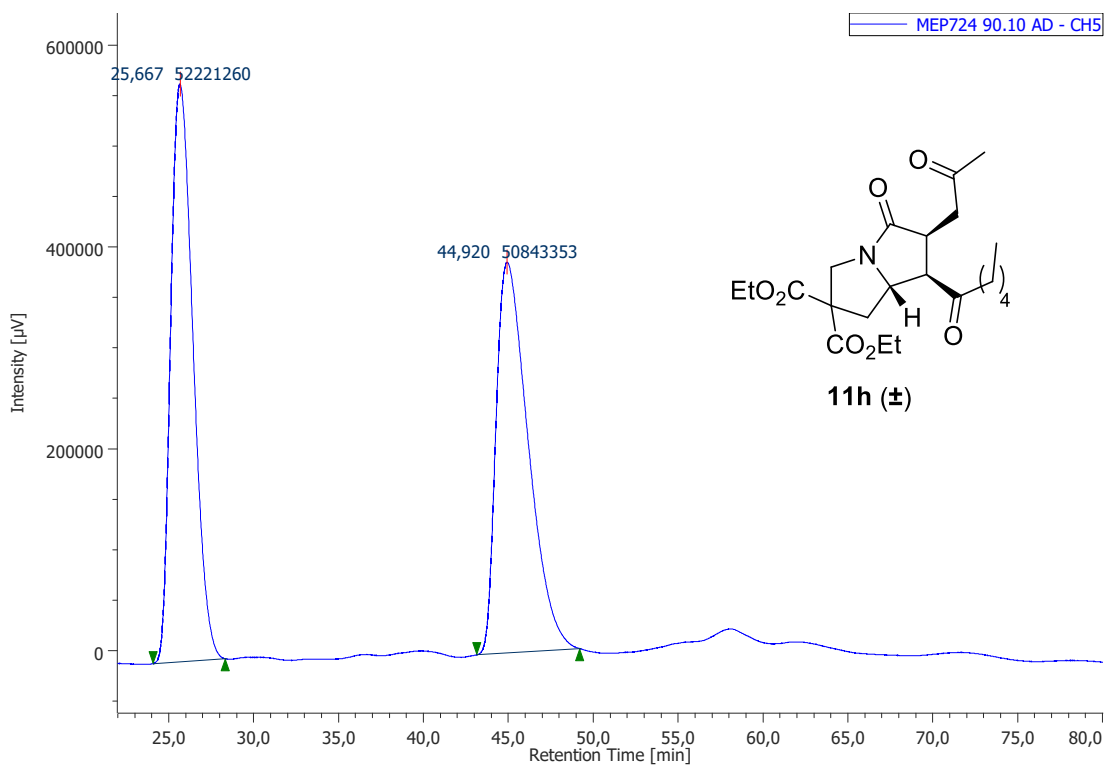


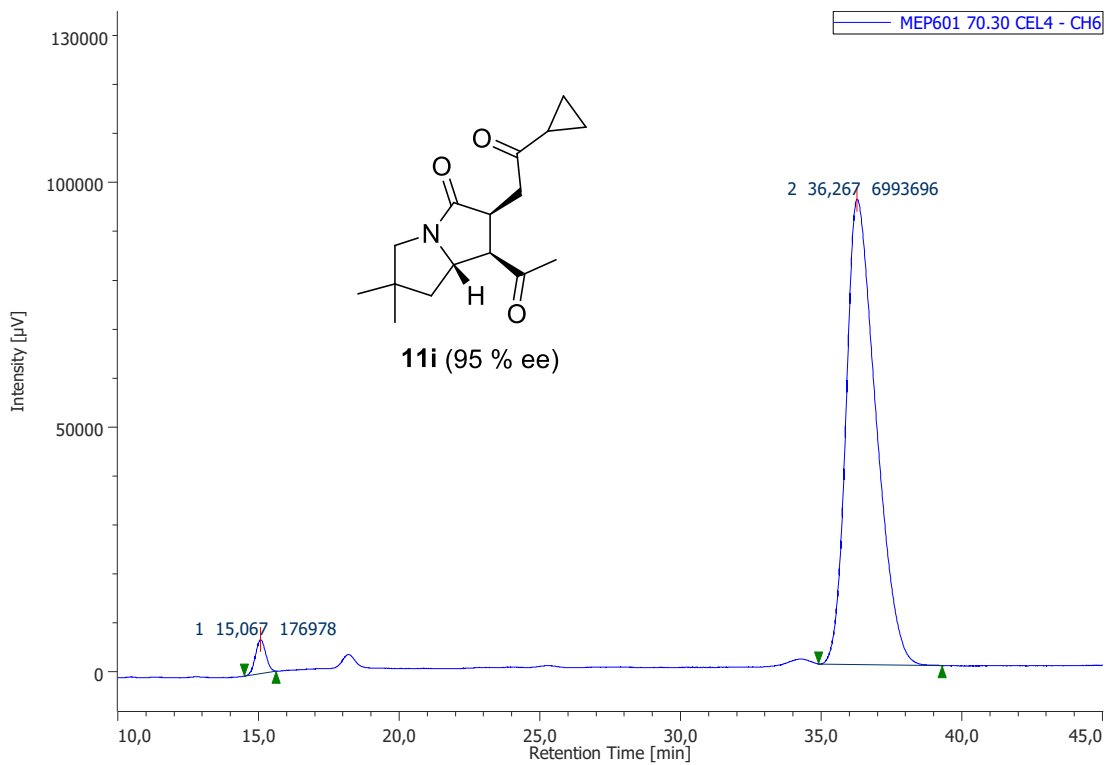
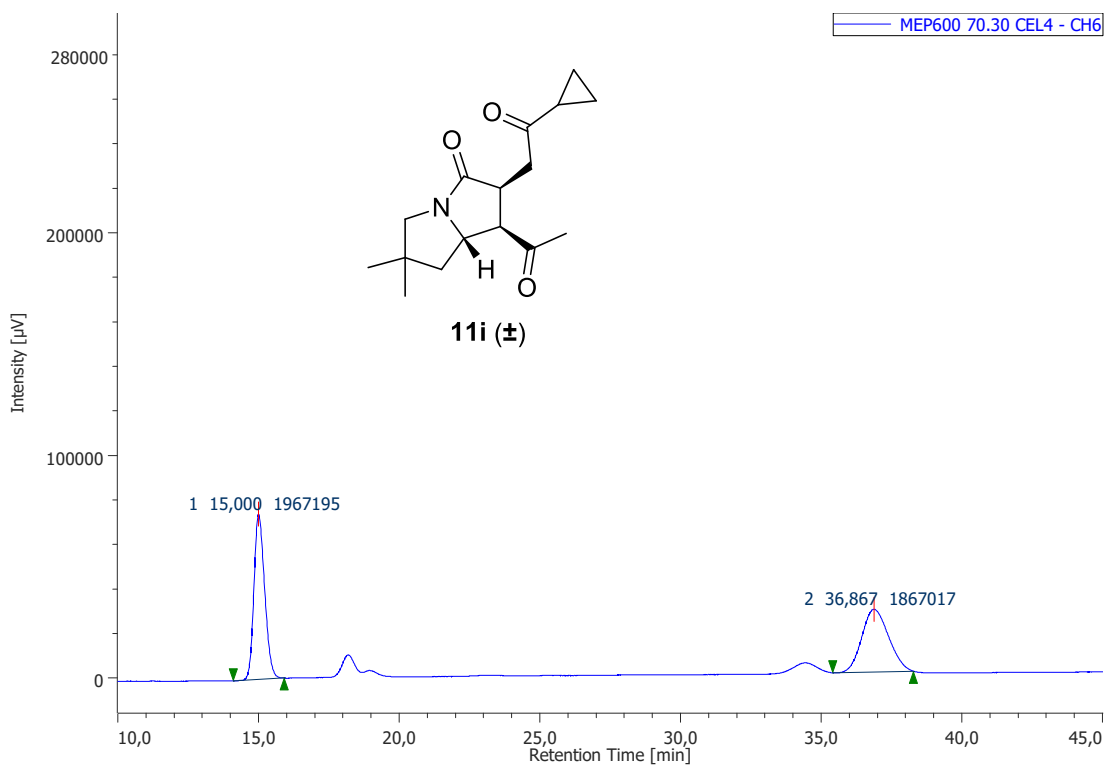


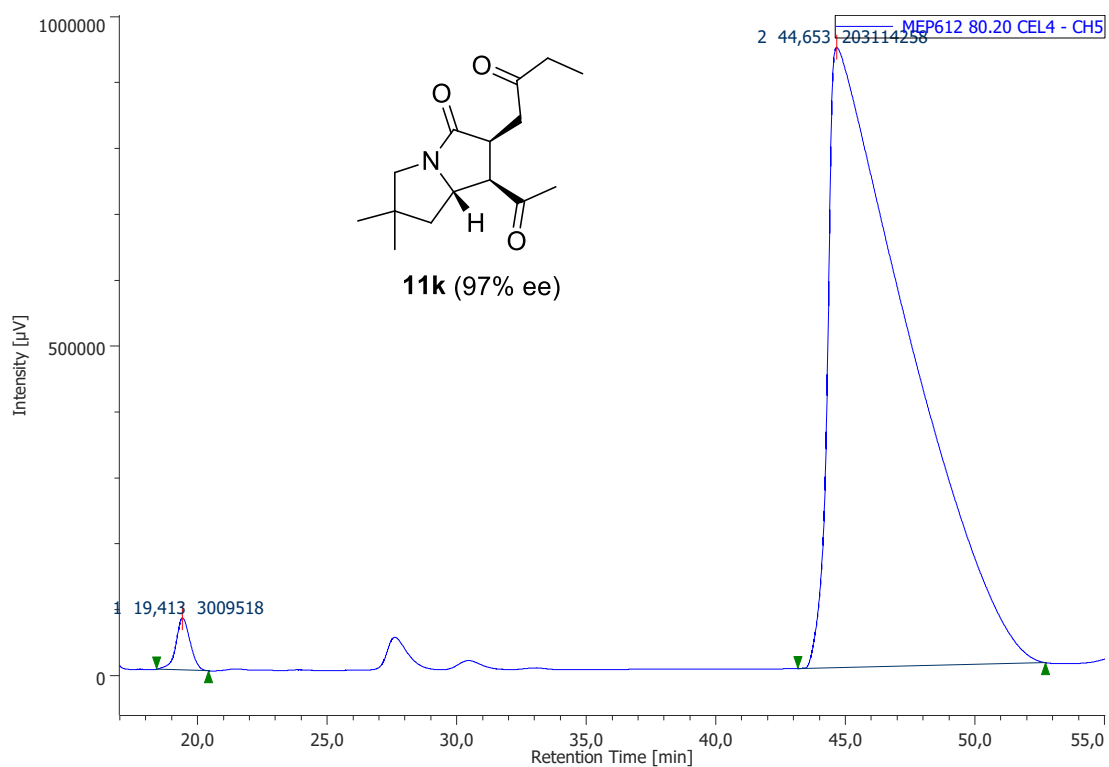
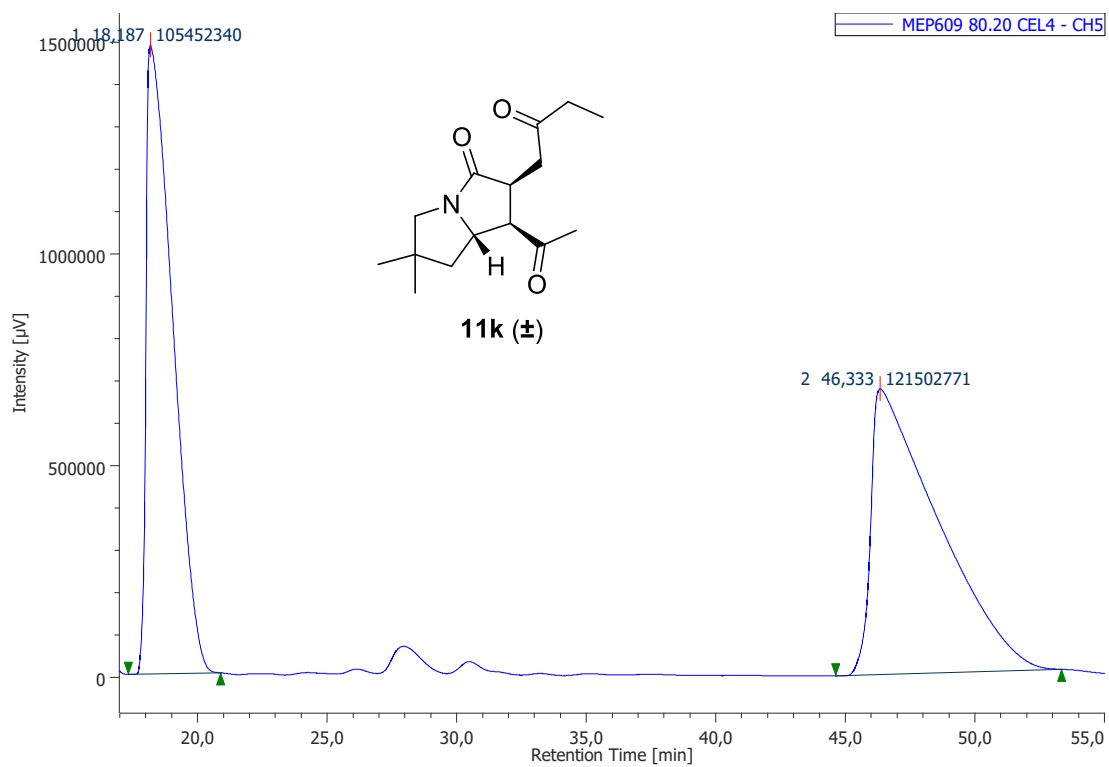


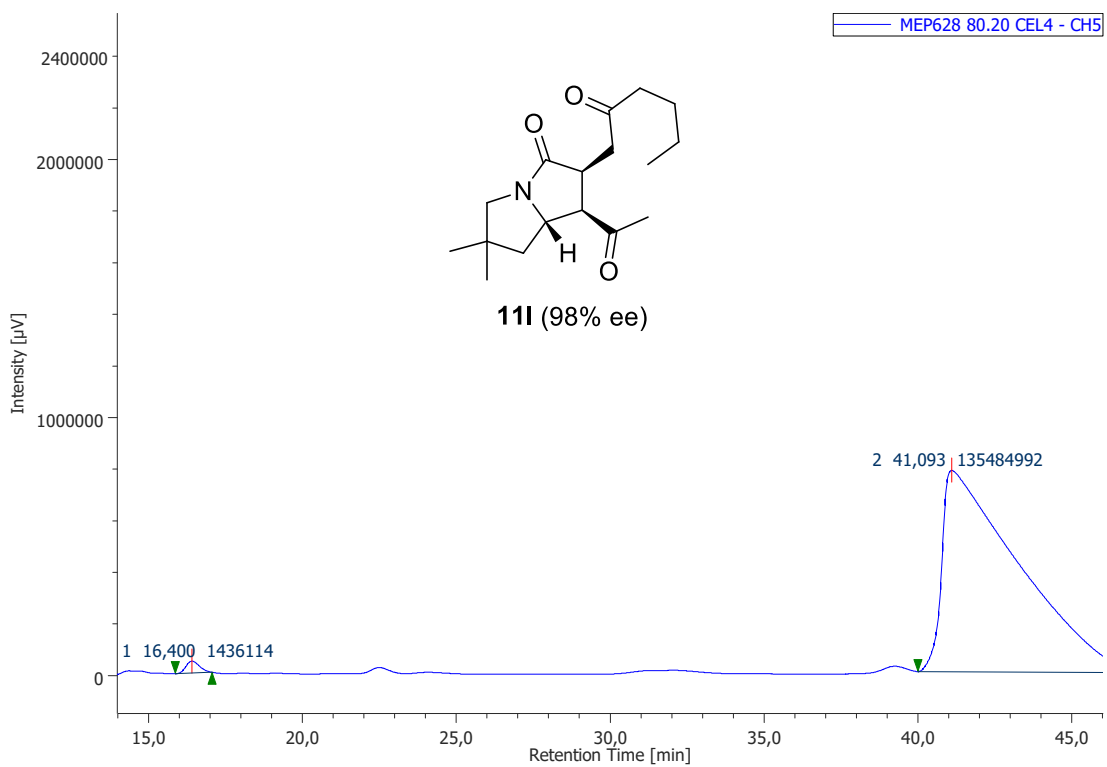
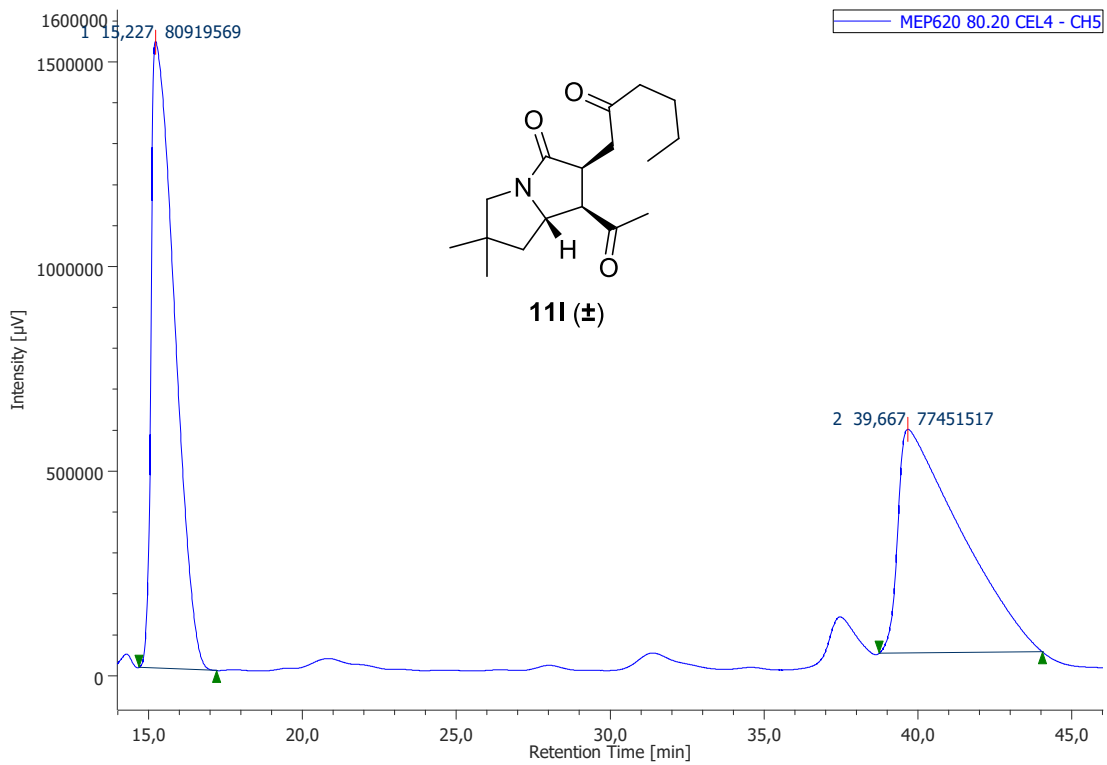


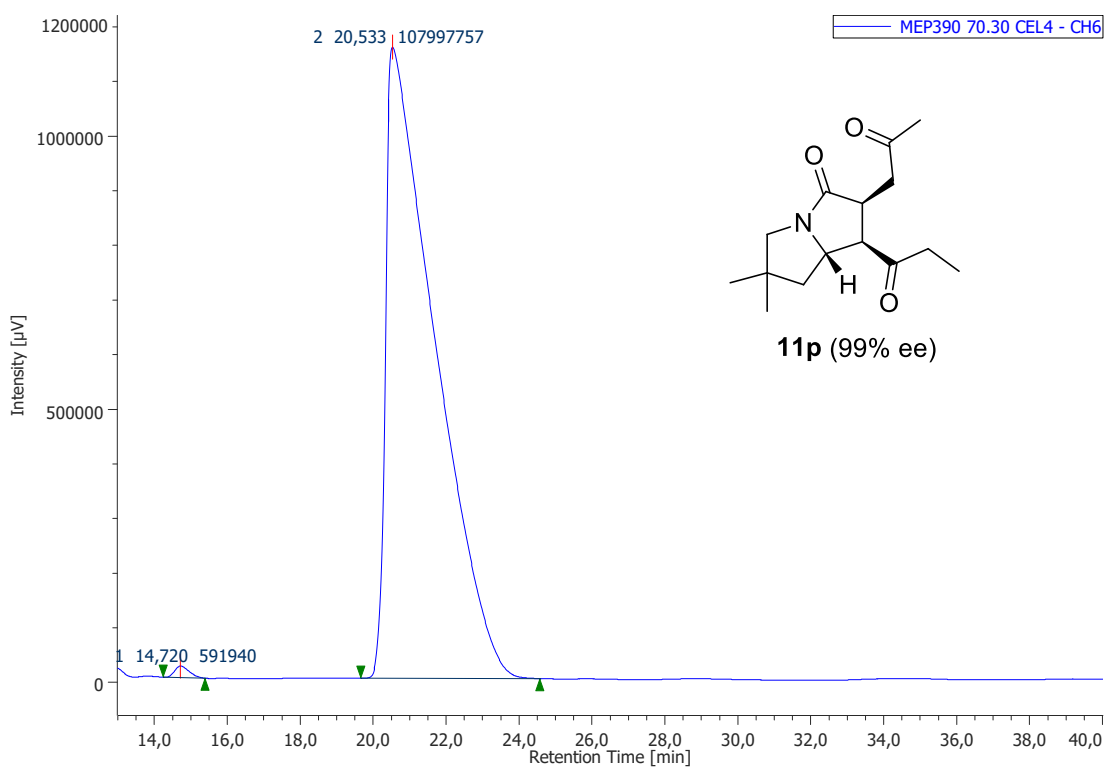
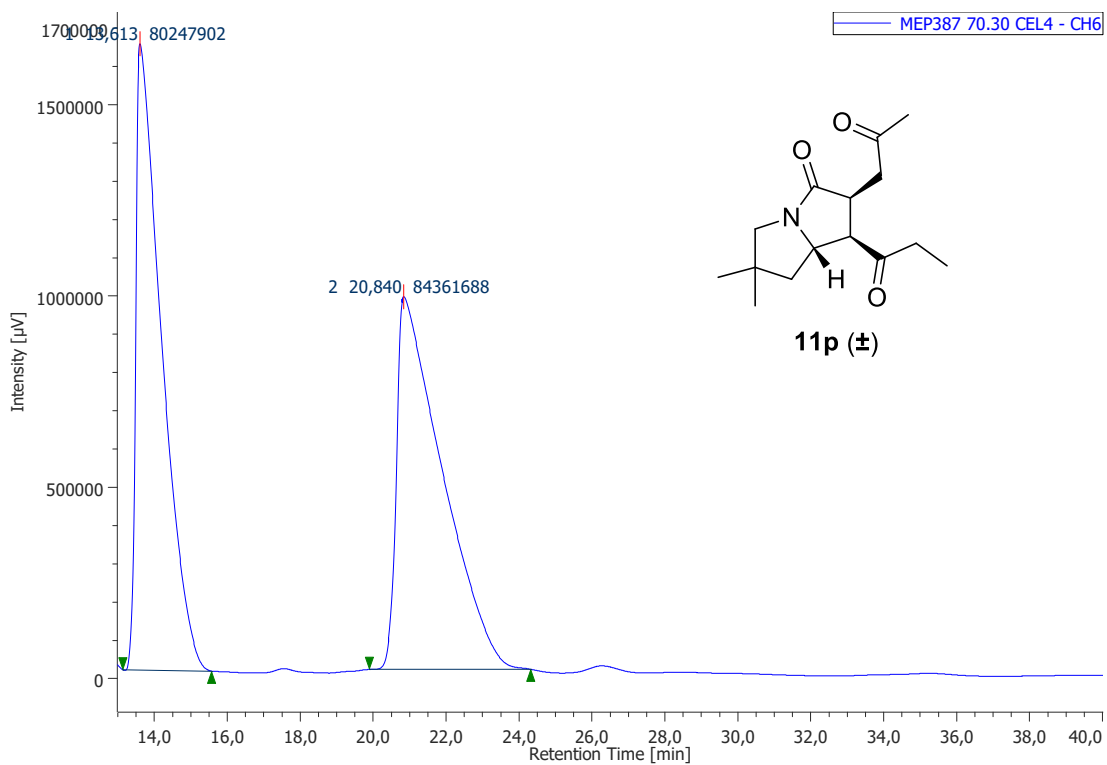


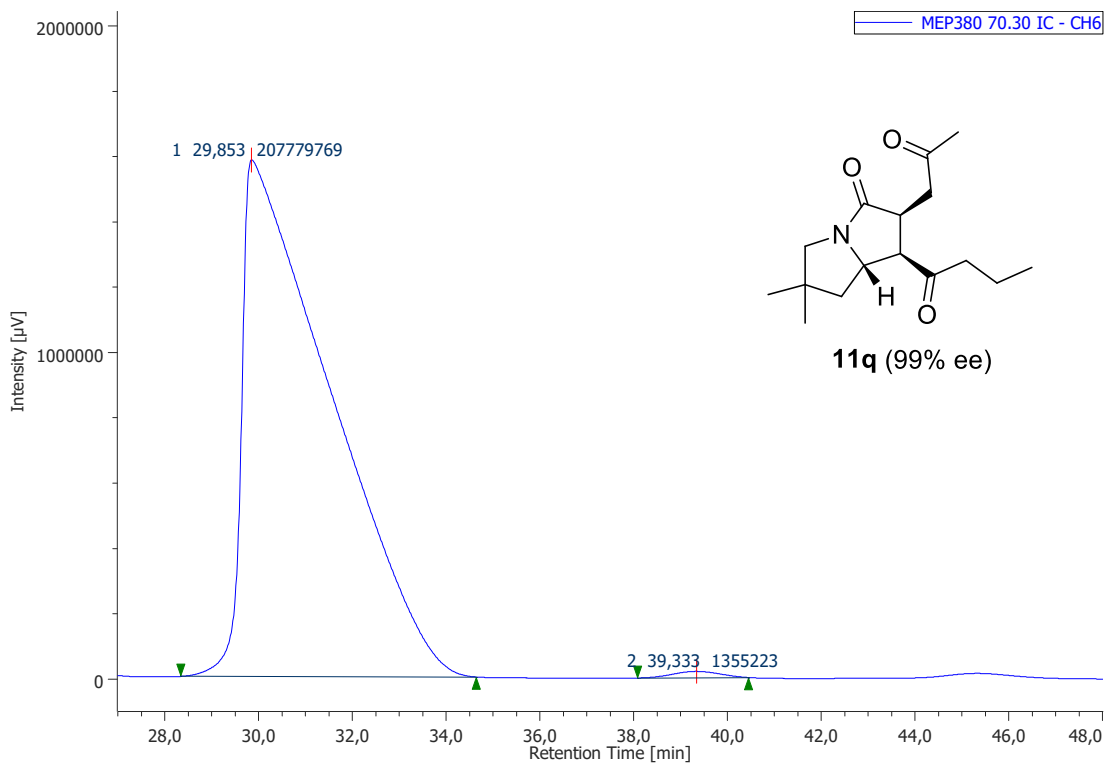
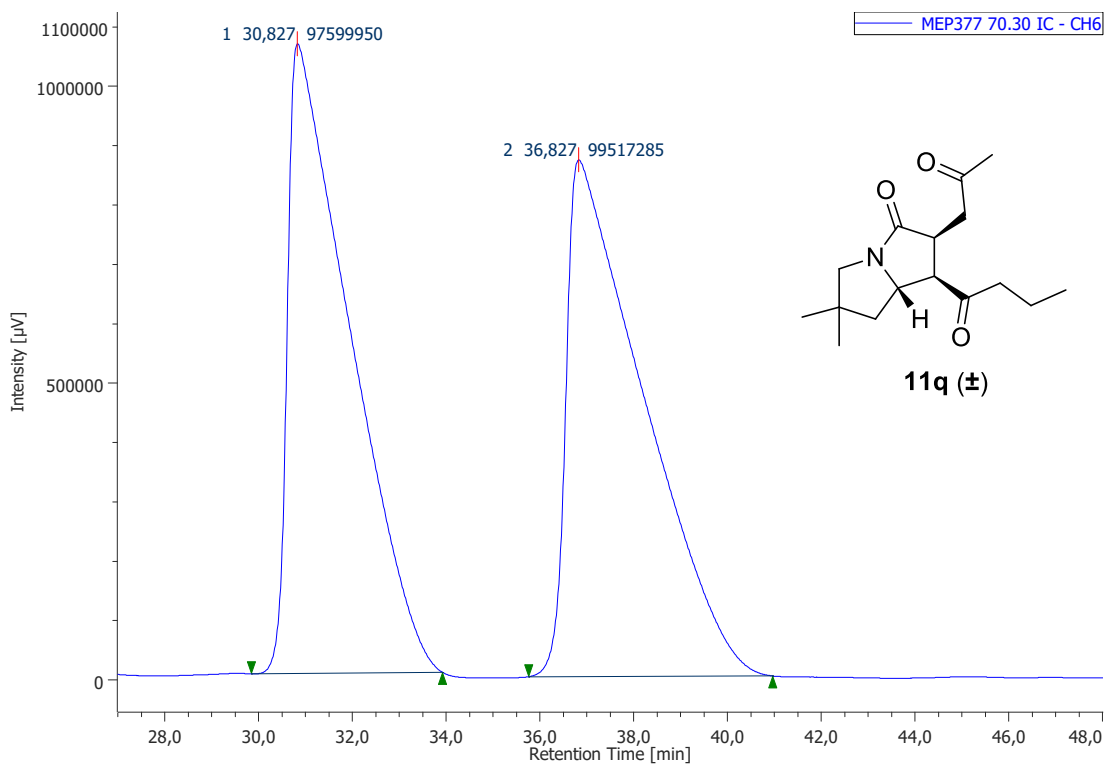


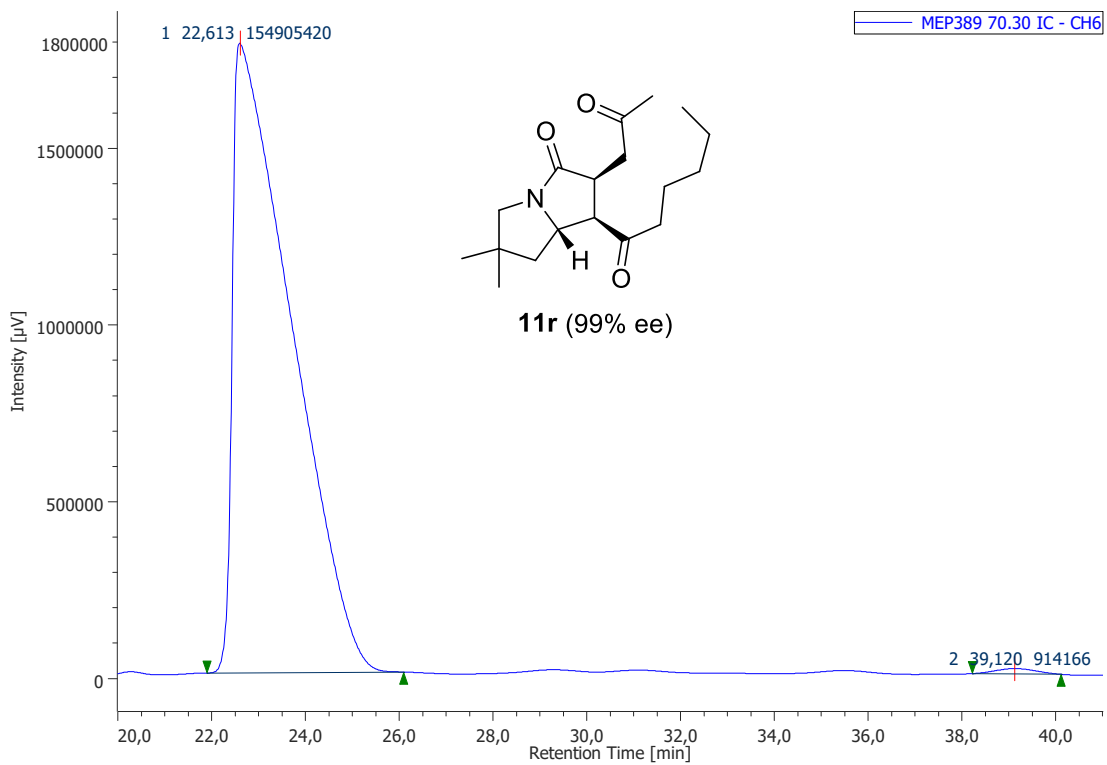
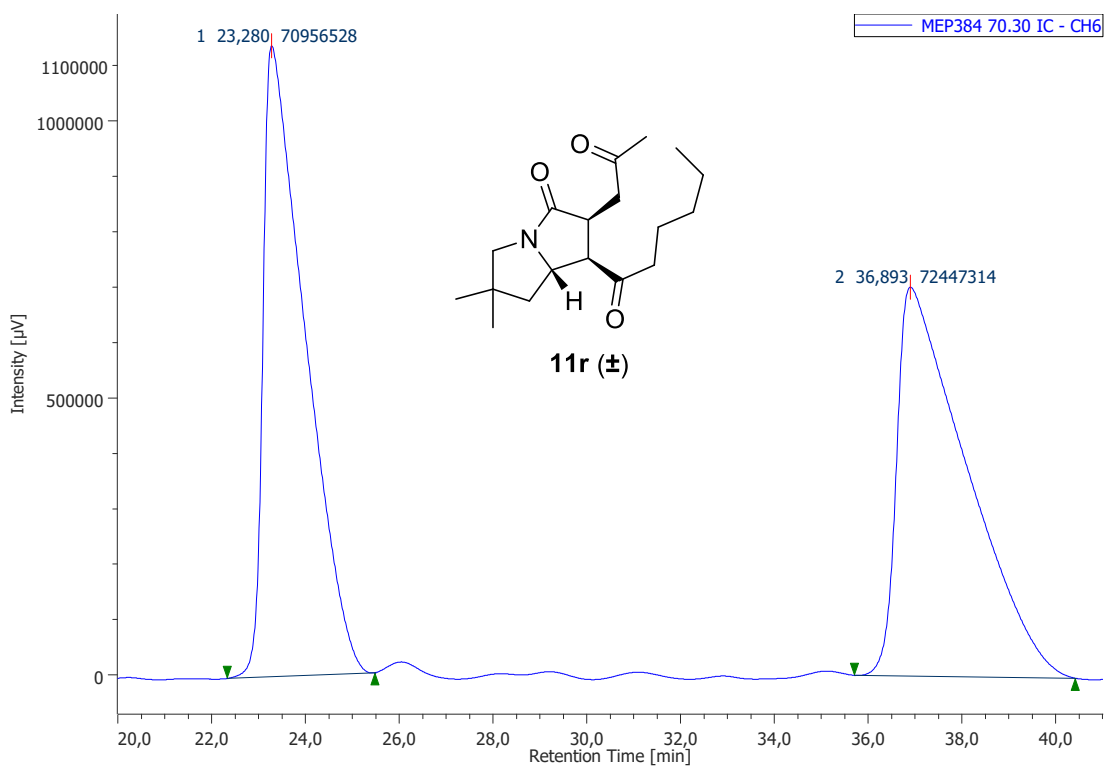


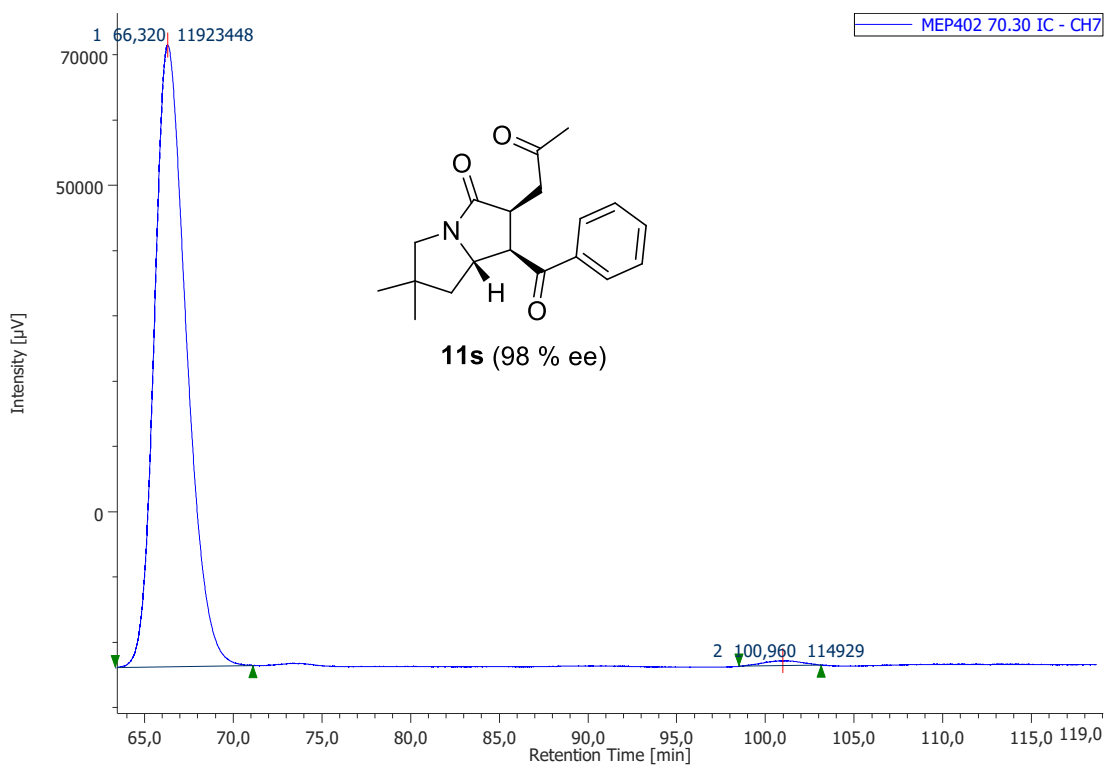
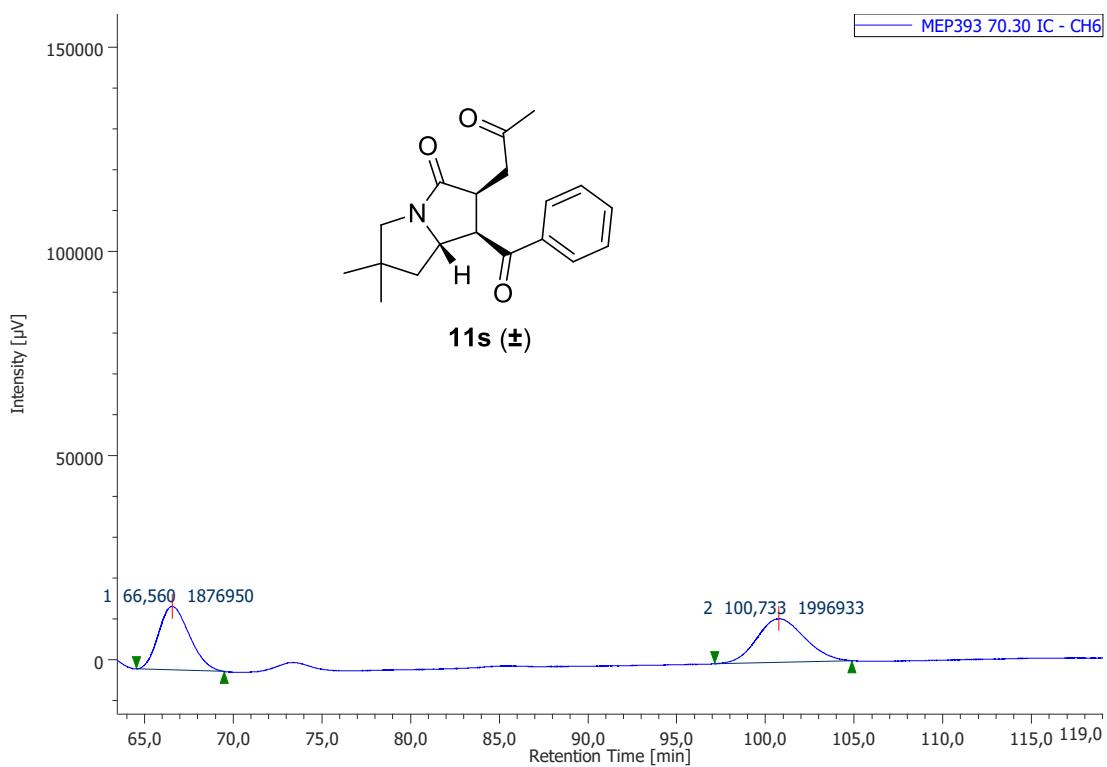




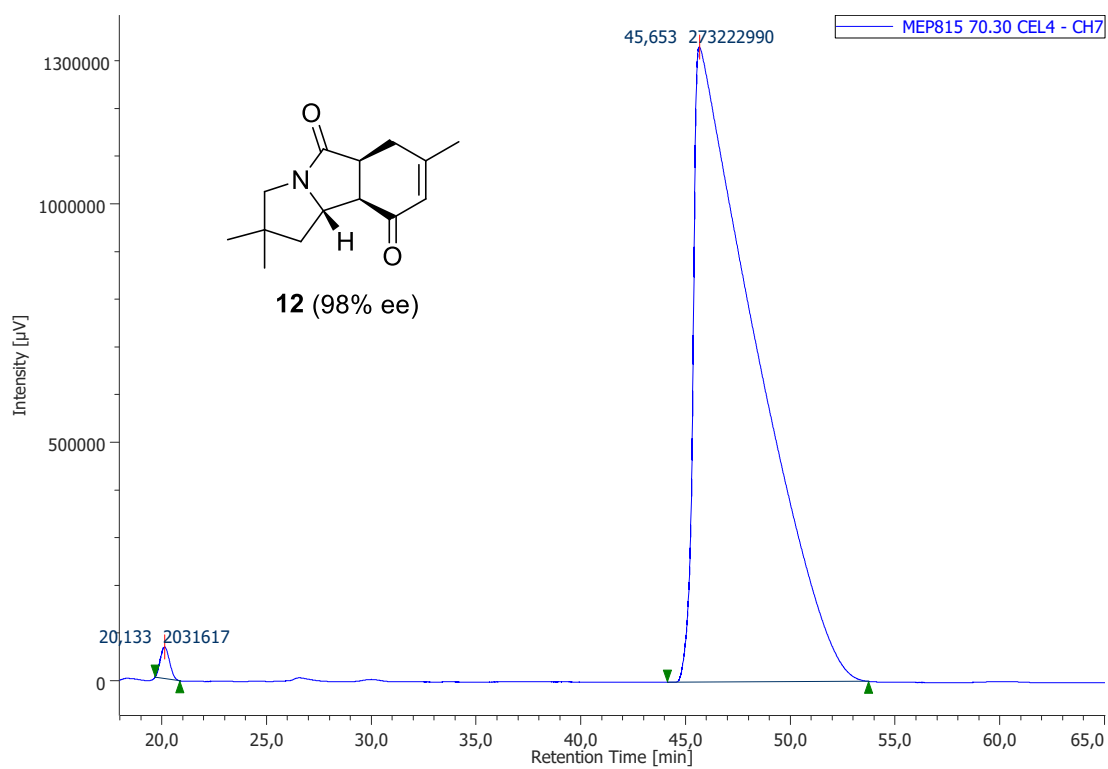
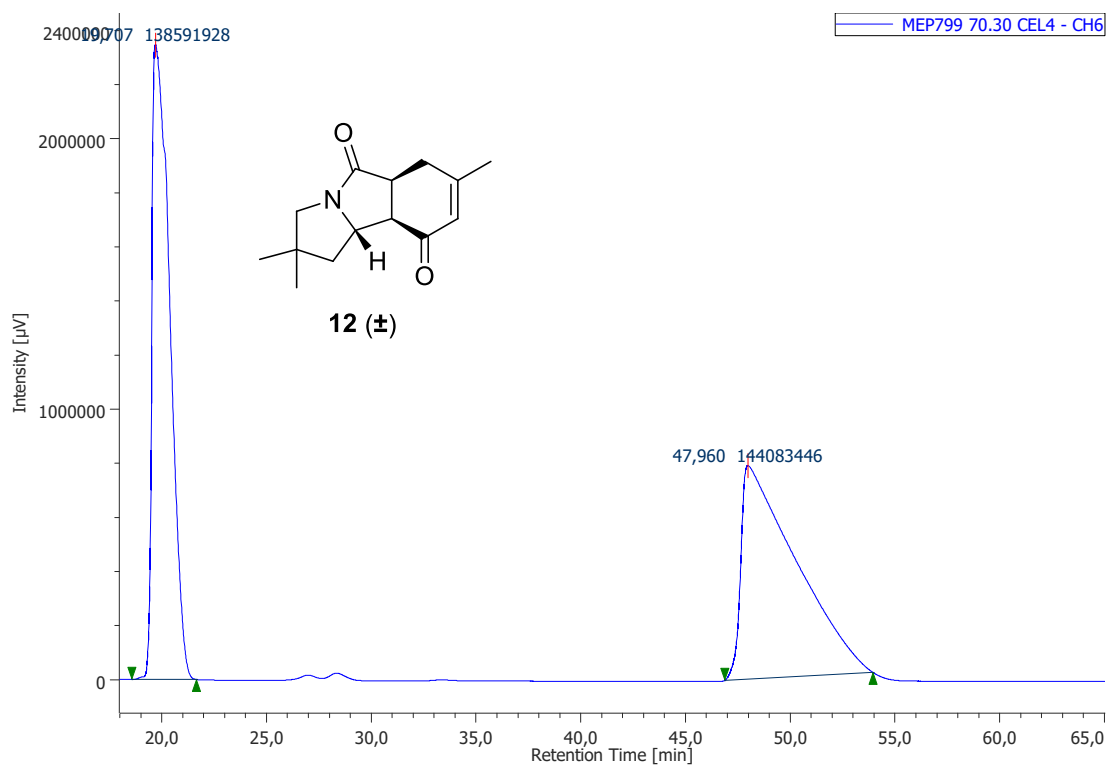


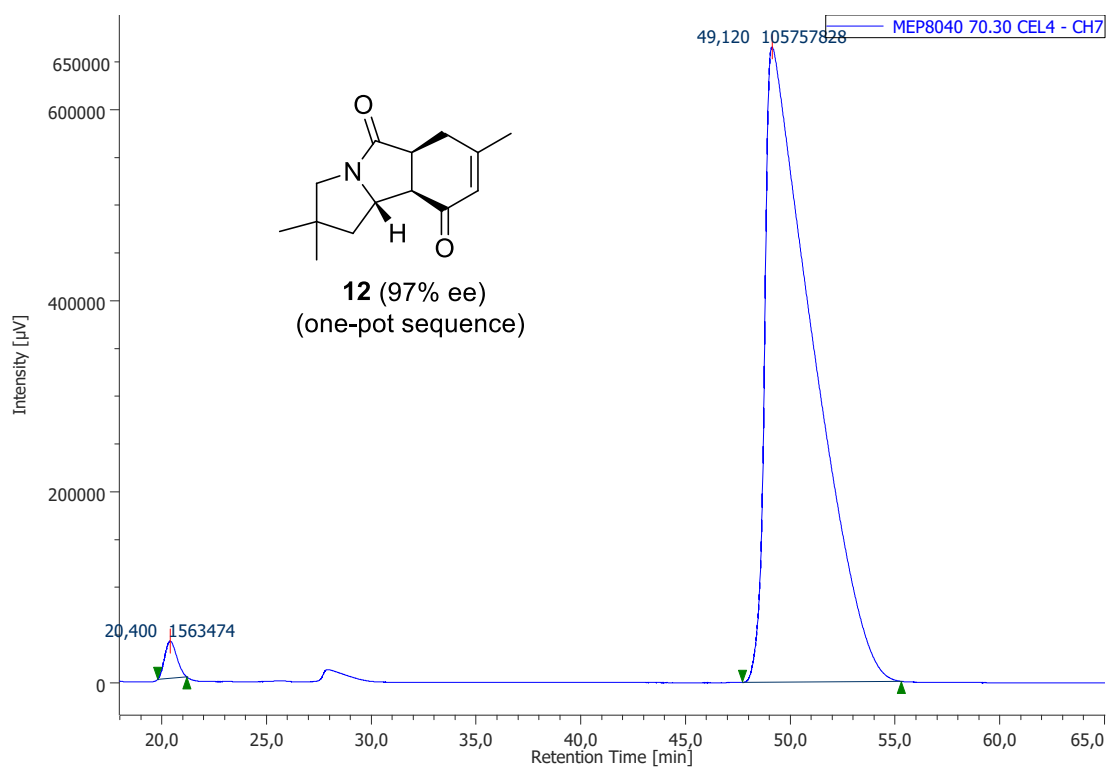












## Capítulo 3

Síntesis asimétrica de indolizidinonas fluoradas  
mediante un proceso tándem aza-Michael  
intramolecular/adición conjugada

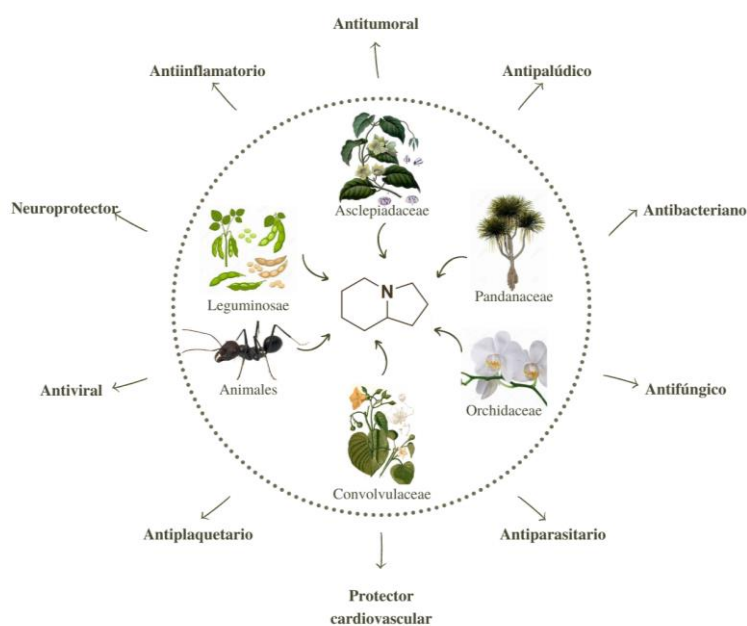


### 3.1. INTRODUCCIÓN

#### 3.1.1. Importancia de las indolizidinas como moléculas bioactivas

En este último capítulo de la Tesis Doctoral abordaremos la síntesis de otro tipo de heterociclos nitrogenados como son los derivados de **indolizidina**, un azabiciclo [4.3.0] con un átomo de nitrógeno como cabeza de puente.

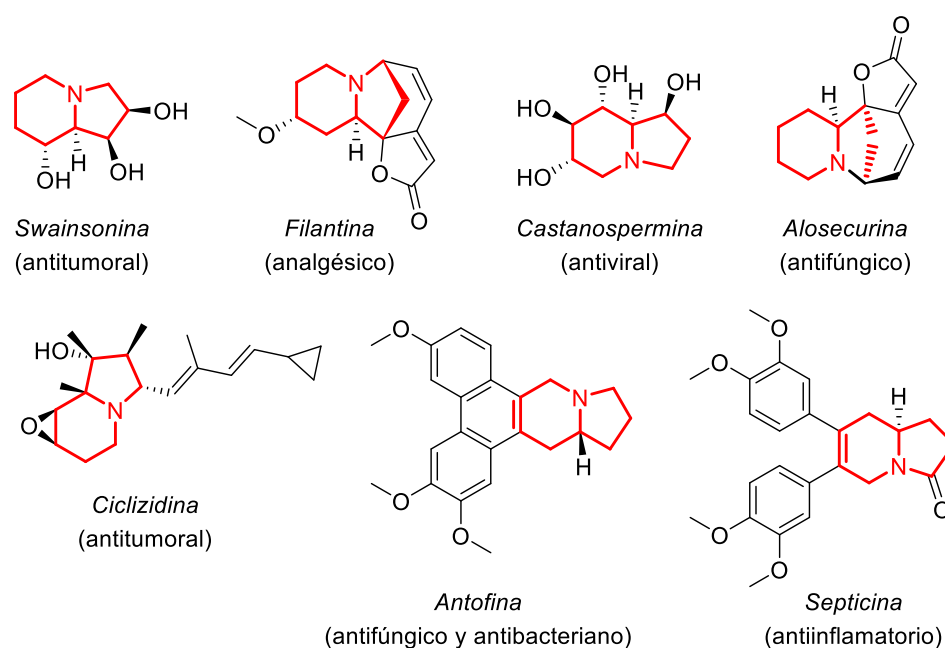
Este tipo de estructuras, al igual que las pirrolizidinas, forman parte de la familia de las *izidinas*, que constituyen en torno al 30 % de los alcaloides conocidos hasta el momento. Estos compuestos bicíclicos se encuentran en plantas de diferentes familias (*Asclepiadaceae*, *Convolvulaceae*, *Orchidaceae*, *Fabaceae* y *Pandanaceae*), así como en algunos animales como hormigas o ranas, presentando muchos de ellos actividades biológicas interesantes (Figura 3.1).<sup>183</sup>



**Figura 3.1.** Procedencia y actividades biológicas de indolizidinas.

<sup>183</sup> Zhang, J.; Morris-Natschke, S. L.; Ma, D.; Shang, X. F.; Yang, C. J.; Liu, Y. Q.; Lee, K. H. *Med. Res. Rev.*, **2021**, *41*, 928.

En este contexto, se han aislado numerosos alcaloides indolizidínicos con propiedades bioactivas. Algunos como la *swainsonina*<sup>184</sup> y la *ciclizidina*<sup>185</sup> presentan actividad antitumoral, mientras que la *filantina* ha demostrado ser un potente analgésico en estudios preclínicos, aunque su mecanismo de acción todavía no se ha verificado.<sup>186</sup> Otros como la *castanospermina* han dado resultados positivos en la inhibición del virus del dengue;<sup>187</sup> la *alosecurina* exhibe propiedades antifúngicas,<sup>188</sup> al igual que la *antofina* que, además, es un antibacteriano;<sup>189</sup> y la *septicina* muestra una potente actividad antiinflamatoria en el edema inducido por carragenina (Figura 3.2).<sup>190</sup>



**Figura 3.2.** Ejemplos de productos naturales bioactivos que presentan el esqueleto de indolizidina.

<sup>184</sup> (a) Kino, T.; Inamura, N.; Nakahara, K.; Kiyoto, S.; Goto, T.; Terano, H.; Kohsaka, M.; Aoki, H.; Imanaka, H. *Journal of Antibiotics* **1985**, *38*, 936. (b) Humphries, M. J.; Matsumoto, K.; White, S. L.; Molyneux, R. J.; Olden, K. *Cancer Research* **1988**, *48*, 1410. (c) Santos, F. M.; Latorre, A. O.; Hueza, I. M.; Sanches, D. S.; Lippi, L. L.; Gardner, D. R.; Spinosa, H. S. *Phytomedicine* **2011**, *18*, 1096. (d) You, N.; Liu, W.; Wang, T.; Ji, Ru; W., Xing; Gong, Z.; Dou, K.; Tao, K. *Oncology Reports* **2012**, *28*, 2091.

<sup>185</sup> Huang, W.; Kim, S. J.; Liu, J.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5344.

<sup>186</sup> Bhat, S. S.; Hegde, K. S.; Chandrashekhar, S.; Rao, S. N.; Manikkoth, S. *Pharmacognosy Research* **2015**, *7*, 378.

<sup>187</sup> Whitby, K.; Pierson, T. C.; Geiss, B.; Lane, K.; Engle, M.; Zhou, Y.; Doms, R. W.; Diamond, M. S. *Journal of Virology* **2005**, *79*, 8698.

<sup>188</sup> Singh, A. K.; Pandey, M. B.; Singh, U. P. *Mycobiology* **2007**, *35*, 62.

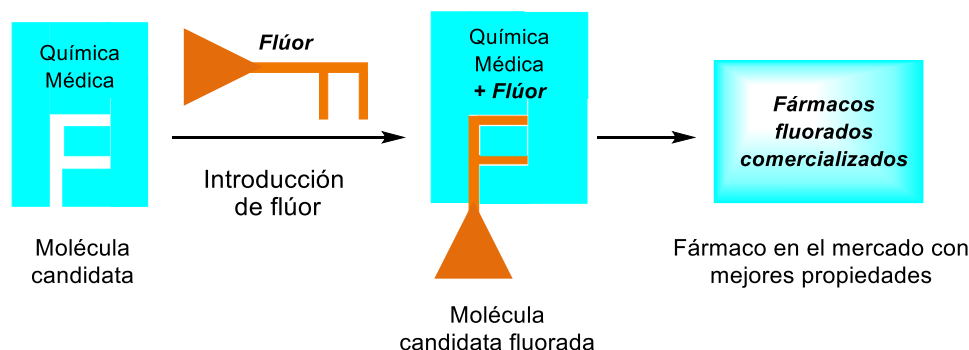
<sup>189</sup> Baumgartner, B.; Erdelmeier, C. A. J.; Wright, A. D.; Rali, T.; Sticher, O. *Phytochemistry* **1990**, *29*, 3327.

<sup>190</sup> Rajagopal P. L.; Dhilna K. K.; Sajith Kumar, P.N.; John, J. *Int J Ayurvedic Herb Med* **2013**, *3*, 1289.

Este amplio espectro de actividades biológicas resulta muy interesante desde el punto de vista de la Química Médica, al ser moléculas con un elevado potencial farmacológico; de ahí que el desarrollo de nuevos métodos de síntesis de indolizinas y derivados ha despertado un gran interés en síntesis orgánica.

### 3.1.2. Relevancia del flúor en Química Orgánica

A lo largo de las últimas décadas, las moléculas orgánicas fluoradas han atraído una atención considerable en el ámbito de la Química Farmacéutica. Un buen ejemplo de ello es que aproximadamente un 20% de los fármacos comercializados en la actualidad y hasta un 30% de los productos agroquímicos contienen átomos de flúor en su estructura.<sup>191</sup> Este hecho pone de manifiesto el efecto beneficioso que tiene la introducción de átomos de flúor en las moléculas orgánicas, mejorando en muchas ocasiones sus propiedades farmacológicas y farmacocinéticas.<sup>192</sup> Por ello, podría afirmarse que el flúor ha jugado un papel fundamental en el crecimiento y desarrollo de la Química Médica, siendo clave en el descubrimiento de muchos fármacos (Figura 3.3).<sup>193</sup>



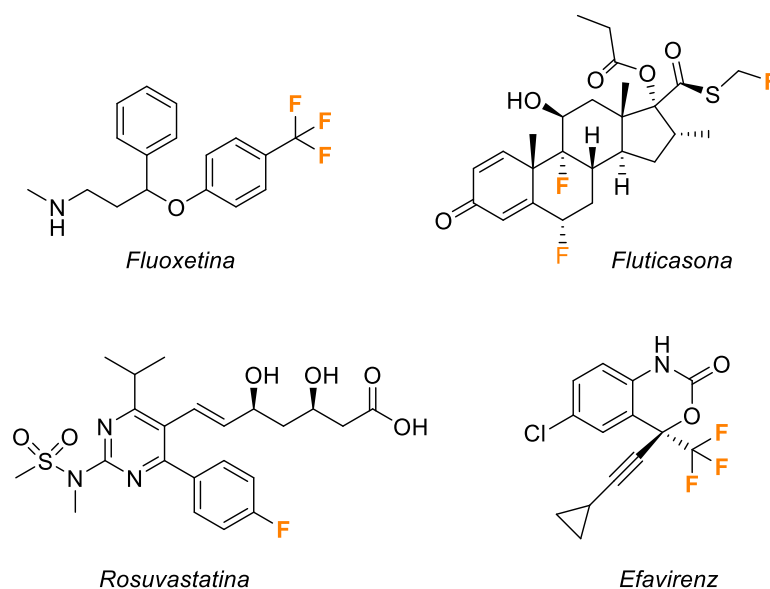
**Figura 3.3.** El flúor como elemento clave en Química Médica.

<sup>191</sup> Revisiones sobre la importancia del flúor en Química Médica: (a) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 992. (b) Isanbor, C.; O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 303. (c) Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013. (d) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359. (e) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320.

<sup>192</sup> Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science*, **2007**, *317*, 1881.

<sup>193</sup> Revisiones sobre fármacos fluorados comercializados en las últimas dos décadas: (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) Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422. (c) Mei, H.; Han, J.; Fustero, S.; Medio-Simon, M.; Sedgwick, D. M.; Santi, C.; Ruzziconi, R.; Soloshonok, V. A. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 11797.

Muchos fármacos de uso común que contienen átomos de flúor en su esqueleto se han colocado en el ranking mundial de medicamentos más vendidos. Por ejemplo, *fluoxetina* (*Prozac*®),<sup>194</sup> creada por *Eli Lilly* y utilizada en tratamientos para la depresión; *efavirenz* (*Sustiva*®),<sup>195</sup> inhibidor de la transcriptasa inversa, en tratamientos contra el VIH; *fluticasona* (*Seretide*®),<sup>196</sup> de *GlaxoSmithKline*, prescrita para el tratamiento del asma y de la rinitis; o *rosuvastatina* (*Crestor*®),<sup>197</sup> desarrollada por *AstraZeneca* para tratamientos de reducción del colesterol, han estado en entre los diez fármacos más vendidos en todo el mundo en los últimos años (Figura 3.4).



**Figura 3.4.** Fármacos fluorados más vendidos en los últimos años.

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,<sup>198</sup> que pueden explicarse en base a las características de este átomo.

<sup>194</sup> Molloy, B.; Schmiegel, K. US 4018895, **1997**

<sup>195</sup> 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. Let.* **1999**, *9*, 2805.

<sup>196</sup> (a) Harding, S M. *Respiratory medicine.* **1990**, *84*, 25. (b) Johnson, M. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **1998**, *101*, 434.

<sup>197</sup> Luvai, A.; Mbagaya, W.; Hall, A. S.; Barth, J. H. *Clin Med Insights Cardiol.* **2012**, *6*, 17.

<sup>198</sup> (a) Huchet, Q. A.; Kuhn, B.; Wagner, B.; Kratochwil, N. A.; Fischer, H.; Kansy, M.; Zimmerli, D.; Carreira, E. M.; Müller, K. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9041. (b) Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315.



El flúor es el elemento más electronegativo del sistema periódico, por lo que el enlace C-F se encuentra muy polarizado. Esto afecta a la distribución electrónica de la molécula, modificando la acidez y basicidad de los grupos funcionales vecinos, la capacidad de éstos para formar enlaces de hidrógeno, así como la reactividad e incluso la estabilidad de la molécula.<sup>199</sup> Por otra parte, el flúor es el halógeno cuyo radio de Van der Waals es más parecido al del hidrógeno, por lo que el intercambio de un átomo de hidrógeno por uno de flúor no conlleva un aumento importante de la demanda estérica y, en ese sentido, se puede considerar una sustitución isóstera.<sup>200</sup> Además, la longitud de los enlaces C-F y C-O es muy similar, por lo que la sustitución de un grupo hidroxilo por un flúor también resulta interesante.

En general, la introducción de flúor en moléculas con actividad biológica puede provocar efectos tales como:

- Aumento de la estabilidad metabólica. La elevada energía del enlace C-F hace que los sustituyentes fluorados sean relativamente resistentes a las transformaciones metabólicas. Generalmente, la sustitución de un grupo C-H por C-F bloquea procesos metabólicos oxidativos, aunque dicha sustitución también puede inhibir el metabolismo hidrolítico.
- Aumento de la afinidad de unión a enzimas en el diseño de inhibidores enzimáticos, ya sea de forma directa por interacción entre el flúor y la proteína, o de forma indirecta al modificar la polaridad de grupos de unión con la diana. Un ejemplo de ello lo tenemos en el *5-fluorouracilo* (antitumoral),<sup>201</sup> inhibidor de la timidilato sintetasa por medio de la unión irreversible del sustrato a la enzima. Otro ejemplo es el del acetato de *9-fluorohidrocortisona*,<sup>202</sup> donde también la sustitución de un átomo de H por uno de F resultó clave para lograr una óptima interacción entre el sustrato y la enzima (Figura 3.5).

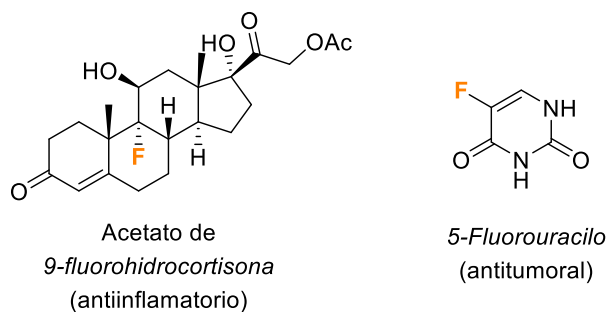
---

<sup>199</sup> (a) Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C. *Organofluorine Chemistry, Principles and Commercial Applications*. **1994**. (b) O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308.

<sup>200</sup> (a) Langmuir, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1919**, *41*, 1559. (b) Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2529.

<sup>201</sup> Heidelberger, C.; Chaudhuri, N. K.; Danneberg, P.; Mooren, D.; Griesbach, L.; Duschinisky, R.; Schnitzer, R. J.; Plevin, E.; Scheiner, J. *Nature*. **1957**, *179*, 663.

<sup>202</sup> Fried, J.; Sabo, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1455.



**Figura 3.5.** Inhibidores enzimáticos donde el flúor mejora la unión enzima-sustrato.

- Modulación de la lipofilia y aumento de la biodisponibilidad.<sup>203</sup> La presencia de flúor reduce la polarizabilidad de la molécula aumentando su lipofilia,<sup>204</sup> lo que provoca una mejora de los valores de absorción a través de membranas y del transporte *in vivo*,<sup>205</sup> e incluso una mayor eficacia si la fluoración se realiza en las zonas de la molécula que interaccionan con las regiones hidrofóbicas de enzimas o receptores. Esto resulta interesante en fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central, ya que el aumento de lipofilia facilita el paso de la barrera hematoencefálica, aumentando así su biodisponibilidad.<sup>206</sup>

En la Naturaleza existen muy pocos compuestos fluorados,<sup>207</sup> por lo que la introducción de flúor o sustituyentes fluorados en las moléculas orgánicas se tiene que realizar mediante síntesis química.<sup>208</sup> 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 agrupaciones fluoradas,<sup>209</sup> y (2) el

<sup>203</sup> Aunque se afirma con frecuencia que la fluoración aumenta la lipofilia, ésto generalmente se limita a sustratos aromáticos. La influencia de la fluoración alifática en la lipofilia es más compleja; ver: (a) Jeffries, B.; Wang, Z.; Felstead, H. R.; Le Questel, J.-Y.; Scott, J. S.; Chiarparin, E.; Graton, J.; Linclau, B. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 1002. (b) St-Gelais, J.; Bouchard, M.; Denavit, V.; Giguère, D. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8509.

<sup>204</sup> Arnone, A.; Bernardi, R.; Blasco, F.; Cardillo, R.; Resnati, G.; Gerus, I. I.; Kukhar, V. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2809.

<sup>205</sup> Gerebtzoff, G.; Li-Blatter, X.; Fishcher, H.; Frentzel, A.; Seelig, A. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 676.

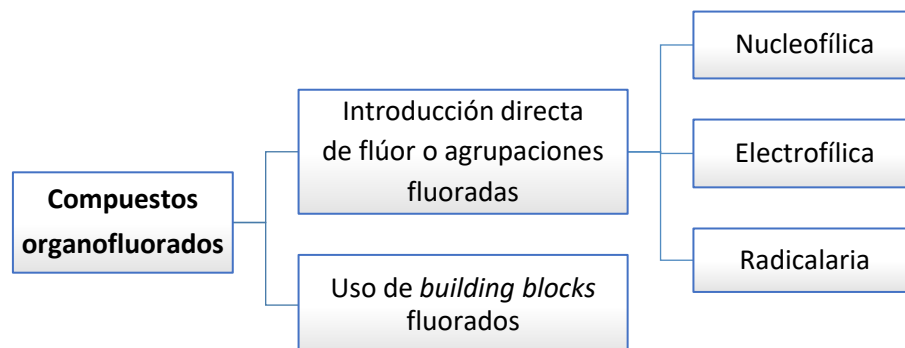
<sup>206</sup> Linclau, B.; Wang, Z.; Compain, G.; Paumelle, V.; Fontenelle, C. Q.; Wells; N.; Weymouth-Wilson, A. *Angew.Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 674.

<sup>207</sup> (a) Harper, D. B.; O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123. (b) Liu, D.-Z.; Liu, J.-K. *Nat. Prod. Biopros.* **2013**, *3*, 161. (c) Jaivel, N.; Uvarani, C.; Rajesh, R.; Velmurugan; D.; Marimuthu, P. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 343.

<sup>208</sup> (a) Kirk, K. L. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 305. (b) Shimizu, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214.

<sup>209</sup> (a) Ma, J.-A.; Li, S. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 712. (b) Bizet, V.; Besset, T.; Ma, J. A.; Cahard, D. *Curr.Top. Med. Chem.* **2014**, *14*, 901. (c) Yang, X.; Wu, T.; Phipps, R. J.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 826. (d) Champagne, P. A.; Desroches, J.; Hamel, J. D.; Vandamme, M.; Paquin, J. F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9073.

empleo de *building blocks* fluorados, es decir, moléculas de pequeño tamaño, convenientemente funcionalizadas, como materiales de partida para la obtención de moléculas más complejas.<sup>210</sup> (Esquema 3.1)



**Esquema 3.1.** Estrategias para la obtención de compuestos organofluorados.

Entre los reactivos de fluoración nucleofílicos cabe destacar el DAST,<sup>211</sup> el Deoxofluor,<sup>212</sup> el PhenoFluor,<sup>213</sup> y el PyFluor,<sup>214</sup> empleados en reacciones de desoxifluoración que permiten convertir alcoholes y carbonilos en grupos monofluorados (Figura 3.6 a). También destaca el trimetil(trifluorometil)silano (TMSCF<sub>3</sub>), más comúnmente conocido como reactivo de Ruppert-Prakash,<sup>215</sup> que se ha utilizado para llevar a cabo una amplia variedad de reacciones de trifluorometilación. Además, existen reactivos de fluoración nucleofílica hechos a partir de fluoruro de hidrógeno (HF), como los complejos piridina/ HF y trietilamina/ HF (Figura 3.6 a).<sup>216</sup>

<sup>210</sup> (a) Pacheco, M. C.; Purser, S.; Gouverneur, V. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1943. (b) Fustero, S.; Sanz-Cervera, J. F.; Aceña, J. L.; Sánchez-Roselló, M. *Synlett* **2009**, *4*, 525. (c) Dmowski, W. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 504. (d) Dmowski, W. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *142*, 6. (e) Kuehnel, M. F.; Lentz, D.; Braun, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3328.

<sup>211</sup> (a) Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574. (b) Middleton, W. J.; Bingham, E. M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2883.

<sup>212</sup> (a) Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonc, F. M. *Chem. Commun.* **1999**, 215. (b) Mirzaei, Y. R.; Twamley, B.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9340.

<sup>213</sup> Sladojevich, F.; Arlow, S. I.; Tang, P.; Ritter, J. *Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2470.

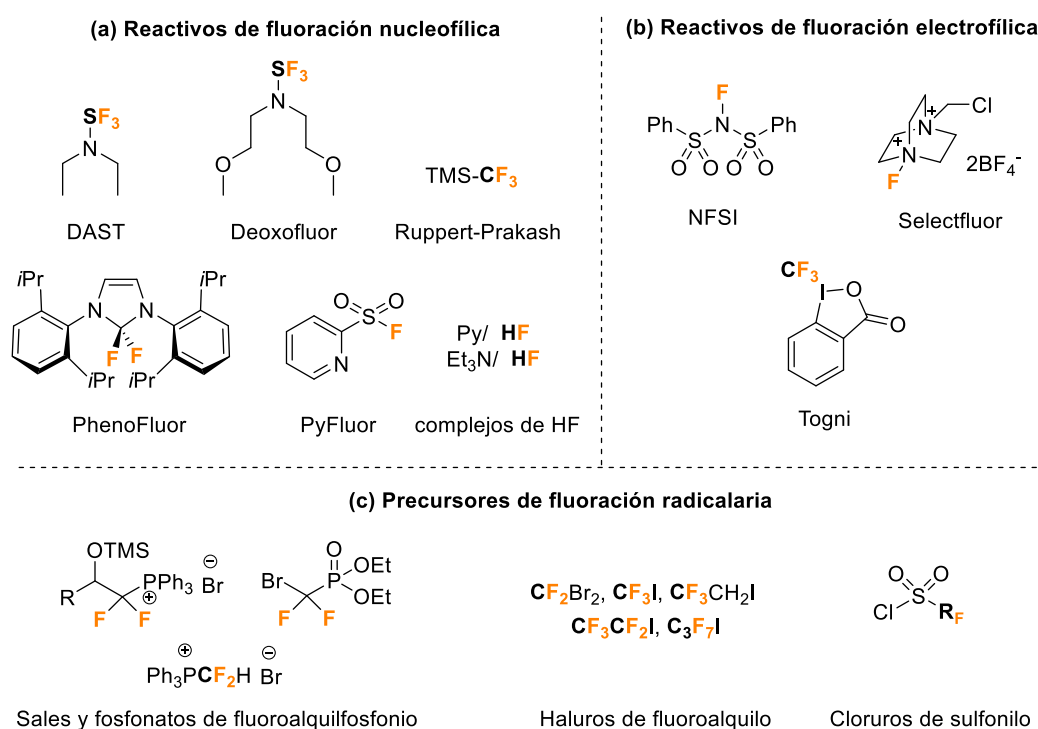
<sup>214</sup> Nielsen, M. K.; Ugaz, C. R.; Li, W.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9571.

<sup>215</sup> (a) Ruppert, I.; Schlich, K.; Volbach, W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2195. (b) Krishnamurti, R.; Bellew, D. R.; Prakash, G. K. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 984. (c) Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757.

<sup>216</sup> (a) Olah, G. A.; Welch, J. T.; Vankar, Y. D.; Nojima, M.; Kerekes, I.; Olah, J. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3872. (b) Okoromoba, O. E.; Han, J.; Hammond, G. B.; Xu, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14381.

Por otra parte, los reactivos más comunes para realizar fluoraciones electrofílicas son el NFSI,<sup>217</sup> el Selectfluor,<sup>218</sup> y el reactivo de trifluorometilación de Togni<sup>219</sup> (Figura 3.6 b).

En cuanto a la fluoración radicalaria, gracias al reciente desarrollo de la catálisis fotorédox, se han podido generar radicales fluoroalquilo en presencia de fotocatalizadores de rutenio e iridio, utilizando precursores como sales y fosfonatos de fluoroalquilfosfonio, haluros de fluoroalquilo o cloruros de sulfonilo (Figura 3.6 c).<sup>220</sup>



**Figura 3.6.** Reactivos de fluoración más representativos.

En cuanto al empleo de building blocks fluorados, suele ser una estrategia más sencilla y versátil que la fluoración directa. Requiere que la molécula utilizada como sustrato de partida sea fácilmente disponible, estable, fácil de preparar a una escala relativamente grande y multifuncional para su uso en diferentes síntesis. Entre los building blocks fluorados más utilizados, muchos de ellos en nuestro grupo de

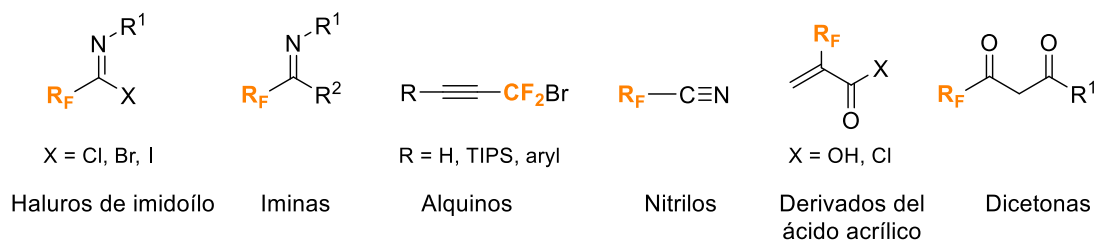
<sup>217</sup> Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Ed:Wiley-VCH: **2004**.

<sup>218</sup> Banks, R. E. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *87*, 1.

<sup>219</sup> Eisenberger P.; Gischig, S.; Togni, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579.

<sup>220</sup> Revisiones sobre fluoraciones radicalarias utilizando catálisis fotorédox: (a) Arora, A.; Weaver, J. D. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2273. (b) Chatterjee, T.; Iqbal, N.; You, Y.; Cho, E. J. *Acc Chem Res.* **2016**, *49*, 2284.

investigación, destacan los haluros de imidoílo,<sup>221</sup> alquinos, nitrilos,<sup>222</sup> iminas,<sup>223</sup> derivados del ácido acrílico y 1,3-dicetonas (Figura 3.7).<sup>210b</sup> Es precisamente este tipo de estrategia la que se utilizará en el presente capítulo de la Tesis Doctoral.



**Figura 3.7.** *Building blocks* fluorados más representativos.

<sup>221</sup> Fustero, S.; Bartolomé, A.; Sanz-Cervera, J. F.; Sánchez-Roselló, M.; García Soler, J.; Ramírez de Arellano, C.; Simón Fuentes, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2523.

<sup>222</sup> (a) Fustero, S.; Catalán, S.; Aceña, J. L.; del Pozo, C. *J. Fluor. Chem.* **2009**, *130*, 1145. (b) Fustero, S.; Catalán, S.; Sánchez-Roselló, M.; Simón-Fuentes, A.; del Pozo, C. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3484.

<sup>223</sup> Sanz-Vidal, A.; Miro, J.; Sanchez-Rosello, M.; del Pozo, C.; Fustero, S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6515.

### 3.2. OBJETIVOS

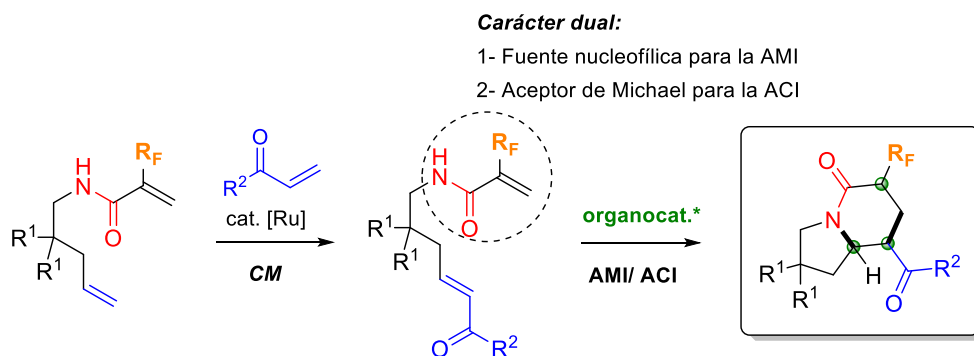
Como se ha indicado en la Introducción, los alcaloides de tipo indolizidina son estructuras privilegiadas que poseen multitud de actividades biológicas interesantes. Por otra parte, también se ha señalado que la incorporación de átomos de flúor en moléculas con actividad biológica puede provocar efectos muy positivos en sus propiedades farmacológicas, llegando incluso a resultar clave en el desarrollo de algunos fármacos. Ello ha despertado el interés de numerosos grupos de investigación hacia el desarrollo de métodos sencillos y eficaces para la síntesis de compuestos orgánicos fluorados.

Con estas ideas en mente, y teniendo en cuenta la poca variedad de metodologías que permiten la obtención de **indolizidinonas fluoradas quirales** (como veremos en el apartado siguiente de antecedentes bibliográficos), en este último capítulo de la Tesis Doctoral tenemos como objetivo diseñar un nuevo **proceso tándem organocatalítico** que permita acceder a este tipo de derivados fluorados, con potencial actividad biológica.

Para ello, debemos diseñar los sustratos de partida convenientemente funcionalizados para desarrollar una secuencia tándem compuesta por una reacción **aza-Michael intramolecular (AMI)** seguida de una reacción de **adición conjugada intramolecular (ACI)**, de manera análoga a lo estudiado en el segundo capítulo. En este caso, utilizaremos acrilamidas fluoradas como sustratos de partida, que se pueden obtener fácilmente a partir de derivados de ácido acrílico fluorados como *building blocks*. Una vez obtenidas estas amidas fluoradas, portadoras de un doble enlace terminal, se introducirá el aceptor de Michael mediante la reacción de metátesis cruzada y se optimizará el proceso tándem AMI/ ACI con diferentes organocatalizadores y condiciones de reacción (Esquema 3.2).

Cabe destacar que en esta reacción aprovecharemos el carácter dual de las acrilamidas fluoradas, que deberán actuar en primer lugar como nucleófilos en la reacción AMI y, posteriormente, como aceptores de Michael de la adición conjugada intramolecular (ACI). En este sentido, el resto fluorado puede resultar clave ya que, al

ser las acrilamidas peores aceptores de Michael que las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, dicho sustituyente fluorado podría activar la adición conjugada.



**CM**= metátesis cruzada (*cross-metathesis*)

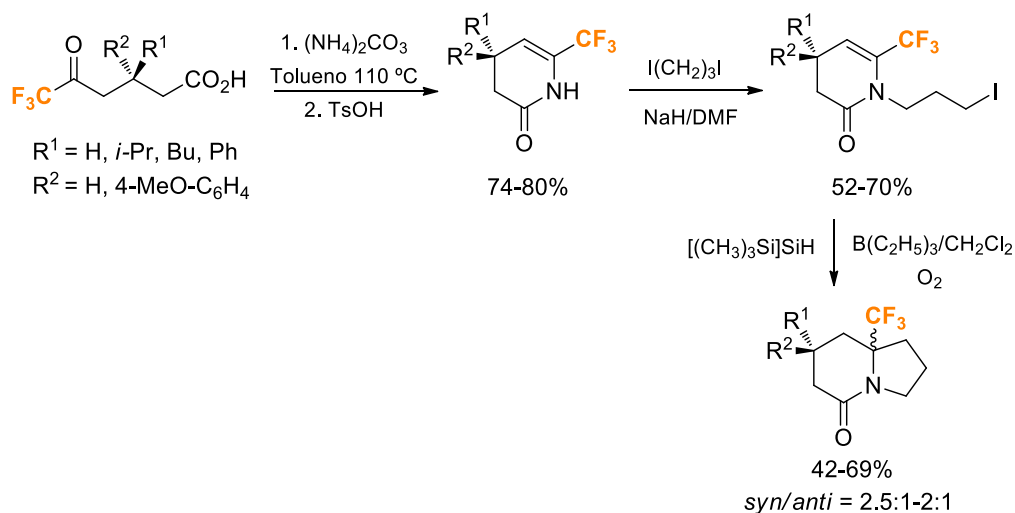
**AMI**= aza-Michael intramolecular

**ACI**= adición conjugada intramolecular

**Esquema 3.2.** Estrategia sintética planteada para llevar a cabo la síntesis de indolizidinonas fluoradas quirales mediante un proceso tándem AMI/ ACI.

### 3.3. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS: Síntesis de indolizidinas fluoradas quirales

Actualmente, en la bibliografía se pueden encontrar diferentes metodologías para la síntesis de indolizidinas, entre las que destacan cicloadiciones, reacciones multicomponente, reacciones dominó radicalarias y reacciones de metátesis.<sup>224</sup> Sin embargo, existen pocos ejemplos de síntesis de derivados fluorados quirales de indolizidinas. De hecho, el primero de ellos es relativamente reciente,<sup>225</sup> y en él, Okano y colaboradores desarrollaron una versión asimétrica de una metodología publicada anteriormente que permitía sintetizar los correspondientes derivados indolizidínicos de forma racémica.<sup>226</sup> Para ello, prepararon ácidos 6,6,6-trifluoro-5-oxohexanoicos quirales como sustratos de partida que, por tratamiento con carbonato de amonio y ácido *p*-toluenosulfónico, condujeron a las correspondientes dihidropiridinonas con buenos rendimientos. Estos compuestos se alquilaron con 1,3-diiodopropano e hidruro de sodio como base, dando lugar a las yodopropilenamidas, que se ciclaron a través de una reacción radicalaria con trietilborano y oxígeno en presencia de tris(trimetilsilil)silano, originando las indolizidinas fluoradas finales con buenos rendimientos, pero diastereoselectividades muy pobres (Esquema 3.3).



**Esquema 3.3.** Primera síntesis indolizidinas trifluorometiladas quirales.

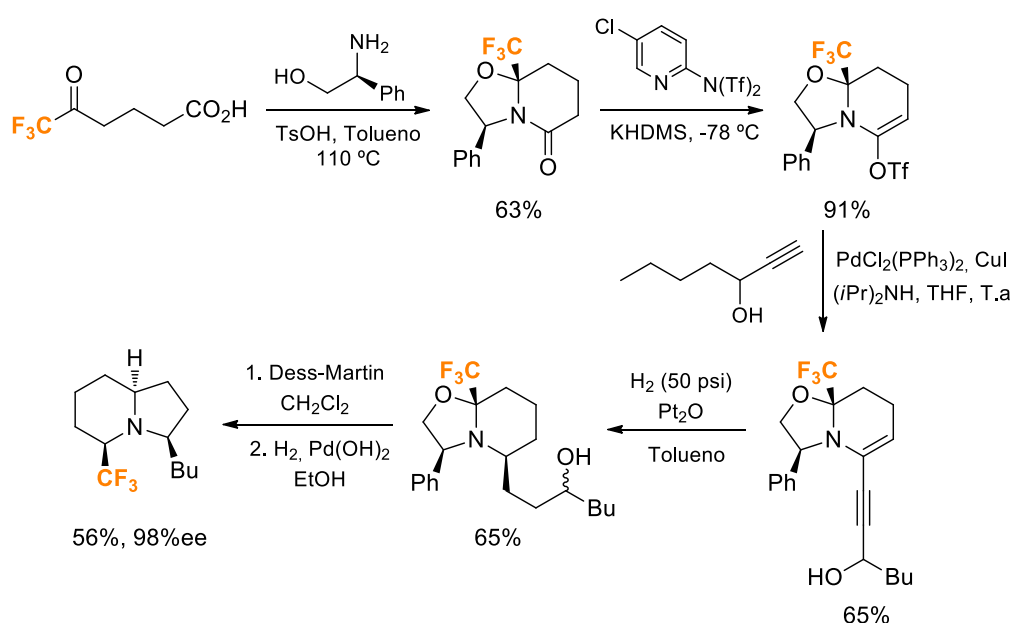
<sup>224</sup> Brandi, A.; Cicchi, S. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, **2008**, *11*, 367.

<sup>225</sup> Okano, T.; Fumoto, M.; Kusakawa, T.; Fujita, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1571.

<sup>226</sup> Okano, T.; Sakaida, T.; Eguchi, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8826.



Algo más tarde, el grupo de Kim describió la síntesis de un derivado trifluorometilado del alcaloide (+)-*monomorina*.<sup>227</sup> En primer lugar, se condensó el (*S*)-fenilglicinol con el ácido 6,6,6-trifluoro-5-oxohexanoico en presencia de ácido *p*-toluensulfónico. A continuación, se sintetizó el correspondiente triflato, que se acopló con el 1-heptino-3-ol utilizando  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  y  $\text{CuI}$  como catalizadores. La enamina resultante se hidrogenó de forma diastereoselectiva, posteriormente se eliminó el auxiliar quiral y la subsiguiente aminación reductora intramolecular dió lugar al compuesto deseado con excelente enantioselectividad (98% ee) y buenos rendimientos en cada una de las etapas (Esquema 3.4).



**Esquema 3.4.** Síntesis del análogo trifluorometilado de la (+)-*monomorina*.

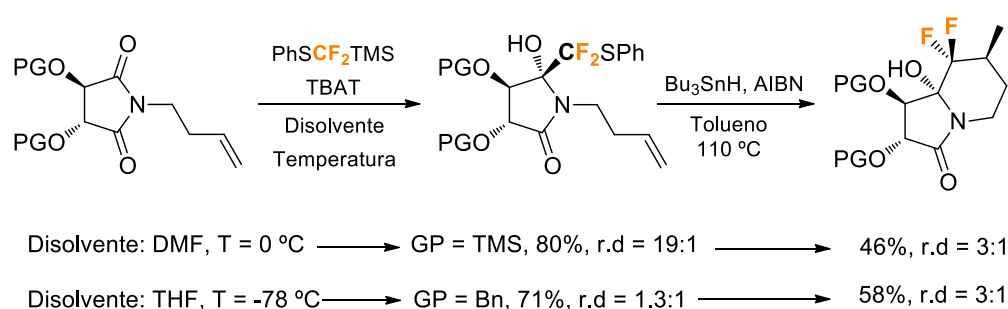
En 2012, Pohmakotr y colaboradores publicaron una nueva metodología de obtención de indolizidinonas fluoradas enantioméricamente enriquecidas.<sup>228</sup> Para ello adaptaron una estrategia que habían descrito anteriormente, que permitía obtener indolizidinonas fluoradas racémicas.<sup>229</sup> Los sustratos de partida empleados fueron *N*-alquenal-3,4-dihidroxi succinimidas quirales protegidas, obtenidas a su vez a partir de ácido *L*-tartárico. Sobre ellas se realizó la adición nucleofílica de  $\text{PhSCF}_2\text{SiMe}_3$ , que

<sup>227</sup> Kim, G.; Kim, N. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 423.

<sup>228</sup> Thaharn, W.; Bootwicha, T.; Tuchinda, D.; Reutrakul, V.; Pohmakotr, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8465.

<sup>229</sup> Bootwicha, T.; Panichakul, D.; Kuhakarn, C.; Prabpai, S.; Kongsaree, P.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V.; Pohmakotr, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3798.

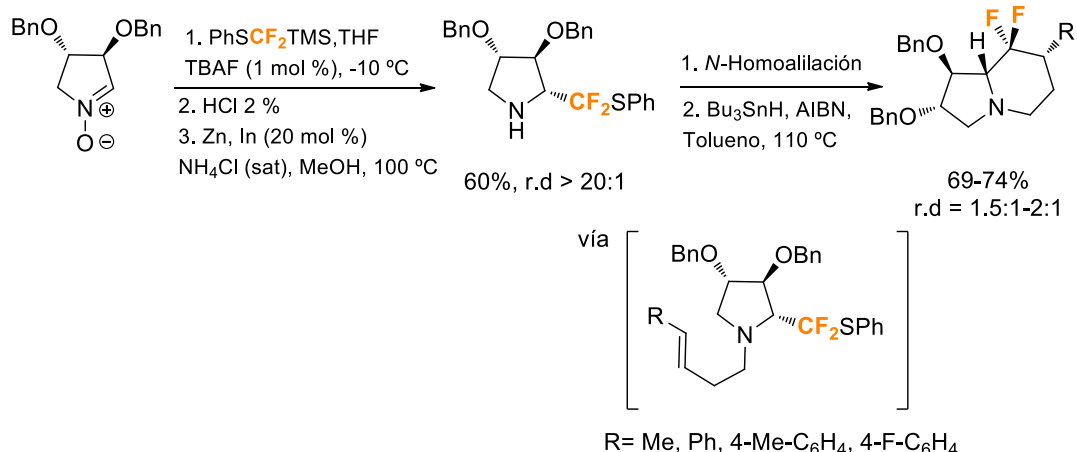
transcurrió con buenos rendimientos y diastereoselectividad dependiente del grupo protector de los alcoholes. Tras la separación de los diastereoisómeros mediante cromatografía en columna, el mayoritario fue sometido a una ruptura reductora con  $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$ , que generó los radicales difluorometilo necesarios para producir la ciclación radicalaria intramolecular sobre el resto alquenilo. De esta manera, se obtuvieron indolizidinonas difluoradas quirales con rendimientos notables, pero diastereoselectividad moderada (Esquema 3.5).



**Esquema 3.5.** Síntesis de indolizidinonas difluoradas enantiopuras.

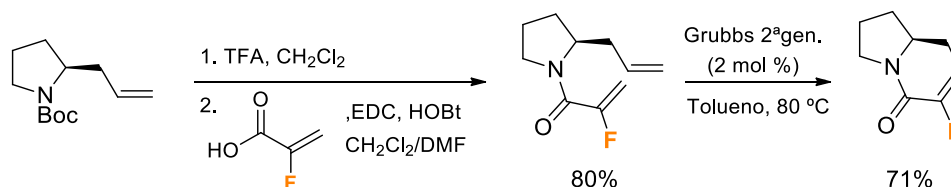
Posteriormente, los mismos autores describieron un nuevo ejemplo de la secuencia difluoro(fenilsulfanil)metilación nucleófila /ciclación radicalaria intramolecular para obtener indolizidinonas fluoradas.<sup>230</sup> En esta ocasión, emplearon como sustrato de partida una nitrona cíclica polioxigenada quiral, que reaccionó con el  $\text{PhSCF}_2\text{SiMe}_3$  y se redujo *in situ* mediante tratamiento con Zn en polvo y una cantidad catalítica de In metal, lo que condujo a la correspondiente pirrolidina con un buen rendimiento y de forma totalmente diastereoselectiva. Tras la introducción de diferentes cadenas homoalilílicas en el nitrógeno, la reacción con  $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$  en tolueno a reflujo promovió la formación de las indolizidinonas fluoradas finales con buenos rendimientos y moderada diastereoselectividad (Esquema 3.6).

<sup>230</sup> Korvorapun, K.; Soorukram, D.; Kuhakarn, C.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V.; M. Pohmakotr, M. *Chem. Asian J.* **2015**, 10, 948.



**Esquema 3.6.** Síntesis de indolizidinonas difluoradas quirales a partir de nitronas.

El grupo de investigación de Haufe describió en 2014 la síntesis diastereoselectiva de una indolizidina monofluorada quiral. La secuencia partió de la (*S*)-*N*-Boc-2-*alil* pirrolidina, fácilmente accesible a partir de prolina.<sup>231</sup> Tras la desprotección del nitrógeno, se llevó a cabo el acoplamiento con ácido 2-fluoroacrílico para dar lugar a la amida correspondiente que se sometió a una reacción de metátesis con cierre de anillo en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación (Esquema 3.7).<sup>232</sup>



**Esquema 3.7.** Síntesis de una indolizidinona monofluorada enantiopura.

Motivados por la búsqueda de nuevos derivados de *lentiginosina* dotados de propiedades proapoptóticas, Cordero y colaboradores sintetizaron análogos de dicho alcaloide, entre los cuales uno presentaba un esqueleto de indolizidinona fluorado.<sup>233</sup> Como sustrato de partida utilizaron una nitrona quiral, obtenida a partir de ácido L-tartárico,<sup>234</sup> y la hicieron reaccionar con acetato de ciclopropilideno como dipolarófilo en una cicloadición 1,3-dipolar. Tras aislar el diastereoisómero minoritario de la 4-

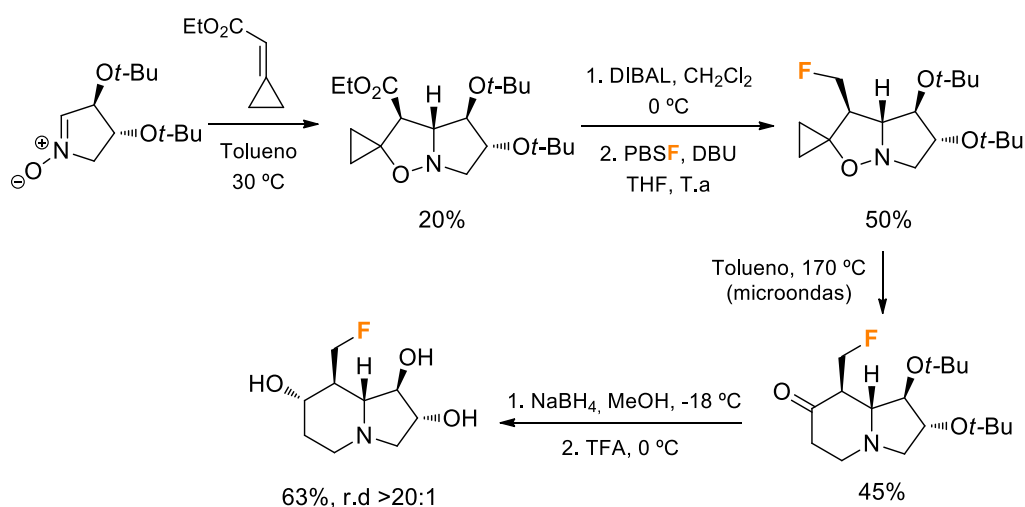
<sup>231</sup> Park, S. H.; Kang, H. J.; Ko, S.; Park, S.; Chang, S. *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, *12*, 2621.

<sup>232</sup> Marhold, M.; Stillig, C.; Fröhlich, R.; Haufe, G. *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, *2014*, 5777.

<sup>233</sup> Cordero, F. M.; Vurchio, C.; Faggi, C.; Brandi, A. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1651.

<sup>234</sup> Cordero, F. M.; Bonanno, P.; Khairnar, B. B.; Cardona, F.; Brandi, A.; Macchi, B.; Minutolo, A.; Grelli, S.; Mastino, A. *ChemPlusChem*, **2012**, *77*, 224.

espirociclopropano-isoxazolidina obtenida, redujeron el éster etílico y, a continuación, realizaron la deshidroxifluoración del alcohol primario utilizando fluoruro de perfluoro-1-butanossulfonilo (PBSF) como agente de fluoración. Sobre el derivado monofluorado obtenido, se promovió un reordenamiento de Brandi-Guarna,<sup>235</sup> que dio lugar al esqueleto indolizidínico con un rendimiento moderado. Finalmente, la reducción diastereoselectiva de la cetona cíclica y la posterior desprotección de los alcoholes permitió obtener el análogo de la *lentiginosina* fluorado de forma enantioméricamente pura (Esquema 3.8).



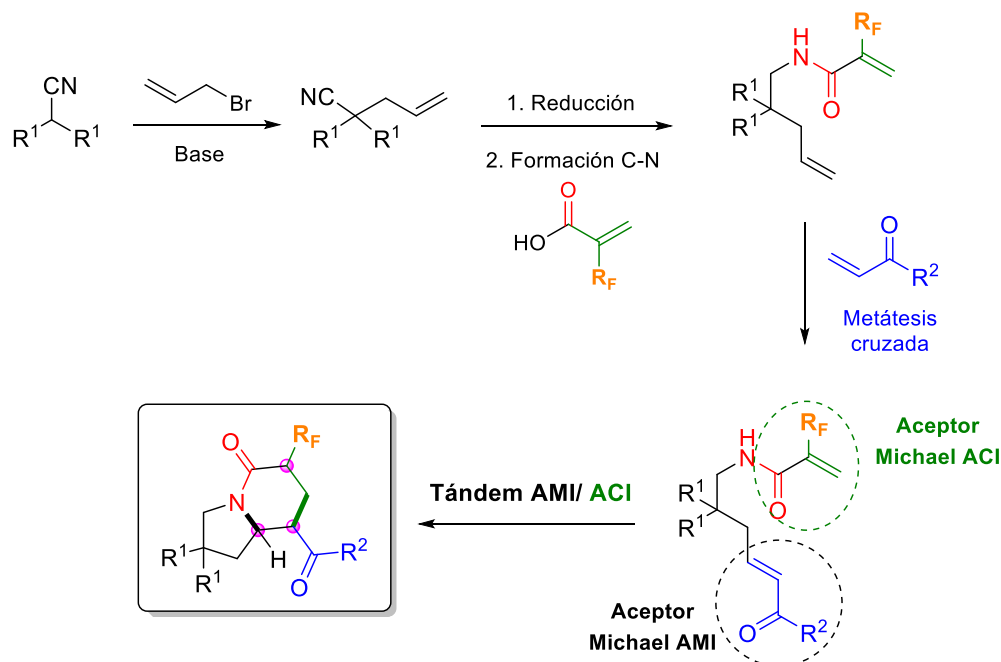
**Esquema 3.8.** Síntesis diastereoselectiva de un análogo de *lentiginosina* fluorado.

<sup>235</sup> (a) Hassner, A.; Namboothiri, I. *Organic Syntheses Based on Name Reactions*, Ed: Elsevier, 3rd edn, **2012**, 60. (b) Wang, Z. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, ED: John Wiley & Sons, Inc., New York, **2010**, 515.

### 3.4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En vista de los objetivos propuestos para el tercer capítulo de la presente Tesis Doctoral, a continuación se procederá a la descripción detallada de los resultados más relevantes.

De nuevo, una de las mayores dificultades a la hora de conseguir nuestro objetivo residirá en el diseño y la síntesis de los sustratos de partida. Para ello, tomaremos como base los compuestos utilizados en el capítulo anterior, sobre los que se había desarrollado un proceso tándem aza-Michael intramolecular (AMI)/ adición conjugada intramolecular (ACI.) En esta ocasión, pensamos en utilizar como sustratos de partida *N*-(4-penten-1-il)acrilamidas fluoradas, sintetizadas a su vez a partir de  $\alpha$ -alilnitrilos, que se reducirían y se acoplarían con derivados de ácido acrílico fluorados para, finalmente, introducir el aceptor de Michael mediante una reacción de metátesis cruzada (Esquema 3.9). La clave de esta estrategia residiría en la presencia de un segundo aceptor de Michael en los *building blocks* fluorados, sobre el que tendría lugar la segunda adición conjugada del proceso tándem (Esquema 3.9).



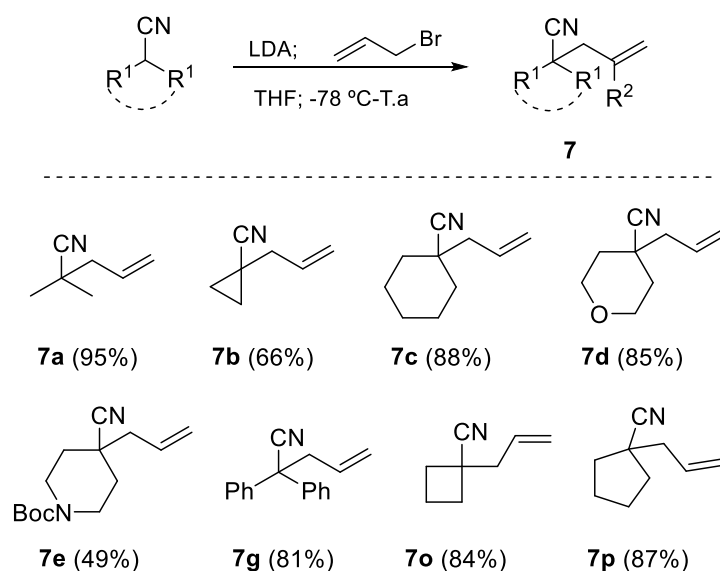
**Esquema 3.9.** Ruta sintética para la síntesis de indolizidinonas fluoradas quirales.

### 3.4.1. Síntesis de los sustratos de partida

#### 3.4.1.1. Introducción de la cadena olefínica sobre los nitrilos disustituidos

Como se explicó en el capítulo 2, los nitrilos olefínicos **7**, excepto el 4-pentenitrilo (**7h**) que era comercial, se prepararon siguiendo un procedimiento de alquilación descrito en la bibliografía.<sup>166</sup>

Además de los nitrilos alilados **7a-g**, previamente sintetizados, para este trabajo se sintetizaron dos nuevos compuestos (**7o** y **7p**) para estudiar cómo influía el tamaño del carbociclo en  $\beta$  al nucleófilo en la reacción tándem. En el Esquema 3.10 se muestran todos los nitrilos sintetizados.

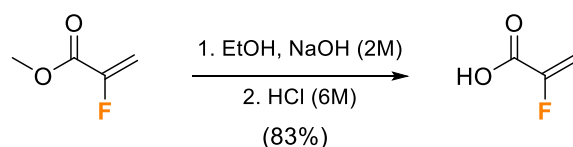


**Esquema 3.10.** Reacción de alilación de los nitrilos disustituidos.

#### 3.4.1.2. Síntesis del ácido 2-fluoroacrílico

Como *building block* fluorado, inicialmente utilizamos el ácido 2-fluoroacrílico, que fue sintetizado en el laboratorio mediante un procedimiento descrito en la bibliografía.<sup>236</sup> Para ello, se partió del 2-fluoroacrilato de metilo, disponible comercialmente, que fue hidrolizado en medio básico acuoso hasta obtener la correspondiente sal, que por tratamiento con HCl nos proporcionó el ácido 2-fluoroacrílico con muy buen rendimiento (Esquema 3.11).

<sup>236</sup> Cogswell, T. J.; Donald, C. S.; Long, D.-L.; Marquez, R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 717.

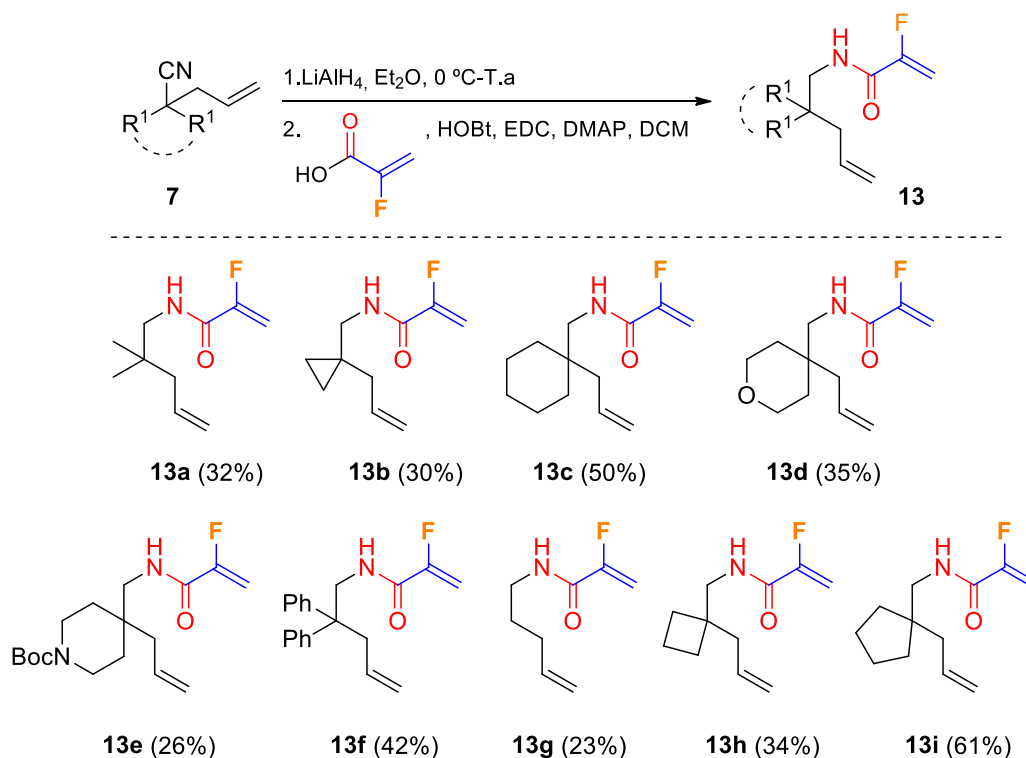


**Esquema 3.11.** Hidrólisis del 2-fluoroacrilato de metilo.

### 3.4.1.3. Síntesis de las *N*-(4-penten-1-il)acrilamidas fluoradas **13**

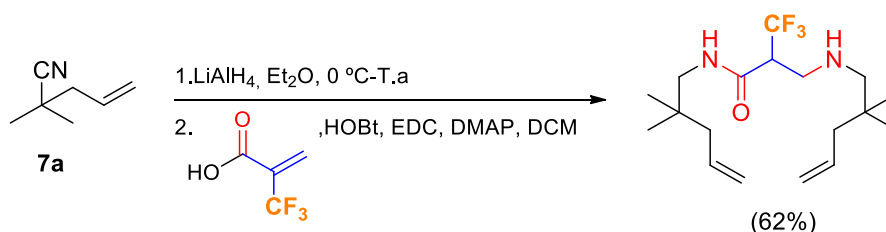
Para la obtención de las amidas monofluoradas **13**, se procedió de manera similar a la síntesis de los compuestos **9** del capítulo 2. En primer lugar, se llevó a cabo la reducción de los nitrilos **7** con  $\text{LiAlH}_4$ , generando las correspondientes aminas que se acilaron *in situ* con el ácido 2-fluoroacrílico.

Para obtener rendimientos aceptables en la etapa de acilación fue necesario utilizar EDC como agente de acoplamiento, hidroxibenzotriazol (HOBT) como activante del intermedio *O*-acilisourea y DMAP como base. Aun así, los rendimientos finales de las amidas **13** fueron moderados en la mayoría de los casos (Esquema 3.12). No obstante, se trata de una ruta sencilla y económica que permitió obtener las amidas necesarias para nuestros objetivos.



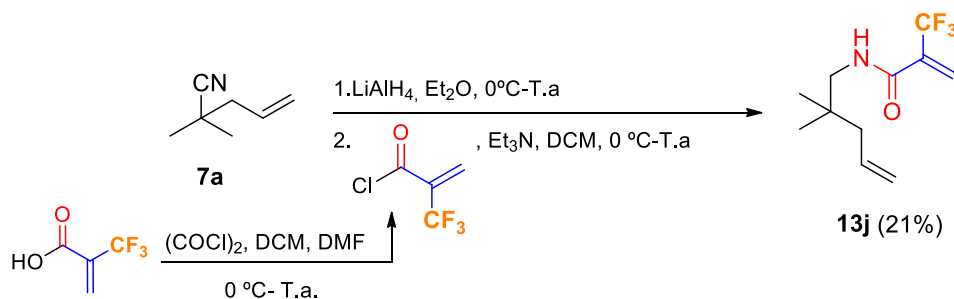
**Esquema 3.12.** Síntesis de las *N*-(4-penten-1-il)acrilamidas monofluoradas **13**.

Además, se intentó introducir un grupo trifluorometilo en el carbono olefínico, aprovechando la disponibilidad comercial del ácido 2-(trifluorometil)acrílico. Sin embargo, no se obtuvo el producto deseado, sino que se produjo una doble adición de la amina, debido a la mayor reactividad del doble enlace con el grupo trifluorometilo (Esquema 3.13).



**Esquema 3.13.** Resultado de la reacción de la amina derivada de **7a** con ácido 2-trifluorometilacrílico.

A la vista de este resultado, pensamos que una solución para obtener la acrilamida trifluorometilada podría ser utilizar el cloruro del ácido 2-(trifluorometil)acrílico para aumentar la diferencia de reactividad entre los dos puntos electrofílicos de la molécula. Así pues, se hizo reaccionar el ácido carboxílico con cloruro de oxalilo como agente activante y DMF como catalizador y, a continuación, se adicionó *in situ* a una disolución de la amina derivada del nitrilo **7a** en diclorometano en presencia de trietilamina. De esta manera, se obtuvo la amida trifluorometilada **13j** que, desafortunadamente, no pudo ser aislada totalmente pura, debido a la presencia de diferentes productos secundarios de la reacción que eluían a la misma polaridad en la cromatografía en columna (Esquema 3.14). Además, también se observó la formación del producto de doble adición, pero en mucha menor proporción que con las condiciones anteriores.



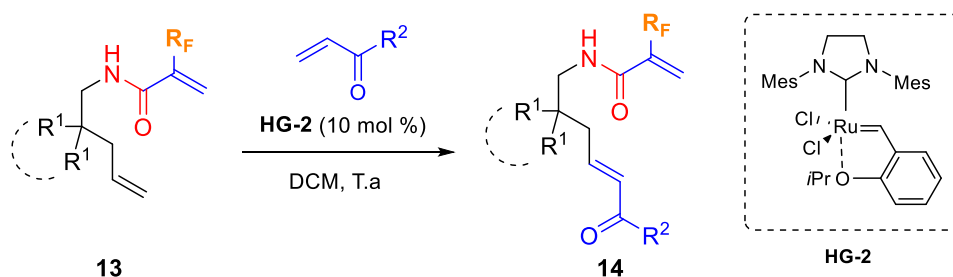
**Esquema 3.14.** Síntesis de la acrilamida trifluorometilada **13j**.



### 3.4.1.4. Reacción de metátesis cruzada de las acrilamidas fluoradas **3** con cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas.

Una vez sintetizadas las diferentes *N*-(4-penten-1-il)acrilamidas fluoradas **13**, éstas se sometieron a una reacción de metátesis cruzada con diferentes cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas utilizando el catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2<sup>a</sup> generación (**HG-2**). Esta reacción transcurrió con total selectividad, dando lugar a los precursores de las indolizidinonas finales con muy buenos rendimientos, en general (Tabla 3.1).

**Tabla 3.1.** Reacción de metátesis cruzada de las acrilamidas fluoradas **13**.



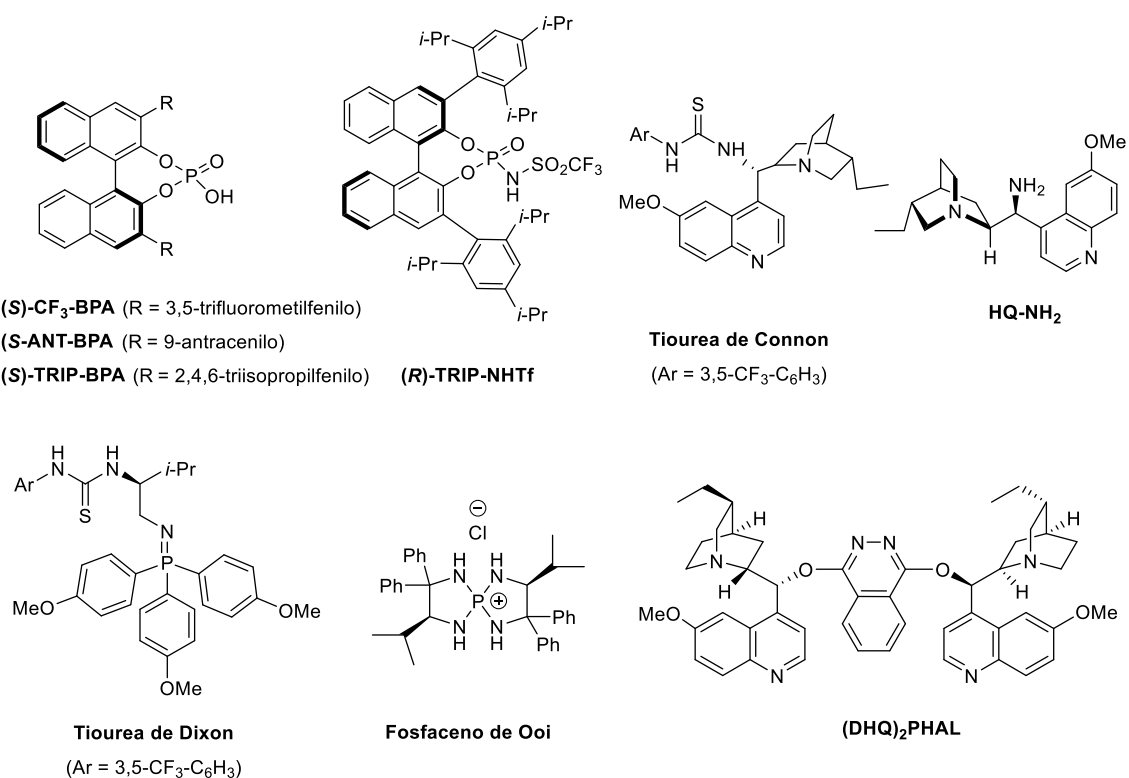
Entrada	Amida	R <sup>1</sup>	R <sub>F</sub>	R <sup>2</sup>	14	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	<b>13a</b>	Me	F	Me	<b>14a</b>	90
2	<b>13b</b>	Ciclopropilo	F	Me	<b>14b</b>	89
3	<b>13c</b>	Ciclohexilo	F	Me	<b>14c</b>	75
4	<b>13d</b>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	F	Me	<b>14d</b>	76
5	<b>13e</b>	<i>N</i> -Boc-Piperidina	F	Me	<b>14e</b>	69
6	<b>13f</b>	Ph	F	Me	<b>14f</b>	89
7	<b>13g</b>	H	F	Me	<b>14g</b>	92
8	<b>13h</b>	Ciclobutilo	F	Me	<b>14h</b>	84
9	<b>13i</b>	Ciclopentilo	F	Me	<b>14i</b>	90
10	<b>13j</b>	Me	CF <sub>3</sub>	Me	<b>14j</b>	46
11	<b>13a</b>	Me	F	Pr	<b>14k</b>	95
12	<b>13a</b>	Me	F	Pent	<b>14l</b>	92
13	<b>13a</b>	Me	F	Ph	<b>14m</b>	67

<sup>a</sup> Rendimiento del producto de metátesis cruzada **14** tras purificación por cromatografía en columna.

### 3.4.2. Optimización de la reacción aza-Michael intramolecular (AMI) organocatalítica

Una vez incorporado el aceptor de Michael a todas las acrilamidas fluoradas **13** mediante la reacción de metátesis cruzada, se procedió a estudiar la viabilidad del proceso tándem planteado inicialmente como objetivo (AMI/ ACI). Para ello, se utilizó como sustrato modelo el compuesto **14a**.

Los organocatalizadores que se ensayaron durante el estudio se muestran en la Figura 3.9. Así, a los catalizadores utilizados en el capítulo 2, se añadieron un nuevo ácido BINOL-fosfórico con grupos 3,5-trifluorometilo en las posiciones 3 y 3' [(S)-CF<sub>3</sub>-BPA], una tiourea desarrollada por Dixon portadora de un resto iminofosforano de carácter básico,<sup>237</sup> una sal de fosfonio, también de carácter básico, desarrollada por Ooi<sup>238</sup> y un dímero de la hidroquinina [(DHQ)<sub>2</sub>PHAL].



**Figura 3.8.** Organocatalizadores utilizados para la optimización del proceso tándem AMI/ ACI.

<sup>237</sup> Núñez, M. G.; Farley, A. J. M.; Dixon, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16348.

<sup>238</sup> Uraguchi, D.; Sakaki, S.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12392.

Tomando como punto de partida los resultados obtenidos en el capítulo 2, y dada la similitud del proceso tándem que pretendíamos estudiar con la desarrollada en dicho capítulo, el primer ensayo se realizó sobre la acrilamida monofluorada **14a** utilizando como organocatalizador (*S*)-TRIP-BPA en cloroformo a temperatura ambiente. Sin embargo, la reacción transcurrió muy lentamente (36h) y el producto que se aisló fue el resultante de una reacción AMI; es decir, se obtuvo la pirrolidina **15a** con un rendimiento y exceso enantiomérico excelentes (86% y 95%, respectivamente) (Tabla 3.2, entrada 1).

Con el fin de intentar forzar la posterior adición conjugada intramolecular, una vez formada la pirrolidina, se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C; sin embargo, este experimento condujo a resultados similares a los anteriores (Tabla 3.2, entrada 2).

En vista de que la acrilamida fluorada parecía ser un aceptor de Michael mucho menos reactivo de lo esperado, el siguiente ensayo se realizó con un organocatalizador más ácido, como es la triflimida (*R*)-TRIP-NHTf, lo cual se tradujo en una drástica disminución del exceso enantiomérico, siendo de nuevo la pirrolidina **15a** el único producto formado (Tabla 3.2, entrada 3). Además, esta reacción en tolueno y calentando hasta 110°C tampoco condujo a la indolizidinona esperada (Tabla 3.2, entrada 4).

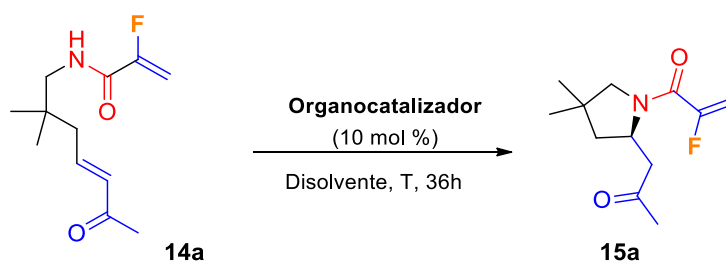
En este punto, decidimos cambiar el tipo de catálisis y pasamos a evaluar el comportamiento de derivados de iminofosforano, de fuerte carácter básico, como organocatalizadores. En este sentido, cuando se utilizó la tiourea de Dixon, no se produjo ninguna reacción, recuperándose la amida fluorada de partida **14a** sin reaccionar (Tabla 3.2, entrada 5). Por su parte, el fosfaceno de Ooi, derivado de alanina, que se generó *in situ* por tratamiento con *t*-BuOk, condujo de nuevo a la pirrolidina **15a** con rendimiento moderado y escaso exceso enantiomérico (Tabla 3.2, entrada 6).

Otros orgacatalizadores, como la tiourea de Connon, que genera enlaces de hidrógeno más débiles, la HQ-NH<sub>2</sub> en presencia de TFA, o el dímero (DHQ)<sub>2</sub>PHAL no indujeron ninguna transformación en el compuesto **14a** (Tabla 3.2, entradas 7-9).

Puesto que no lográbamos promover el proceso tándem AMI/ ACI planeado, decidimos optimizar la reacción AMI por separado y llevar a cabo la síntesis de las indolizidinonas fluoradas finales en dos etapas. Para ello, se ensayaron otros ácidos BINOL-fosfóricos como organocatalizadores para intentar mejorar el rendimiento y el

enantiocontrol de la reacción catalizada por (*S*)-TRIP-BPA. Sin embargo, el empleo de los derivados (*S*)-CF<sub>3</sub>-BPA y (*S*)-ANT-BPA condujo a un drástico descenso de la enantioselectividad (Tabla 3.2, entradas 10, 11), mientras que los ensayos con otros disolventes (tolueno y THF) tampoco mejoraron los resultados (Tabla 3.2, entradas 12, 13).

**Tabla 3.2.** Optimización de la reacción AMI organocatalítica en el compuesto **14a**.



Entrada	Catalizador	Disolvente	T (°C)	Rto. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	( <i>S</i> )-TRIP-BPA	CHCl <sub>3</sub>	T.a	86	95
2	( <i>S</i> )-TRIP-BPA	CHCl <sub>3</sub>	T.a-60	87	94
3	( <i>R</i> )-TRIP-NHTf	CHCl <sub>3</sub>	T.a	82	33
4	( <i>R</i> )-TRIP-NHTf	Tolueno	T.a-110	80	29
5	Tiourea de Dixon	CHCl <sub>3</sub>	T.a	--- <sup>c</sup>	---
6	Fosfaceno de Ooi + <i>t</i> BuOk (10%)	CHCl <sub>3</sub>	0-T.a	50	7
7	(DHQ) <sub>2</sub> PHAL	CHCl <sub>3</sub>	T.a	--- <sup>c</sup>	---
8	Tiourea de Connon	CHCl <sub>3</sub>	T.a	--- <sup>c</sup>	---
9	HQ-NH <sub>2</sub> + TFA (10%)	CHCl <sub>3</sub>	T.a	--- <sup>c</sup>	---
10	( <i>S</i> )-CF <sub>3</sub> -BPA	CHCl <sub>3</sub>	T.a	79	23
11	( <i>S</i> )-ANT-BPA	CHCl <sub>3</sub>	T.a	>99	32
12	( <i>S</i> )-TRIP-BPA	Tolueno	T.a	90	92
13	( <i>S</i> )-TRIP-BPA	THF	T.a	13	98

<sup>a</sup> Rendimiento de la pirrolidina **15a** tras purificación por cromatografía en columna. <sup>b</sup> Excesos enantioméricos determinados por cromatografía líquida de alta resolución en fase estacionaria quiral. <sup>c</sup> Se recuperó el sustrato de partida **14a** sin reaccionar.

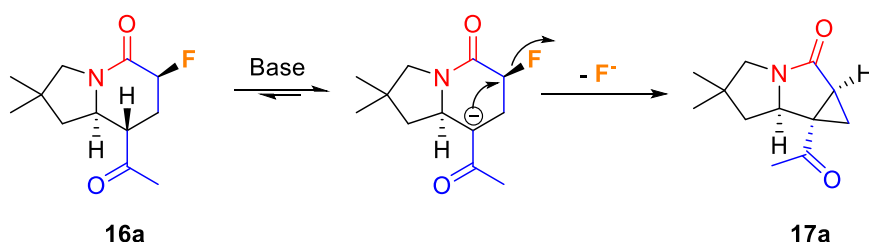
Con estos resultados, podemos establecer como condiciones óptimas de la reacción AMI sobre las acrilamidas fluoradas **14** las que se recogen en la entrada 1 (Tabla 3.2), es decir, el tratamiento de dichas amidas con (*R*)-TRIP-BPA (10% mol) en cloroformo a temperatura ambiente durante 36 horas.

### 3.4.3. Optimización de la adición conjugada intramolecular (ACI)

Una vez obtenida la pirrolidina **15a** enantioméricamente enriquecida, el siguiente paso en nuestro estudio fue optimizar su ciclación mediante una adición de Michael intramolecular (ACI) diastereoselectiva sobre la amida conjugada fluorada, ya que dicha ciclación permitiría obtener el esqueleto de indolizidinona deseado.

Inicialmente, la ciclación se realizó en condiciones básicas con el compuesto **15a** como sustrato modelo, obteniéndose los resultados que se recogen en la Tabla 3.3.

Cuando se utilizaron bases como NaH y KHMDS en THF como disolvente, se recuperó gran parte del sustrato de partida sin reaccionar y, además, se formó el producto deseado **16a** junto con el compuesto tricíclico **17a**, ambos con bajos rendimientos (Tabla 3.3, entradas 1,2). Este producto inesperado, que no era un diastereoisómero, se identificó como el producto indicado en el Esquema 3.15, con un anillo de ciclopropano en su estructura. La formación de este producto procede de una reacción de alquilación intramolecular del enolato de la cetona, donde el átomo de flúor actúa como grupo saliente (Esquema 3.15).



**Esquema 3.15.** Explicación de la formación del compuesto tricíclico **17a**.

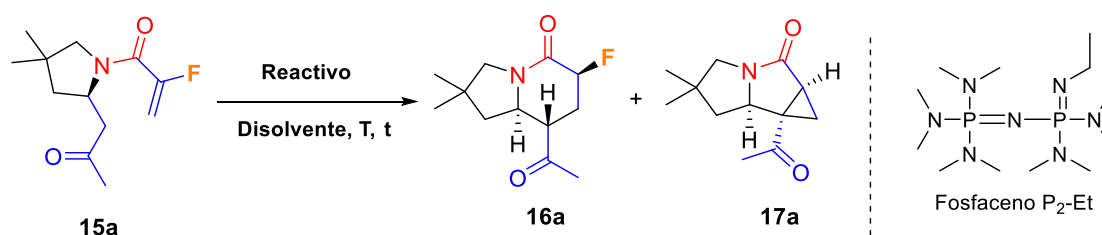
La adición conjugada intramolecular no tuvo lugar cuando se utilizaron otras bases como TBAF, tanto a 0 °C como a temperatura ambiente, DBU o LDA a -78°C, recuperándose en todos los casos la pirrolidina de partida **15a** inalterada (Tabla 3.3,

entradas 3-6). Con LDA como base en THF a 0°C, el sustrato de partida se descompuso (Tabla 3.3, entrada 7).

La base de fosfaceno P<sub>2</sub>-Et, incluida en la familia de las superbases, condujo al primer resultado positivo, permitiendo acceder a la indolizidinona fluorada **16a** con un rendimiento del 56% cuando la reacción se llevó a cabo en THF a -78°C durante 72 horas; recuperándose, además, un 37% de sustrato de partida **15a** sin reaccionar (Tabla 3.3, entrada 8).

El empleo de 1.5 equivalentes de *t*-BuOK en THF proporcionó la indolizidinona deseada **16a** con un rendimiento aceptable del 64% y como un único diastereoisómero en 12 horas, llegando a reaccionar prácticamente toda la pirrolidina de partida (Tabla 3.3, entrada 9). Manteniendo esta base, el cambio de disolvente no dio buenos resultados, ya que en DMF se descompuso el material de partida, en EtOH permaneció sin reaccionar y en tolueno se obtuvo el producto deseado **16a** pero con un rendimiento muy bajo, quedando más de la mitad del sustrato de partida sin reaccionar (Tabla 3.3, entradas 10, 11 y 12, respectivamente).

Con idea de dirigir la reacción hacia la formación de la indolizidinona fluorada **16a** o del compuesto tricíclico **17a** llevamos a cabo ensayos adicionales. Cuando la reacción se realizó con 3 equivalentes de *t*-BuOK en THF a 0 °C, tras 2 horas de reacción se aisló el producto **17a** como producto mayoritario con un 54% de rendimiento, aunque también se aisló un 28% de la indolizidinona **16a** (Tabla 3.3, entrada 13). Al dejar subir la temperatura hasta temperatura ambiente durante 12 horas, se consiguió aumentar el rendimiento del triciclo **17a** hasta el 71% (Tabla 3.3, entrada 14); mientras que cuando la adición de *t*-BuOK se realizó directamente a temperatura ambiente, se observó una importante disminución del rendimiento del producto **17a** (Tabla 3.3, entrada 15), lo que nos hizo pensar que dicho producto se obtiene a partir de la indolizidinona **16a** cuando se lleva a cabo la reacción en condiciones termodinámicas. Esta hipótesis fue apoyada por el hecho de que, cuando la indolizidinona **16a** se trató con *t*-BuOK en THF a 0 °C y se dejó subir la temperatura de reacción (condiciones de la entrada 14), se obtuvo el triciclo **17a** con un rendimiento del 56%.

**Tabla 3.3.** Optimización de la ACI diastereoselectiva en la pirrolidina **15a**.

Entrada	Reactivo	Disolvente	T (°C)	t (h)	15a (%) <sup>a</sup>	16a (%) <sup>a</sup>	17a (%) <sup>a</sup>
1	NaH (3 eq)	THF	0-T.a	5	54	27	19
2	KHMDS (1.2 eq)	THF	-78-0	3	60	27	5
3	TBAF (1.2 eq)	THF	0	3	100	---	---
4	TBAF (1.2 eq)	THF	T.a	12	100	---	---
5	DBU (2 eq)	DCM	T.a	12	100	---	---
6	LDA (3 eq)	THF	-78	2	100	---	---
7	LDA (3 eq)	THF	0	2	--- <sup>b</sup>	---	---
8	P <sub>2</sub> -Et (1.1 eq)	THF	-78	72	37	56	---
9	<i>t</i> -BuOK (1.5 eq)	THF	0-T.a	12	2	64	6
10	<i>t</i> -BuOK (1.5 eq)	DMF	0-T.a	18	--- <sup>b</sup>	---	---
11	<i>t</i> -BuOK (1.5 eq)	EtOH	0-T.a	18	100	---	---
12	<i>t</i> -BuOK (1,5 eq)	Tolueno	0-T.a	5	60	17	8
13	<i>t</i> -BuOK (3 eq)	THF	0	2	---	28	54
14	<i>t</i> -BuOK (3 eq)	THF	0-T.a	12	---	16	71
15	<i>t</i> -BuOK (3 eq)	THF	T.a	2	---	20	27
16	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub> (1.2 eq)	DCE	84	12	100	---	---
17	TsOH (1.1 eq)	tolueno	110	48	100	---	---
18	TfOH (1.1 eq)	DCM	0 a 25	12	100	---	---

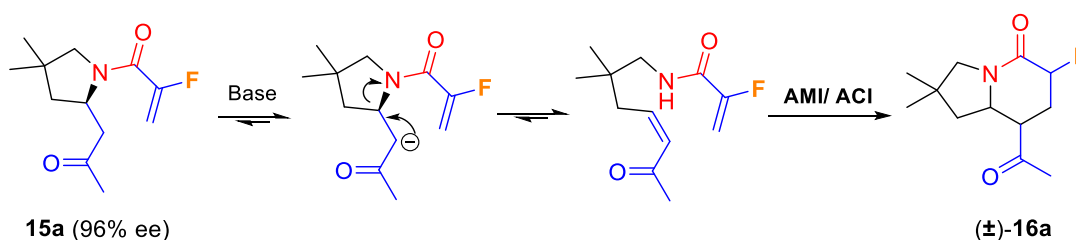
<sup>a</sup> Rendimiento de producto aislado tras purificación por cromatografía en columna. <sup>b</sup> En estos casos se observó la descomposición del sustrato de partida **15a**.

Por último, se evaluó la ciclación en condiciones ácidas, empleando ácidos de Lewis como el BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> y ácidos de Brønsted, como el ácido *p*-toluensulfónico (TsOH) y

el ácido triflico (TfOH). En todos estos ensayos, incluso a temperaturas elevadas, no se produjo la adición conjugada intramolecular sino que se recuperó siempre el sustrato de partida **15a** inalterado (Tabla 3.3, entradas 16-18).

De los resultados recogidos en la Tabla 3.3, podemos concluir que se han encontrado condiciones de reacción adecuadas para acceder, de forma mayoritaria, bien a la indolizidinona fluorada **16a** (Tabla 3,3, entrada 9) o bien al compuesto tricíclico **17a** (Tabla 3,3, entrada 14).

Desafortunadamente, al analizar los excesos enantioméricos por cromatografía líquida de alta resolución en fase estacionaria quiral, observamos que, tanto la indolizidinona **16a** como el triciclo **17a**, eran totalmente racémicos. Este hecho pone de manifiesto que la reacción AMI es reversible y la reacción retro-Michael es más rápida que la segunda adición conjugada intramolecular, produciendo la racemización del centro estereogénico formado en el primer paso, tal y como se indica en el Esquema 3.16.



**Esquema 3.16.** Racemización de la indolizidina **15a**.

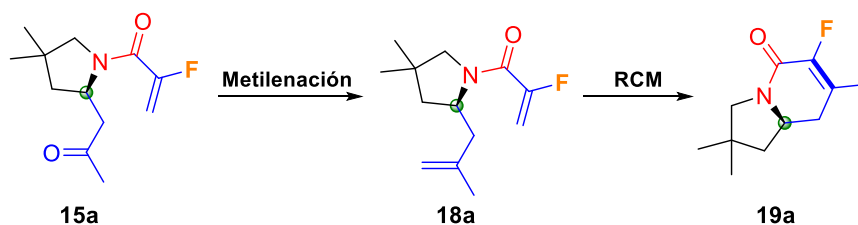
Este resultado negativo hizo que nos planteáramos una ruta alternativa, que pudiera evitar la racemización de los productos, para obtener las indolizidinonas fluoradas objetivo enantioméricamente enriquecidas.

#### 3.4.4. Optimización de la secuencia metilación/ metátesis con cierre de anillo (RCM)

Ante el inconveniente encontrado para la síntesis de las indolizidinonas fluoradas objetivo, debido a la racemización producida durante la adición conjugada intramolecular, nos planteamos modificar la estrategia sintética inicialmente planeada. Así, una vez obtenida la pirrolidina quiral **15a** con un exceso enantiomérico del 95% (ver



Tabla 3.2, entrada 1), se realizaría una reacción de **metilación** que daría lugar al aducto **18a**, el cual se sometería a una reacción de **metátesis con cierre de anillo** (RCM del inglés *Ring Closing Metathesis*), originando el derivado de indolizidina fluorado **19a** (Esquema 3.17).



**Esquema 3.17.** Nueva estrategia de síntesis del esqueleto indolizidínico fluorado.

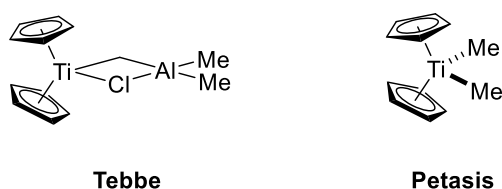
La primera prueba de metilación consistió en una reacción de Wittig. Para ello, la pirrolidina fluorada **15a** enantioméricamente enriquecida se hizo reaccionar en diclorometano a temperatura ambiente con el iluro de metilfosfonio, generado *in situ* por reacción de la sal de fosfonio con una cantidad equimolecular de *t*-BuOK para evitar la presencia de base en el medio de reacción. Sin embargo, la reacción no tuvo lugar y se recuperó el compuesto de partida **15a** inalterado pero en forma racémica, lo que indicaba que el iluro de Wittig estaba actuando como base promoviendo el proceso retro-Michael/ Michael

A continuación, decidimos ensayar un reactivo de olefinación que actuara en condiciones neutras y recurrimos al **reactivo de Petasis** o dimetiltitanoceno ( $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$ ), que permite la formación de dobles enlaces sobre grupos carbonílicos.

Antes de comentar los resultados obtenidos con nuestra pirrolidina fluorada **15a**, haremos una breve reseña acerca de la utilidad del reactivo de Petasis en síntesis orgánica. Se trata de un complejo alquilideno de titanio que presenta ligandos con un fuerte carácter dador complejados al Ti, un metal de transición con elevado estado de oxidación, que determina la naturaleza nucleofílica de la especie (es un ejemplo típico de carbeno de Schrock). Una de las principales utilidades de este complejo es la síntesis de alquenos a partir de grupos carbonilo (“olefinación de carbonilos”) en situaciones en las que han fracasado otras metilaciones más típicas como la de Wittig, Horner-Wadsworth-Emmons, Julia o Peterson, debido a impedimentos estéricos entre el sustrato y el reactivo o a la basicidad de este último. El reactivo de Petasis es

relativamente pequeño y no presenta carácter básico, pudiendo evitar posibles reacciones secundarias como la epimerización de centros quirales en  $\alpha$  a grupos carbonilos.

Anterior a este, Tebbe y colaboradores presentaron el primer complejo de titanio capaz de metilar compuestos carbonílicos en presencia de una base de Lewis. El reactivo de Tebbe se obtiene a partir de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  y  $\text{AlMe}_3$ ; sin embargo, su uso está limitado a ciertos carbonilos, además de ser sensible al aire y a la humedad. En 1990, Petasis y Bzowej desarrollaron el dimetiltitanoceno a partir de  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  y  $\text{MeLi}$  como alternativa al reactivo de Tebbe (Figura 3.9).<sup>239</sup> Este nuevo complejo, el reactivo de Petasis, no es pirofórico y es relativamente estable en aire y agua.



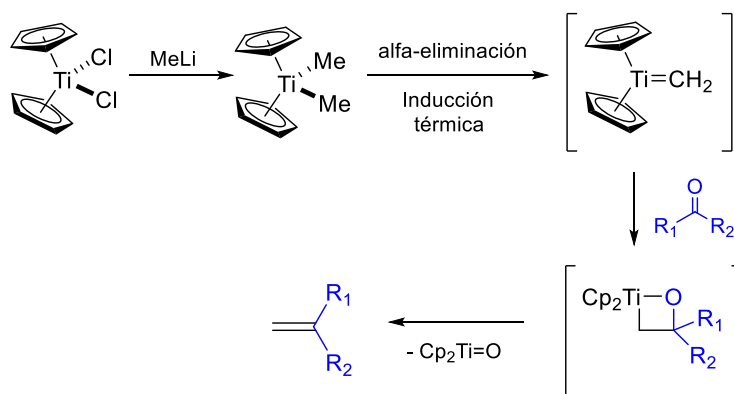
**Figura 3.9.** Reactivos para la olefinación de carbonilos.

El mecanismo de la metilación del reactivo de Petasis fue propuesto por Hughes y colaboradores basándose en estudios de marcaje isotópico y cinética.<sup>240</sup> La formación del carbeno de Ti ocurre a través de la  $\alpha$ -eliminación inducida por calor del dimetiltitanoceno y, a continuación, este carbeno reacciona con el carbonilo, obteniéndose la olefina por medio de un estado de transición de tipo oxatitanaciclobutano con la eliminación de  $\text{Cp}_2\text{Ti=O}$ . Una de las fuerzas impulsoras que hace que esta reacción sea irreversible es la formación del doble enlace entre el  $\text{Ti=O}$ , que es muy favorable desde el punto de vista termodinámico (Esquema 3.18).<sup>241</sup> También cabe destacar que el metilideno de titanio es muy reactivo, por lo que, en ausencia de carbonilo, se descompone por otros mecanismos.

<sup>239</sup> Petasis, N.; Bzowej, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6392.

<sup>240</sup> Meurer, E. C.; Santos, L. S.; Pilli, R. A.; Eberlin, M. N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1391.

<sup>241</sup> Hartley, R. C.; Li, J.; Main, C. A.; McKiernan, G. J. *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 4825.



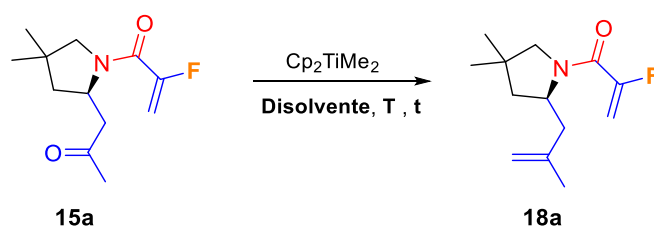
**Esquema 3.18.** Mecanismo de metilación de carbonilos a partir del reactivo de Petasis.

Los primeros intentos de metilación de nuestra pirrolidina fluorada **15a** se hicieron utilizando THF como disolvente, observándose la formación de la olefina deseada **18a** aunque con rendimientos muy bajos (9-19%) tanto con 1.5 como con 2.5 equivalentes de  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  (Tabla 3.4, entradas 1-3).

Al cambiar el disolvente de la reacción por dicloroetano (DCE) (Tabla 3.4, entradas 4-8) se consiguió aumentar el rendimiento de la reacción hasta el 38% cuando se utilizaron 2.5 equivalentes de  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  durante 4h (Tabla 3.4, entradas 7). En vista de que el rendimiento de la reacción mejoraba con el aumento de temperatura, se probó en tolueno a reflujo; sin embargo, el rendimiento disminuyó ligeramente (Tabla 3.4, entrada 9). Finalmente, se disminuyó la temperatura a  $95^\circ\text{C}$  y se consiguió un rendimiento aceptable (56%; Tabla 3.4, entrada 10), teniendo en cuenta la complejidad funcional de la molécula, que posee dos grupos carbonilo capaces de experimentar la reacción de metilación.

Cabe destacar que, durante el proceso de optimización, se observó la necesidad de adicionar 2.5 equivalentes de dimetiltitanoceno para obtener buenos rendimientos, y que, además, el tiempo de reacción era clave ya que a tiempos superiores a 4 horas se observaba un notable descenso del rendimiento (Tabla 3.4, entrada 11).

Por último, la adición de cloruro de titanoceno en varias porciones no mejoró los resultados obtenidos (Tabla 3.4, entrada 12), por lo que se dieron como óptimas las condiciones recogidas en la entrada 10 (Tabla 3.4).

**Tabla 3.4.** Optimización de la metilación de **15a** utilizando dimetiltitanoceno.

Entrada	Disolvente	T (°C)	Equiv. (Cp) <sub>2</sub> Ti(Me) <sub>2</sub>	t (h)	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	THF	66	1.5	12	10
2	THF	66	2.5	12	19
3	THF	66	2.5	24	9
4	DCE	84	1.5	4	15
5	DCE	84	1.5	12	11
6	DCE	84	2.5	2	23
7	DCE	84	2.5	4	38
8	DCE	84	2.5	6	35
9	Tolueno	110	2.5	4	26
10	Tolueno	95	2.5	4	56
11	Tolueno	95	3.5	4	30
12	Tolueno	95	2.5 + 1 equiv Cp <sub>2</sub> TiCl <sub>2</sub>	4	53

<sup>a</sup> Rendimiento del producto **18a** aislado tras purificación por cromatografía en columna.

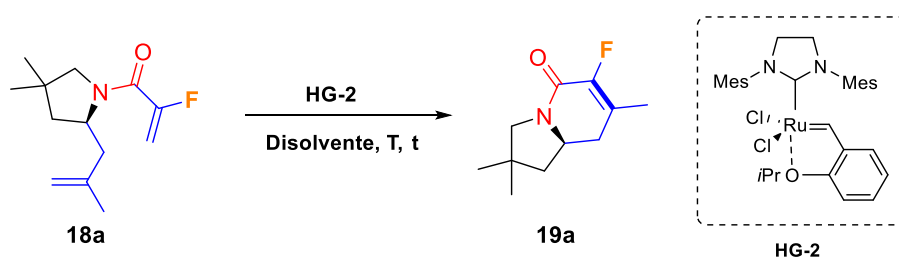
Una vez obtenida la pirrolidina fluorada **18a**, el último paso para obtener las indolizidinas fluoradas fue poner a punto la reacción de metátesis con cierre de anillo (RCM) con el catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación. Dicha transformación suponía un reto sintético importante, ya que implicaría la formación de un doble enlace tetrasustituido.

Los primeros intentos utilizando diclorometano a reflujo como disolvente no condujeron a la formación del producto deseado (Tabla 3.5, entradas 1, 2). El cambio de disolvente por DCE condujo a la indolizidina fluorada **16a** con rendimiento muy bajo, incluso tras 24 horas de reacción (Tabla 3.5, entradas 3, 4). En tolueno a reflujo (Tabla

3.5, entradas 5-7), conseguimos llegar hasta un 33% de rendimiento del producto **19a** tras 48 horas cuando se adicionó el catalizador en dos porciones (Tabla 3.5, entrada 7).

En este punto, decidimos evaluar la influencia de la dilución, que juega un papel muy importante en las reacciones de metátesis con cierre de anillo. Por tanto, se aumentó la dilución de la mezcla reactiva y, manteniendo la adición del catalizador en dos porciones, el rendimiento mejoró hasta el 52% con una concentración de 0.005M (Tabla 3.5, entrada 9). Este rendimiento se puede considerar aceptable si se tiene en cuenta que se está formando un doble enlace tetrasustituido y las reacciones de metátesis, en general, son muy sensibles a los impedimentos estéricos.

**Tabla 3.5.** Optimización de la RCM del compuesto **18a**.



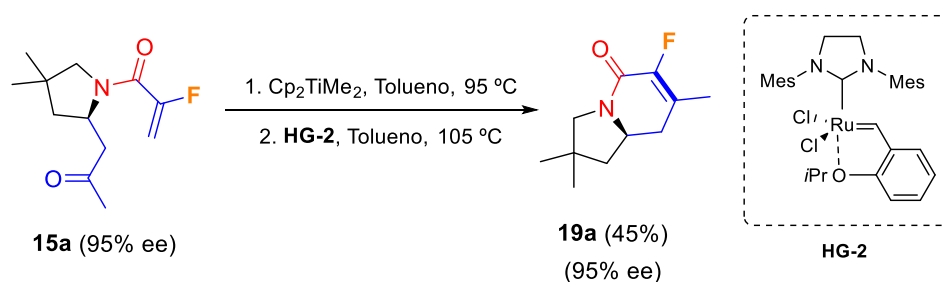
Entrada	Disolvente	T (°C)	H.G-2 (mol %)	Conc. (M)	t (h)	Rto. (%) <sup>a</sup>
1	DCM	40	20	0.1	12	0
2	DCM	40	20	0.1	24	0
3	DCE	84	20	0.1	12	11
4	DCE	84	20	0.1	24	16
5	Tolueno	110	20	0.1	24	23
6	Tolueno	110	20	0.1	48	27
7	Tolueno	110	2x10	0.1	48	33
8	Tolueno	110	2x10	0.01	48	39
9	Tolueno	110	2x10	0.005	48	52
10	Tolueno	95	2x10	0.001	48	53
11	Tolueno	95	2x5	0.005	48	50

<sup>a</sup> Rendimiento del producto **19a** aislado tras purificación por cromatografía en columna.

Una disminución de la temperatura y de la cantidad de catalizador empleado (2 x 5 mol %) condujeron a rendimientos comparables de producto final (Tabla 3.5, entradas 10, 11), escogiendo las condiciones de la entrada 11 (Tabla 3.5) como las más adecuadas para esta reacción.

A continuación, nos planteamos llevar a cabo la secuencia metilación/ RCM sin aislar el intermedio **18a**, que era bastante volátil e inestable, con el fin de mejorar el rendimiento global de ambos pasos. Así pues, una vez finalizada la metilación (determinada por la desaparición del sustrato de partida por cromatografía de capa fina), se filtró el crudo de reacción sobre sílice para eliminar las sales de titanio, se eliminaron los disolventes más volátiles y el residuo se redisolvió en tolueno para efectuar la RCM. De esta manera, el producto final **19a** se obtuvo con un rendimiento del 45% (Esquema 3.19), lo que supone un gran incremento en comparación con el proceso cuando se purifican los dos productos (28% de rendimiento global de las dos etapas). Ello significa que la metilación tiene lugar con excelente rendimiento y el moderado rendimiento global se debe a la reacción de metátesis que, como hemos comentado, es una reacción compleja por la formación de una olefina tetrasustituida.

Finalmente, tras analizar la indolizidinona fluorada **19a** por HPLC en fase estacionaria quiral se confirmó que no se había producido ninguna erosión en la enantioselectividad del proceso, de manera que disponíamos de un método adecuado para obtener las indolizidinonas quirales fluoradas (Esquema 3.19).



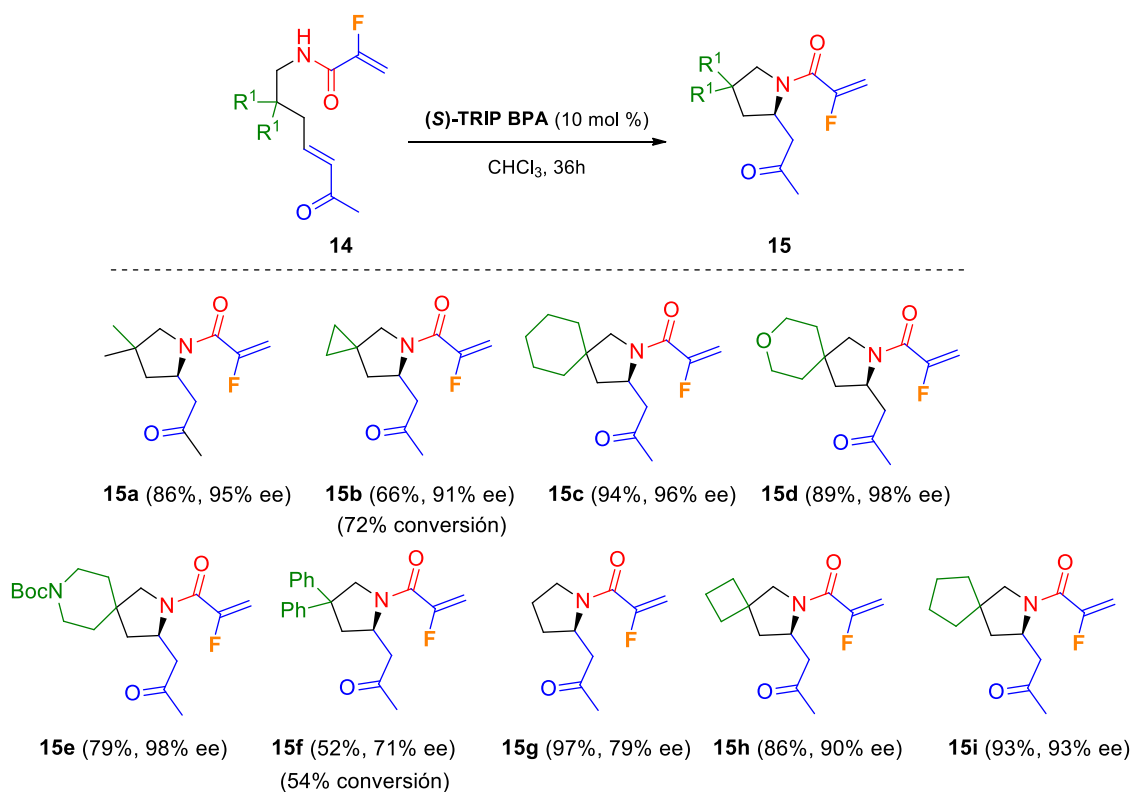
**Esquema 3.19.** Metodología final optimizada para la obtención de las indolizidinonas fluoradas quirales **19**.

### 3.4.5. Alcance de la reacción AMI enantioselectiva

Una vez optimizadas las distintas etapas que permitieron la síntesis de indolizidinonas fluoradas enantioméricamente enriquecidas, se procedió a estudiar el alcance del proceso con todas las acrilamidas fluoradas **14** previamente sintetizadas.

En primer lugar, se evaluó la reacción AMI organocatalítica, que era la etapa inicial de la metodología. En este contexto, examinamos la influencia de los sustituyentes en el carbono  $\beta$  al nitrógeno nucleofílico (sustituyentes  $R^1$ ), observando que la reacción transcurría con muy buenos rendimientos (79-97%), excepto cuando dichos sustituyentes eran un ciclopropano (**15b**: 66%) o dos grupos fenilo (**15f**: 52%) (Esquema 3.20). En estos dos casos, la reacción AMI no llegó a completarse, no obstante, el hecho de que la conversión fuera muy parecida al rendimiento químico, implicaba que casi todo el sustrato de partida se podía reciclar para volver a obtener la pirrolidina en una nueva transformación, por lo que hacía la reacción compatible con estos sustituyentes.

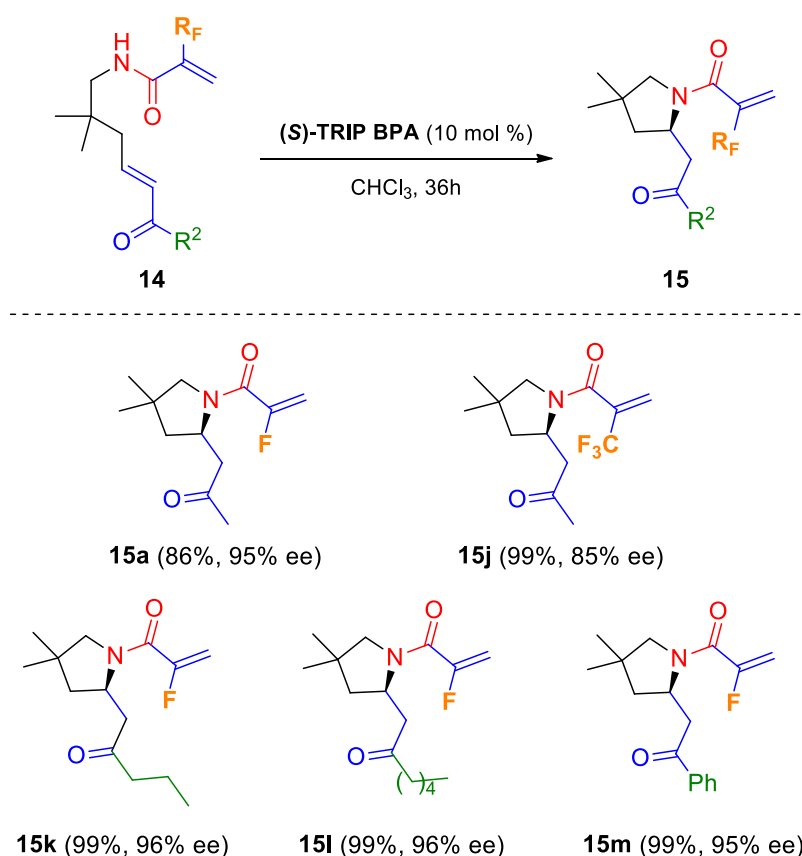
Además, la enantioselectividad de la reacción fue excelente en la mayoría de los casos (e.e.= 91-98%), disminuyendo algo al introducir grupos fenilo (**15f**, e.e.= 71%) o hidrógenos (**15g**, e.e.= 79%) en esta posición (Esquema 3.20).



**Esquema 3.20.** Alcance de la reacción AMI cuando varía el sustituyente  $R^1$ .

A continuación, examinamos la influencia del sustituyente fluorado ( $R_F$ ) de la acrilamida y los sustituyentes en el aceptor de Michael (sustituyentes  $R^2$ ). Así, tanto con un sustituyente trifluorometilo como con grupos propilo, pentilo y fenilo en la cetona conjugada, se obtuvieron las correspondientes pirrolidinas **15j-m** con rendimientos cuantitativos (Esquema 3.21).

La enantioselectividad de la reacción resultó ser excelente (95-96%), con independencia del sustituyente, alifático o aromático, en el aceptor de Michael. Sin embargo, la discriminación enantiofacial quedó ligeramente comprometida cuando se introdujo el grupo  $CF_3$  en la acrilamida nucleofílica (**15j**, e.e.= 85%) debido, probablemente, a efectos estéricos (Esquema 3.21).

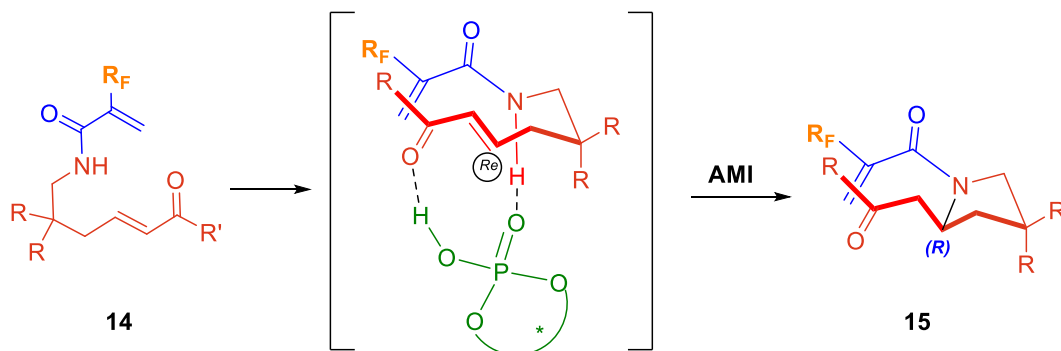


**Esquema 3.21.** Alcance de la reacción AMI cuando varía el sustituyente fluorado y el sustituyente de la cetona conjugada  $R^2$ .

Para explicar el resultado estereoquímico de la reacción AMI, propusimos un modelo de interacción entre el organocatalizador y el sustrato análogo al propuesto en el capítulo anterior de la Tesis, pero teniendo en cuenta que en este caso utilizábamos el (S)-TRIP-BPA. Así pues, el ácido de Brønsted quiral actuaría como un catalizador

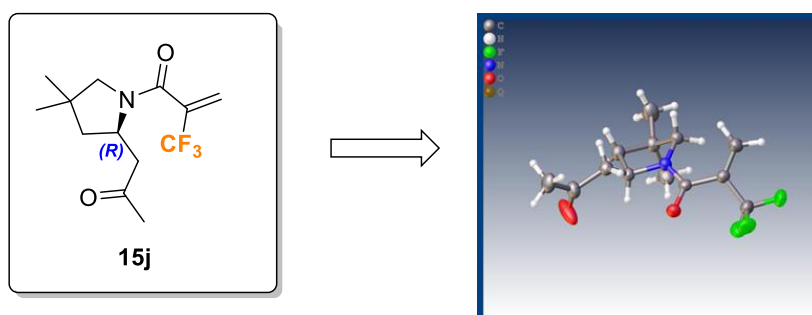


bifuncional, activando simultáneamente el nucleófilo y el electrófilo para la reacción AMI. De este modo, el ácido fosfórico quiral establecería enlaces de hidrógeno con el H del nitrógeno amídico y con el carbonilo cetónico del aceptor de Michael, promoviendo así el ataque del nucleófilo a la cara *Re* del doble enlace (Esquema 3.22).



**Esquema 3.22.** Hipótesis mecanística de la reacción AMI sobre las acrilamidas fluoradas **14**.

Esta hipótesis concuerda perfectamente con la configuración absoluta de la estructura elucidada mediante el análisis por difracción de rayos X para el compuesto **15j**, la cual muestra que la configuración absoluta del nuevo estereocentro formado es (*R*) (Esquema 3.23). Es por ello que se asumió una asignación estereoquímica idéntica para el resto de las pirrolidinas **15** sintetizadas.



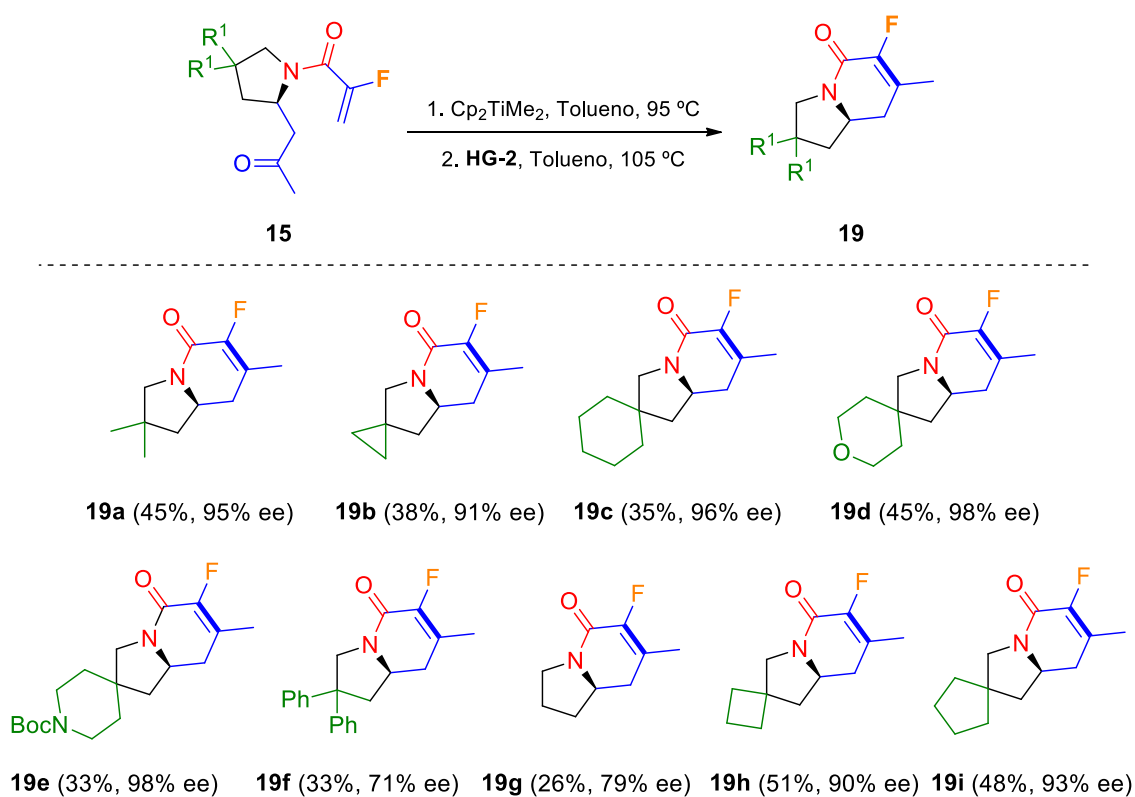
**Esquema 3.23.** Difracción de rayos X para la asignación de la configuración absoluta en el estereocentro generado en la reacción AMI.

#### 3.4.6. Alcance de la secuencia metilación/ RCM

La siguiente etapa necesaria para acceder a las indolizidinonas fluoradas finales era la secuencia metilación/ RCM. En primer lugar, nos centramos en examinar cómo afectaban los sustituyentes en el carbono en  $\beta$  al nitrógeno nucleofílico (sustituyentes

R<sup>1</sup>). En este contexto, observamos que los excesos enantioméricos de las indolizidinonas finales **19** (e.e.= 71-98%) permaneció invariable respecto a las pirrolidinas de partida **15**, independientemente de la naturaleza y tamaño de los sustituyentes, lo que confirmaba la idoneidad del proceso optimizado (Esquema 3.24).

En cuanto a los rendimientos químicos, cabe destacar que fueron aceptables en la mayoría de los casos (33-51%), dada la complejidad de la reacción. Cuando el compuesto no presentaba sustitución en esta posición (**19g**) el rendimiento disminuyó ligeramente (26%), lo que podría deberse a un aumento de la volatilidad del intermedio de olefinación (Esquema 3.24).

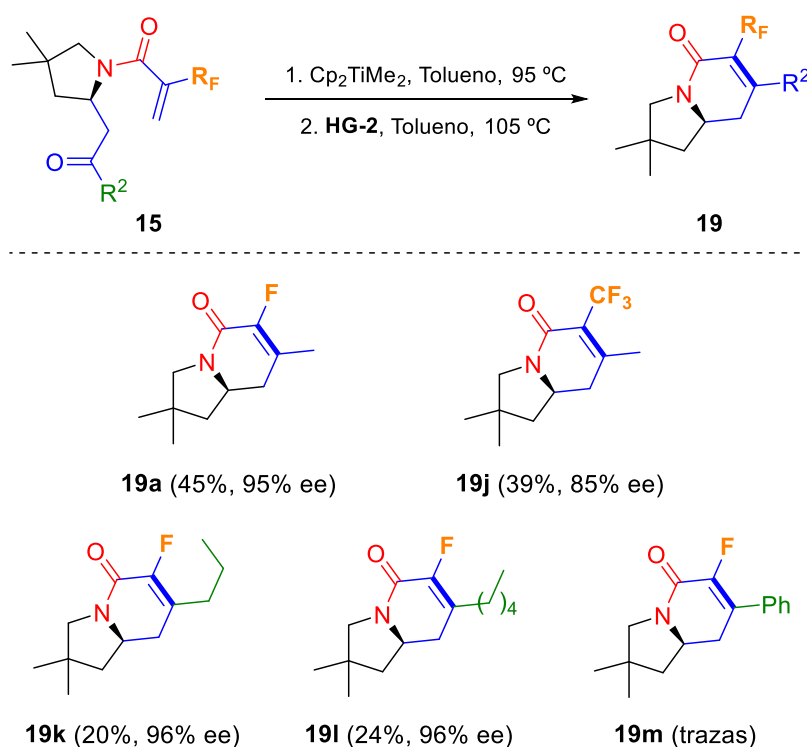


**Esquema 3.24.** Alcance de la secuencia metilación/ RCM cuando varía el sustituyente R<sup>1</sup>.

Finalmente, se estudió la influencia del sustituyente fluorado (R<sub>F</sub>) de la acrilamida y los sustituyentes en el aceptor de Michael (sustituyentes R<sup>2</sup>). Como cabía esperar, en este caso los rendimientos sí que fueron muy dependientes del tipo de sustituyente R<sup>2</sup>, ya que la RCM es muy sensible a los impedimentos estéricos. En este sentido, observamos una disminución del rendimiento al introducir cadenas alquílicas más largas con respecto al sustrato modelo, que llegaba incluso a niveles de trazas cuando se

introducía un anillo aromático, más voluminoso. No obstante, la reacción toleró la introducción de la agrupación trifluorometilo en la acrilamida, obteniéndose la indolizidinona con rendimientos comparables a los del equivalente monofluorado (Esquema 3.25).

Además, tal y como ocurría anteriormente, la enantioselectividad no se vio comprometida en ninguno de los casos, por lo que nos permitió validar la metodología de obtención de nuevas indolizidinas fluoradas quirales (Esquema 3.25).

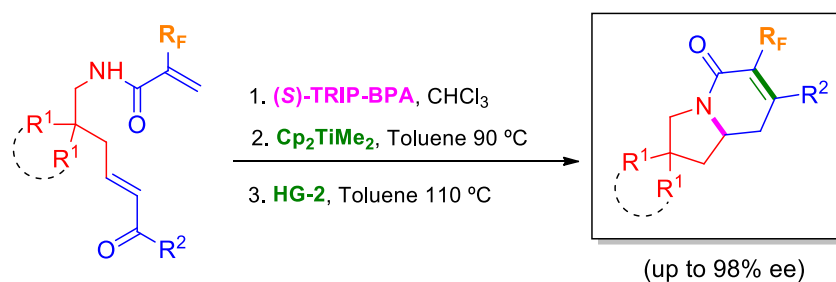


**Esquema 3.25.** Alcance de la secuencia metilación/ RCM cuando varía el resto fluorado y el sustituyente  $\text{R}^2$ .

### 3.5. CONCLUSIONS

From the previously commented results, we can conclude the following items.

- A new and easy access to enantiomerically pure fluorinated indolizidinone scaffolds has been performed.
- The process takes advantage of the intramolecular aza-Michael reaction (IMAMR) to generate the chiral center and tolerates a wide range of substituents at the R<sup>1</sup> position as well as a fluorine atom and a trifluoromethyl moiety.



**Scheme 3.26.** Synthetic strategy developed to obtain chiral fluorinated indolizidinones.

- The efficiency of the process is limited by the introduction of very bulky substituents on the Michael acceptor (R<sup>2</sup>).
- The use of the dimethyltitanocene was found to be crucial in order to maintain the excellent levels of enantioselectivity in the synthesis of the final indolizidinones.

## 3.6. EXPERIMENTAL SECTION

### 3.6.1 General Remarks

#### NMR SPECTROSCOPY ( $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ , $^{19}\text{F}$ )

NMR spectra were recorded on a Bruker 300 MHz, 400 MHz or 500 MHz spectrometer using deuterated chloroform ( $\text{CDCl}_3$ ) as solvent. Chemical shifts ( $\delta$ ) are given in ppm relative to the residual solvent signals of non-deuterated chloroform (7.26 ppm) for  $^1\text{H}$  NMR, deuterated chloroform (77.0 ppm) for  $^{13}\text{C}$  NMR. Coupling constants ( $J$ ) are given in Hertz (Hz). The letters m, s, d, t and q stand for multiplet, singlet, doublet, triplet and quartet, respectively. The letter b indicate that the signal is broad.

#### MASS SPECTROSCOPY

Mass spectra were recorded on a VG AUTOESPEC (micromass) spectrometer, employing the electronic impact (EI) technic performed at 70 eV, whereas the acceleration speed of the ions beam  $\text{Cs}^+$  at the fast atom bombardment (FAB) spectra was 30,000 V. The listed values for each compounds of the memory are expressed in units of  $m/z$ .

#### DETERMINATION OF THE ENANTIOMERIC RATIO

The enantiomeric ratios were generally determined with the aid of high performance liquid chromatography (HPLC) analysis (Jasco PU-2089 Plus pump and Jasco MD-2010 detector) of the corresponding solutions of the compounds in mixtures of hexane: *i*-propanol as eluents. The chiral columns employed were:

- Chiralcel OD-H column (25 cm x 0.46 cm)
- Chiralpak IC, AYH and AD columns (25 cm x 0.46 cm)
- Phenomenex CELULOSE 4, CELULOSE 2 and AMILOSE 1 columns (25 cm x 0.46 cm).

#### DETERMINATION OF THE OPTICAL ROTATION

Optical rotations were measured on either a Perkin-Elmer 241 polarimeter or a Jasco P-1020 polarimeter, employing a sodium lamp as radiation source and spectroscopic grade chloroform to prepare the solutions in a 10 cm long cell.

#### DETERMINATION OF THE MELTING POINT

Melting points have been determined either with a Cambridge Instruments or with a Büchi melting point P-450 apparatus.

#### THIN-LAYER CROMATOGRAPHY

Reactions and purifications were monitored with the aid of thin-layer chromatography (TLC) on 0.25 mm precoated Merck silica gel plates actives in UV light (Kieselgel 60 F254 on aluminium). Visualization was carried out with 254 nm UV light and employing the appropriate stain, such as aqueous ceric ammonium molybdate solution, potassium permanganate, *p*-anisaldehyde and vanillin.

#### FLASH CROMATOGRAPHY

Flash column chromatography purifications was performed with the indicated solvents on silica gel 60 (particle size 0.040-0.063 mm).

#### SOLVENTS DRYING

The employed solvents were either distilled and dried under nitrogen atmosphere prior to use:<sup>131</sup> THF and toluene were distilled from sodium, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> from calcium hydride; or anhydrous category solvents proceeding from commercial sources, being used without any previous purification.

#### REAGENTS AND REACTION CONDITIONS

The employed reagents were obtained of the best possible grade from commercial sources and were directly used. Air-sensitive reagents were employed under nitrogen atmosphere. Reactions were carried out under nitrogen atmosphere unless otherwise indicated. The starting materials **7a**,<sup>166</sup> **7b**,<sup>181</sup> **7c-g**,<sup>182</sup> **7o**,<sup>242</sup> **7p**,<sup>243</sup> and 2-fluoroacrylic acid<sup>236</sup> were synthesized following literature procedures from commercial reagents and their spectroscopic data were agree with those previously reported in the literature.

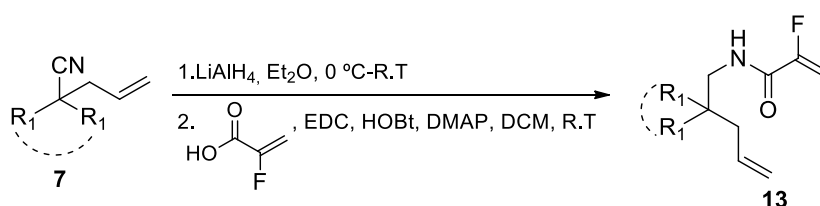
---

<sup>242</sup> Liu, F.; Worthy, K. M.; Bindu, L.; Giubellino, A.; Bottaro, D. P.; Fisher, R. J.; Burke, T. R. Jr. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 367.

<sup>243</sup> Maddocks, C. J.; Ermanis, K.; Clarke, P. A. *Org. Lett.* **2022**, *20*, 8116.

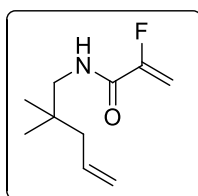
### 3.6.2. Synthesis and characterization of new compounds

#### GENERAL PROCEDURE FOR THE SYNTHESIS OF FLUOROACRYLAMIDES **13a-i**



To a solution of the corresponding nitrile **7** in diethyl ether (0.2M), LiAlH<sub>4</sub> (3 equiv) was added at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature (monitored by TLC), then Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O was added with vigorous stirring until grey aluminum salts turned white. The suspension was filtered through a short pad of Celite washing with small portions of diethyl ether. The filtrate was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum, obtaining a yellow oil that was employed without further purification. The crude primary amine was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 M), and was added to a solution of 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride (EDC·HCl) (1.2 equiv.), DMAP (1.6 equiv.), HOBT (1.2 equiv.) and 2-fluoroacrylic acid (1.1 equiv.) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.9 M) at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was allowed to reach room temperature for 12 hours (monitored by TLC) and then it was hydrolyzed with H<sub>2</sub>O, extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Finally, solvents were removed and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel using mixtures of n-hexane and ethyl acetate as eluents.

#### ***N***-(2,2-dimethylpent-4-en-1-yl)-2-fluoroacrylamide (**13a**)

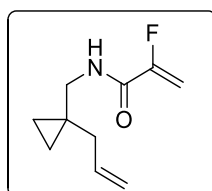


**13a**

By means of the general procedure described above, fluoroacrylamide **13a** (534 mg, 32% yield) was obtained as a yellow oil starting from 1 g (9.16 mmol) of **7a** after flash chromatography with 10:1 n-hexane: ethyl acetate. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.34 (bs, 1H), 5.83 (ddt, *J* = 16.8, 10.3, 7.5 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 48.1, 3.2 Hz, 1H), 5.13 –

5.03 (m, 3H), 3.18 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 1.99 (dt,  $J = 7.4, 1.3$  Hz, 2H), 0.91 (s, 6H).  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -121.37.  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.8 (d,  $J = 30.3$  Hz), 156.6 (d,  $J = 270.4$  Hz), 134.7, 117.9, 99.0 (d,  $J = 15.1$  Hz), 48.9, 44.7, 35.0, 25.1. HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{FNO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 186.1294 found: 186.1296.

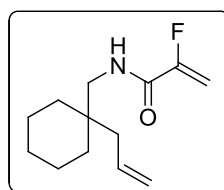
***N*-((1-allylcyclopropyl)methyl)-2-fluoroacrylamide (13b)**



**13b**

By means of the general procedure described above, fluoroacrylamide **13b** (513 mg, 30% yield) was obtained as a yellow oil starting from 1 g (9.33 mmol) of **7b** after flash chromatography with 10:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.36 (bs, 1H), 5.82 (ddt,  $J = 17.3, 10.2, 7.1$  Hz, 1H), 5.68 (dd,  $J = 48.0, 3.2$  Hz, 1H), 5.15 – 5.04 (m, 3H), 3.26 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.08 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 0.51 – 0.42 (m, 4H).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -121.69.  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.6 (d,  $J = 30.5$  Hz), 156.6 (d,  $J = 270.3$  Hz), 135.7, 117.3, 98.9 (d,  $J = 15.1$  Hz), 46.0, 39.6, 19.9, 10.5. HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{FNO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 184.1138 found: 184.1139.

***N*-[(1-allylcyclohexyl)methyl]-2-fluoroacrylamide (13c)**



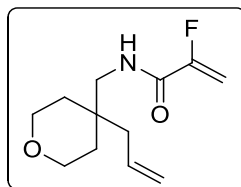
**13c**

By means of the general procedure described above, fluoroacrylamide **13c** (755 mg, 50% yield) was obtained as a white solid starting from 1 g (6.7 mmol) of **7c** after flash chromatography with 18:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p= 57-59.3 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.33 (bs, 1H), 5.94 – 5.80 (m, 1H), 5.68 (dd,  $J = 48.1, 3.2$  Hz, 1H), 5.14 – 5.06 (m, 3H), 3.28 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.08 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.53 – 1.39 (m, 6H), 1.35 – 1.31 (m, 4H).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -121.83.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.6 (d,  $J = 30.1$  Hz), 156.5 (d,  $J = 270.5$  Hz), 134.6, 117.7, 98.8 (d,  $J = 15.1$  Hz), 45.7, 41.2, 37.1,



33.6, 26.1, 21.4. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{13}H_{20}FNO$   $[M+H]^+$ : 226.1607 found: 226.1607.

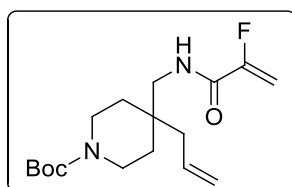
***N*-[(4-allyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]-2-fluoroacrylamide (13d)**



**13d**

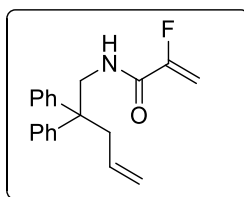
By means of the general procedure described above, fluoroacrylamide **13d** (410 mg, 35% yield) was obtained as a white solid starting from 780 mg (5.16 mmol) of **7d** after flash chromatography with 3:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p= 54-55.4 °C  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.40 (bs, 1H), 5.89 (ddt,  $J$  = 15.9, 11.0, 7.5 Hz, 1H), 5.71 (dd,  $J$  = 48.0, 3.2 Hz, 1H), 5.20 – 5.13 (m, 3H), 3.74 (h,  $J$  = 6.8 Hz, 4H), 3.41 (dd,  $J$  = 6.7, 0.8 Hz, 2H), 2.20 (dt,  $J$  = 7.4, 1.0 Hz, 2H), 1.50 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 4H).  $^{19}F$  NMR (282 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -121.92.  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  159.9 (d,  $J$  = 30.3 Hz), 156.4 (d,  $J$  = 270.1 Hz), 133.8, 118.7, 99.3 (d,  $J$  = 15.0 Hz), 63.5, 44.8, 41.5, 35.5, 33.5. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{12}H_{18}FNO_2$   $[M+H]^+$ : 228.1400 found: 228.1398.

***Tert*-butyl 4-allyl-4-[(2-fluoroacrylamido)methyl]piperidine-1-carboxylate (13e)**

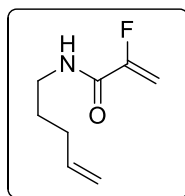


**13e**

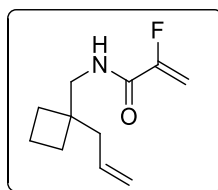
By means of the general procedure described above, fluoroacrylamide **13e** (170 mg, 26% yield) was obtained as a colorless oil starting from 500 mg (2.00 mmol) of **7e** after flash chromatography with 4:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.30 (bs, 1H), 5.79 (ddt,  $J$  = 16.4, 10.6, 7.5 Hz, 1H), 5.62 (dd,  $J$  = 48.0, 3.2 Hz, 1H), 5.11 – 5.04 (m, 3H), 3.45 – 3.20 (m, 6H), 2.06 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.35 – 1.33 (m, 4H).  $^{19}F$  NMR (282 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -121.92.  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  159.9 (d,  $J$  = 30.3 Hz), 156.6 (d,  $J$  = 235.1 Hz), 154.6, 133.8, 118.7, 99.3 (d,  $J$  = 15.0 Hz), 79.6, 44.6, 40.9, 40.8, 36.3, 32.7, 28.6. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{17}H_{27}FN_2O_3$   $[M+H]^+$ : 327.2084 found: 327.2088.

***N*-(2,2-diphenylpent-4-en-1-yl)-2-fluoroacrylamide (13f)****13f**

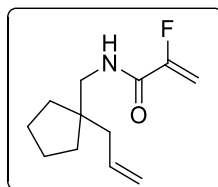
By means of the general procedure described above, fluoroacrylamide **13f** (278 mg, 42% yield) was obtained as a yellow oil starting from 500 mg (2.14 mmol) of **7g** after flash chromatography with 10:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 – 7.33 (m, 4H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 7.25 – 7.21 (m, 4H), 5.91 (bs, 1H), 5.66 (dd,  $J = 47.8, 3.2$  Hz, 1H), 5.45 (ddt,  $J = 18.6, 9.5, 7.1$  Hz, 1H), 5.10– 5.00 (m, 3H), 4.06 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 2.90 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H).  $^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -122.01.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.5 (d,  $J = 30.4$  Hz), 156.3 (d,  $J = 270.4$  Hz), 145.0, 133.6, 128.6, 128.0, 126.9, 119.0, 99.0 (d,  $J = 15.0$  Hz), 50.3, 45.9, 42.1. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FNO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 310.1607 found: 310.1604.

**2-Fluoro-*N*-(pent-4-en-1-yl)acrylamide (13g)****13g**

By means of the general procedure described above, fluoroacrylamide **13g** (446 mg, 23% yield) was obtained as a yellow oil starting from 1 g (12.3 mmol) of **7h** after flash chromatography with 10:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.29 (bs, 1H), 5.81 (ddt,  $J = 16.9, 10.2, 6.7$  Hz, 1H), 5.68 (dd,  $J = 48.0, 3.2$  Hz, 1H), 5.10 (dd,  $J = 15.4, 3.2$  Hz, 1H), 5.06 (dq,  $J = 17.1, 1.6$  Hz, 1H), 5.00 (dq,  $J = 10.2, 1.3$  Hz, 1H), 3.37 (q,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.14 – 2.10 (m, 2H), 1.67 (p,  $J = 7.3$  Hz, 2H).  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -121.29.  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.7 (d,  $J = 30.4$  Hz), 156.6 (d,  $J = 270.3$  Hz), 137.6, 115.7, 98.8 (d,  $J = 14.9$  Hz), 39.1, 31.2, 28.6. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{FNO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 158.0981 found: 158.0979.

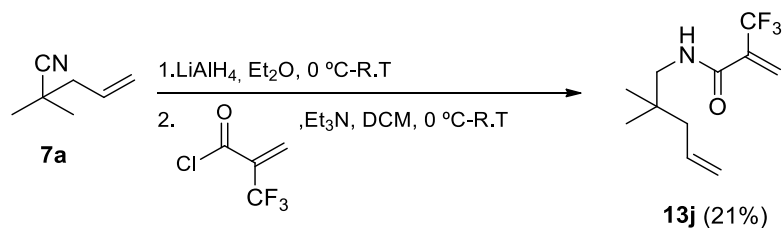
***N*-[(1-allylcyclobutyl)methyl]-2-fluoroacrylamide (13h)****13h**

By means of the general procedure described above, fluoroacrylamide **9h** (553 mg, 34% yield) was obtained as a colorless oil starting from 1 g (8.25 mmol) of **7o** after flash chromatography with 12:1 *n*-hexane: ethyl acetate. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.32 (bs, 1H), 5.88 – 5.75 (m, 1H), 5.68 (dd, *J* = 48.0, 3.2 Hz, 1H), 5.14 – 5.07 (m, 3H), 3.40 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.22 (dt, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 2H), 1.97 – 1.86 (m, 2H), 1.83 – 1.77 (m, 4H). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -121.75. **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.9 (d, *J* = 30.3 Hz), 156.6 (d, *J* = 270.3 Hz), 134.6, 117.8, 99.0 (d, *J* = 15.1 Hz), 46.3, 42.6, 41.7, 29.0, 15.1. **HRMS** (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>FNO [M+H]<sup>+</sup>: 198.1294 found: 198.1294.

***N*-[(1-allylcyclopentyl)methyl]-2-fluoroacrylamide (13i)****13i**

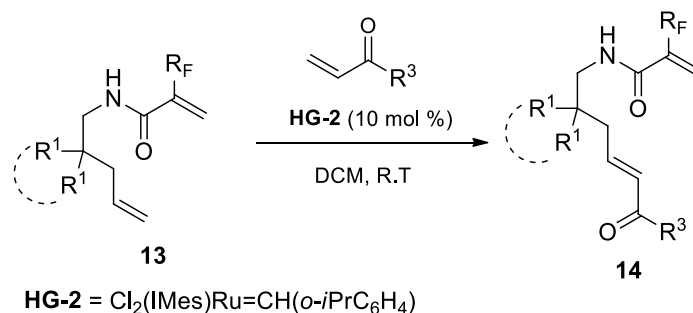
By means of the general procedure described above, fluoroacrylamide **13i** (858 mg, 61% yield) was obtained as a colorless oil starting from 900 mg (6.66 mmol) of **7p** after flash chromatography with 15:1 *n*-hexane: ethyl acetate. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.37 (s, 1H), 5.91 – 5.79 (m, 1H), 5.67 (dd, *J* = 48.1, 3.2 Hz, 1H), 5.14 – 5.06 (m, 3H), 3.27 (dd, *J* = 6.3, 0.8 Hz, 2H), 2.11 (dt, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 2H), 1.67 – 1.60 (m, 4H), 1.46 – 1.41 (m, 4H). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -121.81. **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.8 (d, *J* = 30.2 Hz), 156.6 (d, *J* = 270.3 Hz), 135.6, 117.7, 98.9 (d, *J* = 15.1 Hz), 46.4, 46.3, 43.0, 35.4, 24.9. **HRMS** (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>FNO [M+H]<sup>+</sup>: 212.1451 found: 212.1451.

SYNTHESIS OF *N*-(2,2-DIMETHYLPENT-4-EN-1-YL)-2-(TRIFLUOROMETHYL)ACRYLAMIDE (**13j**)



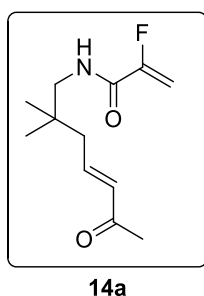
To a solution of nitrile **7a** (1 g, 9.88 mmol) in diethyl ether (49.4 mL, 0.2M), LiAlH<sub>4</sub> (1.125 g, 3 equiv) was added at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature (monitored by TLC), then Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O was added with vigorous stirring until grey aluminum salts turned white. The suspension was filtered through a short pad of Celite washing with small portions of diethyl ether. The filtrate was dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under vacuum, obtaining a yellow oil that was employed without further purification. The crude primary amine was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (19.8 mL, 0.5 M), and Et<sub>3</sub>N (2.75 mL, 2.0 equiv) was added at 0 °C, followed by a freshly prepared 2-(trifluoromethyl)acryloyl chloride (21.7 mL of 0.5 M solution, 1.1 equiv) The reaction mixture was allowed to reach room temperature for 12 hours (monitored by TLC) and then it was hydrolyzed with saturated NH<sub>4</sub>Cl solution, extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Finally, solvents were removed and the crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel with 9:1 *n*-hexane: ethyl acetate as eluent to afford **13j** (488 mg, 21% yield) as an impure brown oil. The product could not be characterized by NMR due to the presence of impurities. **HRMS** (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 236.1257 found: 236.1252.

GENERAL PROCEDURE FOR THE CROSS-METATHESIS REACTON. SYNTHESIS OF ENONES **14**

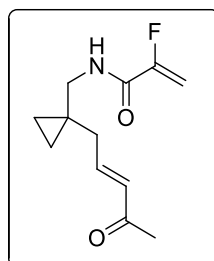


To a solution of the corresponding fluoroacrylamide **13** in dichloromethane (0.3 M), the appropriate vinyl ketone (3.0 equiv) and second generation Hoveyda-Grubbs catalyst (10 mol %) were successively added. The resulting mixture was stirred for 12 h at room temperature (monitored by TLC) and then concentrated to dryness and purified by means of flash column chromatography on silica gel using mixtures of *n*-hexane and ethyl acetate as eluents.

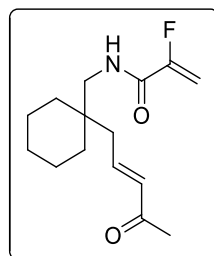
**(*E*)-*N*-(2,2-Dimethyl-6-oxohept-4-en-1-yl)-2-fluoroacrylamide (**14a**)**



By means of the general procedure described above, enone **14a** (331 mg, 90% yield) was obtained as a brown oil starting from 300 mg (1.62 mmol) of **13a** after flash chromatography with 4:1 *n*-hexane: ethyl acetate. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.82 (dt, *J* = 15.7, 7.8 Hz, 1H), 6.36 (bs, 1H), 6.08 (dt, *J* = 15.8, 1.3 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 48.1, 3.2 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 15.4, 3.3 Hz, 1H), 3.22 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 0.96 (s, 6H). <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -121.33. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 198.3, 159.9 (d, *J* = 30.4 Hz), 156.3 (d, *J* = 270.2 Hz), 144.0, 134.0, 99.3 (d, *J* = 15.1 Hz), 49.0, 42.9, 35.8, 27.2, 25.1. HRMS (EI) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 228.1400 found: 228.1400.

**(E)-2-Fluoro-N-[(1-(4-oxopent-2-en-1-yl)cyclopropyl)methyl]acrylamide (14b)****14b**

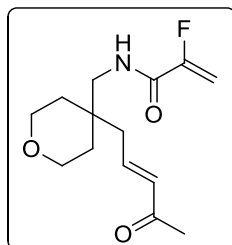
By means of the general procedure described above, enone **14b** (273 mg, 89% yield) was obtained as a brown oil starting from 250 mg (1.36 mmol) of **13b** after flash chromatography with 4:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.80 (dt,  $J = 15.9, 7.2$  Hz, 1H), 6.34 (bs, 1H), 6.12 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 5.67 (dd,  $J = 48.0, 3.2$  Hz, 1H), 5.12 (dd,  $J = 15.4, 3.2$  Hz, 1H), 3.26 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (dd,  $J = 7.2, 1.5$  Hz, 2H), 0.58 – 0.47 (m, 4H).  $^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -121.66.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.4, 159.7 (d,  $J = 30.5$  Hz), 156.3 (d,  $J = 270.1$  Hz), 144.8, 132.9, 99.3 (d,  $J = 15.0$  Hz), 45.7, 38.0, 27.2, 20.0, 10.7. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FNO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 226.1243 found: 226.1245.

**(E)-2-Fluoro-N-[(1-(4-oxopent-2-en-1-yl)cyclohexyl)methyl]acrylamide (14c)****14c**

By means of the general procedure described above, enone **14c** (222 mg, 75% yield) was obtained as a white solid starting from 250 mg (1.11 mmol) of **13c** after flash chromatography with 4:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p= 59.5-61 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.87 (dt,  $J = 15.7, 7.8$  Hz, 1H), 6.26 (bs, 1H), 6.10 (dt,  $J = 15.8, 1.3$  Hz, 1H), 5.68 (dd,  $J = 48.1, 3.2$  Hz, 1H), 5.13 (dd,  $J = 15.5, 3.2$  Hz, 1H), 3.30 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 2H), 1.54 – 1.32 (m, 10H).  $^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -121.77.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.4, 159.9 (d,  $J = 30.2$  Hz), 156.4 (d,  $J = 270.1$  Hz),

144.2, 133.9, 99.3 (d,  $J = 15.0$  Hz), 46.0, 39.2, 38.2, 33.7, 27.1, 26.0, 21.4. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{15}H_{22}FNO_2$   $[M+H]^+$ : 268.1713 found: 258.1713.

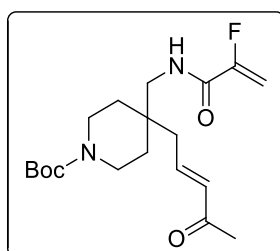
**(E)-2-Fluoro-N-[(4-(4-oxopent-2-en-1-yl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]acrylamide (14d)**



**14d**

By means of the general procedure described above, enone **14d** (270 mg, 76% yield) was obtained as a brown oil starting from 300 mg (1.32 mmol) of **13d** after flash chromatography with 1:2 *n*-hexane: ethyl acetate.  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.85 (dt,  $J = 15.7, 7.8$  Hz, 1H), 6.34 (bs, 1H), 6.14 (dt,  $J = 15.9, 1.3$  Hz, 1H), 5.69 (dd,  $J = 48.1, 3.3$  Hz, 1H), 5.15 (dd,  $J = 15.4, 3.3$  Hz, 1H), 3.71 (qt,  $J = 12.1, 5.3$  Hz, 4H), 3.39 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.31 (dd,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.50 (t,  $J = 5.4$  Hz, 4H).  **$^{19}F$  NMR** (282 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -121.78.  **$^{13}C$  NMR** (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  198.0, 160.0 (d,  $J = 30.5$  Hz), 156.1 (d,  $J = 269.8$  Hz), 142.8, 134.3, 99.6 (d,  $J = 14.9$  Hz), 63.4, 45.1, 39.2, 36.3, 33.4, 27.3. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{14}H_{20}FNO_3$   $[M+H]^+$ : 270.1505 found: 270.1501.

**(E)-Tert-butyl 4-[(2-fluoroacrylamido)methyl]-4-(4-oxopent-2-en-1-yl)piperidine-1-carboxylate (14e)**

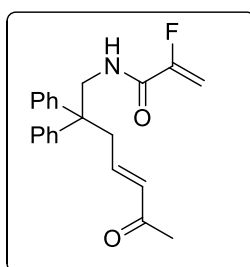


**14e**

By means of the general procedure described above, enone **14e** (117 mg, 69% yield) was obtained as brown oil starting from 150 mg (0.46 mmol) of **13e** after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.84 (dt,  $J = 15.6, 7.8$  Hz, 1H), 6.31 (bs, 1H), 6.14 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 5.70 (dd,  $J = 48.0, 3.3$  Hz, 1H),

5.16 (dd,  $J = 15.4, 3.3$  Hz, 1H), 3.54 – 3.48 (m, 2H), 3.41 – 3.28 (m, 4H), 2.28 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.70 – 1.63 (m, 1H), 1.49 – 1.40 (m, 13H).  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -121.33.  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.0, 160.0 (d,  $J = 30.4$  Hz), 156.1 (d,  $J = 269.9$  Hz), 154.9, 142.7, 134.4, 99.7 (d,  $J = 14.9$  Hz), 79.9, 44.9, 38.7, 37.2, 32.7, 28.6, 27.4, 27.4. HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 369.2190 found: 369.2190.

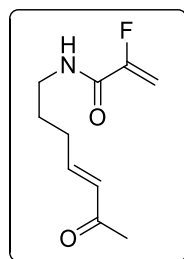
**(*E*)-2-Fluoro-*N*-(6-oxo-2,2-diphenylhept-4-en-1-yl)acrylamide (**14f**)**



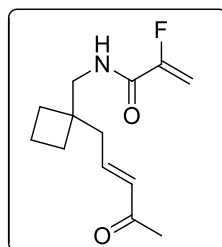
**14f**

By means of the general procedure described above, enone **14f** (253 mg, 89% yield) was obtained as a brown oil starting from 250 mg (0.81 mmol) of **13f** after flash chromatography with 5:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45 – 7.38 (m, 4H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.27 – 7.23 (m, 4H), 6.52 (dt,  $J = 15.9, 7.4$  Hz, 1H), 5.99 (dt,  $J = 15.9, 1.3$  Hz, 1H), 5.91 (bs, 1H), 5.72 (dd,  $J = 47.8, 3.3$  Hz, 1H), 5.14 (dd,  $J = 15.3, 3.3$  Hz, 1H), 4.13 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.06 (dd,  $J = 7.4, 1.3$  Hz, 2H), 2.15 (s, 3H).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -122.12.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.2, 159.6 (d,  $J = 30.6$  Hz), 156.0 (d,  $J = 270.2$  Hz), 144.2, 143.0, 134.6, 128.8, 127.8, 127.3, 99.4 (d,  $J = 14.9$  Hz), 51.0, 46.1, 40.6, 26.8. HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FNO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 352.1713 found: 352.1715.

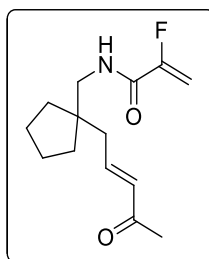


**(E)-2-Fluoro-N-(6-oxohept-4-en-1-yl)acrylamide (14g)****14g**

By means of the general procedure described above, enone **14g** (292 mg, 92% yield) was obtained as a brown oil starting from 250 mg (1.59 mmol) of **13g** after flash chromatography with 2:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.76 (dt,  $J = 16.0, 6.8$  Hz, 1H), 6.48 (bs, 1H), 6.08 (dt,  $J = 15.9, 1.5$  Hz, 1H), 5.65 (dd,  $J = 47.9, 3.2$  Hz, 1H), 5.09 (dd,  $J = 15.4, 3.2$  Hz, 1H), 3.37 (q,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 2.31 – 2.23 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.74 (p,  $J = 7.4$  Hz, 2H).  $^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -121.63.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.5, 159.8 (d,  $J = 30.8$  Hz), 156.4 (d,  $J = 270.1$  Hz), 146.6, 131.9, 99.0 (d,  $J = 14.9$  Hz), 38.9, 29.8, 28.0, 27.1. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 200.1087 found: 200.1090.

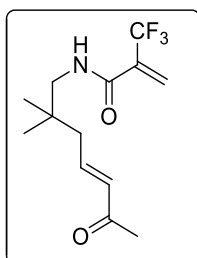
**(E)-2-Fluoro-N-((1-(4-oxopent-2-en-1-yl)cyclobutyl)methyl)acrylamide (14h)****14h**

By means of the general procedure described above, enone **14h** (204 mg, 84% yield) was obtained as a brown oil starting from 200 mg (1.01 mmol) of **13h** after flash chromatography with 5:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.80 (dt,  $J = 15.9, 7.5$  Hz, 1H), 6.31 (bs, 1H), 6.13 (dt,  $J = 15.9, 1.4$  Hz, 1H), 5.69 (dd,  $J = 48.0, 3.3$  Hz, 1H), 5.13 (dd,  $J = 15.4, 3.3$  Hz, 1H), 3.42 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 2.36 (dd,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.96 – 1.83 (m, 6H).  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -121.18.  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.3, 160.0 (d,  $J = 30.5$  Hz), 156.3 (d,  $J = 270.0$  Hz), 143.8, 133.7, 99.3 (d,  $J = 14.9$  Hz), 46.2, 42.2, 40.8, 29.1, 27.1, 15.1. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 240.1400 found: 240.1403.

**(E)-2-Fluoro-N-((1-(4-oxopent-2-en-1-yl)cyclopentyl)methyl)acrylamide (14i)**

14i

By means of the general procedure described above, enone **14i** (108 mg, 90% yield) was obtained as a brown oil starting from 100 mg (6.66 mmol) of **13i** after flash chromatography with 6:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.83 (dt,  $J = 15.5, 7.7$  Hz, 1H), 6.31 (bs, 1H), 6.10 (dt,  $J = 15.8, 1.4$  Hz, 1H), 5.68 (dd,  $J = 48.1, 3.2$  Hz, 1H), 5.13 (dd,  $J = 15.4, 3.2$  Hz, 1H), 3.31 – 3.29 (m, 2H), 2.25 (dd,  $J = 7.6, 1.3$  Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.72 – 1.62 (m, 4H), 1.54 – 1.45 (m, 4H).  $^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -121.77.  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.4, 159.9 (d,  $J = 30.3$  Hz), 156.4 (d,  $J = 270.0$  Hz), 144.7, 133.8, 99.4 (d,  $J = 14.9$  Hz), 47.0, 46.4, 41.0, 35.5, 27.2, 24.9. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 254.1566 found: 254.1567.

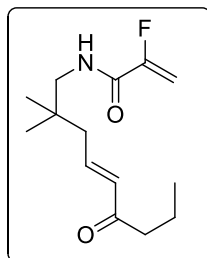
**(E)-N-(2,2-Dimethyl-6-oxohept-4-en-1-yl)-2-(trifluoromethyl)acrylamide (14j)**

14j

By means of the general procedure described above, enone **14j** (271 mg, 46% yield) was obtained as a brown oil starting from 500 mg (2.12 mmol) of **13j** after flash chromatography with 3:1 *n*-hexane: ethyl acetate.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.82 (dt,  $J = 15.6, 7.8$  Hz, 1H), 6.59 (q,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.26 (q,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 6.09 (dt,  $J = 15.8, 1.3$  Hz, 1H), 5.99 (bs, 1H), 3.25 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.15 (dd,  $J = 7.8, 1.3$  Hz, 2H), 0.96 (s, 6H).  $^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -63.56.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.3, 161.0, 143.8, 134.0, 133.7 (q,  $J = 31.1$  Hz), 130.05 (q,  $J = 5.7$  Hz), 122.5 (q,  $J = 271.3$  Hz), 49.4,

42.95, 35.8, 27.3, 25.1. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{13}H_{18}F_3NO_2$   $[M+H]^+$ : 278.1368 found: 278.1370.

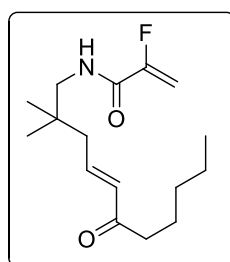
**(E)-N-(2,2-Dimethyl-6-oxonon-4-en-1-yl)-2-fluoroacrylamide (14k)**



**14k**

By means of the general procedure described above, enone **14k** (155 mg, 95% yield) was obtained as a brown oil starting from 150 mg (0.64 mmol) of **13a** after flash chromatography with 6:1 *n*-hexane: ethyl acetate. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.84 (dt,  $J = 15.6, 7.8$  Hz, 1H), 6.32 (bs, 1H), 6.12 (dt,  $J = 15.7, 1.3$  Hz, 1H), 5.69 (dd,  $J = 48.1, 3.2$  Hz, 1H), 5.14 (dd,  $J = 15.4, 3.2$  Hz, 1H), 3.22 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.52 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.14 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 2H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 0.96 (s, 6H), 0.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -121.96. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  200.4, 159.9 (d,  $J = 30.3$  Hz), 156.4 (d,  $J = 270.1$  Hz), 142.7, 133.2, 99.4 (d,  $J = 15.0$  Hz), 49.1, 43.0, 42.4, 35.8, 25.1, 17.8, 13.9. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd for  $C_{14}H_{22}FNO_2$   $[M+H]^+$ : 256.1713 found: 256.1716.

**(E)-N-(2,2-Dimethyl-6-oxoundec-4-en-1-yl)-2-fluoroacrylamide (14l)**

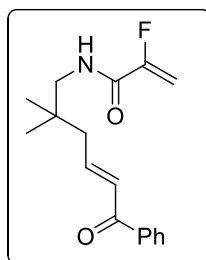


**14l**

By means of the general procedure described above, enone **14l** (166 mg, 92% yield) was obtained as a yellow oil starting from 150 mg (0.64 mmol) of **13a** after flash chromatography with 6:1 *n*-hexane: ethyl acetate. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.83 (dt,  $J = 15.6, 7.8$  Hz, 1H), 6.33 (bs, 1H), 6.11 (dt,  $J = 15.7, 1.3$  Hz, 1H), 5.69 (dd,  $J = 48.1, 3.2$  Hz, 1H), 5.13 (dd,  $J = 15.4, 3.2$  Hz, 1H), 3.21 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.52 (t,  $J = 7.68$  Hz, 2H),

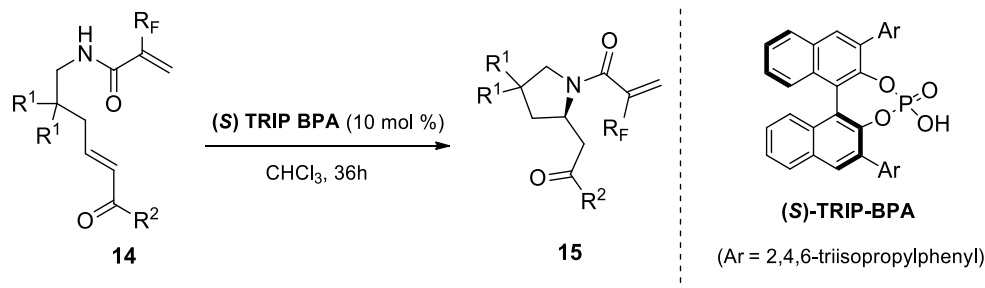
2.14 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 2H), 1.65 – 1.55 (m, 2H), 1.39 – 1.22 (m, 4H), 0.95 (s, 6H), 0.88 (t,  $J = 6.95$  Hz, 3H).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -121.82.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.6, 159.9 (d,  $J = 30.4$  Hz), 156.4 (d,  $J = 270.2$  Hz), 142.6, 133.1, 99.3 (d,  $J = 15.0$  Hz), 49.1, 43.0, 40.5, 35.8, 31.6, 25.1, 24.1, 22.6, 14.1. HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{FNO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 284.2026 found: 284.2020.

**(*E*)-*N*-(2,2-Dimethyl-6-oxo-6-phenylhex-4-en-1-yl)-2-fluoroacrylamide (14m)**

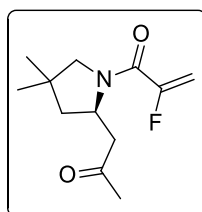


**14m**

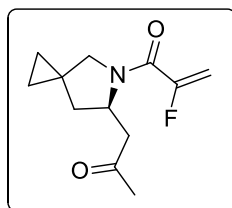
By means of the general procedure described above, enone **14m** (157 mg, 67% yield) was obtained as a white solid starting from 190 mg (0.81 mmol) of **13a** after flash chromatography with 6:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p= 65-66.5 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96 – 7.90 (m, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.51 – 7.413 (m, 2H), 7.08 (dt,  $J = 15.2, 7.6$  Hz, 1H), 6.93 (dt,  $J = 15.2, 1.1$  Hz, 1H), 6.33 (bs, 1H), 5.69 (dd,  $J = 48.1, 3.2$  Hz, 1H), 5.13 (dd,  $J = 15.4, 3.2$  Hz, 1H), 3.26 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.27 (dd,  $J = 7.6, 1.1$  Hz, 2H), 1.01 (s, 6H).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -121.83.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  190.3, 159.9 (d,  $J = 30.3$  Hz), 156.4 (d,  $J = 270.1$  Hz), 145.3, 137.9, 132.9, 128.8, 128.7, 128.7, 99.4 (d,  $J = 14.9$  Hz), 49.3, 43.4, 36.0, 25.1. HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 290.1556 found: 290.1556.

GENERAL PROCEDURE FOR THE INTRAMOLECULAR AZA-MICHAEL REACTION.SYNTHESIS OF PYRROLIDINES 15

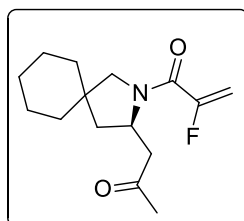
In a 10 mL round bottomed flask, the corresponding enone **14** was dissolved in chloroform (0.1 M). Then 10 mol % of (S)-TRIP-BPA was added and the resulting solution was stirred at room temperature for 36 hours (monitored by TLC). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was chromatographed on silica gel.

**(R)-1-(4,4-Dimethyl-2-(2-oxopropyl)pyrrolidin-1-yl)-2-fluoroprop-2-en-1-one (15a)****15a**

By means of the general procedure described above, pyrrolidine **15a** (86 mg, 86% yield) was obtained from 100 mg (0.44 mmol) of **14a** as a white solid in 95% ee after flash chromatography with 4:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p.=38-39 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Celulose 2 column (hexane: isopropanol 95:5); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 23.2$  min,  $t_{\text{minor}} = 21.3$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -70.0$  (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.41 (dd,  $J = 46.7, 3.2$  Hz, 1H), 5.09 (dd,  $J = 16.0, 3.2$  Hz, 1H), 4.44 – 4.35 (m, 1H), 3.39 – 3.25 (m, 3H), 2.54 (dd,  $J = 17.1, 8.6$  Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.12 – 2.04 (m, 1H), 1.39 (dd,  $J = 12.7, 9.9$  Hz, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.98 (s, 3H). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -108.80. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  206.8, 160.8 (d,  $J = 30.4$  Hz), 157.8 (d,  $J = 272.0$  Hz), 100.0 (d,  $J = 15.8$  Hz), 61.1 (d,  $J = 9.1$  Hz), 54.4, 47.1, 44.9, 38.2 (d,  $J = 2.8$  Hz), 30.5, 25.9, 25.8. **HRMS** (EI) calcd for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 228.1400 found: 228.1404.

**(R)-2-Fluoro-1-(6-(2-oxopropyl)-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl)prop-2-en-1-one (15b)****15b**

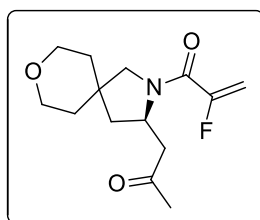
By means of the general procedure described above, pyrrolidine **15b** (53 mg, 66% yield) was obtained from 80 mg (0.35 mmol) of **14b** as a colorless oil in 91% ee after flash chromatography with 5:1 *n*-hexane: ethyl acetate. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Amilose 1 column (hexane: isopropanol 90:10); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 10.3$  min,  $t_{\text{minor}} = 9.4$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -12.7$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  **$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.49 (dd,  $J = 46.7$ , 3.1 Hz, 1H), 5.10 (dd,  $J = 16.1$ , 3.1 Hz, 1H), 4.64 – 4.56 (m, 1H), 3.57 (dd,  $J = 11.0$ , 3.7 Hz, 1H), 3.49 (dd,  $J = 10.9$ , 5.5 Hz, 1H), 3.28 (dd,  $J = 16.9$ , 3.5 Hz, 1H), 2.64 (dd,  $J = 16.8$ , 9.5 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.62 – 1.56 (m, 1H), 1.66 – 1.52 (m, 1H), 0.63 – 0.57 (m, 4H).  **$^{19}\text{F}$  NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -110.95.  **$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  207.1, 160.0 (d,  $J = 26.2$  Hz), 157.9 (d,  $J = 268.4$  Hz), 100.4 (d,  $J = 15.8$  Hz), 55.8 (d,  $J = 4.4$  Hz), 46.9, 38.3, 30.4, 29.8, 21.1 (d,  $J = 4.3$  Hz), 11.3, 9.5. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FNO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 226.1243 found: 226.1247.

**(R)-2-Fluoro-1-(3-(2-oxopropyl)-2-azaspiro[4.5]decan-2-yl)prop-2-en-1-one (15c)****15c**

By means of the general procedure described above, pyrrolidine **15c** (75 mg, 94% yield) was obtained from 80 mg (0.3 mmol) of **14c** as a colorless oil in 96% ee after flash chromatography with 5:1 *n*-hexane: ethyl acetate. The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpak IC column (hexane: isopropanol 90:10); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 34.6$  min,  $t_{\text{minor}} = 31.3$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -49.1$  (c 3.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  **$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.40 (dd,  $J = 46.7$ , 3.2 Hz, 1H), 5.10 (dd,  $J = 16.0$ , 3.2 Hz, 1H), 4.40 – 4.31 (m, 1H), 3.56 (dd,  $J = 10.3$ , 7.9 Hz, 1H), 3.31 – 3.22 (m, 1H), 2.52 (dd,  $J = 17.0$ , 8.7 Hz, 1H), 2.26

(dd,  $J = 12.7, 7.6$  Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.50 – 1.24 (m, 12H).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -109.01.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.9, 160.8 (d,  $J = 30.7$  Hz), 157.9 (d,  $J = 272.1$  Hz), 99.9 (d,  $J = 15.7$  Hz), 58.8 (d,  $J = 9.1$  Hz), 53.6, 47.3, 42.2, 42.1 (d,  $J = 2.5$  Hz), 36.3, 33.8, 30.5, 26.2, 23.8, 22.7. HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{FNO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 268.1713 found: 258.1715.

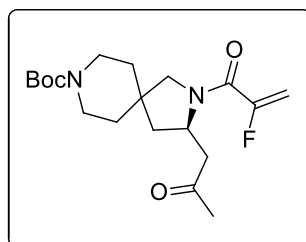
**(R)-2-Fluoro-1-(3-(2-oxopropyl)-8-oxa-2-azaspiro[4.5]decan-2-yl)prop-2-en-1-one (15d)**



**15d**

By means of the general procedure described above, pyrrolidine **15d** (89 mg, 89% yield) was obtained from 100 mg (0.37 mmol) of **14d** as a white solid in 98% ee after flash chromatography with 1:2 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p=35-36.5 °C The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpak IC column (hexane: isopropanol 70:30); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 28.9$  min,  $t_{\text{minor}} = 21.4$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -61.7$  ( $c$  3.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.42 (dd,  $J = 46.7, 3.2$  Hz, 1H), 5.12 (dd,  $J = 16.0, 3.2$  Hz, 1H), 4.41 – 4.31 (m, 1H), 3.69 – 3.59 (m, 4H), 3.34 – 3.25 (m, 2H), 2.57 (dd,  $J = 17.4, 8.6$  Hz, 1H), 2.41 (dd,  $J = 12.9, 7.4$  Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.60 – 1.54 (m, 3H), 1.49 – 1.43 (m, 2H), 1.35 (dd,  $J = 12.9, 9.9$  Hz, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -109.39.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.7, 160.7 (d,  $J = 31.0$  Hz), 157.6 (d,  $J = 272.3$  Hz), 100.3 (d,  $J = 15.6$  Hz), 65.4, 64.6, 58.5 (d,  $J = 9.5$  Hz), 53.4, 47.0, 41.4, 39.8, 35.6, 34.2, 30.5. HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FNO}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 270.1505 found: 270.1504.

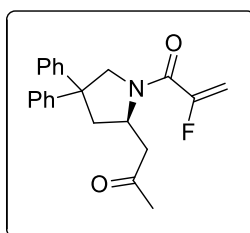
**(R)-Tert-butyl 2-(2-fluoroacryloyl)-3-(2-oxopropyl)-2,8-diazaspiro[4.5]decane-8-carboxylate (15e)**



15e

By means of the general procedure described above, pyrrolidine **15e** (67 mg, 79% yield) was obtained from 85 mg (0.23 mmol) of **14e** as a colorless oil in 98% ee after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpak IC column (hexane: isopropanol 50:50); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 53.5$  min,  $t_{\text{minor}} = 37.4$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -35.3$  (*c* 3.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.43 (dd,  $J = 46.7, 3.2$  Hz, 1H), 5.12 (dd,  $J = 16.0, 3.3$  Hz, 1H), 4.40 – 4.34 (m, 1H), 3.61 – 3.57 (m, 1H), 3.41 – 3.27 (m, 5H), 2.58 (dd,  $J = 17.3, 8.6$  Hz, 1H), 2.34 (dd,  $J = 12.7, 7.5$  Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.54 – 1.50 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.41 – 1.34 (m, 4H).  $^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -109.35.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.7, 160.8 (d,  $J = 30.9$  Hz), 157.5 (d,  $J = 272.1$  Hz), 155.2, 100.3 (d,  $J = 15.6$  Hz), 79.9, 65.4, 64.6, 58.5 (d,  $J = 9.4$  Hz), 53.4, 47.4, 41.2, 39.7, 35.8, 34.1, 30.5, 28.9. HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_4$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 369.2190 found: 369.2192.

**(R)-2-Fluoro-1-[2-(2-oxopropyl)-4,4-diphenylpyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-one (15f)**



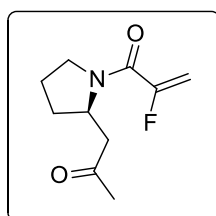
15f

By means of the general procedure described above, pyrrolidine **15f** (62 mg, 52% yield) was obtained from 120 mg (0.34 mmol) of **14f** as a colorless oil in 71% ee after flash chromatography with 5:1 *n*-hexane: ethyl acetate. The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpak IC column (hexane: isopropanol 95:5; flow rate = 1.0



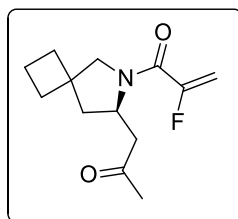
mL/min,  $t_{\text{major}} = 48.3$  min,  $t_{\text{minor}} = 70.2$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -38.5$  (c 2.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  **$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24 – 7.16 (m, 5H), 7.15 – 7.07 (m, 5H), 5.38 (dd,  $J = 46.8, 3.3$  Hz, 1H), 5.11 (dd,  $J = 16.1, 3.3$  Hz, 1H), 4.49 (ddd,  $J = 11.6, 6.8, 2.0$  Hz, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 1H), 3.96 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.25 (dd,  $J = 17.4, 3.4$  Hz, 1H), 3.05 (ddd,  $J = 12.8, 6.8, 2.0$  Hz, 1H), 2.51 (dd,  $J = 17.4, 8.7$  Hz, 1H), 2.26 (dd,  $J = 12.8, 9.9$  Hz, 1H), 2.04 (s, 3H).  **$^{19}\text{F NMR}$**  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -109.20.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.7, 160.5 (d,  $J = 30.7$  Hz), 157.7 (d,  $J = 272.1$  Hz), 145.2, 144.1, 128.9, 128.8, 126.9, 126.8, 126.7, 126.3, 100.4 (d,  $J = 15.5$  Hz), 57.9 (d,  $J = 10.0$  Hz), 54.0, 53.3 (d,  $J = 2.4$  Hz), 46.5, 42.6, 30.6. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FNO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 352.1713 found: 352.1717.

**(R)-2-Fluoro-1-[2-(2-oxopropyl)pyrrolidin-1-yl]prop-2-en-1-one (15g)**

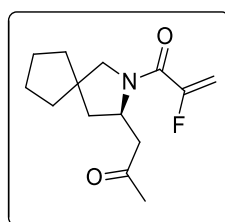


**15g**

By means of the general procedure described above, pyrrolidine **15g** (97 mg, 97% yield) was obtained from 100 mg (0.50 mmol) of **14g** as a colorless oil in 79% ee after flash chromatography with 4:1 *n*-hexane: ethyl acetate. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Amilose 1 column (hexane: isopropanol 85:15); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 9.4$  min,  $t_{\text{minor}} = 8.4$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -42.7$  (c 3.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  **$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.44 (dd,  $J = 46.7, 3.1$  Hz, 1H), 5.09 (dd,  $J = 16.1, 3.1$  Hz, 1H), 4.43 – 4.35 (m, 1H), 3.66 – 3.60 (m, 2H), 3.21 (dd,  $J = 16.8, 3.4$  Hz, 1H), 2.45 (dd,  $J = 16.8, 9.2$  Hz, 1H), 2.19 (dd,  $J = 13.4, 6.5$  Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.96 – 1.85 (m, 2H), 1.67 – 1.59 (m, 1H).  **$^{19}\text{F NMR}$**  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -110.30.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  206.9, 160.2 (d,  $J = 31.1$  Hz), 158.0 (d,  $J = 272.6$  Hz), 100.1 (d,  $J = 16.0$  Hz), 55.0, 48.2 (d,  $J = 11.6$  Hz), 46.7, 30.4, 30.2, 24.8 (d,  $J = 3.7$  Hz). **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 200.1087 found: 200.1087.

**(R)-2-Fluoro-1-[7-(2-oxopropyl)-6-azaspiro[3.4]octan-6-yl]prop-2-en-1-one (15h)****15h**

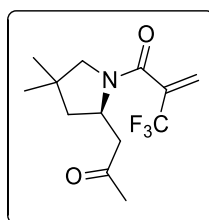
By means of the general procedure described above, pyrrolidine **15h** (69 mg, 86% yield) was obtained from 80 mg (0.33 mmol) of **14h** as a white solid in 90% ee after flash chromatography with 5:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p=30.5-32 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpak IC column (hexane: isopropanol 90:10); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}}= 32.9$  min,  $t_{\text{minor}}= 51.4$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -70.1$  (*c* 3.0, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.44 (dd, *J* = 46.7, 3.1 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 16.1, 3.1 Hz, 1H), 4.36 – 4.27 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 11.0, 6.1 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 11.0, 2.2 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 17.0, 3.5 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 17.0, 8.9 Hz, 1H), 2.33 (dd, *J* = 12.7, 7.3 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.94 – 1.86 (m, 4H), 1.57 (dd, *J* = 12.7, 8.4 Hz, 1H). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -109.84. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  206.9, 160.6 (*d*, *J* = 30.8 Hz), 157.9 (*d*, *J* = 272.5 Hz), 100.1 (*d*, *J* = 15.8 Hz), 59.6 (*d*, *J* = 9.9 Hz), 54.3, 46.9, 44.5 (*d*, *J* = 3.1 Hz), 42.8, 33.0, 30.5, 29.5, 16.1. **HRMS** (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 240.1400 found: 240.1402.

**(R)-2-Fluoro-1-[3-(2-oxopropyl)-2-azaspiro[4.4]nonan-2-yl]prop-2-en-1-one (15i)****15i**

By means of the general procedure described above, pyrrolidine **15i** (84 mg, 93% yield) was obtained from 90 mg (0.36 mmol) of **14i** as a white solid in 93% ee after flash chromatography with 5:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p=44-46 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpak IC column (hexane: isopropanol 90:10); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}}= 35.7$  min,  $t_{\text{minor}}= 30.6$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -49.5$  (*c* 2.0, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H**

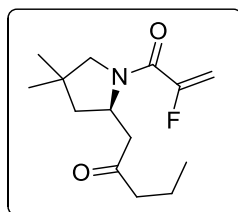
**NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.42 (dd,  $J = 46.7, 3.2$  Hz, 1H), 5.10 (dd,  $J = 16.0, 3.2$  Hz, 1H), 4.38 – 4.28 (m, 1H), 3.43 – 3.40 (m, 2H), 3.32 (dd,  $J = 17.1, 3.5$  Hz, 1H), 2.53 (dd,  $J = 17.1, 8.7$  Hz, 1H), 2.21 – 2.14 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.65 – 1.56 (m, 6H), 1.53 – 1.42 (m, 3H). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -109.37. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  206.9, 160.6 (d,  $J = 30.7$  Hz), 157.9 (d,  $J = 272.3$  Hz), 100.0 (d,  $J = 15.8$  Hz), 59.7 (d,  $J = 9.2$  Hz), 54.7, 49.2 (d,  $J = 2.7$  Hz), 47.1, 43.4, 37.3, 35.6, 30.5, 24.9, 24.9. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 254.1566 found: 254.1569.

**(R)-1-[4,4-Dimethyl-2-(2-oxopropyl)pyrrolidin-1-yl]-2-(trifluoromethyl)prop-2-en-1-one (15j)**

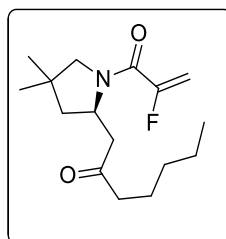


**15j**

By means of the general procedure described above, pyrrolidine **15j** (148 mg, 99% yield) was obtained from 150 mg (0.54 mmol) of **14j** as a colorless oil in 85% ee after flash chromatography with 3:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p.=35-36 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Celulose 4 column (hexane: isopropanol 95:5); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 19.6$  min,  $t_{\text{minor}} = 17.0$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -54.0$  (c 2.0, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.07 (q,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 5.71 (q,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 4.43 – 4.33 (m, 1H), 3.26 (s, 2H), 3.20 (dd,  $J = 17.2, 3.4$  Hz, 1H), 2.75 (dd,  $J = 17.2, 8.1$  Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.11 – 2.04 (m, 1H), 1.51 (dd,  $J = 13.4, 9.9$  Hz, 1H), 1.09 (s, 3H), 0.98 (s, 3H). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -65.30. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  206.8, 163.2, 136.1 (q,  $J = 31.8$  Hz), 123.5 (q,  $J = 5.3$  Hz), 121.6 (q,  $J = 273.2$  Hz), 62.1, 53.6, 46.6, 45.3, 38.1, 30.6, 25.6, 25.6. **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 278.1368 found: 278.1366.

**(R)-1-[1-(2-Fluoroacryloyl)-4,4-dimethylpyrrolidin-2-yl]pentan-2-one (15k)****15k**

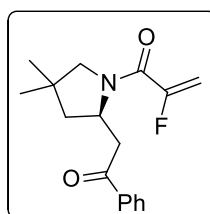
By means of the general procedure described above, pyrrolidine **15k** (99 mg, 99% yield) was obtained from 100 mg (0.39 mmol) of **14k** as a colorless oil in 96% ee after flash chromatography with 4:1 *n*-hexane: ethyl acetate. The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpak IC column (hexane: isopropanol 95:5); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 28.8$  min,  $t_{\text{minor}} = 21.8$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -72.3$  (*c* 2.0, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.41 (dd, *J* = 46.7, 3.2 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 16.0, 3.2 Hz, 1H), 4.45 – 4.35 (m, 1H), 3.39 – 3.30 (m, 2H), 3.26 (dd, *J* = 17.0, 3.3 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 16.9, 8.8 Hz, 1H), 2.39 – 2.33 (m, 2H), 2.07 (dd, *J* = 12.6, 7.3 Hz, 1H), 1.58 (h, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.41 (dd, *J* = 12.6, 10.0 Hz, 1H), 1.10 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -109.22. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  209.3, 160.7 (d, *J* = 30.5 Hz), 157.9 (d, *J* = 272.0 Hz), 99.9 (d, *J* = 15.7 Hz), 61.2 (d, *J* = 8.9 Hz), 54.5, 46.1, 45.3, 44.9, 38.2 (d, *J* = 2.5 Hz), 25.9, 25.8, 17.3, 13.8. **HRMS** (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>FNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 256.1713 found: 256.1711.

**(R)-1-[1-(2-Fluoroacryloyl)-4,4-dimethylpyrrolidin-2-yl]heptan-2-one (15l)****15l**

By means of the general procedure described above, pyrrolidine **15l** (99 mg, 99% yield) was obtained from 100 mg (0.35 mmol) of **14l** as a colorless oil in 96% ee after flash chromatography with 6:1 *n*-hexane: ethyl acetate. The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpak IC column (hexane: isopropanol 95:5); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 24.2$  min,  $t_{\text{minor}} = 19.4$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -70.7$  (*c* 3.0, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 5.40 (dd, *J* = 46.7, 3.2 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 16.0, 3.2 Hz, 1H), 4.42 – 4.37 (m, 1H), 3.40 – 3.34 (m, 2H), 3.25 (dd, *J* = 17.0, 3.3 Hz, 1H), 2.53 (dd, *J* = 17.0, 8.8 Hz, 1H), 2.43 – 2.31 (m, 2H), 2.07 (dd, *J* = 12.7, 7.3 Hz, 1H), 1.55 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.40 (dd, *J* = 12.7, 9.9 Hz, 1H), 1.31 – 1.20 (m, 4H), 1.10 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -109.21. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 209.4, 160.7 (d, *J* = 30.6 Hz), 157.8 (d, *J* = 272.2 Hz), 99.9 (d, *J* = 15.7 Hz), 61.2 (d, *J* = 8.8 Hz), 54.5, 46.0, 44.9, 43.4, 38.2 (d, *J* = 2.6 Hz), 31.5, 25.9, 25.8, 23.6, 22.6, 14.0. HRMS (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>FNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 284.2026 found: 284.2020.

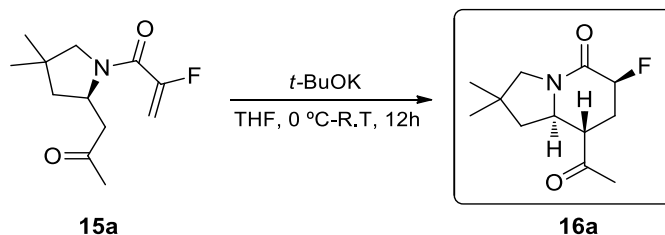
**(*R*)-1-[4,4-dimethyl-2-(2-oxo-2-phenylethyl)pyrrolidin-1-yl]-2-fluoroprop-2-en-1-one (15m)**



**15m**

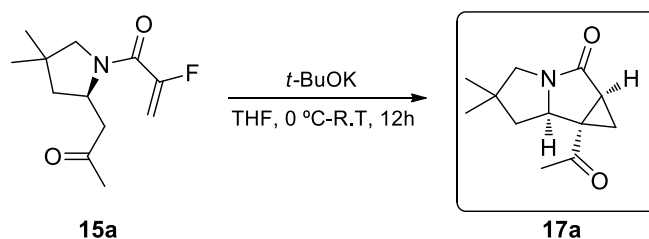
By means of the general procedure described above, pyrrolidine **15m** (99 mg, 99% yield) was obtained from 100 mg (0.35 mmol) of **14m** as a white solid in 95% ee after flash chromatography with 6:1 *n*-hexane: ethyl acetate. The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpak IC column (hexane: isopropanol 95:5); flow rate = 1.0 mL/min, *t*<sub>major</sub> = 48.8 min, *t*<sub>minor</sub> = 15.7 min. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -56.0 (*c* 2.0, CHCl<sub>3</sub>). M.p = 58–60 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 – 8.00 (m, 2H), 7.59 – 7.53 (m, 1H), 7.48 – 7.43 (m, 2H), 5.45 (dd, *J* = 46.6, 3.2 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 16.0, 3.2 Hz, 1H), 4.64 – 4.54 (m, 1H), 3.99 (dd, *J* = 15.8, 3.2 Hz, 1H), 3.44 – 3.34 (m, 2H), 2.90 (dd, *J* = 15.8, 9.5 Hz, 1H), 2.10 (dd, *J* = 12.8, 7.3 Hz, 1H), 1.53 (dd, *J* = 12.8, 9.8 Hz, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.99 (s, 3H). <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -109.19. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 198.5, 160.9 (d, *J* = 30.7 Hz), 157.8 (d, *J* = 271.9 Hz), 136.8, 133.4, 128.8, 128.4, 100.1 (d, *J* = 15.8 Hz), 61.2 (d, *J* = 8.9 Hz), 55.3, 44.7, 42.8, 38.3 (d, *J* = 2.6 Hz), 26.0, 25.9. HRMS (ESI/Q-TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 290.1556 found: 290.1558.

SYNTHESIS OF 8-ACETYL-6-FLUORO-2,2-DIMETHYLHEXAHYDROINDOLIZIN-5(1H)-ONE (16a)



To a solution of pyrrolidine **15a** (25 mg, 0.11 mmol) in THF (2.2 mL, 0.05M), *t*-BuOK (19 mg, 1.5 equiv) was added at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The resulting mixture was stirred for 12 h at room temperature (monitored by TLC) and then concentrated to dryness and purified by flash chromatography with 1:2 *n*-hexane:ethyl acetate as eluent to afford **16a** (16 mg, 64% yield) as a white solid M.p= 47-49 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.90 (ddd, *J* = 46.8, 4.6, 2.6 Hz, 1H), 3.86 – 3.75 (m, 1H), 3.38 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.23 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.86 – 2.75 (m, 1H), 2.51 – 2.36 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 – 2.00 (m, 1H), 1.95 (dd, *J* = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 1.39 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H). <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -177.51. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 207.5, 163.5 (d, *J* = 20.4 Hz), 84.9 (d, *J* = 173.5 Hz), 59.2, 58.3, 49.1, 46.2, 36.2, 32.3 (d, *J* = 22.1 Hz), 30.0, 27.8, 27.6. HRMS (ESI/Q-TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 228.1400 found: 228.1396.

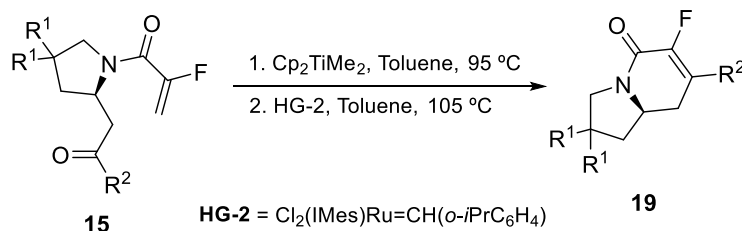
SYNTHESIS OF 6B-ACETYL-5,5-DIMETHYLHEXAHYDROCYCLOPROPA[A]PYRROLIZIN-2(1AH)-ONE (17a)



To a solution of pyrrolidine **15a** (25 mg, 0.11 mmol) in THF (2.2 mL, 0.05M), <sup>t</sup>BuOK (37 mg, 3 equiv) was added at 0 °C under N<sub>2</sub> atmosphere. The resulting mixture was stirred for 12 h at room temperature (monitored by TLC) and then concentrated to dryness and purified by flash chromatography with 1:2 *n*-hexane:ethyl acetate as eluent to afford **17a** (16 mg, 71% yield) as a white solid M.p= 81-83 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz,

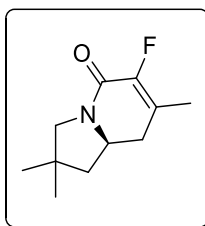
CDCl<sub>3</sub>) δ 4.80 (dd, *J* = 10.5, 5.7 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 9.3, 4.4 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.8 (dd, *J* = 12.2, 5.7 Hz, 1H), 1.78 (dd, *J* = 9.4, 5.7 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.19 – 1.13 (m, 2H), 1.12 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 203.4, 171.3, 60.2, 55.2, 43.1, 42.4, 36.1, 34.8, 28.8, 25.5, 17.0, 16.9. HRMS (ESI/Q-TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 208.1338 found: 208.1341.

### GENERAL PROCEDURE FOR THE SYNTHESIS OF INDOLIZIDINES **19**

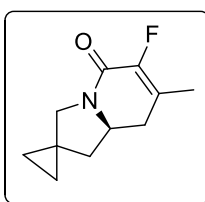


In a two neck round bottom flask, the corresponding pyrrolidine **15** was dissolved in toluene (0.1 M) under N<sub>2</sub> atmosphere. Then, a freshly prepared 0.5 solution of dimethyl titanocene in toluene<sup>244</sup> was added (2.5 equiv.), and the reaction mixture was heated at 95 °C for 4h (monitored by TLC). The resulting suspension was filtered through a short pad of silica gel washing with small portions of dichloromethane. The filtrate was concentrated carefully at 350 mb, obtaining a yellow oil that was employed without further purification. The crude olefine was dissolved in toluene (0.005 M), and an initial 5 mol % loading of second generation Hoveyda-Grubbs catalyst was added. The resulting mixture was heated at 105 °C for 24h. Then it was cooled to room temperature, and one more portion of catalyst (5 mol %) was added. The reaction mixture was reheated at 105 °C for another 24 h and then concentrated to dryness and purified by means of flash column chromatography on silica gel using mixtures of *n*-hexane and ethyl acetate as eluents.

<sup>244</sup> Ndakala, A. J.; Hashemzadeh, M.; So, R. C.; Howell, A. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1719.

**(R)-6-Fluoro-2,2,7-trimethyl-2,3,8,8a-tetrahydroindolizin-5(1H)-one (19a)****19a**

By means of the general procedure described above, indolizidine **19a** (43 mg, 45% yield) was obtained from 50 mg (0.22 mmol) of **15a** as a white solid in 95% ee after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p.=75-77 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpak IC column (hexane: isopropanol 80:20); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}}=43.2$  min,  $t_{\text{minor}}=51.5$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -16.0$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.02 – 3.95 (m, 1H), 3.39 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 3.25 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 2.40 – 2.31 (m, 1H), 2.24 (dt,  $J = 16.4, 4.6$  Hz, 1H), 1.89 (dd,  $J = 12.1, 5.7$  Hz, 1H), 1.84 (dd,  $J = 3.1, 1.4$  Hz, 3H), 1.53 (dd,  $J = 12.1, 10.6$  Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.09 (s, 3H). **<sup>19</sup>F NMR** (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -138.41. **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  158.2 (d,  $J = 31.7$  Hz), 147.1 (d,  $J = 248.4$  Hz), 122.9 (d,  $J = 12.3$  Hz), 57.3 (d,  $J = 1.7$  Hz), 55.0, 47.0, 37.4, 34.7 (d,  $J = 3.8$  Hz), 27.6, 27.5, 14.9 (d,  $J = 4.0$  Hz). **HRMS** (EI) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>FNO [M+H]<sup>+</sup>: 198.1294 found: 198.1296.

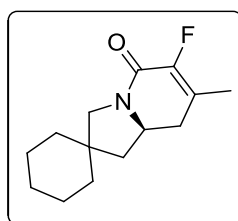
**(R)-6'-Fluoro-7'-methyl-8',8a'-dihydro-1'H-spiro[cyclopropane-1,2'-indolizin]-5'(3'H)-one (19b)****19b**

By means of the general procedure described above, indolizidine **19b** (23 mg, 38% yield) was obtained from 70 mg (0.31 mmol) of **15b** as a semi solid in 91% ee after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Celulose 4 column (hexane: isopropanol 80:20); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}}=21.3$  min,  $t_{\text{minor}}=28.6$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -30.0$  (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.09 – 4.02 (m, 1H), 3.65 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 3.24 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 2.46



– 2.38 (m, 1H), 2.29 (dt,  $J = 16.4, 4.7$  Hz, 1H), 2.00 (dd,  $J = 11.9, 10.5$  Hz, 1H), 1.86 (dd,  $J = 3.1, 1.5$  Hz, 3H), 1.63 (dd,  $J = 12.1, 5.6$  Hz, 1H), 0.73 – 0.65 (m, 2H), 0.58 – 0.52 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -138.44.  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.2 (d,  $J = 31.7$  Hz), 146.9 (d,  $J = 247.9$  Hz), 122.8 (d,  $J = 12.4$  Hz), 56.2, 52.2 (d,  $J = 1.7$  Hz), 42.0, 34.4 (d,  $J = 3.8$  Hz), 20.1, 15.1, 14.9 (d,  $J = 3.8$  Hz), 7.3. HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{FNO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 196.1138 found: 196.1138.

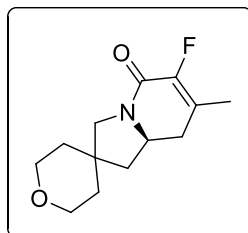
**(R)-6'-Fluoro-7'-methyl-8',8a'-dihydro-1'H-spiro[cyclohexane-1,2'-indolizin]-5'(3'H)-one (19c)**



**19c**

By means of the general procedure described above, indolizidine **19c** (31 mg, 35% yield) was obtained from 100 mg (0.37 mmol) of **15c** as a white solid in 96% ee after flash chromatography with 2:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p=69-71 °C The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpak IC column (hexane: isopropanol 70:30); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 30.3$  min,  $t_{\text{minor}} = 28.5$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -90.1$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.99 – 3.87 (m, 1H), 3.53 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 3.23 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 2.40 – 2.19 (m, 2H), 2.02 (dd,  $J = 12.3, 5.8$  Hz, 1H), 1.84 (dd,  $J = 3.1, 1.3$  Hz, 3H), 1.60 – 1.50 (m, 3H), 1.44 – 1.25 (m, 6H), 0.88 – 0.81 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -139.00.  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.3 (d,  $J = 31.7$  Hz), 147.0 (d,  $J = 248.2$  Hz), 122.8 (d,  $J = 12.2$  Hz), 54.8, 54.2, 45.3, 41.4, 37.9, 35.7, 34.7 (d,  $J = 3.7$  Hz), 26.0, 24.0, 22.9, 14.9 (d,  $J = 3.8$  Hz). HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FNO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 238.1607 found: 238.1602.

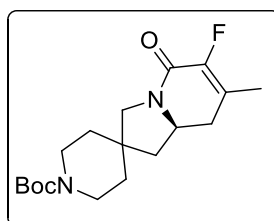
**(R)-6-Fluoro-7-methyl-2',3',5',6',8,8a-hexahydro-1H-spiro[indolizine-2,4'-pyran]-5(3H)-one (19d)**



**19d**

By means of the general procedure described above, indolizidine **19d** (28 mg, 45% yield) was obtained from 70 mg (0.26 mmol) of **15d** as a white solid in 98% ee after flash chromatography with 1:3 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p=108-110 °C The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpak IC column (hexane: isopropanol 70:30); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 34.2$  min,  $t_{\text{minor}} = 33.0$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -25.0$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  **$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.01 – 3.89 (m, 1H), 3.81 – 3.70 (m, 2H), 3.65 – 3.49 (m, 3H), 3.31 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 2.38 – 2.22 (m, 2H), 2.11 (dd,  $J = 12.4, 5.8$  Hz, 1H), 1.84 (dd,  $J = 3.1, 1.3$  Hz, 3H), 1.69 – 1.59 (m, 4H), 1.55 – 1.48 (m, 1H).  **$^{19}\text{F}$  NMR** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -138.87.  **$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.3 (d,  $J = 31.8$  Hz), 146.9 (d,  $J = 248.4$  Hz), 123.1 (d,  $J = 12.4$  Hz), 65.6, 64.7, 54.1, 53.9, 45.1, 39.1, 37.3, 35.9, 34.6 (d,  $J = 3.7$  Hz), 14.9 (d,  $J = 3.8$  Hz). **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{FNO}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 240.1400 found: 240.1397. (In this case the olefine was filtered washing with acetone).

**(R)-Tert-butyl 6-fluoro-7-methyl-5-oxo-3,5,8,8a-tetrahydro-1H-spiro[indolizine-2,4'-piperidine]-1'-carboxylate (19e)**

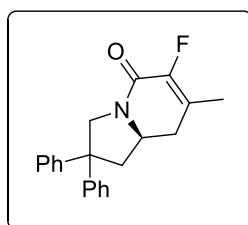


**19e**

By means of the general procedure described above, indolizidine **19e** (18 mg, 33% yield) was obtained from 60 mg (0.16 mmol) of **15e** as a white solid in 98% ee after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p=124-125.5 °C The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpak IC column (hexane: isopropanol 30:70);

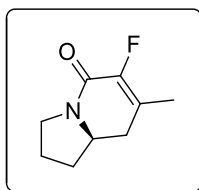
flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 53.5$  min,  $t_{\text{minor}} = 37.4$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -34.7$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.99 – 3.92 (m, 1H), 3.60 – 3.58 (m, 3H), 3.30 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 3.25 (ddd,  $J = 13.9, 8.9, 3.8$  Hz, 1H), 3.18 – 3.13 (m, 1H), 2.40 – 2.33 (m, 1H), 2.28 (dt,  $J = 16.5, 4.8$  Hz, 1H), 2.07 (dd,  $J = 12.5, 5.8$  Hz, 1H), 1.85 (dd,  $J = 3.1, 1.4$  Hz, 3H), 1.55 – 1.52 (m, 5H), 1.46 (s, 9H).  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -138.34.  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.3 (d,  $J = 31.7$  Hz), 154.8, 146.9 (d,  $J = 248.5$  Hz), 123.1 (d,  $J = 12.2$  Hz), 79.9, 54.0, 53.8, 53.8, 44.5, 40.0, 36.7, 35.0, 35.0 34.6 (d,  $J = 3.6$  Hz), 28.6, 14.9 (d,  $J = 3.8$  Hz). **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_3$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 339.2084 found: 339.2088. (In this case the olefine was filtered washing with acetone)

**(R)-6-Fluoro-7-methyl-2,2-diphenyl-2,3,8,8a-tetrahydroindolizin-5(1H)-one (19f)**

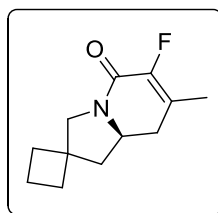


**19f**

By means of the general procedure described above, indolizidine **19f** (18 mg, 33% yield) was obtained from 60 mg (0.17 mmol) of **15f** as a white solid in 71% ee after flash chromatography with 2:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p=160-161 °C The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Amilose 1 column (hexane: isopropanol 70:30; flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 7.3$  min,  $t_{\text{minor}} = 8.2$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -36.5$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 – 7.27 (m, 4H), 7.26 – 7.17 (m, 6H), 4.76 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 3.82 – 3.74 (m, 2H), 2.67 (dd,  $J = 11.8, 4.9$  Hz, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 2H), 2.23 (dt,  $J = 16.2, 4.5$  Hz, 1H), 1.83 (dd,  $J = 3.2, 1.4$  Hz, 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -138.19.  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.8 (d,  $J = 31.8$  Hz), 147.0 (d,  $J = 248.6$  Hz), 145.6, 145.3, 128.8, 128.7, 127.0, 126.8, 126.7, 123.4 (d,  $J = 12.3$  Hz), 54.2 (d,  $J = 1.1$  Hz), 53.8, 52.8, 44.7, 34.0 (d,  $J = 3.6$  Hz), 15.0 (d,  $J = 3.7$  Hz). **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FNO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 322.1607 found: 322.1609.

**(R)-6-Fluoro-7-methyl-2,3,8,8a-tetrahydroindolizin-5(1H)-one (19g)****19g**

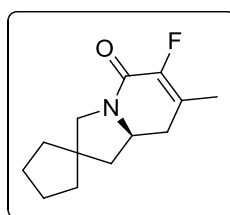
By means of the general procedure described above, indolizidine **19g** (9 mg, 26% yield) was obtained from 40 mg (0.20 mmol) of **15g** as a semi solid in 79% ee after flash chromatography with 4:1 *n*-hexane: ethyl acetate. The ee value was determined by HPLC analysis using a Celulose 4 column (hexane: isopropanol 60:40); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 11.0$  min,  $t_{\text{minor}} = 12.3$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -9.6$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  **$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.83 – 3.71 (m, 1H), 3.67 – 3.60 (m, 1H), 3.48 (dd,  $J = 18.7, 10.6$  Hz, 1H), 2.42 – 2.28 (m, 2H), 2.22 – 2.16 (m, 1H), 2.10 – 2.01 (m, 1H), 1.85 (dd,  $J = 3.0, 1.2$  Hz, 3H), 1.68 – 1.61 (m, 2H).  **$^{19}\text{F NMR}$**  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -139.11.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.4 (d,  $J = 32.0$  Hz), 147.1 (d,  $J = 248.0$  Hz), 122.6 (d,  $J = 12.5$  Hz), 56.0, 44.4 (d,  $J = 1.7$  Hz), 34.4 (d,  $J = 3.8$  Hz), 33.2, 23.6, 14.9 (d,  $J = 3.8$  Hz). **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{FNO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 170.0981 found: 170.0985.

**(R)-6'-Fluoro-7'-methyl-8',8a'-dihydro-1'H-spiro[cyclobutane-1,2'-indolizin]-5'(3'H)-one (19h)****19h**

By means of the general procedure described above, indolizidine **19h** (31 mg, 51% yield) was obtained from 70 mg (0.29 mmol) of **15h** as a white solid in 90% ee after flash chromatography with 2:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p=67-68.5 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Celulose 4 column (hexane: isopropanol 85:15); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 27.7$  min,  $t_{\text{minor}} = 38.6$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -80.0$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.83 – 3.67 (m, 1H), 3.68 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.37 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 2.38 – 2.32 (m, 1H), 2.27 – 2.20 (m, 2H), 2.12 – 2.09 (m,

1H), 2.02 – 1.96 (m, 2H), 1.93 – 1.87 (m, 2H), 1.83 (dd,  $J = 3.1, 1.5$  Hz, 3H), 1.65 – 1.61 (m, 2H).  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -138.44.  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.2 (d,  $J = 31.8$  Hz), 147.0 (d,  $J = 248.2$  Hz), 122.9 (d,  $J = 12.4$  Hz), 56.1 (d,  $J = 1.6$  Hz), 54.6, 45.1, 43.9, 34.7, 34.3 (d,  $J = 3.7$  Hz), 29.9, 16.3, 14.9 (d,  $J = 4.0$  Hz). HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{FNO}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 210.1294 found: 210.1289.

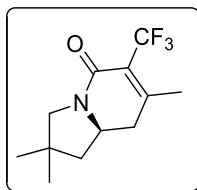
**(R)-6'-Fluoro-7'-methyl-8',8a'-dihydro-1'H-spiro[cyclopentane-1,2'-indolizin]-5'(3'H)-one (19i)**



**19i**

By means of the general procedure described above, indolizidine **19i** (25 mg, 48% yield) was obtained from 60 mg (0.24 mmol) of **15i** as a white solid in 93% ee after flash chromatography with 3:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p.=76-78 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Celulose 4 column (hexane: isopropanol 85:15); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 25.8$  min,  $t_{\text{minor}} = 32.6$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -97.7$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.96 – 3.84 (m, 1H), 3.48 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 3.31 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 2.43 – 2.30 (m, 1H), 2.24 (dt,  $J = 16.3, 4.9$  Hz, 1H), 1.96 (dd,  $J = 12.0, 5.6$  Hz, 1H), 1.84 (dd,  $J = 3.1, 1.4$  Hz, 3H), 1.68 – 1.59 (m, 8H), 1.50 – 1.43 (m, 1H).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -138.95.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.2 (d,  $J = 31.8$  Hz), 147.0 (d,  $J = 248.2$  Hz), 122.9 (d,  $J = 12.2$  Hz), 56. (d,  $J = 1.5$  Hz), 55.4, 48.5, 45.0, 38.4, 37.3, 34.5 (d,  $J = 3.8$  Hz), 24.6, 24.5, 14.9 (d,  $J = 3.9$  Hz). HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{FNO}$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 224.1451 found: 224.1453.

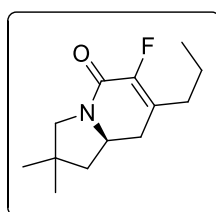
**(S)-2,2,7-Trimethyl-6-(trifluoromethyl)-2,3,8,8a-tetrahydroindolizin-5(1H)-one (15j)**



19j

By means of the general procedure described above, indolizidine **19j** (14 mg, 39% yield) was obtained from 40 mg (0.14 mmol) of **15j** as a colorless oil in 85% ee after flash chromatography with 1:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p.=72-73.5 °C. The ee value was determined by HPLC analysis using a Phenomenex Celulose 4 column (hexane: isopropanol 80:20); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}}$  = 10.5 min,  $t_{\text{minor}}$  = 14.7 min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  = -128 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.92 – 3.85 (m, 1H), 3.39 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H), 3.25 (d,  $J$  = 11.8 Hz, 1H), 2.42 (dd,  $J$  = 17.3, 4.8 Hz, 1H), 2.38 – 2.30 (m, 1H), 2.11 (qd,  $J$  = 2.7, 0.9 Hz, 3H), 1.93 (dd,  $J$  = 12.1, 5.9 Hz, 1H), 1.49 (dd,  $J$  = 12.1, 10.2 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (s, 3H). **<sup>19</sup>F NMR** (471 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -57.37. **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  159.4, 154.2 (q,  $J$  = 2.7 Hz), 123.1 (q,  $J$  = 275.4 Hz), 122.8 (q,  $J$  = 28.7 Hz), 57.3, 53.8, 47.3, 39.8, 37.0, 27.2, 27.2, 21.0 (q,  $J$  = 2.8 Hz). **HRMS** (ESI/Q-TOF):  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 248.1262 found: 248.1266.

**(R)-6-Fluoro-2,2-dimethyl-7-propyl-2,3,8,8a-tetrahydroindolizin-5(1H)-one (19k)**

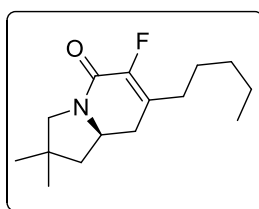


19k

By means of the general procedure described above, indolizidine **19k** (7 mg, 20% yield) was obtained from 40 mg (0.16 mmol) of **15k** as a white solid in 96% ee after flash chromatography with 3:1 *n*-hexane: ethyl acetate. M.p.=42-43.5 °C The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpak IC column (hexane: isopropanol 85:15); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}}$  = 51.3 min,  $t_{\text{minor}}$  = 46.3 min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  = -31.1 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.01 – 3.90 (m, 1H), 3.40 (d,  $J$  = 11.9 Hz, 1H), 3.25 (d,  $J$  = 11.9

Hz, 1H), 2.32 – 2.20 (m, 4H), 1.89 (dd,  $J = 11.9, 5.8$  Hz, 1H), 1.54 – 1.45 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.94 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -138.95.  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.4 (d,  $J = 32.2$  Hz), 147.0 (d,  $J = 248.5$  Hz), 126.7 (d,  $J = 11.9$  Hz), 57.3, 55.2, 47.1, 37.4, 32.6 (d,  $J = 3.9$  Hz), 30.6 (d,  $J = 2.6$  Hz), 27.6, 27.5, 20.3 (d,  $J = 2.2$  Hz), 13.9. HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{FNO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 226.1607 found: 226.1610.

**(R)-6-Fluoro-2,2-dimethyl-7-pentyl-2,3,8a-tetrahydroindolizin-5(1H)-one (19I)**



**19I**

By means of the general procedure described above, indolizidine **19I** (11 mg, 24% yield) was obtained from 50 mg (0.17 mmol) of **15I** as a semisolid in 96% ee after flash chromatography with 4:1 *n*-hexane: ethyl acetate. The ee value was determined by HPLC analysis using a Chiralpak IC column (hexane: isopropanol 85:15); flow rate = 1.0 mL/min,  $t_{\text{major}} = 47.7$  min,  $t_{\text{minor}} = 40.9$  min.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -6.7$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.98 – 3.91 (m, 1H), 3.39 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 3.25 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 2.30 – 2.27 (m, 2H), 2.25 – 2.21 (m, 2H), 1.89 (dd,  $J = 12.2, 5.7$  Hz, 1H), 1.54 (dd,  $J = 12.1, 10.6$  Hz, 1H), 1.45 – 1.42 (m, 2H), 1.35 – 1.27 (m, 4H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.89 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{19}\text{F}$  NMR (471 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -138.55.  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158.4 (d,  $J = 32.1$  Hz), 146.8 (d,  $J = 248.5$  Hz), 127.0 (d,  $J = 11.9$  Hz), 57.3, 55.2, 47.1, 37.4, 32.6 (d,  $J = 3.8$  Hz), 31.5, 28.6 (d,  $J = 2.7$  Hz), 27.6, 27.5, 26.7 (d,  $J = 1.9$  Hz), 22.5, 14.1. HRMS (ESI/Q-TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{FNO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ : 254.1920 found: 254.1925.

### 3.6.3. HPLC traces of enantioenriched pyrrolidines 15 and indolizidines 19

