



INSTITUTO DE INVESTIGACIONES  
QUÍMICAS. CONSEJO SUPERIOR DE  
INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS



DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
ORGÁNICA FACULTAD DE QUÍMICA  
UNIVERSIDAD DE SEVILLA

## **Estrategias de activación organocatalítica de nucleófilos sililados. Aplicación a la cianosililación asimétrica de nitroalquenos**

Memoria presentada por el  
Licenciado Pablo Bernal Fernández  
para optar al grado de Doctor en  
Química

Sevilla, 2010





**INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS.  
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS**



**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA  
FACULTAD DE QUÍMICA -UNIVERSIDAD DE SEVILLA**

VºBº El Director de la Tesis

VºBº La Directora de la Tesis

Fdo. Dr. José Mª Lassaletta Simon,  
Profesor de Investigación del C.S.I.C.  
Instituto de Investigaciones Químicas  
Isla de la Cartuja.

Fdo. Dra. Rosario Fernández Fernández,  
Catedrática de Universidad.  
Departamento de Química Orgánica de  
la Universidad de Sevilla





*“Aprendí que lo difícil no es llegar a la cima, sino jamás dejar de subir”*

*Walt Disney.*

*“Si supiese que es lo que estoy haciendo, no le llamaría investigación, ¿verdad?”*

*Albert Einstein.*



## AGRADECIMIENTOS

*Llegó la hora de cerrar otro capítulo de mi vida y comenzar otra nueva aventura. Es en este momento cuando me gustaría expresar mi agradecimiento a todos los que han pasado por él.*

*En primer lugar a mis directores de Tesis; Charo y José María, por la confianza y el apoyo mostrado en todo momento, muchas gracias por todo lo que habéis hecho por mí, nunca lo olvidaré. Sin la oportunidad que me disteis, hoy por hoy, no estaría escribiendo estas palabras de agradecimiento y no hubiera tenido la oportunidad de haber conocido a los magníficos compañeros que me han acompañado en el camino. Del mismo modo tengo que agradecer el apoyo y la financiación recibida por parte de BayerCorpscince.*

*Gracias a Juan, llegué al grupo y en ese mismo momento descubrí lo que sería mi familia en el laboratorio. Me encontré con dos magníficas personas que siempre me han ayudado cuando lo he necesitado, Elena y Eloísa, que con sus consejos y correcciones me han aportado mucho tanto profesionalmente como personalmente.*

*Debo agradecer también a todos los compañer@s, tanto a los de mi promoción (Paula, que sin tus apuntes no se yo si lo hubiera conseguido), como a los del laboratorio que me han acompañado en esta aventura. Gracias a Silvia Daza, a Javi, a Silvia Gómez, a Antoñito (siempre capaz de sacarnos unas risas), a mis niñas del laboratorio, Paqui, Bea, Aurora, Rocío e Inma por aportarme las ganas e ilusión por seguir adelante. También tengo que acordarme de los compañeros que partieron a la aventura; Maru, Manuel y Antonio. También quiero acordarme de todos los compañer@s del Departamento.*

*Y de mis cartujanos, que decir, allí ha sido donde realmente he experimentado las alegrías y las penas de la investigación. Gracias a mis compañer@s de laboratorio, a Manuela, Ana, Ainhoa, Cristina por tantas hora de risas y al clan de los viernes; Arcadio*

*(siempre!!), Abel (por el efecto tejado), Belén, la Rubia, Miguel y recientemente Arkaitz. A los compañer@s de los laboratorios de organometálicos por ayudarme cuando lo he necesitado. Y en general a todas aquellas personas que han pasado por el laboratorio a ayudarme, ya sean técnicos, limpiadoras y compañeros.*

*Sobre todo quiero acordarme y darles las gracias a David Monge (er bicharraco) y a Raquel Pérez (mi minijefa) por el tiempo que han invertido enseñándome lo que es la investigación y lo que es la química, por ser un claro ejemplo a seguir, sin vuestros consejos y dedicación esto no hubiera sido posible.*

*Por otro lado, quiero acordarme de toda mi familia (mi gente) por apoyarme en todo momento. Quiero hacer una mención especial a mi Padre y a mi Hermano por ser los pilares en los que me he apoyado y a mi Madre, por hacer de mi lo que soy. Sobre todo quiero dar las gracias a la persona que me acompaña desde hace mucho tiempo, Elena, gracias por darme fuerza para seguir adelante y estar siempre junto a mí.*

*Otro apoyo fundamental ha sido el aportado por mis amigos: Benjamín y Miguelito (los guiris), Rocio y Chico, Míriam y Suárez y Fran, por tantas horas de diversión, compañía y risas que me han ayudado a pasar por alto los altibajos de la vida, sin ellos el camino recorrido hubiera sido más difícil.*

<b>Índice general</b> .....	i
<b>Introducción</b> .....	1
<b>I. Cianosililación organocatalítica enantioselectiva de nitroalquenos. Síntesis enantioselectiva de <math>\beta</math>-nitronitrilos</b> .....	9
<b>I.1. Síntesis de <math>\beta</math>-nitronitrilos. Antecedentes</b> .....	13
<b>I.2. Hipótesis del trabajo</b> .....	19
<b>I.3. Cianosililación organocatalítica enantioselectiva de nitroalquenos con organocatalizadores basados en aminas terciarias</b> .....	25
<b>I.3.1. Activación de nucleófilos trialquilsililados. Generalidades</b> .....	25
<b>I.3.2. Alcaloides derivados de la <i>Cinchona</i> como catalizadores de tipo base de Lewis</b> .....	27
<b>I.3.3. Adición de cianuros de trialquilsililo a nitroalquenos catalizada por alcaloides derivados de la <i>Cinchona</i></b> .....	32
I.3.3.1. Estudio del efecto del disolvente.....	34
I.3.3.2. Estudio del efecto de la fuente de cianuro.....	35
I.3.3.3. Estudio del efecto de la temperatura.....	37
I.3.3.4. Reacciones empleando catalizadores de estructura relacionada con los derivados de <i>Cinchona</i> naturales.....	38

---

<b>I.4. Cianosililación organocatalizada enantioselectiva de nitroalquenos con organocatalizadores basados en ácidos de Brønsted</b> .....	43
<b>I.4.1. Organocatálisis por doble donación por enlaces de hidrógeno</b> .....	46
I.4.1.1. Tioureas y ureas como organocatalizadores.....	47
I.4.1.1.1. Activación de nitroalquenos mediante tioureas monofuncionales.....	57
I.4.1.1.2. Organocatalizadores bifuncionales basados en donadores de hidrógeno. Diseño y aplicaciones a la activación de nitroalquenos.....	61
<b>I.4.2. Adición de cianuros de trialquilsililo a nitroalquenos catalizada por tioureas</b> .....	73
<b>I.5. Cianosililación organocatalítica enantioselectiva de nitroalquenos empleando como catalizadores sales de amonio cuaternarios quirales</b> .....	79
<b>I.5.1. Adición de cianuro de trialquilsililo a nitroalquenos catalizada por sales de amonio cuaternario</b> .....	90
I.5.1.1. Sales de amonio cuaternario con quiralidad axial ( <i>N</i> -Spiro).....	91
I.5.1.2. Sales de amonio cuaternario derivadas de <i>Cinchona</i> .....	92
I.5.1.2.1. Estudios de la influencia del disolvente.....	93
I.5.1.2.2. Estudio de la influencia de la temperatura.....	96

I.5.1.2.3. Nuevas sales de amonio cuaternario derivadas de la <i>Cinchona</i> .....	98
I.5.1.2.4. Estudio del efecto de la naturaleza de la fuente de cianuro... 101	
I.5.1.2.5. Consideraciones mecanísticas.....	101
<b>I.5.2. Adición de cianuros de trialkilsililo a nitroalquenos catalizada por cianuros de amonio cuaternario quirales derivadas de <i>Cinchona</i>.....</b>	<b>105</b>
I.5.2.1. Síntesis de los cianuros de amonio cuaternario <b>15</b> .....	105
I.5.2.2. Estudio de la actividad catalítica de los cianuros de tetraalkilamonio <b>15</b> en la reacción modelo.....	111
I.5.2.3. Consideraciones mecanísticas.....	110
<b>I.6. Cianosililación organocatalítica enantioselectiva de nitroalquenos empleando catalizadores bifuncionales sales de amonio cuaternario/donadores de enlace de hidrógeno.....</b>	<b>117</b>
<b>I.6.1. Nuevos catalizadores bifuncionales cianuro de amonio cuaternario/tiourea .....</b>	<b>120</b>
I.6.1.1. Síntesis del nuevo catalizador bifuncional cianuro de amonio cuaternario/tiourea <b>23</b> .....	120
I.6.1.2. Estudio de la actividad del catalizador bifuncional cianuro de amonio cuaternario/tiourea <b>24</b> en la reacción modelo.....	126

I.6.1.2.1. Estudio del efecto de la temperatura y de la naturaleza del disolvente.....	128
I.6.1.2.2. Estudio de la influencia de la naturaleza de la fuente de cianuro.....	130
<b>I.6.2. Nuevos catalizadores bifuncionales sal de amonio cuaternario/urea.</b>	<b>131</b>
I.6.2.1. Síntesis de nuevos catalizadores bifuncionales cianuro de amonio cuaternario/urea.....	131
I.6.2.2. Estudio de la actividad de los catalizadores bifuncionales cianuro de amonio cuaternario/urea <b>32, 38 y 43</b> en la reacción modelo.....	136
<b>I.6.3. Extensión de la reacción de cianosililación organocatalítica enantioselectiva de nitroalquenos empleando el catalizador bifuncional cianuro de amonio cuaternario/tiourea <b>24</b>.</b>	<b>138</b>
I.6.3.1. Consideraciones mecanísticas.....	140
<b>I.7. Ensayos de azidosililación organocatalítica enantioselectiva de nitroalquenos.</b>	<b>145</b>
<b>I.7.1. Antecedentes</b> .....	<b>145</b>
<b>I.7.2. Adición organocatalítica enantioselectiva de aziduro de trimetilsililo a nitroalquenos</b> .....	<b>153</b>
I.7.2.1. Adición de aziduro de trimetilsililo a nitroalquenos empleando como catalizadores sales de amonio cuaternario quirales.....	153



<b>I.7.3. Adición de aziduro de trimetilsililo a nitroalquenos empleando como catalizadores (tio)ureas bifuncionales.....</b>	<b>157</b>
<b>I.7.4. Adición de aziduro de trimetilsililo a nitroalquenos empleando como catalizadores (tio)ureas/sales de amonio cuaternario.....</b>	<b>160</b>
<b>I.8. Conclusiones.....</b>	<b>165</b>
<b>I.9. Parte experimental.....</b>	<b>169</b>
<b>I.9.1. Métodos generales.....</b>	<b>169</b>
<b>I.9.2. Reactivos comerciales.....</b>	<b>172</b>
<b>I.9.3. Disolventes.....</b>	<b>177</b>
<b>I.9.4. Sustancias de partida.....</b>	<b>177</b>
<b>I.9.5. Síntesis del tetrafluoroborato de <i>N</i>-bencilcinconidinio (14i).....</b>	<b>180</b>
<b>I.9.6. Síntesis del bromuro de <i>N</i>-(<i>p</i>-<i>terc</i>-butilbencil)cinconidinio (14j).....</b>	<b>181</b>
<b>I.9.7. Síntesis del bromuro de <i>N</i>-(<i>p</i>-nitrobencil)cinconidinio (14k).....</b>	<b>182</b>
<b>I.9.8. Síntesis del bromuro de <i>N</i>-(2,6-diclorobencil)cinconidinio (14l).....</b>	<b>183</b>
<b>I.9.9. Síntesis del bromuro de <i>N</i>-(2,6-dimetoxibencil)cinconidinio (14m).....</b>	<b>184</b>
<b>I.9.10. Síntesis del bromuro de <i>N</i>-(2,6-dinitrobencil)cinconidinio (14n).....</b>	<b>185</b>
<b>I.9.11. Síntesis del cloruro de <i>N</i>-(2-yodobencil)cinconidinio (14o).....</b>	<b>186</b>

<b>I.9.12. Síntesis del cloruro de <i>N</i>-bencil-9-<i>O</i>-bencilquininio (14p)</b> .....	187
<b>I.9.13. Síntesis del cloruro de <i>N</i>-bencil-9-<i>O</i>-difenilmetilquininio (14q)</b> .....	188
I.9.13.1. Síntesis de la 9- <i>O</i> -difenilmetilquinina (4j).....	188
I.9.13.2. Síntesis del cloruro de <i>N</i> -bencil-9- <i>O</i> -difenilmetilquininio (14q)...	189
<b>I.9.14. Síntesis del bromuro de <i>N</i>-(2,6-diclorobencil)-9-<i>O</i>-bencilquininio (14r)</b> .....	190
<b>I.9.15. Síntesis del bromuro de <i>N</i>-(4-<i>terc</i>-butilbencil)-9-<i>O</i>-bencilquininio (14s)</b> .....	191
<b>I.9.16. Síntesis del cloruro de <i>N</i>-bencilhidroquinidinio 9-fenantriléter (14't)</b> .....	192
<b>I.9.17. Síntesis del cloruro de <i>N</i>-bencil hidroquininio 4-metil-2-quinoliléter (14'u)</b> .....	193
<b>I.9.18. Síntesis del bromuro de <i>N</i>-(2,6-diclorobencil)quininio (14v)</b> .....	194
<b>I.9.19. Síntesis del epóxido 16v</b> .....	195
<b>I.9.20. Síntesis del cianuro de <i>N</i>-bencilquininio (15a)</b> .....	196
<b>I.9.21. Síntesis del cianuro de <i>N</i>-bencilcinconidinio (15b)</b> .....	197
<b>I.9.22. Síntesis del cianuro de <i>N</i>-bencil-9-<i>O</i>-alil-cinconidinio (15c)</b> .....	198

I.9.23. Síntesis del cianuro de <i>N</i> -(9-antracencilmetil)- <i>O</i> -bencilcinconidinio (15f) .....	199
I.9.24. Síntesis del cianuro de <i>N</i> -( <i>p</i> - <i>terc</i> -butilbencil)cinconidinio (15k).....	200
I.9.25. Síntesis del cianuro de <i>N</i> -2-yodobencilcinconidinio (15p).....	201
I.9.26. Síntesis del cianuro de <i>N</i> -bencil-9- <i>O</i> -bencilquininio (15q).....	202
I.9.27. Síntesis del cianuro de <i>N</i> -bencil-9- <i>O</i> -difenilmetilquininio (15r).....	203
I.9.28. Síntesis del cianuro de <i>N</i> -(2,6-diclorobencil)-9- <i>O</i> -bencilquininio (15s).....	204
I.9.29. Síntesis del cianuro de <i>N</i> -(4- <i>terc</i> -butilbencil)-9- <i>O</i> -bencilquininio (15t).....	205
I.9.30. Síntesis del triflato de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-1-bencil-2-[( <i>R</i> )-(benciloxi)(6-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tioureido)quinolin-4-il)metil]-5-vinilquinuclidin-1-onio (22).....	206
I.9.31. Síntesis del cianuro de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-1-bencil-2-[( <i>R</i> )-(benciloxi)(6-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tioureido)quinolin-4-il)metil]-5-vinilquinuclidin-1-onio (24).....	207
I.9.32. Síntesis de 1-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-aminociclohexil]-3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]urea (28).....	208
I.9.33. Síntesis de la 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-(dibenzilamino)-ciclohexil]urea (29).....	209

I.9.34. Síntesis de 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-(dimetilamino)-ciclohexil]urea (30).....	210
I.9.35. Síntesis del bromuro de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )- <i>N</i> -bencil-2-[3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureido]- <i>N,N</i> -dimetilciclohexanaminio (31).....	211
I.9.36. Síntesis del cianuro de (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )- <i>N</i> -bencil-2-[3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-ureido]- <i>N,N</i> -dimetilciclohexanaminio (32)....	212
I.9.37. Síntesis de 1-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-amino-1,2-difeniletil]-3-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]urea (35).....	213
I.9.38. Síntesis de 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )-2-(dimetilamino)-1,2-difeniletil]urea (36).....	214
I.9.39. Síntesis del bromuro de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )- <i>N</i> -bencil-2-[3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureido]- <i>N,N</i> -dimetil-1,2-difeniletanaminio (37).....	215
I.9.40. Síntesis del cianuro de (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> )- <i>N</i> -bencil-2-[3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureido]- <i>N,N</i> -dimetil-1,2-difeniletanaminio (38).....	216
I.9.41. Síntesis de 1-(2'-amino-[1,1'-binaftalen)-2-il]-3-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]urea (40).....	217
I.9.42. Síntesis de la 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2'-(dimetilamino)-(1,1'-binaftalen)-2-il]urea (41).....	219
I.9.43. Síntesis del triflato de 2'-[3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureido]- <i>N,N,N</i> -trimetil-(1,1'-binaftalen)-2-amonio (42).....	220

I.9.44. Síntesis del cianuro de 2'-[3-(3,5-bis(trifluorometil)fenilureido)- <i>N,N,N</i> -trimetil-(1,1'-binaftalen)-2-amonio (43).....	221
I.9.45. Síntesis de 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[( <i>S</i> )-(6-metoxiquinolin-4-il)(( <i>1S,2S,4S,5R</i> )-5-vinilquinuclidin-2-il)metil]urea (45).....	222
I.9.46. Síntesis de ( <i>1S,2S,4S,5R</i> )-1-bencil-2-[( <i>S</i> )-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-ureido)(6-metoxiquinolin-4-il)metil]-5-vinilquinuclidin-1-inio (46).....	223
I.9.47. Síntesis del aziduro de <i>N</i> -bencilquininio (50a).....	224
I.9.48. Síntesis de 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[( <i>1S,2S,4S,5R</i> )-5-etilquinuclidin-2-il)metil]urea (55).....	225
I.9.49. Síntesis del bromuro de ( <i>1S,2S,4S,5R</i> )-1-bencil-2-[(3-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)ureido)metil]-5-etilquinuclidin-1-inio (56)...	226
I.9.50. Adición de TMSCN a los nitroalquenos 1a-j empleando el catalizador 24. Síntesis de los $\beta$ -nitronitrilos 3a-j.....	227
I.9.50.1. ( <i>R</i> )-3-Metil-2-(nitrometil)butanonitrilo (3a).....	227
I.9.50.2. ( <i>R</i> )-2-(Nitrometil)heptanonitrilo (3b).....	228
I.9.50.3. ( <i>R</i> )-2-Metil-3-nitropropanonitrilo (3c).....	228
I.9.50.4. ( <i>R</i> )-2-(Nitrometil)butanonitrilo (3d).....	229
I.9.50.5. ( <i>R</i> )-2-(Nitrometil)-4-fenilbutanonitrilo (3e).....	229

I.9.50.6. ( <i>R</i> )-4-Metil-2-(nitrometil)pentanonitrilo ( <b>3f</b> ).....	230
I.9.50.7. ( <i>R</i> )-3,3-Dimetil-2-(nitrometil)butanonitrilo ( <b>3g</b> ).....	230
I.9.50.8. ( <i>R</i> )-2-Ciclohexil-3-nitropropanenitrilo ( <b>3h</b> ).....	231
I.9.50.9. ( <i>R</i> )-2-Ciclopropil-3-nitropropanonitrilo ( <b>3i</b> ).....	231
I.9.50.10. (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-Nitrociclohexanocarbonitrilo ( <b>3j</b> ) y (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> )-2-Nitro- ciclohexano-carbonitrilo ( <b>3'j</b> ).....	232
<b>I.9.51. Adición de TMSN<sub>3</sub> al nitroalqueno 1a. Síntesis del 2-1-(3-metil-1-nitrobutan-2-il)-4-fenil-1<i>H</i>-1,2,3-triazol (<b>49a</b>).....</b>	<b>233</b>
I.9.51.1. Síntesis del azido-3-metil-1-nitrobutano ( <b>48a</b> ).....	233
I.9.51.2. Síntesis del 2-1-(3-metil-1-nitrobutan-2-il)-4-fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol ( <b>49a</b> ).....	233
<b>APENDECIDE I. Abreviaturas.....</b>	<b>235</b>

## INTRODUCCIÓN.

Uno de los objetivos básicos de la investigación en Química Orgánica es el desarrollo de nuevos métodos de síntesis que permitan la formación de enlaces (principalmente carbono-carbono) de forma eficiente y sencilla. En este sentido, la comunidad científica proporciona nuevos conocimientos que profundizan en la comprensión del comportamiento y la reactividad de las moléculas, lo que, unido a la imaginación del investigador, ha permitido el desarrollo de metodologías sintéticas cada vez más sofisticadas, así como su aplicación a la preparación de sistemas cada vez más complejos.

En este contexto, la creciente demanda de compuestos enantioméricamente puros para su uso como principios activos de fármacos, productos agroquímicos, piensos, fungicidas, feromonas, esencias y aromas ha estimulado un espectacular desarrollo de la síntesis asimétrica en las últimas décadas. Muchos de los potenciales candidatos contienen uno o más centros estereogénicos no racémicos, y teniendo en cuenta que los sistemas biológicos, en la mayoría de los casos, reconocen varios enantiómeros como sustancias diferentes, los dos enantiómeros de un mismo candidato pueden provocar diferentes respuestas. Datos recientes sobre el mercado farmacéutico<sup>1</sup> muestran que el 80% de los fármacos comercializados por las distintas compañías del sector son quirales, y se estima que esta fracción se incrementará en los próximos años. De hecho, nueve de los diez fármacos más vendidos en el mundo contienen al menos un centro estereogénico. Sin embargo, los enantiómeros puros de los fármacos son considerablemente más difíciles de sintetizar mediante síntesis asimétricas convencionales. Hoy en día la síntesis enantioselectiva se enfrenta al reto de desarrollar metodologías que combinen la máxima eficiencia química, minimizando así los costes de producción y la generación de residuos, con el respeto por el medio ambiente. Es por ello que en los últimos años se han incrementado de una manera exponencial los métodos para llevar a cabo síntesis

---

<sup>1</sup> a) S. C. Stinson, *Chem. Eng. News* **1992**, *70*, 46-79; b) V. Farina, J. T. Reeves, C. H. Senanayake, J. J. Song, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2734-2793.

enantioselectivas de naturaleza catalítica.<sup>2</sup> Claramente, las transformaciones catalíticas proporcionan una óptima “economía atómica”, debido a que en ellas es posible evitar, o al menos minimizar, la introducción estequiométrica de un auxiliar quirral que después hay que eliminar. Es por ello que esta aproximación constituye una de las áreas de investigación más pujantes y creativas de la tecnología química moderna.

El avance de la investigación en catálisis enantioselectiva se está desarrollando en varios frentes. Uno de ellos consiste en el desarrollo de versiones catalíticas enantioselectivas de reacciones de interés empleando catalizadores quirales que han demostrado su eficiencia en procesos bien establecidos. Por otra parte, las enormes repercusiones económicas de los procesos catalíticos han estimulado una investigación creciente dirigida a la preparación de nuevas familias de catalizadores que contribuyeran a mejorar algunas de las propiedades de los ya existentes, permitiendo procesos efectivos y rentables a gran escala.

Hasta hace muy poco los catalizadores empleados para la síntesis enantioselectiva de compuestos orgánicos se dividían fundamentalmente en dos categorías generales: catalizadores basados en complejos de metales de transición y enzimas y/o microorganismos (biocatálisis). En referencia a la primera de estas aproximaciones, es evidente que las múltiples actividades catalíticas ofrecidas por las distintas especies metálicas, en combinación con las virtualmente ilimitadas posibles variaciones estructurales en el ligando orgánico, permiten en numerosos casos optimizar la velocidad y selectividad de un determinado proceso hasta el nivel deseado. Como aspecto fundamental, la posibilidad de emplear cantidades catalíticas inferiores al 1 mol% con un elevado *turnover* hace a esta estrategia muy atractiva para la industria.<sup>3</sup> Sin embargo, los catalizadores metálicos también presentan una serie de inconvenientes:<sup>4</sup>

- Los metales de transición son generalmente caros.

---

<sup>2</sup> a) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, **1999**; b) K. Mikami, M. Lautens, *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, Wiley-VCH, New Jersey, **2007**; c) I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2000**.

<sup>3</sup> a) A. Thayer, *Chem. Eng. News* **2005**, 83, 40; b) H. U. Blaser, E. Schmid, *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.

<sup>4</sup> B. Fubini, C. O. Aerán, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 373-381.



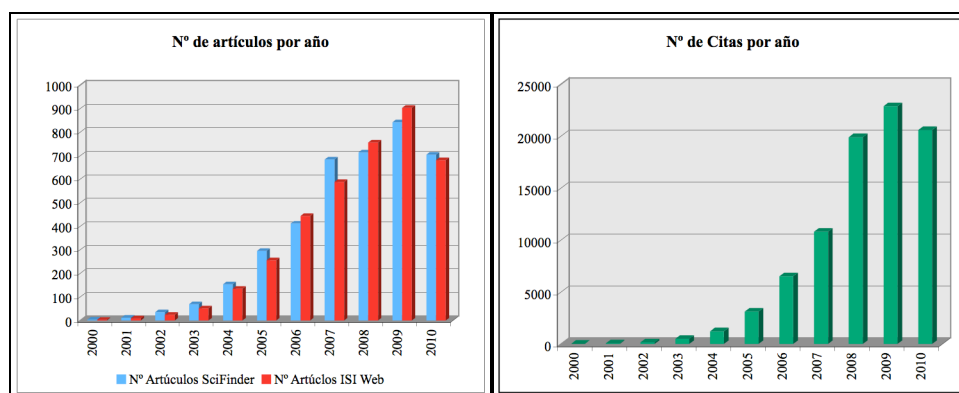
- Disponibilidad de ligandos adecuados.
- Toxicidad: mucho de los metales que se emplean en la catálisis metálica son muy tóxicos y, considerando que las moléculas quirales que se sintetizan mediante su uso son predominantemente fármacos o aditivos alimentarios, una pequeña traza de estos metales podría ocasionar graves problemas de salud.
- Necesidad de condiciones particulares de reacción: frecuentemente los complejos metálicos son sensibles al oxígeno o a la humedad y necesitan de manipulación en atmósfera inerte o disolventes anhidros.
- Posibilidad de inhibición del catalizador (“*product inhibition*”: el catalizador permanece unido al producto, impidiendo el *turnover* catalítico).
- Elevado coste de las purificaciones y eliminación de los residuos de las reacciones.
- Eliminación de los subproductos de elevado impacto ambiental.

Recientemente, sin embargo, ha emergido una tercera aproximación, la *organocatálisis enantioselectiva*, que se basa en el empleo de sustancias sencillas quirales para la activación de diferentes sustratos. Aunque las moléculas orgánicas han sido usadas desde los principios de la Química como catalizadores, sus aplicaciones en la catálisis enantioselectiva han adquirido gran importancia en la Química Orgánica desde hace pocos años. Un análisis de la bibliografía de artículos que se centran en el uso de conceptos organocatalíticos indica un crecimiento exponencial desde 2000, expandiéndose el interés en este campo de una manera rápida año tras año desde entonces. En la Gráfica 1 se refleja el incremento de publicaciones por año en este campo desde 2000 a 2010 (SciFinder ®, ISI Web Knowledge ®).<sup>5</sup> Hoy por hoy es posible

---

<sup>5</sup> Datos obtenidos directamente de Scopus y de Scifinder.

confirmar con fundamento que la Organocatálisis se ha erigido como una alternativa complementaria a los procedimientos más clásicos de catálisis mediada por metales.<sup>6</sup>



**Gráfica 1.** Número de artículos donde aparece el término "Organocatálisis" y el número de citas desde el 2000 al 2010.

Los principales atractivos de la organocatálisis pueden resumirse en cuatro características de importancia operacional:

- 1) Este nuevo campo permite el desarrollo de nuevos modos de activación de sustratos, permitiendo llevar a cabo transformaciones que eran previamente desconocidas.

<sup>6</sup> a) A. Berkessel, H. Gröger, *Asymmetric Organocatalysis, From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**; b) P. Dalko, *Enantioselective Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2007**; c) C. E. Song, *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2009**. Artículos de revisión recientes en organocatálisis: d) H. Pellissier, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267-9331; e) B. List, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573-5590; f) S. France, D. J. Guerin, S. J. Miller, T. Lectka, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2985-3012; g) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138-5175; h) P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726-3748; i) I. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719-724; j) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638-4660; k) S. J. Connon, *Chem. Commun.* **2008**, 2499-2510; l) Z. Shao, H. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2745-2755; m) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178-2189; n) C. Palomo, M. Oiarbide, R. Lopez, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632-653; o) Z. Zhang, P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187-1198; p) S. J. Cannon, *Synlett* **2009**, 354-376; q) T. Kano, K. Maruoka, *Chem. Commun.* **2008**, 5465-5473.

- 2) Los procesos organocatalíticos proporcionan la capacidad de catalizar transformaciones conocidas con quimio-, regio-, diastereo-, o enantioselectividades que son ortogonales o complementarias a los sistemas catalíticos conocidos basados en metales.
- 3) Los catalizadores orgánicos son generalmente resistentes al oxígeno y a la humedad y, como tales, no requieren el uso de recipientes exentos de aire o de humedad, ni atmósfera inerte ni reactivos ni disolventes libres de humedad.
- 4) Una gran variedad de reactivos orgánicos se pueden obtener a partir de fuentes naturales como enantiómeros simples (ej. aminoácidos, carbohidratos, hidroxiácidos). Por tanto, los catalizadores orgánicos son generalmente baratos de preparar, estructuralmente muy diversos, fáciles de manejar y asequibles en cantidades a escala industrial.
- 5) Muchos de los organocatalizadores puede ser inmovilizados sobre un soporte sólido y reutilizados más fácilmente que los análogos organometálicos/bioorgánicos.

Las consecuencias evidentes son una gran simplicidad operacional, que unida a los bajos costes y la facilidad del reciclado han estimulado el interés del sector productivo. De hecho, las reacciones organocatalíticas se han convertido en algo extendido en las industrias farmacéuticas y biotecnológicas, y hoy en día, un número creciente de aplicaciones industriales encaminadas a la síntesis de productos naturales y componentes farmacéuticos activos (active pharmaceutical ingredients, APIs) están basadas en reacciones organocatalíticas asimétricas.<sup>7</sup>

Por otra parte, la ausencia de metales pesados en los procesos organocatalíticos constituye un aspecto esencial de esta tecnología, pues resultan especialmente atractivos desde el punto de vista medioambiental y en especial para la preparación de compuestos que no toleran la contaminación metálica, como es el caso de los fármacos. La

---

<sup>7</sup> Artículo de revisión: R. M. de Figueiredo, M. Christmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2575-2600.

organocatálisis asimétrica ha madurado pues en los últimos años, convirtiéndose en una aproximación muy poderosa, práctica y ampliamente aplicable. Los aspectos “verdes” y respetuosos con el medio ambiente de esta química, unidos al carácter “sostenible” de los catalizadores, son factores fundamentales que permiten visualizar que estos procesos puedan reemplazar en muchos casos a las reacciones standard basadas en metales.<sup>8</sup> Y cada día, con la ayuda de los avances de la tecnología analítica y en particular por la sinergia con la química teórica y computacional, se describen nuevos avances en los dos grandes aspectos en los que se centra la investigación en este campo: el diseño de nuevos catalizadores de actividad mejorada y el desarrollo de nuevos procesos organocatalíticos eficaces.

Por todo lo dicho, el desarrollo de nuevos catalizadores quirales con propiedades modulables continúa siendo un aspecto esencial para el desarrollo de nuevas y más eficientes aplicaciones en el campo de la catálisis enantioselectiva.

Dentro de este interés general y, como parte de un proyecto financiado por BayerCropScience GMBH (Frankfurt), en esta Tesis Doctoral se ha perseguido como objetivo fundamental el desarrollo de una nueva metodología de síntesis organocatalítica enantioselectiva de  $\beta$ -nitronitrilos, de especial relevancia como intermedios para la síntesis de diversos compuestos polifuncionales de interés, destacando entre ellos los  $\beta$ -aminoácidos, ampliamente usados como auxiliares quirales y catalizadores en síntesis orgánica moderna, y fundamentales para la preparación de moléculas de interés para la industria farmacéutica y agroquímica (antibióticos  $\beta$ -lactámicos, péptidos, proteínas, herbicidas de última generación).<sup>9</sup> Concretamente, en este trabajo se ha abordado la síntesis de los compuestos objetivo mediante cianosililación catalítica enantioselectiva de

---

<sup>8</sup> a) H. Bernard, G. Bulow, U. E. W. Lange, H. Mack, T. Pfeiffer, B. Schäfer, W. Seitz, T. Zierke, *Synthesis* **2004**, 2367-2375; b) M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Kessler, R. Sturmer, T. Zelinski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 788-824; c) H. Tye, P. J. Comina, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1729-1747; d) H. J. Federsel, *Nature Rev. Drug Discov.* **2005**, *4*, 685-697; e) H. U. Blaser, B. Pugin, J. Spindler, *J. Mol. Cat. A: Chemical.* **2005**, *321*, 1-20.

<sup>9</sup> E. Juaristi, V. A. Soloshonok, *Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids*, John Wiley & Sons, New Jersey, **2005**.

nitroalquenos, empleando para ello como catalizadores nuevos derivados bifuncionales de la quinina que contienen los fragmentos de cianuro de tetralquilamonio y tiourea.<sup>10</sup>

Los resultados obtenidos se han estructurado en los siguientes apartados:

- I. Cianosililación organocatalítica enantioselectiva de nitroalquenos. Síntesis enantioselectiva de  $\beta$ -nitronitrilos.
  - I.1. Síntesis de  $\beta$ -nitronitrilos. Antecedentes.
  - I.2. Hipótesis de trabajo.
  - I.3. Cianosililación organocatalítica enantioselectiva de nitroalquenos con organocatalizadores basados en aminas terciarias.
  - I.4. Cianosililación organocatalítica enantioselectiva de nitroalquenos con organocatalizadores basados en ácidos de Brønsted.
  - I.5. Cianosililación organocatalítica enantioselectiva de nitroalquenos empleando como catalizadores sales de amonio cuaternario quirales.
  - I.6. Cianosililación organocatalítica enantioselectiva de nitroalquenos empleando como catalizadores bifuncionales sales de amonio cuaternario/donadores de enlace de hidrógeno.
  - I.7. Ensayos de azidosililación organocatalítica enantioselectiva de nitroalquenos.

---

<sup>10</sup> Los resultados obtenidos han sido objeto de la siguiente publicación: P. Bernal, R. Fernández, J. M. Lassaletta *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7714-7718.



## I. CIANOSILILACIÓN ORGANOCATALÍTICA ENANTIOSELECTIVA DE NITROALQUENOS. SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE $\beta$ -NITRONITRILOS.

Como ya se ha indicado, en esta Tesis Doctoral nos hemos propuesto como objetivo el desarrollo de una vía alternativa para la síntesis enantioselectiva de  $\beta$ -nitronitrilos, compuestos de gran interés como precursores inmediatos de numerosos compuestos polifuncionales. En el Esquema 1 se recogen algunas transformaciones de interés de los  $\beta$ -nitronitrilos, mediante procesos bien establecidos que hacen uso de la rica química del grupo nitro,<sup>11</sup> entre los que destacan la reacción de Nef,<sup>12</sup> el desplazamiento nucleófilo,<sup>13</sup> reducción a un grupo amino,<sup>14,15</sup> y la reacción de Meyer<sup>16</sup>. También se contempla la síntesis de diaminas (reducción de los grupos nitro y ciano),<sup>17</sup> y  $\beta$ -amino alcoholes (reacción de Nef del grupo nitro y doble reducción).<sup>17</sup>

---

<sup>11</sup> a) N. Ono, *The Nitro Group in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**; b) R. Ballini, M. Petrini, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1017-1047.

<sup>12</sup> a) H. W. Pinnick, *Org. React.* **1990**, *38*, 655-792; b) J. U. Nef, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *280*, 263-291.

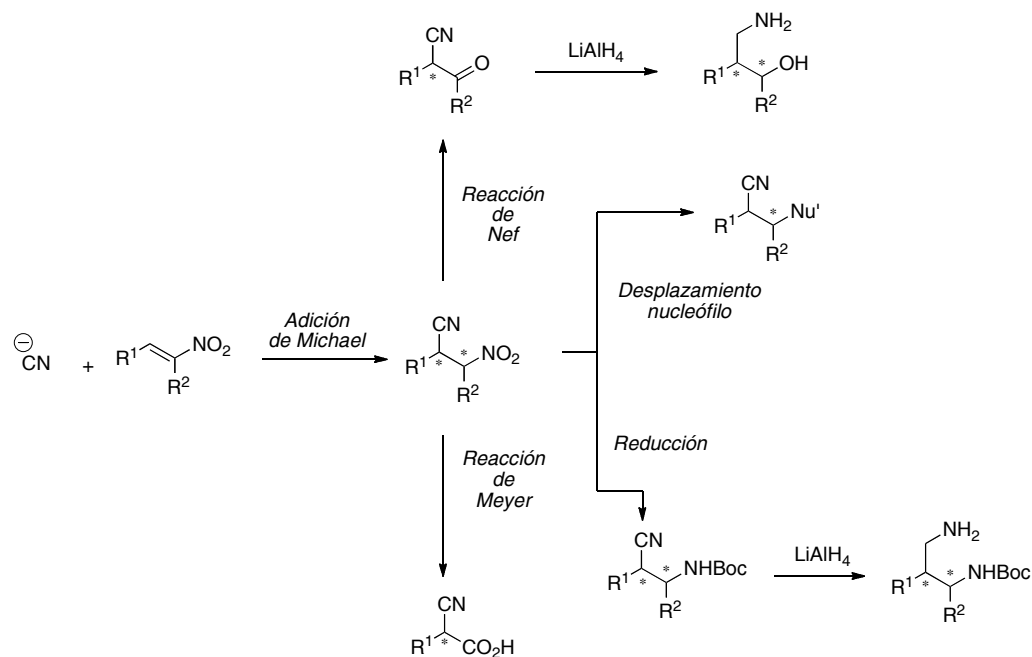
<sup>13</sup> R. Tamura, A. Kamimura, N. Ono, *Synthesis* **1991**, 423-434.

<sup>14</sup> a) R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, WILEY-VCH, New York, **1989**; b) A. K. Beck, D. Seebach, *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2897-2911; c) R. E. Maeri, J. Heinzer, D. Seebach, *Liebigs Ann.* **1995**, 1193-1215; d) M. A. Poupart, G. Fazal, S. Goulet, M. Ly Thy, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1356-1361; e) A. G. M. Barrett, C. D. Spilling, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5733-5734; f) D. H. Lloyd, D. E. Nichols, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4294-4295.

<sup>15</sup> G. D. Buckley, R. L. Heath, J. D. Rose, *J. Chem. Soc.* **1947**, 1500-1503.

<sup>16</sup> a) V. Meyer, C. Wurster, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1873**, *6*, 1168-1172; b) M. J. Kamlet, L. A. Kaplan, J. C. Dacons, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4371-4375.

<sup>17</sup> J. C. Anderson, A. J. Blake, M. Mills, P. D. Ratcliffe, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4141-4143.

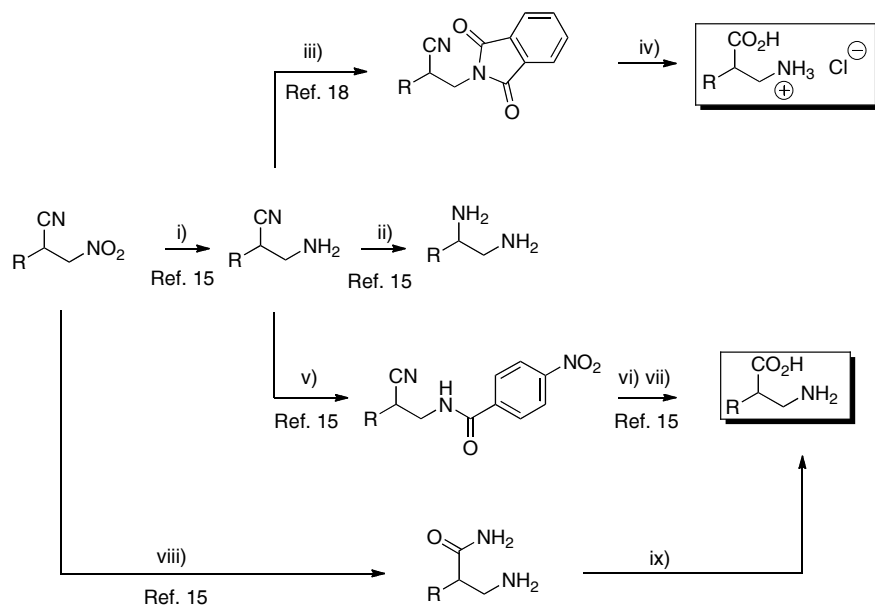


**Esquema 1.** Transformaciones de interés de  $\beta$ -nitronitrilos.<sup>17</sup>

La transformación de mayor interés en el marco del presente proyecto es aquella que conlleva la síntesis de  $\beta$ -aminoácidos mediante distintas secuencias sintéticas descritas en la bibliografía, y que se recogen en el Esquema 2. La mayor parte de estos procedimientos tienen en común una reducción inicial del grupo nitro a amino, que limita el riesgo de posibles eliminaciones, y protección de la amina primaria en forma de amida previa a la hidrólisis del nitrilo.<sup>18</sup>

<sup>18</sup> a) D. Saylik, E. M. Campi, A. C. Donohue, W. R. Jackson, A. J. Robinson, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 657-667; b) T. Mita, I. Fujimori, R. Wada, J. Wen, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11252-11253.





i) Fe, HCl, MeOH; ii) H<sub>2</sub>/ Raney Ni, MeOH; iii) Anhídrido ftálico, CHCl<sub>3</sub>; iv) HCl; v) *p*-NO<sub>2</sub>-Bz, piridina; vi) HCl 12M, 90 °C; vii) Dowex 50Wx8-100; viii) H<sub>2</sub>/Pd, CaCO<sub>3</sub>, MeOH; ix) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 40% reflujo, BaCO<sub>3</sub>.

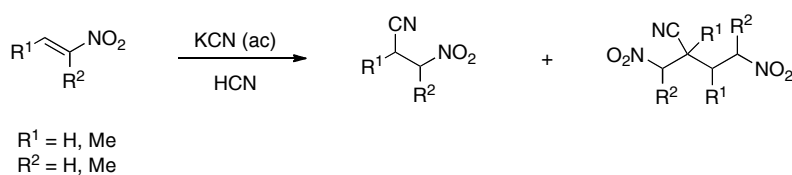
**Esquema 2.** Transformación de β-nitronitrilos en β-aminoácidos .



### I.1. SÍNTESIS DE $\beta$ -NITRONITRILOS. ANTECEDENTES.

Un análisis de la bibliografía muestra que son escasos los precedentes para la síntesis de  $\beta$ -nitronitrilos. La mayoría de las aproximaciones descritas involucran la adición conjugada asimétrica de equivalentes de cianuro a nitroalquenos,<sup>19</sup> excelentes aceptores para este tipo de procesos debido a las características electrónicas del grupo nitro<sup>11a</sup> como excelente electroattractor.<sup>20</sup>

En este contexto, las primeras aproximaciones descritas corresponden a la adición de cianuros metálicos a nitroalquenos conjugados, ó mezclas de los mismos con cianuro de hidrógeno.<sup>15,21</sup> Se obtuvieron resultados aceptables para algunas olefinas  $\beta,\beta$ -disustituidas, que presentaban un menor porcentaje de productos secundarios derivados de la polimerización. En los casos más favorables se demostró que el cianuro de hidrógeno no se adicionaba al nitroalqueno, siendo necesaria la presencia de pequeñas cantidades de cianuro potásico para obtener buenos rendimientos (Esquema 3).



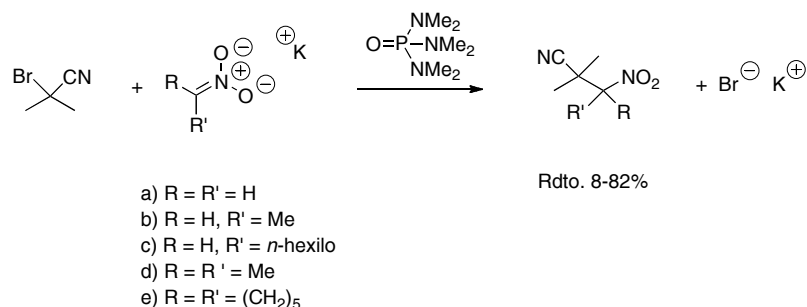
**Esquema 3.** Adición de cianuros metálicos a nitroalquenos.

<sup>19</sup> Artículos de revisión recientes sobre adición conjugada asimétrica: Catalizada por metales: a) J. Christoffers, G. Korielly, A. Rosiak, M. Roessle, *Synthesis* **2007**, 1279-1300. Organocatalítica: b) D. Almasi, D. A. Alonso, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299-365; c) S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701-1716; d) J. L. Vicario, D. Badía, L. Carrillo, *Synthesis* **2007**, 2065-2092. e) H. Li, Y. Wang, L. Tang, F. Wu, X. Liu, C. Guo, B. M. Foxman, L. Deng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 105-108; f) Artículo de revisión de la adición asimétrica a nitroalquenos O. M. Berner, L. Tedeschi, D. Enders, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877- 1894.

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

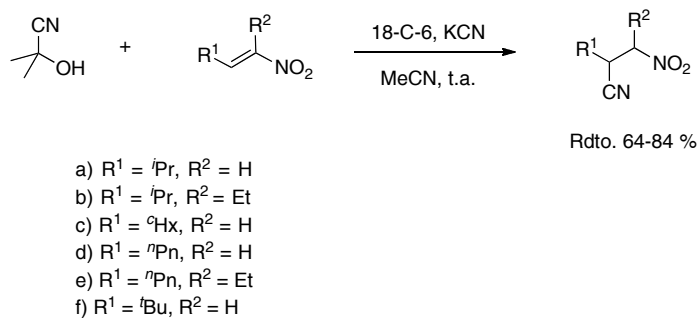
<sup>21</sup> M. Holleman, *Rec. Trav. Chim.* **1904**, *23*, 283-285.

Posteriormente, Ros y col. describieron la adición de  $\alpha$ -bromoisobutironitrilo a nitronatos potásicos en HMPA (Esquema 4).<sup>22</sup>



**Esquema 4.** Adición de  $\alpha$ -bromoisobutironitrilo a nitronatos.

Recientemente, Anderson y col.<sup>17</sup> han descrito la síntesis de estos compuestos en un único paso (*one-pot*) mediante la hidrocianación de nitroalquenos empleando la cianohidrina de la acetona como fuente de cianuro y éter corona (18-C-6) como aditivo (Esquema 5). Esta adición conjugada transcurre con buenos rendimientos (64-84%) y tiene como ventajas la mejor solubilidad, menor precio y la menor toxicidad de las cianohidrininas frente al ácido cianhídrico.

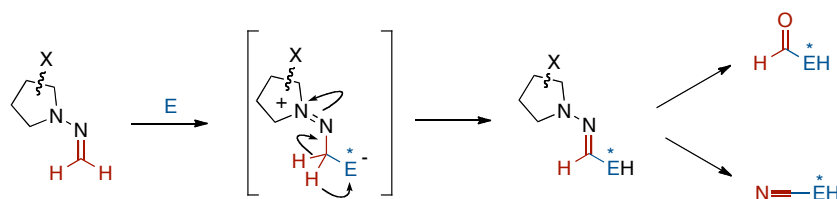


**Esquema 5.** Hidrocianación de nitroalquenos con la cianohidrina de la acetona.

<sup>22</sup> F. Ros, J. de la Rosa, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2868-2870.

Junto a estas versiones que conducen al producto racémico, en nuestro grupo de investigación se desarrolló una síntesis diastereoselectiva de estos compuestos, que hacía uso de la eficacia de las dialquilhidrazonas del formaldehído (DAHFs) derivadas de hidrazinas quirales como equivalentes neutros del anión cianuro.<sup>23</sup>

La estrategia desarrollada hace uso del alto carácter de aza-enamina de las hidrazonas derivadas del formaldehído, en las que el bajo impedimento estérico en torno al carbono azometínico unido a la inhibición de la vía correspondiente a la reactividad nucleofílica asociada al nitrógeno amínico mediante la utilización de hidrazonas *N,N*-disustituidas, permite que este centro se comporte como un nucleófilo  $\pi$  efectivo. La novedad del enfoque estratégico reside fundamentalmente en el carácter neutro de las DAHFs como equivalentes del anión formilo y cianuro (Esquema 6), lo que les confiere características particulares y resuelve algunas de las dificultades que presentan otras metodologías.

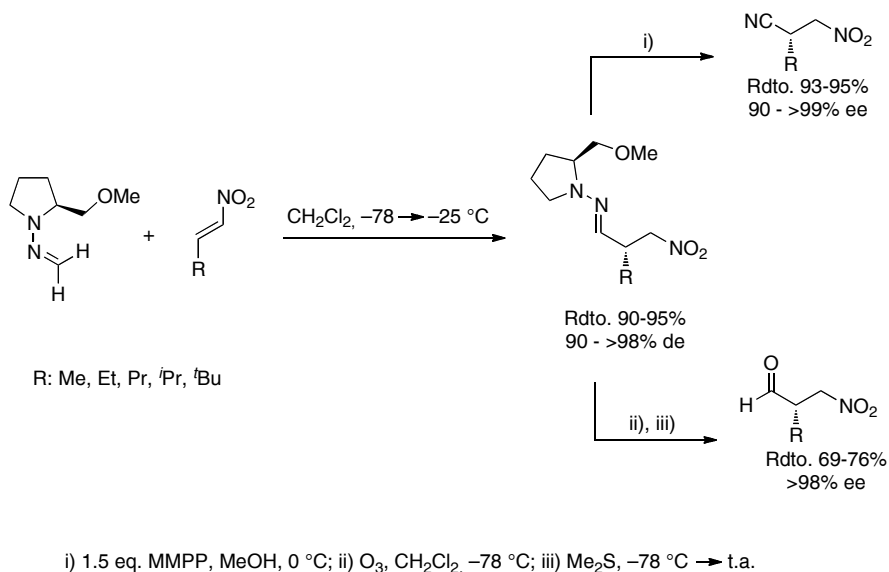


**Esquema 6.** DAHFs como equivalentes neutros de los aniones formilo y cianuro.

Concretamente, la adición de la hidrazona del formaldehído derivada de la (*S*)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina (SAMPHF) a nitroalquenos (Esquema 7)<sup>24</sup> y posterior oxidación con monoperoxifitalato de magnesio (MMPP) permitió la obtención de los productos deseados con alta eficiencia química y estereoquímica.

<sup>23</sup> R. Fernández, C. Gasch, J. M. Lassaletta, J. M. Llera, J. Vázquez, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 141-144.

<sup>24</sup> J. M. Lassaletta, R. Fernández, C. Gasch, J. Vázquez, *Tetrahedron* **1996**, 52, 9143-9160.

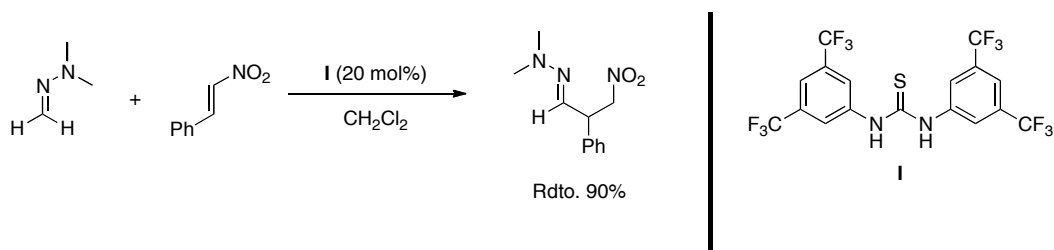


**Esquema 7.** Adición de la SAMPHF a nitroalquenos y posterior oxidación.

En los estudios llevados a cabo en nuestro grupo sobre la adición nucleofílica de DAHFs derivadas de la (*S*)-1-amino-2-metoximetilpirrolidina a nitroalquenos proquirales observamos un proceso espontáneo, si bien en el caso de los nitroalquenos aromáticos, menos reactivos, los tiempos de reacción fueron mayores y en algunos casos no se llegó a consumir el producto de partida. La consideración de los precedentes que indican la posibilidad de activación organocatalítica del nitroalqueno mediante enlace de hidrógeno (empleando fundamentalmente tioureas quirales<sup>25</sup>) para la adición de nucleófilos carbonados neutros nos llevó recientemente a interesarnos por el estudio de la posible activación organocatalítica del sistema. En colaboración con el grupo del Prof. Ricci (Universidad de Bolonia) se llevó a cabo un estudio de la versión racémica de la reacción de adición empleando como reactivo la dimetilhidrazona del formaldehído y la 1,3-bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea (**I**) como organocatalizador. En estas condiciones se observó la aceleración de la reacción de adición de la dimetilhidrazona del

<sup>25</sup> a) G. Dessole, R. Herrera, A. Ricci, *Synlett* **2004**, 2374-2378; b) E. M. Fleming, T. McCabe, S. J. Connon, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7037-7042; c) R. P. Herrera, V. Sgarzani, L. Bernardi, A. Ricci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6576-6579; d) D. J. Dixon, R. D. Richardson, *Synlett* **2006**, 81-85.

formaldehído a los sustratos aromáticos y el consumo total de los productos de partida en aquellos casos en los que en la reacción no catalizada no había sido posible.<sup>26</sup>



**Esquema 8.** Adición organocatalizada de la dimetilhidrazona del formaldehído a nitroalquenos.

Como continuación de estos estudios, en la actualidad, y de forma paralela a la investigación desarrollada en esta Tesis Doctoral, se encuentra en marcha en nuestro grupo el estudio de una versión organocatalítica enantioselectiva de la adición nucleofílica de hidrazonas a nitroalquenos, empleando organocatalizadores quirales de distinta naturaleza, que incluyen diversas tioureas quirales para la activación del sistema.<sup>27</sup>

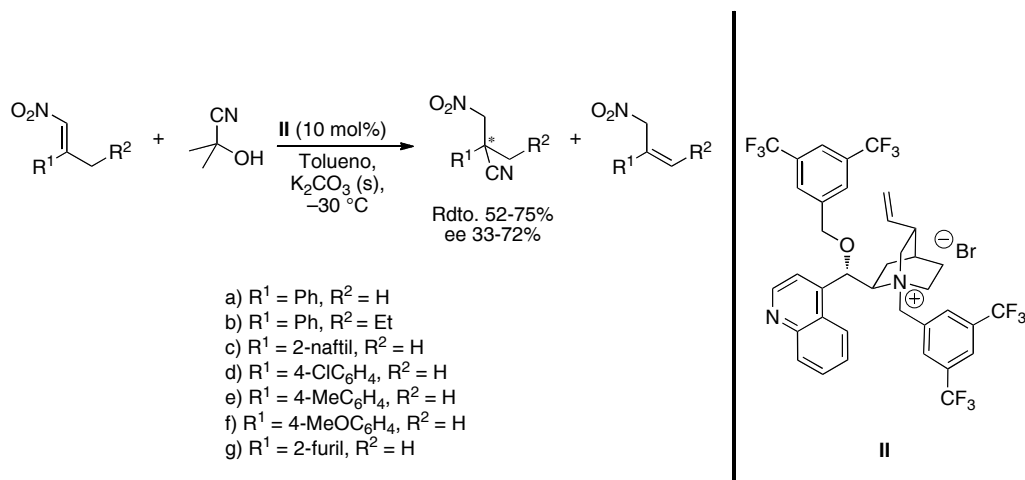
Por otra parte, cuando comenzó la investigación correspondiente a esta Tesis Doctoral, el grupo del Prof. Ricci había descrito la primera y única versión enantioselectiva de la síntesis de β-nitronitrilos mediante adición organocatalítica de la cianohidrina de la acetona como equivalente de cianuro a nitroalquenos<sup>28</sup> (Esquema 9). Tras la falta de reactividad observada empleando como catalizadores diversas tioureas, los mejores resultados se obtuvieron empleando la sal de amonio cuaternario **II** y una base inorgánica (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). Los resultados obtenidos en cuanto a reactividad y enantioselectividad son moderados, destacando el hecho de que la reacción parece estar

<sup>26</sup> D. Pettersen, R. P. Herrera, L. Bernardi, F. Fini, V. Sgarzani, R. Fernández, J. M. Lassaletta, A. Ricci, *Synlett* **2006**, 239-242.

<sup>27</sup> S. Daza, Tesis Doctoral en curso, Universidad de Sevilla.

<sup>28</sup> L. Bernardi, F. Fini, M. Fochi, A. Ricci, *Synlett* **2008**, 1857-1861.

restringida a nitroalquenos  $\beta,\beta'$ -disustituidos, que tienen una menor tendencia a la polimerización, reacción secundaria de especial relevancia en este tipo de procesos.

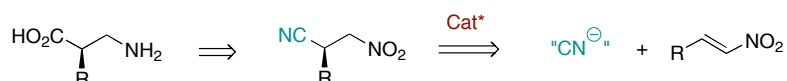


**Esquema 9.** Hidrocianación asimétrica organocatalítica de nitroalquenos  $\beta,\beta'$ -disustituidos.



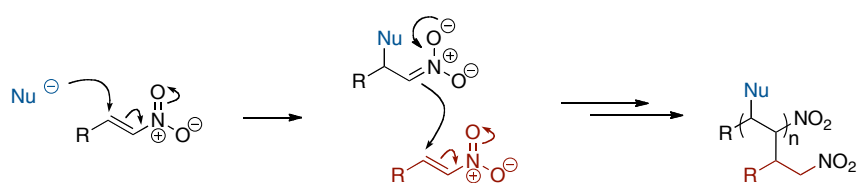
## I.2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Dado que el objetivo de esta Tesis Doctoral es el desarrollo de una nueva metodología sintética que permita acceder a  $\beta$ -aminoácidos  $\beta$ -sustituidos en forma enantioselectiva, nos planteamos como posibilidad el desarrollo de una síntesis alternativa de los  $\beta$ -nitronitrilos precursores de los mismos mediante una reacción catalítica asimétrica de adición conjugada de cianuro a nitroalquenos (Esquema 10).



**Esquema 10.** Síntesis formal de  $\beta$ -aminoácidos mediante adición catalítica asimétrica de cianuro a nitroalquenos.

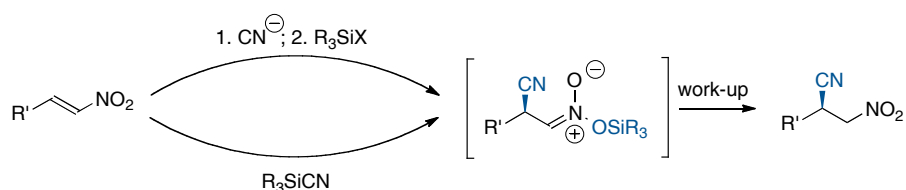
Como ya hemos comentado, cuando iniciamos esta investigación comprobamos con sorpresa que esta reacción aparentemente simple no se encontraba desarrollada con éxito, incluso en su versión no asimétrica. Esta sorprendente falta de antecedentes refleja el problema fundamental que deriva de la alta tendencia que presentan los nitroalquenos para las reacciones de polimerización catalizadas por nucleófilos, ya que el nitronato originalmente formado en medio básico resulta ser un magnífico nucleófilo que puede continuar reaccionando.



**Esquema 11.** Reacción de polimerización de nitronatos en medio básico.

Como estrategia para evitar la polimerización nos planteamos la estabilización del nitronato formado como producto primario de la reacción. Una de las posibilidades más atractivas que consideramos fue la formación de nitronatos de trialquilsililo, compuestos con una estabilidad relativa, que no son nucleófilos activos como los aniones nitronato, y por tanto deberían minimizar la polimerización del nitroalqueno. Además, la rica química de los nitronatos de sililo<sup>29</sup> podría explotarse más allá de la hidrólisis trivial de los  $\beta$ -nitronitrilos.

A este resultado se podría llegar en principio atrapando con un agente sililante el nitronato obtenido mediante adición de un cianuro “aniónico” o, aún mejor, mediante una adición conjugada directa empleando cianuros de trialquilsililo como reactivos (Esquema 12). Sorprendentemente, un análisis de la bibliografía demostró que esta reacción, relativamente simple, permanecía hasta el momento inexplorada, y que nunca se habían sintetizado  $\beta$ -cianosililnitronatos.



**Esquema 12.** Estabilización del nitronato mediante sililación.

Por ello, tomando como sistema modelo la reacción entre un nitroalqueno alifático con un impedimento estérico moderado y el cianuro de trimetilsililo, se

<sup>29</sup> Reacciones de cicloadición 1,3-dipolar: a) I. N. N. Namboothiri, N. Rastogi, *Isoxazolines from Nitro Compounds: Synthesis and Applications*, Vol. 12, (Ed.: A. Hassner), Springer, Berlin, **2008**, p. 1-44; b) S. E. Denmark, J. J. Cotel, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 59: *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward Heterocycles and Natural Products*, (Eds.: A. Padwa, W. H. Pearson), Wiley, New York, **2002**, Capítulo 2. Reacción de Henry: c) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561-2574. Adición de Michael: d) T. Ooi, K. Doda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 9022-9023; e) T. Ooi, K. Doda, S. Takada, K. Maruoka, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 145-148; f) T. Ooi, S. Takada, K. Doda, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 7606-7608.

consideraron diversos tipos de catalizadores como posibles candidatos para la activación del reactivo y/o del nitroalqueno. Teniendo en cuenta las dificultades para la activación de estos sustratos con catalizadores metálicos, decidimos en este caso abordar el problema con catalizadores orgánicos, es decir, empleando organocatálisis asimétrica como estrategia central.

La elección de los organocatalizadores ensayados en este trabajo se ha llevado a cabo mediante una aproximación que pretende ser racional, teniendo en cuenta el modo de activación de los mismos, que, según Dalko y Moisan, puede llevar a la distinción de los siguientes tipos:<sup>6g</sup>

1. Los que llevan a cabo la activación de la reacción mediante formación de enlaces covalentes con uno de los sustratos (ej. L-prolina y derivados<sup>30</sup>).
2. Los que activan el sustrato mediante interacciones no covalentes, y por tanto más débiles (ej. tioureas<sup>31</sup>).
3. Los catalizadores de transferencia de fase, que transportan un ión orgánico de una fase a otra donde reaccionará tras intercambio iónico (ej. sales de amonio cuaternario<sup>32</sup>).
4. Los catalizadores que pueden seleccionar al sustrato atendiendo al tamaño o a otro criterio estructural, en reacciones que tienen lugar en cavidades moleculares, simulando el mecanismo de acción de las enzimas (ej. ciclodextrinas<sup>33</sup>).

De una manera alternativa, una gran parte de los organocatalizadores pueden ser clasificados como bases de Lewis, ácidos de Lewis, bases de Brønsted y ácidos de

---

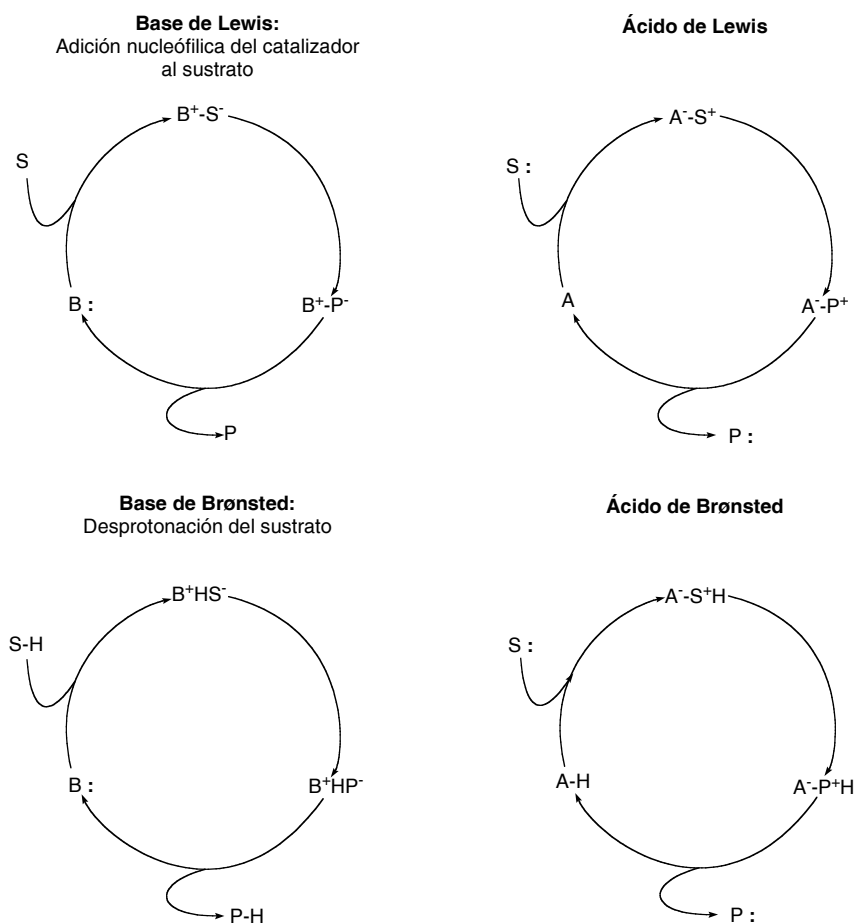
<sup>30</sup> a) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471-5569; b) P. Melchiorre, M. Marigo, A. Carlone, G. Bartoli, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6138-6171.

<sup>31</sup> a) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289-296; b) Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299-4306; c) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418-5427.

<sup>32</sup> a) T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4222-4266; b) K. Maruoka, *Asymmetric Phase Transfer Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.

<sup>33</sup> E. Engeldinger, D. Armspach, D. Matt, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4147-4174.

Brønsted. Los correspondientes ciclos catalíticos simplificados se muestran en el Esquema 13.<sup>6i</sup> Los catalizadores bases de Lewis **B**: inician el ciclo catalítico por adición nucleofílica al sustrato **S**. El complejo resultante sufre la reacción y después libera al producto **P** y al catalizador para un nuevo ciclo. Los catalizadores ácidos de Lewis **A** activan a los sustratos nucleofílicos **S**: de una manera similar. Los ciclos catalíticos de los ácidos y bases de Brønsted se inician vía una desprotonación o protonación parcial, respectivamente.



**Esquema 13.** Clasificación de los organocatalizadores como bases de Lewis, ácidos de Lewis, bases de Brønsted y ácidos de Brønsted.

Atendiendo a estas consideraciones, a las características intrínsecas del sistema, y a los antecedentes bibliográficos, en el presente trabajo se han llevado a cabo ensayos empleando organocatalizadores quirales de distinta naturaleza, con los resultados que se exponen a continuación.



### I.3. CIANOSILILACIÓN ORGANOCATALÍTICA ENANTIOSELECTIVA DE NITROALQUENOS CON ORGANOCATALIZADORES BASADOS EN AMINAS TERCIARIAS.

En una primera aproximación, abordamos la activación de uno de los componentes del sistema, el nucleófilo sililado (TMSCN), mediante organocatálisis con bases de Lewis, atendiendo a los antecedentes que a continuación se exponen.

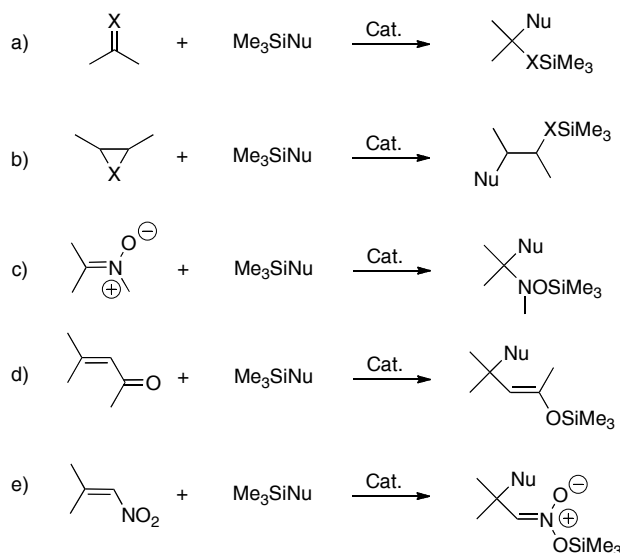
#### I.3.1. ACTIVACIÓN DE NUCLEÓFILOS TRIALQUILSILILADOS. GENERALIDADES.

Los nucleófilos trimetilsililados (TMSNu),<sup>34</sup> con un átomo de silicio unido a un átomo de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre, constituyen una reconocida y efectiva alternativa de los nucleófilos protonados (HNu) en las reacciones de adición a distintos electrófilos.<sup>35</sup> Mediante el uso de catalizadores adecuados en condiciones suaves de reacción se han descrito adiciones 1,2 de TMSNu a aldehídos, cetonas e iminas (Esquema 14a), y a epóxidos y aziridinas (Esquema 14b). También se encuentran descritas en la bibliografía adiciones 1,3 a nitronas (Esquema 14c) y adiciones 1,4 a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados (Esquema 14d) y a nitroalquenos (Esquema 14e).

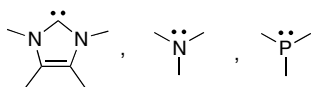
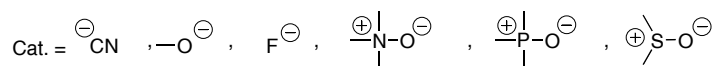
---

<sup>34</sup> Artículo de revisión reciente sobre la activación de TMSCN por bases: J. Gawronski, N. Wascinska, J. Gajewy, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5227-5252.

<sup>35</sup> G. G. Furin, O. A. Vyazankina, B. A. Gostevsky, N. S. Vyazankin, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2675-2749.



X = O, NR



**Esquema 14.** Reacciones de adición de nucleófilos trimetilsililados.

El enorme crecimiento del número de aplicaciones de este tipo de adiciones en los últimos años es una consecuencia de la disponibilidad de nucleófilos trialquilsililados y del desarrollo de nuevas metodologías para transformar los pronucleófilos sililados en nucleófilos activos. Una ventaja de los  $\text{TMSNu}$  se basa en las propiedades del átomo de silicio, que permiten la generación de la especie nucleófila ( $\text{Nu}^-$ ) en muy distintas condiciones de reacción, a diferencia de lo que ocurre con las fuentes de nucleófilos protonados ( $\text{HNu}$ ).

La activación del  $\text{TMSNu}$  por bases de Lewis está basada fundamentalmente en la afinidad del átomo de silicio por distintos heteroátomos, lo que facilita la formación de un intermedio con un silicio pentacoordinado o hexacoordinado. Por otra parte, la activación de especies  $\text{HNu}$  requiere la abstracción de un protón mediante bases de Lewis



o de Brønsted. Aunque la activación de TMSNu y HNu puede llevarse a cabo con frecuencia con los mismos catalizadores, la desprotonación de nucleófilos carbonados débilmente ácidos mediante bases fuertes puede ser en ciertos casos incompatible con las condiciones de reacción o bien con los propios grupos funcionales del sustrato.

Tanto bases de Lewis aniónicas como neutras son adecuadas para la activación de nucleófilos sililados. Las bases de Lewis neutras, también llamadas organocatalizadores coordinados neutros (NCOs),<sup>36</sup> son de gran interés en el contexto de la catálisis asimétrica. Entre ellas son ampliamente usados los carbenos *N*-heterocíclicos (NHCs),<sup>37</sup> aminas, fosfinas y sus derivados y *N*-óxidos heteroaromáticos y alifáticos (ej. *N*-óxido de la *N*-metilmorfolina, NMMO).

En el caso concreto de los cianuros de trialquilsililo, un análisis de la bibliografía revela precedentes de su empleo en la cianosililación enantioselectiva de aldehídos, cetonas, iminas, aziridinas, y algunos compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados empleando catalizadores de distinta naturaleza.<sup>34</sup> Sin embargo no encontramos precedentes de la adición de estos reactivos a nitroalquenos conjugados.

### **I.3.2. ALCALOIDES DERIVADOS DE LA *CINCHONA* COMO CATALIZADORES DE TIPO BASE DE LEWIS.**

Entre las distintas posibilidades de activación del TMSCN por bases de Lewis quirales, fijamos nuestra atención inicialmente en los alcaloides derivados de la *Cinchona*.

---

<sup>36</sup> M. Sugiura, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5176-5186.

<sup>37</sup> a) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606-5655; b) N. Marion, S. Díez-González, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988-3000.

La historia de los alcaloides de la *Cinchona* está profundamente ligada a la Química Orgánica y Farmacéutica.<sup>38</sup> Fue en 1820 cuando Pelletier aisló por primera vez la quinina a partir de la corteza del árbol de *Cinchona*<sup>39</sup> procedente de América del Sur, aunque su uso era conocido por los nativos desde antes de 1600, habiendo sido utilizada en tratamientos de enfermedades tales como la malaria. El nombre científico es originario de un mito datado hacia 1600, según el cual la condesa de Cinchón, esposa de un virrey español en Perú, fue curada de malaria por el uso accidental de una hierba obtenida de la corteza de “quinquina”. Pero no fue hasta 1640, cuando los Jesuitas la trajeron a Europa, cuando se comenzó su estudio y se demostró el efecto de la quinina como remedio para la malaria. Ello hizo que la demanda de esta corteza creciera tanto que casi llevó a la extinción de la especie, lo que motivó la plantación de nuevos cultivos de este árbol por todo el mundo.

Dada la extensión de su uso, el desarrollo de nuevas rutas eficientes para la síntesis de la quinina fue objeto de intensos estudios. En 1944, Robert Burns Woodward, joven científico de la Universidad de Harvard, junto a William von Eggers Doering describieron la primera síntesis de la quinina<sup>40</sup> basados en el trabajo de Rabe<sup>41</sup>, considerándose este resultado en aquel momento como “uno de los mayores logros del siglo”.<sup>42</sup>

En la actualidad la producción de los alcaloides de la *Cinchona* es de aproximadamente 400 toneladas por año. Paralelamente a su interés en el campo de la química orgánica, los alcaloides de la *Cinchona* han encontrado adicionalmente uso como aromatizantes o esencias alimentarias.<sup>43</sup> Así, la quinina constituye el principio amargo del agua tónica, mientras que la quinidina es usada en medicina como agente antiarrítmico.

---

<sup>38</sup> Para más información sobre los alcaloides de la *Cinchona* ver: a) K. Kacprzak, J. Gawronski, *Synthesis* **2001**, 961-998; b) S. K. Teodoro, A. R. Edmundo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 854-885; c) E. Song, *Cinchona Alkaloids in Synthesis & Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2009**.

<sup>39</sup> J. Pelletier, J. B. Caventon, *Ann. Chim. Phys.* **1820**, *14*, 69.

<sup>40</sup> R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 849-849.

<sup>41</sup> a) P. Rabe, K. Kindler, *Chem. Ber.* **1918**, *51*, 466; b) P. Rabe, K. Kindler, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B.* **1939**, *72*, 263-264.

<sup>42</sup> W. M. Lawrence, *The New York Times*, 4 Mayo, **1944**.

<sup>43</sup> R. Verpoorte, J. Schripsema, V. D. Leer, *The Alkaloids. Chemistry and Pharmacology*, Vol. 34, Academic Press, New York, **1988**.

Por otra parte, la cloroquinina desbancó a la quinina como agente antimálarico, por tener menos efectos secundarios.

Hay que destacar que históricamente los alcaloides derivados de la *Cinchona* fueron las primeras aminas quirales usadas en síntesis asimétrica. Hoy en día, los derivados de los alcaloides de la *Cinchona* son usados como catalizadores básicos/nucleófilos quirales,<sup>44</sup> ligandos, selectores cromatográficos,<sup>45</sup> agentes de resolución de racémicos<sup>46</sup> (la primera resolución de un racemato fue llevada a cabo por Pasteur en 1820 utilizando precisamente un derivado de quinina)<sup>47</sup> y agentes discriminadores quirales.<sup>48</sup>

Los alcaloides de la familia de la *Cinchona* consisten en dos pares de diastereoisómeros, constituidos por la cinconina/cinconidina y la quinina/quinidina. Debido a su amplio uso, los cuatro compuestos son fácilmente accesibles comercialmente en grandes cantidades (Aldrich, Acros). Por otra parte, pueden ser fácilmente unidos covalentemente a soportes sólidos para su separación y reutilización. Las porciones  $\beta$ -hidroxiamínicas de estas moléculas, que son fundamentalmente las responsables de la estereoselectividad de los procesos que catalizan, se denominan a menudo “pseudoenantioméricas”. En la práctica, si la quinina proporciona un enantiómero en exceso en un proceso catalítico, la quinidina da lugar normalmente al otro enantiómero con una enantioselectividad comparable.

---

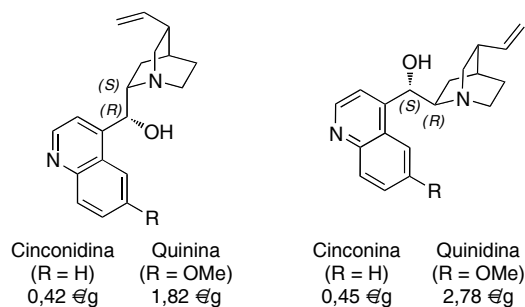
<sup>44</sup> H. Wynberg, *Top. Stereochem.* **1986**, *16*, 87-129.

<sup>45</sup> a) W. Linder, *Anal. Chem.* **2000**, *72*, 4614-4622; b) H. Lindel, *Anal. Chem.* **2000**, *72*, 4623-4628.

<sup>46</sup> P. Newman, *Optical Resolution Procedures for Chemical Compounds*, Acid, Riverdale, New York, **1981**, p. 7-22.

<sup>47</sup> L. Pasteur, *C. R. Acad. Sci.* **1853**, 162-166.

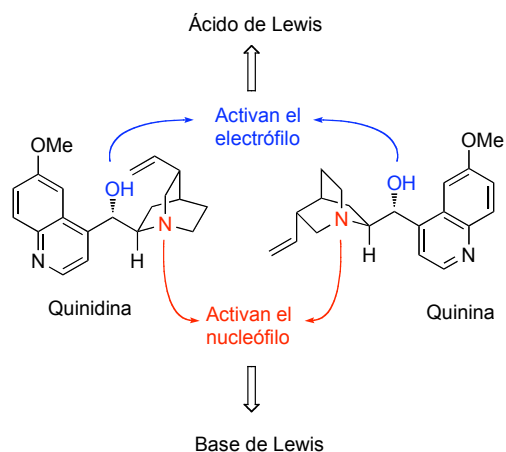
<sup>48</sup> P. Salvadori, D. Pini, C. Rosini, C. Bertucci, G. Uccell-Barrett, *Chirality* **1992**, *4*, 43-49.



**Figura 1.** Estructuras y precio de los alcaloides de la Cinchona.

La presencia de la unidad  $\beta$ -amino alcohólica N-C(8)-C(9)-O influye y determina notablemente la capacidad de estos alcaloides para actuar como catalizadores bifuncionales. Por un lado, el nitrógeno quinuclidínico es responsable de su actividad catalítica en reacciones catalizadas por bases (por ejemplo, las adiciones Michael de nucleófilos carbonados aniónicos), siendo su basicidad mayor que la del nitrógeno quinolinico en un factor  $10^3$ - $10^5$ . La quinuclidina presenta además una nucleofilia comparable a la de la piperidina, piridina o morfolina en su reacción con moléculas orgánicas que contienen grupos carbonilo.<sup>49</sup> Por otra parte, el grupo hidroxilo libre puede tener un papel fundamental en la enantioselectividad y en la capacidad de acelerar la velocidad de determinadas reacciones<sup>50a</sup> por activación simultánea del electrófilo (Figura 2).

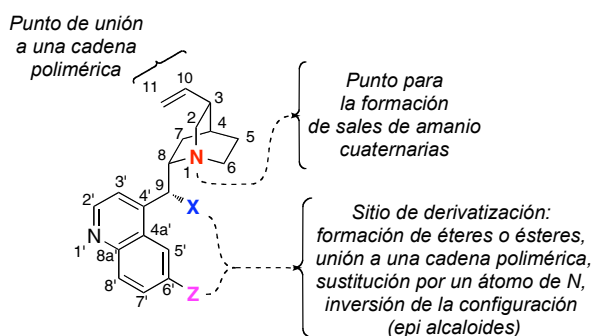
<sup>49</sup> a) Y. Wei, G. N. Sastry, H. Zipse, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3473-3477; b) Y. Wei, G. N. Sastry, H. Zipse, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5413-5416.



**Figura 2.** Activación bifuncional de nucleófilos y electrófilos por los alcaloides de la Cinchona.

En conjunto, los principales motivos que hacen de estos alcaloides unos catalizadores eficaces en un inmenso número de casos son su disponibilidad comercial, su coste relativamente bajo, su estabilidad, la posibilidad de ser recuperados y reutilizados<sup>50</sup> y su estructura fácilmente modificable y adaptable a diversas aplicaciones catalíticas. En la Figura 3 se muestran las diversas modificaciones que se pueden llevar a cabo sobre las estructuras básicas, que consisten fundamentalmente en manipulaciones del grupo hidroxilo del carbono 9, del grupo metoxilo del carbono 6 del anillo de quinolina, y del grupo vinilo en la posición 10, 11 del anillo de quinuclidina.

<sup>50</sup> a) M. J. O'Donnell, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506-517; b) S. K. Tian, Y. Chen, J. Hang, L. Tang, P. McDaid, L. Deng, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621-631.

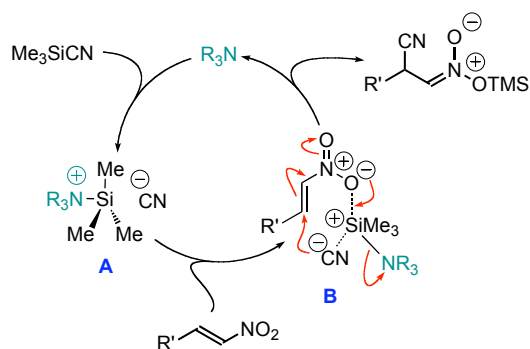


**Figura 3.** Posibles modificaciones estructurales que pueden realizarse sobre los alcaloides de la Cinchona.<sup>51</sup>

### I.3.3. ADICIÓN DE CIANUROS DE TRIALQUILSILILO A NITROALQUENOS CATALIZADA POR ALCALOIDES DERIVADOS DE LA CINCHONA.

Como ya hemos comentado, decidimos en una primera aproximación recurrir a la activación del nucleófilo ( $R_3SiCN$ ) con aminas terciarias. Esta activación podría visualizarse como un ataque de la base de Lewis sobre uno de los orbitales vacantes 3d de silicio del  $TMSCN$ . Se formaría de esta manera un par iónico íntimo (**A**) con un silicio “pseudopentacoordinado”, fuente del cianuro aniónico, que podría reaccionar con el nitroalqueno tras la interacción del mismo con el grupo trimetilsililo. A pesar de la fuerza del enlace Si-C, la activación del nucleófilo podría llegar a producirse gracias a la transferencia del grupo trialquilsililo desde el carbono hasta el oxígeno del grupo nitro del electrófilo, que haría la reacción termodinámicamente factible. El producto de la adición estaría estabilizado por sililación y se liberaría el catalizador. La información quiral de la base de Lewis podría transferirse al nuevo centro quiral formado si la transferencia del cianuro se produjera sobre el par iónico íntimo (**B**), en el que la amina y el nitroalqueno se encontrarían “unidos” por el silicio (Esquema 15).

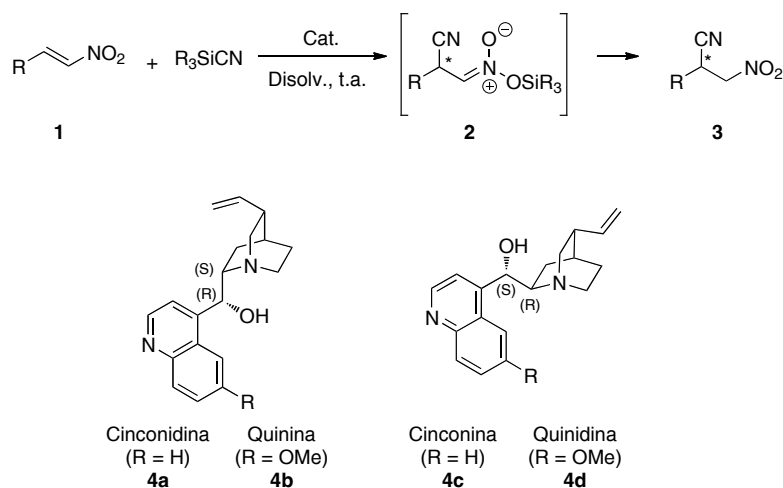
<sup>51</sup> H. Hiemstra, H. Wynberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 417-430.



**Esquema 15.** Activación del nucleófilo ( $R_3SiCN$ ) por aminas terciarias.

Inicialmente se consideraron los alcaloides de la *Cinchona* como candidatos ideales para probar esta estrategia, por poseer un nitrógeno de tipo quinuclidínico especialmente nucleofílico y una estructura modular que, como se ha comentado, ha sido empleada con notable éxito en catálisis asimétrica.<sup>34</sup> Adicionalmente, se encuentran descritas adiciones de Michael de diversos nucleófilos carbonados a nitroalquenos conjugados catalizadas por alcaloides de la *Cinchona*, con altos valores de reactividad y enantioselectividad, que apoyan la compatibilidad de los sustratos con este tipo de organocatalizadores.<sup>6c,38b,52</sup>

<sup>52</sup> T. Marcelli, H. Hiemstra, *Synthesis* **2010**, 8, 1229-1279.



**Figura 4.** Alcaloides de la Cinchona comerciales ensayados en la reacción modelo.

Tomando como sistema modelo la reacción entre el (*E*)-3-metil-1-nitrobut-1-eno (**1a**), un nitroalqueno alifático con un impedimento estérico moderado, y cianuros de trialquilsililo, los primeros ensayos se llevaron a cabo a temperatura ambiente empleando como organocatalizador 20 mol% de cinconidina (**4a**) y como fuente de cianuro TMSCN en distintos disolventes.

### I.3.3.1. ESTUDIO DEL EFECTO DEL DISOLVENTE.

En la Tabla 1 se resumen los resultados obtenidos al llevar a cabo la reacción en distintos disolventes. Cabe destacar la baja reactividad de este sistema, que proporciona el aducto con conversiones muy bajas (<20%), observándose la formación de productos de polimerización. Los excesos enantioméricos son bajos en todos los casos, obteniéndose los mejores resultados en las reacciones llevadas a cabo en  $Et_2O$ , tolueno y *n*- $Bu_2O$  (entradas 4-6) con relaciones enantioméricas de 36:64. El enantiómero mayoritario fue el *S*, excepto en las reacciones llevadas a cabo en acetonitrilo (entrada 3).



**Tabla 1.** Estudio del efecto del disolvente.<sup>a</sup>

Entrada	Disolvente	r.e. (R:S) <sup>b</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	50:50
2	EtOH	49:51
3	AcCN	55:45
4	Et <sub>2</sub> O	37:63
5	Tolueno	39:61
6	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	36:64

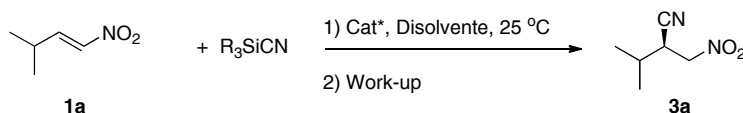
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: A una disolución del nitroalqueno **1a** (0.1 mmol) en el disolvente adecuado (1.5 mL) se le adiciona TMSCN (0.3 mmol) y el catalizador **4a** (5 mol%). Todas las reacciones se dejaron evolucionar durante 120 horas, siendo en todos los casos reacciones incompletas, con conversiones inferiores al 20%. Se observa mediante TLC producto de polimerización en todas las reacciones. <sup>b</sup> Determinado por HPLC, columna Chiralpak AD-H, 98:2 Hexano/<sup>i</sup>PrOH, 1 mL/min,  $\lambda = 209.7$  nm.  $t_R = 18.4$  min.,  $t_S = 20.9$  min.

### I.3.3.2. ESTUDIO DEL EFECTO DE LA FUENTE DE CIANURO.

En una siguiente etapa se estudió la influencia del resto alquílico de la fuente de cianuro en la reacción, usando para ello cianuro de trimetilsililo (TMSCN) y cianuro de *tert*-butildimetilsililo (TBDMSCN) en procesos llevados a cabo empleando 5 mol % de catalizador. En la Tabla 2 se recogen los resultados obtenidos en distintos disolventes. En todos los casos las reacciones son incompletas tras largos tiempos de reacción con conversiones inferiores al 30%. Se observan los mejores resultados en cuanto a enantioselectividad en los ensayos llevados a cabo con TMSCN, lo cual debe ser un reflejo de la participación del grupo trialquilsililo en el estado de transición correspondiente a la adición de cianuro, en el que se genera el nuevo centro estereogénico. Los resultados obtenidos con la cinconidina (**4a**) (Tabla 2, entradas 1-5) y la quinina (**4b**) (Tabla 2, entradas 6-11), que difieren en la presencia del grupo OMe en la posición C-6' del anillo de quinolina, resultaron muy similares en lo referente a la enantioselectividad. Por otra parte, los resultados obtenidos con catalizadores

pseudoenantioméricos, como es el caso de la quinina (**4b**) (Tabla 2, entradas 6-11) y la quinidina (**4d**), (Tabla 2, entradas 12-17) son similares tanto en reactividad como en la relación enantiomérica, si bien con enantioselectividad opuesta. Cabe destacar que en todos los ensayos los mejores resultados se obtuvieron empleando como disolvente *n*-Bu<sub>2</sub>O (Tabla 2, entradas 3, 8 y 14).

**Tabla 2.** Ensayos con los catalizadores **4a-d** con distintas fuentes de cianuro.<sup>a</sup>



Entrada	Catalizador	Disolvente	R <sub>3</sub> SiCN	r.e. (R:S) <sup>b</sup>
1	<b>4a</b>	Et <sub>2</sub> O	TMSCN	37:63
2	<b>4a</b>	Et <sub>2</sub> O	TBDMSCN	42:58
3	<b>4a</b>	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	TMSCN	36:64
4	<b>4a</b>	Tolueno	TMSCN	39:61
5	<b>4a</b>	Tolueno	TBDMSCN	40:60
6	<b>4b</b>	Et <sub>2</sub> O	TMSCN	35:65
7	<b>4b</b>	Et <sub>2</sub> O	TBDMSCN	49:51
8	<b>4b</b>	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	TMSCN	33:67
9	<b>4b</b>	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	TBDMSCN	42:58
10	<b>4b</b>	Tolueno	TMSCN	39:61
11	<b>4b</b>	Tolueno	TBDMSCN	42:58
12	<b>4d</b>	Et <sub>2</sub> O	TMSCN	61:39
13	<b>4d</b>	Et <sub>2</sub> O	TBDMSCN	49:51
14	<b>4d</b>	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	TMSCN	66:34
15	<b>4d</b>	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	TBDMSCN	53:47
16	<b>4d</b>	Tolueno	TMSCN	58:42
17	<b>4d</b>	Tolueno	TBDMSCN	54:46

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: A una disolución del nitroalqueno **1a** (0.1 mmol) en el disolvente adecuado (1.5 mL) se le adiciona R<sub>3</sub>SiCN (0.3 mmol) y el catalizador **4** (5 mol%). Todas las reacciones se dejaron evolucionar durante 120 horas, siendo en todos los casos incompletas. Se observa mediante TLC producto de polimerización en todas las reacciones. <sup>b</sup> Determinado por HPLC, columna Chiralpak AD-H, 98:2 Hexano/PrOH, 1 mL/min, λ = 209.7 nm. *t<sub>R</sub>* = 18.4 min., *t<sub>S</sub>* = 20.9 min.

## I.3.3.3. ESTUDIO DEL EFECTO DE LA TEMPERATURA.

En una siguiente etapa de la investigación se estudió el efecto de la temperatura. En la Tabla 3 se comparan los resultados obtenidos en reacciones llevadas a cabo a temperatura ambiente y a  $-17\text{ }^{\circ}\text{C}$  empleando como disolventes  $n\text{-Bu}_2\text{O}$  y tolueno y como organocatalizadores cinconidina (**4a**) y quinina (**4b**).

**Tabla 3.** Estudio del efecto de la temperatura.<sup>a</sup>

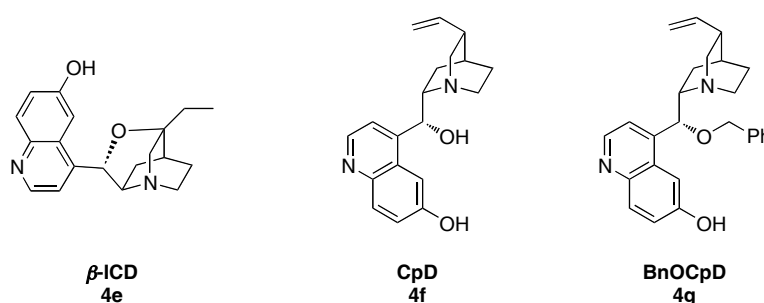
Entrada	Catalizador	Disolvente	T (°C)	R <sub>3</sub> SiCN	r.e. (R:S) <sup>b</sup>
1	<b>4a</b>	$n\text{-Bu}_2\text{O}$	25	TMSCN	36:64
2	<b>4a</b>	$n\text{-Bu}_2\text{O}$	$-17$	TMSCN	45:55
3	<b>4a</b>	Tolueno	25	TMSCN	39:61
4	<b>4a</b>	Tolueno	$-17$	TMSCN	45:55
5	<b>4a</b>	Tolueno	25	TBDMSCN	40:60
6	<b>4a</b>	Tolueno	$-17$	TBDMSCN	43:57
7	<b>4b</b>	$n\text{-Bu}_2\text{O}$	25	TMSCN	33:67
8	<b>4b</b>	$n\text{-Bu}_2\text{O}$	$-17$	TMSCN	42:58
9	<b>4b</b>	Tolueno	25	TMSCN	39:61
10	<b>4b</b>	Tolueno	$-17$	TMSCN	43:57
11	<b>4b</b>	Tolueno	25	TBDMSCN	42:58
12	<b>4b</b>	Tolueno	$-17$	TBDMSCN	48:52

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: A una disolución del nitroalqueno **1a** (0.1 mmol) en el disolvente adecuado (1.5 mL) se le adiciona R<sub>3</sub>SiCN (0.3 mmol) y el catalizador **4** (5 mol%). Todas las reacciones se dejaron evolucionar durante 120 horas, siendo en todos los casos incompletas. Se observa mediante TLC producto de polimerización en todas las reacciones. <sup>b</sup> Determinado por HPLC, columna Chiralpak AD-H, 98:2 Hexano/<sup>i</sup>PrOH, 1 mL/min,  $\lambda = 209.7\text{ nm}$ ,  $t_R = 18.4\text{ min.}$ ,  $t_S = 20.9\text{ min.}$

Como se puede observar en la Tabla 3, el descenso de la temperatura tuvo un efecto desfavorable sobre la enantioselectividad del proceso. En estos ensayos se obtuvo el mismo enantiómero mayoritario obtenido a temperatura ambiente y no se observaron diferencias notables al cambiar la fuente de cianuro.

### I.3.3.4. REACCIONES EMPLEANDO CATALIZADORES DE ESTRUCTURA RELACIONADA CON LOS DERIVADOS DE *CINCHONA* NATURALES.

En un intento de mejorar los resultados obtenidos, se sintetizaron tres catalizadores de estructura relacionada con los alcaloides de la *Cinchona* naturales: la  $\beta$ -isocupreidina ( $\beta$ -ICD, **4e**),<sup>53,54</sup> la cupreidina (CpD, **4f**)<sup>54,55</sup> y la *O*-bencilcupreidina (BnOCpD, **4g**).<sup>56</sup> Todos ellos se sintetizaron siguiendo métodos descritos en la bibliografía.



**Figura 5.** Catalizadores de estructura relacionada con los alcaloides naturales de la *Cinchona*.

En lo que se refiere a la  $\beta$ -isocupreidina ( $\beta$ -ICD, **4e**), recientemente Hoffmann y col. exploraron la reactividad de los alcaloides de la *Cinchona* y su conversión en

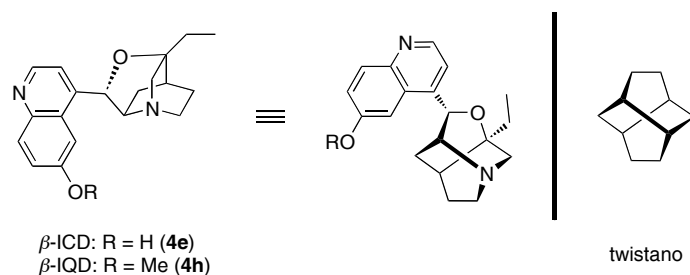
<sup>53</sup> Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N. Yokoyama, S. Hatakeyama, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219-10220.

<sup>54</sup> T. Marcelli, J. H. Van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7496-7504.

<sup>55</sup> L. D. Small, H. Rosenberg, P. U. Nwangwu, T. L. Holclaw, S. J. Stohs, *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1014-1016.

<sup>56</sup> X. Liu, H. Li, L. Deng, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 167-169.

distintos derivados, con especial énfasis en la síntesis de diversas estructuras tricíclicas (Figura 6).<sup>57</sup>

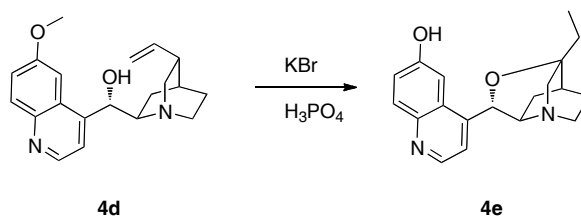


**Figura 6.** Oxazatwistanos de Cinchona:  $\beta$ -ICD (4e) y  $\beta$ -IQD (4h).

Para llevar a cabo la síntesis de estas estructuras, distintos derivados de quinidina se sometieron a ciclación bajo condiciones fuertemente ácidas. De particular interés es la síntesis del oxazatwistano  $\beta$ -isoquinidina ( $\beta$ -IQD, 4h, Esquema 16),<sup>58</sup> compuesto con limitada flexibilidad conformacional, y con basicidad y nucleofilia potenciadas, debido principalmente a la minimización de la congestión estérica en torno al nitrógeno quinuclidínico y al incremento de la tensión del anillo de este fragmento tricíclico. Estas estructuras sólo son accesibles en una forma enantiomérica o pseudoenantiomérica.

<sup>57</sup>a) C. V. Riesen, H. M. R. Hoffmann, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 680-684; b) W. Braje, J. Frackenpohl, P. Langer, H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3495-3512; c) Review: H. M. R. Hoffmann, J. Frackenpohl, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4293-4312.

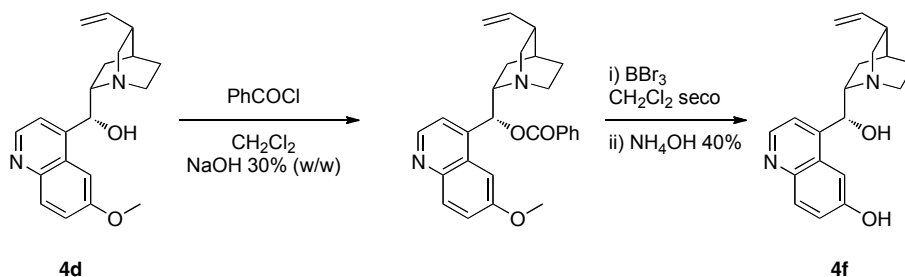
<sup>58</sup> La síntesis del twistano (tricyclo[4.4.0.0<sup>3,8</sup>]decano) fue descrita por primera vez en 1962: H. W. Whitlock Jr, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3412-3413. A diferencia de su isómero adamantano, altamente simétrico (simetría Td), el twistano (que está compuesto por cuatro anillos de ciclohexano en conformación de bote torcido “twistboat”) tiene simetría D2 y es por tanto quiral.



**Esquema 16.** Síntesis de  $\beta$ -ICD (**4e**).

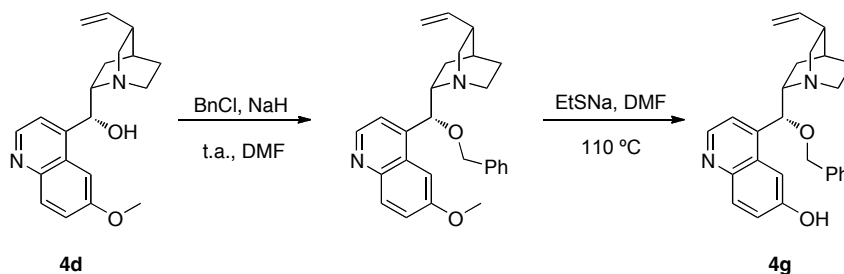
Por otra parte, la transformación del grupo metoxilo en la posición C-6' de la quinina (**4b**) o quinidina (**4d**) en un grupo OH fenólico ha dado lugar a resultados de interés en el campo de la catálisis bifuncional. Estos nuevos catalizadores se obtienen fácilmente mediante la protección del grupo hidroxilo del C-9 con cloruro de benzoilo y posterior rotura selectiva del enlace C-6'-O-Me a C-6'-O-H con  $\text{BBr}_3$  (Esquema 17), descrita por primera vez en 1979.<sup>55,59</sup> Las formas demetiladas de los alcaloides de la *Cinchona* presentan una característica peculiar. Ya se indicó anteriormente que el grupo hidroxilo libre en C-9 de los alcaloides naturales actuaba en algunos casos de manera cooperativa al grupo amino terciario activando a electrófilos. En los derivados demetilados, que poseen en C-6' un grupo OH que podría jugar un papel similar, existe todavía un grupo OH en C-9 que podría ser aprovechado para modular aún más las propiedades del catalizador, tales como la basicidad y aspectos conformacionales que afectan notablemente a su actividad.

<sup>59</sup> Deng y col. han descrito un procedimiento que es compatible con la presencia de éteres bencílicos y aromáticos en la posición C-9: H. Li, Y. Wang, L. Tang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906-9907.



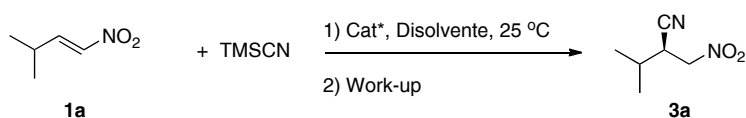
Esquema 17. Síntesis de CpD (4f).

Finalmente, el último catalizador derivado de la *Cinchona* no natural sintetizado en este trabajo ha sido la BnOCpD (4g), que es similar al 4f, pero con el grupo OH en C-9 bencilado (Esquema 18).



Esquema 18. Síntesis de BnOCpD (4g).

Estos nuevos catalizadores fueron estudiados en la reacción modelo, y los resultados se encuentran recogidos en la Tabla 4. Como puede observarse, no se mejoran ni la reactividad ni la enantioselectividad obtenidas con los catalizadores 4a-4d. Un resultado a destacar es el proporcionado por el catalizador 4g, puesto que aunque la reactividad y la enantioselectividad observadas (Tabla 4, entrada 3) son similares a las obtenidas con 4e y 4f, se observa la formación mayoritaria del enantiómero opuesto. Destaca en todos los casos el hecho de que la reacción no tuvo lugar cuando se llevó a cabo en disolventes etéreos.

**Tabla 4.** Ensayos de cianosililación usando los catalizadores **4e-g**.<sup>a</sup>

Entrada	Catalizador	Disolvente	Conv. [%] <sup>b</sup>	r.e. (R:S) <sup>c</sup>
1	<b>4e</b>	Tolueno	< 5	n.d.
2	<b>4e</b>	Et <sub>2</sub> O	< 5	n.d.
3	<b>4f</b>	Tolueno	~25	48:52
4	<b>4f</b>	Et <sub>2</sub> O	< 5	n.d.
5	<b>4g</b>	Tolueno	~25	58:42
6	<b>4g</b>	Et <sub>2</sub> O	< 5	n.d.

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: A una disolución del nitroalqueno **1a** (0.1 mmol) en el disolvente adecuado (1.5 mL) se le adiciona TMSCN (0.3 mmol) y el catalizador **4** (10 mol%). Todas las reacciones se dejaron evolucionar durante 120 horas, siendo en todos los casos reacciones incompletas. En todos los casos se observa mediante TLC producto de polimerización.

<sup>b</sup> Conversiones determinadas por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. <sup>c</sup> Determinado por HPLC, columna Chiralpak AD-H, 98:2 Hexano/<sup>i</sup>PrOH, 1 mL/min, λ = 209.7 nm, t<sub>R</sub> = 18.4 min., t<sub>S</sub> = 20.9 min.



#### I.4. CIANOSILILACIÓN ORGANOCATALÍTICA ENANTIOSELECTIVA DE NITROALQUENOS CON ORGANOCATALIZADORES BASADOS EN ÁCIDOS DE BRØNSTED.

Tras los pobres resultados obtenidos mediante activación del TMSCN (nucleófilo) decidimos abordar como estrategia alternativa la activación organocatalítica del nitroalqueno mediante catalizadores de tipo ácido.

La activación del componente electrofílico de una reacción mediante la adición de un ácido de Lewis metálico es una estrategia ampliamente extendida en catálisis. Las mejoras en la velocidad y la selectividad observadas en la mayoría de los casos se deben a una disminución de la energía del LUMO al coordinarse un heteroátomo del sustrato con carácter ácido de Lewis al catalizador, o bien a la estabilización de la carga negativa (densidad de carga negativa) en el estado de transición de la reacción de adición.<sup>60</sup>

Intensos estudios en esta área asociados con un avance paralelo en el diseño de ligandos han dado lugar a un amplio espectro de catalizadores con carácter de ácido de Lewis basados en metales, cuyas propiedades estéricas y electrónicas pueden ser controladas con una considerable precisión.<sup>2a,c,61</sup> El desarrollo de estos sistemas ha revolucionado la síntesis orgánica, y aunque sus posibles aplicaciones son inmensas, presentan, en algunos casos desventajas potenciales, entre las que se encuentran:

- Inhibición por el producto (coordinación del producto con el catalizador) que limita (o impide) el “*turnover*” del catalizador, lo que determina la necesidad de emplear catalizadores de tipo ácido de Lewis fuertes con cargas catalíticas que pueden llegar a superar el 100%.
- La alta oxofilia de varios iones metálicos de gran utilidad en catálisis (ej., Fe<sup>3+</sup>, Al<sup>3+</sup>, B<sup>3+</sup>, Sn<sup>4+</sup> y Ti<sup>4+</sup>), que pueden requerir la exclusión total de

---

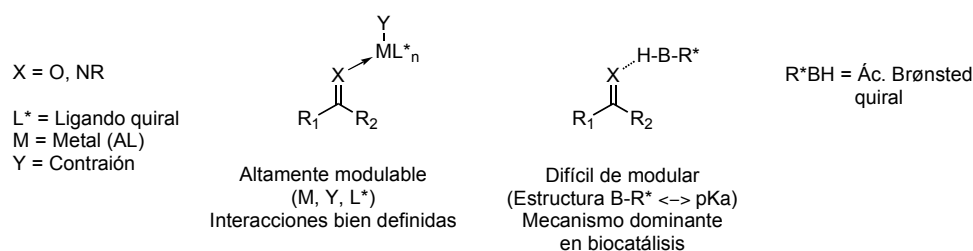
<sup>60</sup> a) D. Schinzer, *Selectivities in Lewis Acid Promoted Reactions*, Kluwer Academic, Dordrecht, **1989**; b) I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley-Interscience, Chichester, **1978**.

<sup>61</sup> a) H. Yamamoto, *Lewis Acids In Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**; b) H. Yamamoto, *Lewis Acid Reagents*, Oxford University Press, New York, **1999**; c) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis In Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **1994**.

aire/humedad en la reacción y limitan la compatibilidad con diferentes grupos funcionales y disolventes.

Intentos para superar estas dificultades han llevado en los últimos años a la introducción de catalizadores basados en iones de metales más polarizables (particularmente lantánidos) que presentan propiedades catalíticas altamente mejoradas, y son, en muchos casos, activos en medio acuoso.<sup>62</sup>

Más recientemente, con el objetivo de diseñar catalizadores más selectivos, robustos, medioambientalmente benignos y tolerantes con un mayor número de grupos funcionales, se ha comenzado a considerar el uso del ácido de Lewis más simple: el protón. La catálisis mediante ácidos de Brønsted de una multitud de reacciones (ej. esterificación de Fischer, formación de acetales, hidrólisis de ésteres) se ha conocido desde hace décadas. Sin embargo, en general, el uso de catalizadores ácidos fuertes es a menudo impracticable debido a la falta de selectividad, y/o la protonación del producto de reacción que conduce a descomposición/epimerización/polimerización o inactivación de componente “nucleófilo” (y por tanto a menudo básico) de la reacción.



**Figura 7.** *Ácido de Lewis vs. ácido de Brønsted.*

De ahí que, tomando como punto de partida los sistemas enzimáticos naturales, se haya comenzado a explorar las interacciones ácido-base débiles mediadas por enlace

<sup>62</sup> a) S. Kobayashi, K. Manabe, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 209-217; b) S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa, W. W.-L. Lam, *Chem. Rev.* **2002**, 2227-2302.

de hidrógeno como base para el diseño de nuevos catalizadores.<sup>6k,6o,6p,31b,31c,63</sup> Afortunadamente, un amplio rango de reacciones de utilidad sintética (muchas de las cuales involucran adiciones a dobles enlaces C=O y C=N) en las que la reacción va acompañada por un cambio dramático en la basicidad del heteroátomo, son susceptibles de la influencia de una catálisis ácida general y por tanto pueden ser potencialmente promovidas por organocatalizadores débilmente ácidos que estabilizan el estado de transición de la reacción mediante enlace de hidrógeno o un cierto grado de transferencia protónica.<sup>64</sup>

En general los catalizadores de tipo ácido de Brønsted pueden clasificarse en dos tipos:

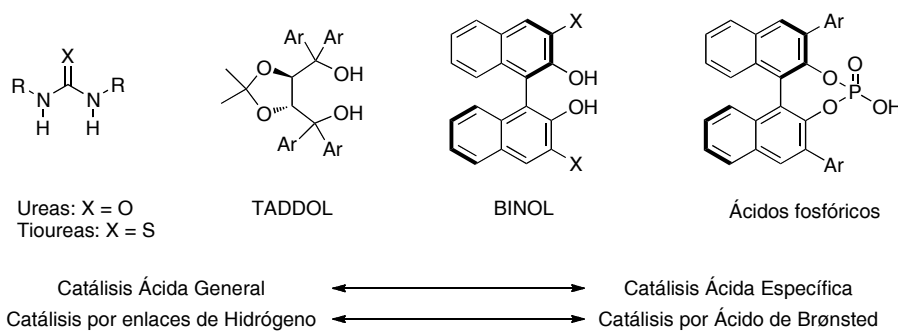
- Moléculas neutras cuya actividad se basa fundamentalmente en catálisis mediante enlace de hidrógeno (ej. tioureas, derivados del TADDOL y del BINOL), que constituyen ejemplos de catálisis ácida general.
- Ácidos fuertes que activan los electrófilos mediante protonación (ej, sales de amonio, ácidos fosfóricos), y que constituyen un ejemplo de catálisis ácida específica.

Es necesario mencionar, sin embargo, que en muchos casos la frontera entre ambos tipos de comportamiento no se encuentra claramente diferenciada.

---

<sup>63</sup> Revisiones recientes: a) Y. Takemoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 593-601; b) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Cat.* **2006**, *348*, 999-1010; c) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520-1543; d) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713-5743; e) X. Yu, W. Wang, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 516-532; f) B. List, *Chem. Commun.* **2006**, 819-824; g) H. Yamamoto, K. Futatsugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924-1942; h) A. K. Unni, N. Takenaka, H. Yamamoto, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1336-1337; i) D. J. Dixon, A. L. Tillman, *Synlett* **2005**, 2635-2638; j) M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, 4097-4112; k) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758; l) R. Manzano, J. M. Andrés, M.-D. Muruzábal, R. Pedrosa, *J. Org. Chem.* **75**, 5417-5420; m) J. M. Andrés, R. Manzano, R. Pedrosa, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116-5119.

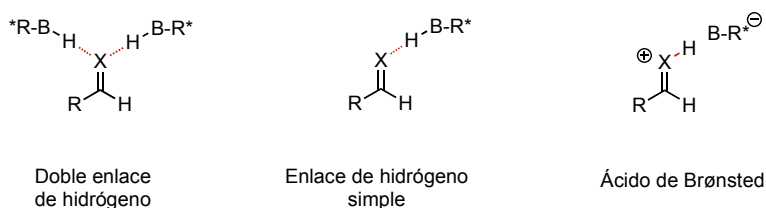
<sup>64</sup> Artículos de revisión sobre catálisis ácido-base general: a) W. P. Jencks, *Chem. Rev.* **1972**, *72*, 705-718; b) G. A. Cordell, *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 425-460; c) W. P. Jencks, *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 161-169.



**Figura 8.** Tipos de ácidos de Brønsted quirales usados frecuentemente como organocatalizadores.

#### I.4.1. ORGANOCATÁLISIS POR DOBLE DONACIÓN POR ENLACES DE HIDRÓGENO.

En principio, son posibles tres modos de activación de un doble enlace C-heteroátomo mediante catálisis por donadores de enlace de hidrógeno: doble enlace de hidrógeno, enlace de hidrógeno simple y catálisis de tipo ácido de Brønsted (Figura 9).



**Figura 9.** Modos de activación por donadores de enlace de hidrógeno.

En concreto, especies capaces de donar dos enlaces de hidrógeno como las ureas y las tioureas, y en menor medida, los iones amidinio y guanidinio, se han convertido en una nueva clase de catalizadores privilegiados que han encontrado aplicaciones en transformaciones mecanísticamente diversas.

La donación simultánea de dos enlaces de hidrógeno ha demostrado ser una estrategia altamente eficiente para la activación electrofílica tanto en enzimas como en sistemas catalíticos sintéticos. Varias propiedades de este enlace de hidrógeno “bifurcado” pueden contribuir a su utilidad en catálisis. Estas interacciones se benefician de una superior fuerza y direccionalidad, en comparación con los enlaces de hidrógeno simples. De una manera análoga, la existencia de dos puntos de anclaje es una estrategia tremendamente poderosa en la síntesis asimétrica con ácidos de Lewis metálicos. Sin embargo, mientras que los requerimientos para la coordinación multidentada a un ácido de Lewis quiral imponen frecuentes limitaciones en lo referente a la estructura del sustrato, en principio cualquier base de Lewis es capaz de quedar involucrada en enlaces de hidrógeno bifurcados.

#### **I.4.1.1. TIOUREAS Y UREAS COMO ORGANOCATALIZADORES.**

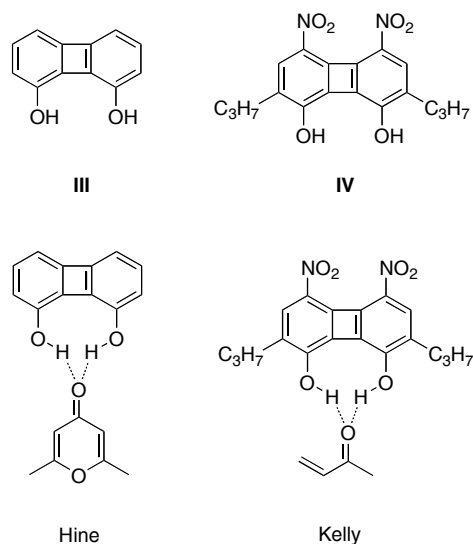
Como ya hemos comentado, los ejemplos más destacados de catalizadores por donación de enlace de hidrógeno son las ureas y las tioureas, compuestos ampliamente estudiados en el campo del reconocimiento molecular debido precisamente a su facilidad para formar puentes de hidrógeno.

Los primeros antecedentes para este tipo de catálisis se remontan a 1984, cuando Hine demostró que bifenilendios conformacionalmente restringidos como **III** y **IV** (Figura 10) eran capaces de unirse a bases de Lewis y actuar como catalizadores generales ácidos, eficientes en la adición de aminas secundarias al fenil glicidil éter.<sup>65</sup> Posteriormente Kelly desarrolló este concepto mediante el diseño de dioles más solubles y ácidos para la catálisis de la reacción de Diels Alder.<sup>66</sup>

---

<sup>65</sup> J. Hine, K. Ahn, J. C. Gallucci, S. M. Linden, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7980-7981.

<sup>66</sup> T. R. Kelly, P. Meghani, V. S. Ekkundi, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3381-3384.

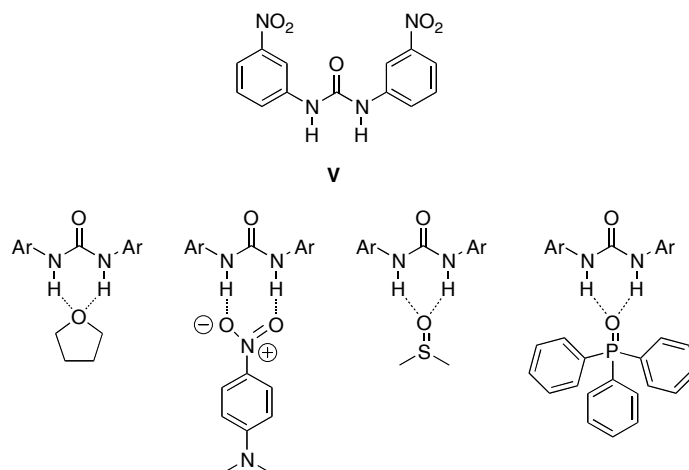


**Figura 10.** Ejemplos pioneros de activación bidentada.

Más tarde, Etter y col. encontraron que las *N,N*-diarilureas **V** con sustituyentes atractores de electrones co-cristalizaban fácilmente con una gran variedad de aceptores de protones,<sup>67</sup> entre ellos sustratos con grupos nitro, éteres, carbonilos, óxidos de fosfinas y sulfóxidos,<sup>68</sup> mediante donación de dos enlaces de hidrógeno. Se abrió con ello la puerta a la posibilidad de que derivados de tipo urea más asequibles y más fáciles de preparar y modificar llegaran a comportarse como catalizadores ácidos (Figura 11).

<sup>67</sup> a) M. C. Etter, T. W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5896-5897; b) M. C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 120-126; c) M. C. Etter, Z. Urbańczyk-Lipkowska, M. Zia-Ebrahimi, T. W. Panunto, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8415-8426.

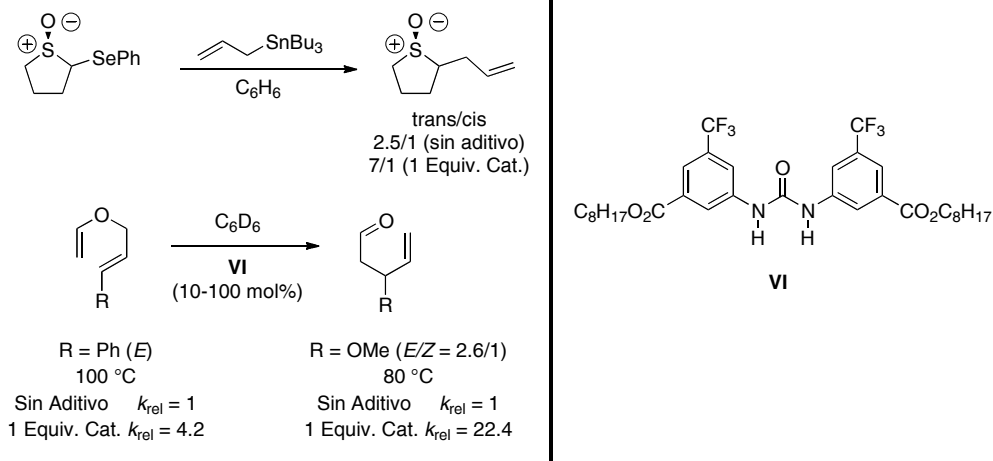
<sup>68</sup> a) R. M. Tel, J. B. F. N. Engberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1976**, 483-488; b) T. R. Kelly, M. H. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7072-7080.



**Figura 11.** Ejemplos de moléculas co-cristalizadas con *N,N*-diarilureas.

Curran fue el primero en reconocer y explotar este potencial, describiendo que la urea **VI** catalizaba reacciones como la alilación de radicales  $\alpha$ -sulfinilo cíclicos con aliltributylestannano y la transposición de Claisen (Esquema 19).<sup>69</sup> En este caso sustituyeron los grupos nitro por trifluorometilos, más compatibles con procesos radicalarios, y se introdujeron dos cadenas lipofílicas para aumentar y mejorar la solubilidad del catalizador en disolventes orgánicos comunes.

<sup>69</sup> a) D. P. Curran, L. H. Kuo, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259-3261; b) D. P. Curran, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6647-6650.



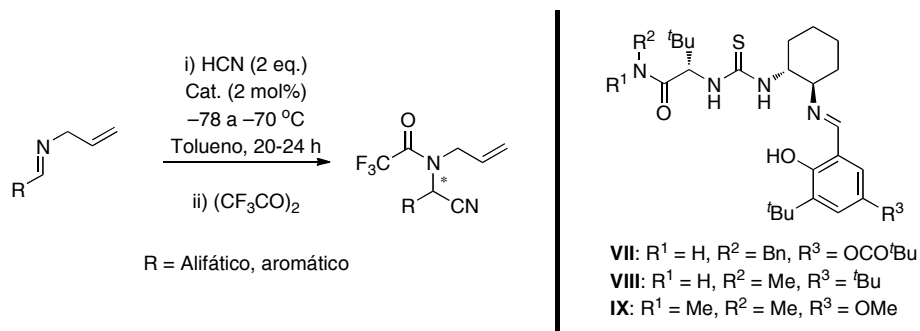
**Esquema 19.** Urea usada por Curran y Kuo para la reacción de alilación de sulfóxidos y para la transposición de Claisen.

Algunos años más tarde Jacobsen describió que tioureas que inicialmente habían sido diseñadas para servir como ligandos quirales en reacciones de tipo Strecker catalizadas por iones metálicos (**VII-IX**), eran capaces de promover la reacción con un alto grado de enantioselectividad en ausencia del ión metálico (Esquema 20).<sup>70</sup> Posteriores estudios de optimización permitieron el desarrollo de una serie de catalizadores de tipo tiourea estructuralmente relacionados que llevaron a resultados mejorados en cuanto a enantioselectividad y reactividad.<sup>71</sup>

<sup>70</sup> M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902.

<sup>71</sup> a) M. S. Sigman, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1279-1281; b) J. T. Su, P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Cat.* **2001**, *343*, 197-200; c) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867-870; d) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012-10014.





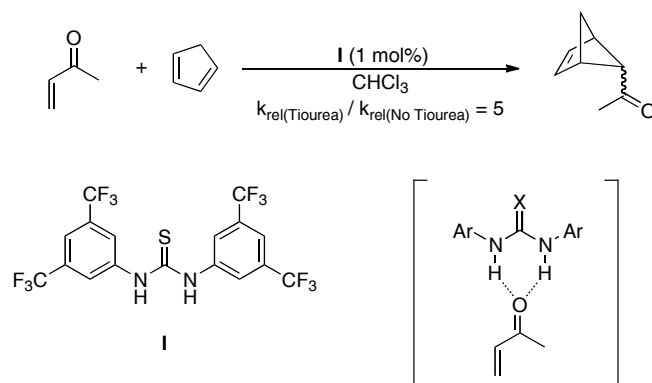
**Esquema 20.** Reacción de Strecker catalizada por tioureas.

El desarrollo de esta nueva familia de catalizadores representó un importante avance conceptual, quedando claro que;

- La capacidad de las tioureas para ser donadores de enlaces de hidrógeno de una cierta relevancia es un fenómeno general.
- Que no es esencial el uso de *N,N*-diariltiureas para la actividad catalítica.
- Que derivados de tipo tiourea diseñados de manera adecuada con sustituyentes quirales son capaces de transferir su información estereoquímica a sustratos proquirales en reacciones de adición.

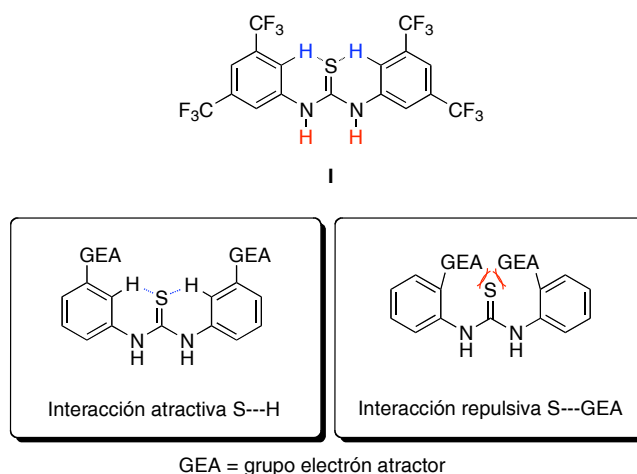
En 2002 Schreiner encontró que *N,N*-diariltiureas simples catalizaban la reacción de Diels-Alder entre ciclopentadieno y compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, demostrando que su modo de acción era a través de enlaces de hidrógeno (Esquema 21).<sup>72</sup> El aumento de la velocidad de reacción podría explicarse mediante la Teoría de Orbitales Moleculares Frontera, considerando que la coordinación de un par de electrones, localizado en el dienófilo, con los protones de la tiourea, disminuye la energía del orbital LUMO del sistema conjugado. Este hecho mejoraría la interacción HOMO<sub>dieno</sub>-LUMO<sub>dienófilo</sub> favoreciendo la reacción.

<sup>72</sup> A. Wittkopp, P. R. Schreiner, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 407-414.



**Esquema 21.** *Reacción de Diels-Alder catalizada por la tiourea I.*

Estudios posteriores identificaron la 1,3-bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea (**I**) como el catalizador óptimo para una amplia gama de sustratos.<sup>72</sup> Se demostró que aquellas tioureas que o bien carecían de sustituyentes fuertemente atractores de electrones (que incrementaban la acidez del N-H y que al mismo tiempo hacían más rígido al catalizador si estaban situados en las posiciones 3 y 5, Figura 12) o que presentaban sustituyentes en la posición 2 del anillo aromático (que presentaban impedimento estérico en el estado de transición) exhibían una actividad catalítica notablemente inferior en estos procesos. La introducción de grupos atractores en la posición *meta* de los anillos aromáticos que no sean capaces de dar lugar a donación mediante enlaces de hidrógeno puede aumentar la eficacia catalítica, debido a la rigidez conformacional que se consigue por interacciones intramoleculares S-H entre los H en *orto* del anillo aromático, relativamente ácidos, y el heteroátomo de la urea o tiourea (Figura 12).



**Figura 12.** Influencia de los sustituyentes en las tioureas

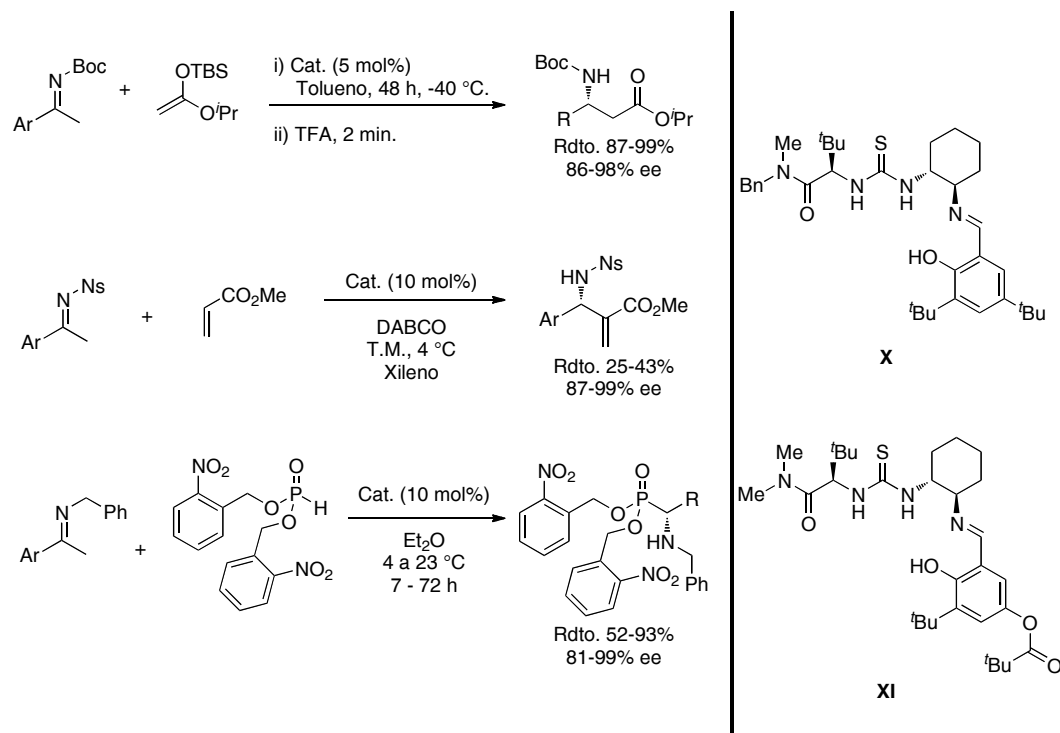
Estudios computacionales<sup>72</sup> proporcionan información sobre la existencia de una alta barrera de rotación para los enlaces N-C(Ar), debido a las interacciones atractivas existentes entre los protones en *orto* del anillo y el átomo de azufre, como consecuencia de la acidez de los mismos favorecida por la presencia de los grupos CF<sub>3</sub>. Esta interacción rígida minimiza la pérdida entrópica que se produce cuando se unen los sustratos en el estado de transición, facilitando así la catálisis.

En principio se podría pensar que las tioureas **X** y **XI** ricas en electrones propuestas por Jacobsen como catalizadores de la reacción de Strecker, al ser donadores de enlace de hidrógeno mucho más débiles, tendrían una aplicabilidad restringida a un conjunto pequeño de reacciones. Pero, por el contrario, las aplicaciones descritas con estas tioureas son muy variadas, con buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos (ver Esquema 22). Ejemplos de este comportamiento son la reacción tipo Mannich entre silil acetales de cetena y *N*-Boc aldiminas,<sup>73</sup> la reacción de aza-Morita-Baylis-Hillman entre *N*-nosil iminas y acrilato de metilo<sup>74</sup> y la

<sup>73</sup> A. G. Wenzel, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964-12965.

<sup>74</sup> a) I. T. Raheem, E. N. Jacobsen, *Adv. Synth. Cat.* **2005**, *347*, 1701-1708; b) S. Yong-Ling, S. Min, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 2905-2916.

hidrofosfonilación de *N*-bencil iminas, siendo éste el primer ejemplo organocatalítico de este proceso.<sup>75</sup>



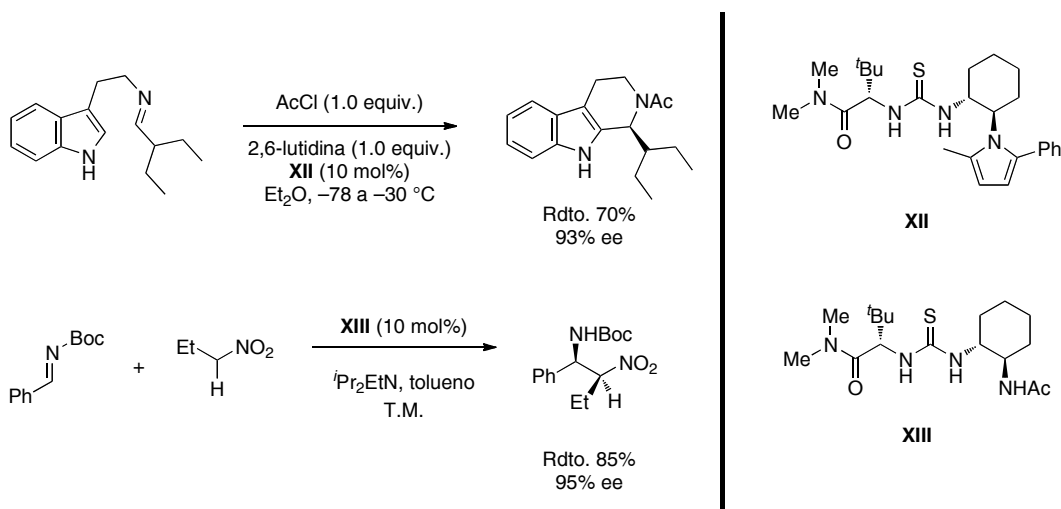
**Esquema 22.** Aplicaciones de las tioureas diseñadas por Jacobsen en reacciones de Mannich, aza-Morita-Baylis-Hillman e hidrofosfonilación de iminas.

Aunque se desconoce el mecanismo concreto de actuación del catalizador en estos procesos, se cree que la tiourea activa la imina mediante enlaces de hidrógeno y la disposición que adopta en el espacio induciría la quiralidad observada mediante un estado de transición rígido.<sup>71d</sup>

Recientemente, se ha demostrado que es posible llevar a cabo una considerable simplificación estructural de los catalizadores de Jacobsen, desarrollándose tioureas modificadas cuya estructura carece del fragmento de salicilaldimina (compuestos **XII** y

<sup>75</sup> G. D. Joly, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4102-4103.

**XIII**, Esquema 23), siendo efectivos para reacciones de Mannich, Pictet-Spengler asimétrica, acil-Mannich y nitro-Mannich.<sup>76</sup>



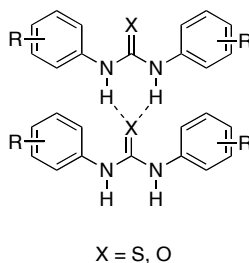
**Esquema 23.** Reacciones de Pictet-Spengler y nitro-Mannich llevadas a cabo con las tioureas sin el fragmento de salicilaldimina.

Aunque, en los estudios iniciales se emplearon ureas como organocatalizadores, posteriormente han sido las tioureas las que más se han desarrollado, debido a las siguientes razones:

- Las tioureas son solubles en una mayor variedad de disolventes orgánicos.<sup>69b</sup>
- Las tioureas son más fáciles de preparar (el tiofosgeno es mucho más fácil de manejar y menos tóxico que el fosgeno).
- Las tioureas poseen una capacidad donadora de hidrógeno superior a la de las ureas, como consecuencia de su mayor acidez ( $pK_a$  tiourea = 21.0,  $pK_a$  urea = 26.9).<sup>77</sup>

<sup>76</sup> a) A. G. Wenzel, M. P. Lalonde, E. N. Jacobsen, *Synlett* **2003**, 1919-1922; b) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558-10559; c) T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466-468; d) M. S. Taylor, N. Tokunaga, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6700-6704.

- En el caso de los catalizadores de tipo tiourea existe menos tendencia a la autoasociación (Figura 13) entre las mismas moléculas de catalizador que en el caso de las ureas, debido a que el azufre es menos electronegativo que el oxígeno.



**Figura 13.** Efecto de autoasociación en ureas y tioureas.

La elección de un segundo sustituyente trifluorometilado en lugar del grupo éster característico de los catalizadores de tipo urea de Curran **VI** (Esquema 19) fue también de gran importancia. El grupo trifluorometilo es un grupo inerte, poderoso atractor de electrones ( $\sigma_m = 0.46$ )<sup>78</sup> que no contribuye significativamente a catalizar la autoasociación. El sustituyente *N*-[3,5-bis(trifluorometil)]fenilo introducido por Schreiner en estos catalizadores de tipo tiourea ha sido utilizado por varios grupos para aumentar la acidez del grupo N-H.<sup>6p,31</sup>

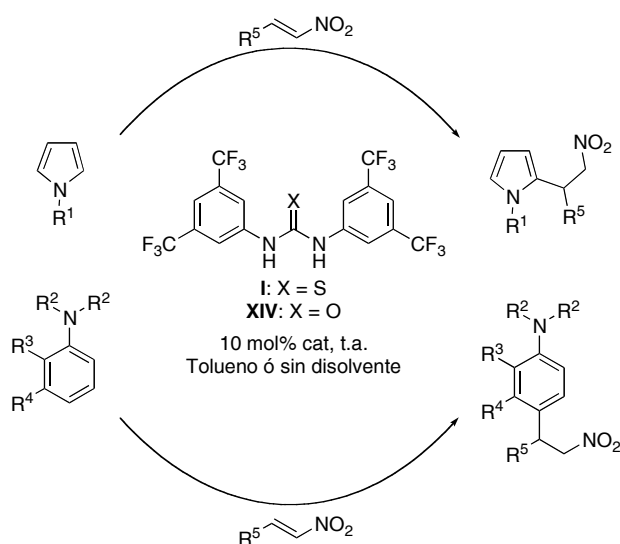
<sup>77</sup> F. G. Bordwell, D. J. Algrim, J. A. Harrelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5903-5904.

<sup>78</sup> J. March, *Advanced Organic Chemistry*, Wiley-Interscience, New York, **1992**.

#### I.4.1.1.1. ACTIVACIÓN DE NITROALQUENOS MEDIANTE TIOUREAS MONOFUNCIONALES.

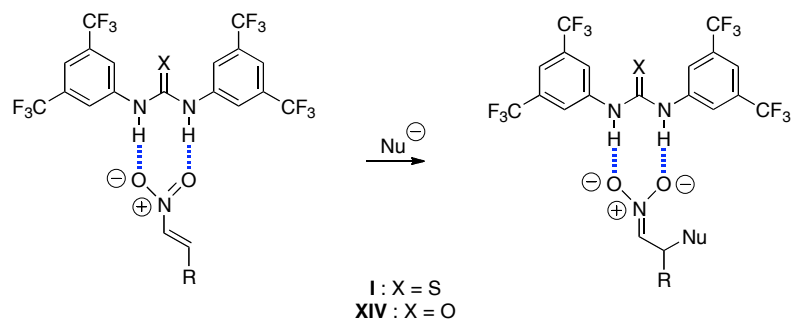
Los catalizadores comentados hasta el momento tienen en común su carácter monofuncional. En la bibliografía se encuentran descritos diferentes ejemplos de activación de nitroalquenos mediante este tipo de donadores de enlace de hidrógeno para la adición de nucleófilos neutros sin carácter ácido, como es el caso de la reacción que nos planteamos estudiar.

Así, Ricci y col.<sup>79</sup> describieron la alquilación de Friedel-Crafts de compuestos aromáticos y heteroaromáticos a nitroalquenos (Esquema 24), empleando la activación mediante enlaces de hidrógeno bidentados proporcionados por la 1,3-bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea **I** desarrollada inicialmente por Schreiner (Esquema 25).<sup>72</sup>



**Esquema 24.** Alquilación de Friedel-Crafts de compuestos aromáticos y heteroaromáticos con activación por tioureas.

<sup>79</sup> G. Dessole, R. P. Herrera, A. Ricci, *Synlett* **2004**, 2374-2378.

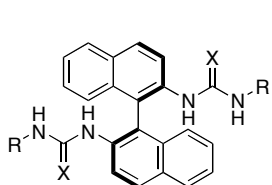
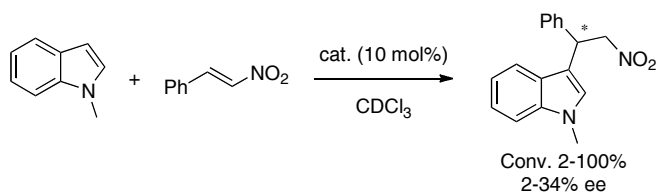


**Esquema 25.** Mecanismo de activación de nitroalquenos por (tio)ureas..

Adicionalmente, y como se ha indicado en el Apartado I.1, esta misma tiourea se mostró eficaz en la activación del proceso de adición de la dimetilhidrazona del formaldehído a nitroalquenos aromáticos (Esquema 8).<sup>26</sup>

Los intentos de llevar a cabo reacciones de adición enantioselectiva de nucleófilos carbonados neutros a nitroalquenos empleando tioureas quirales monofuncionales han alcanzado hasta el momento un éxito relativo. El único resultado digno de mención corresponde al descrito por Connon y col., que en 2006 sintetizaron una nueva familia de catalizadores de tipo bis-ariltiourea con quiralidad axial basados en el esqueleto de binaftilo (Esquema 26). La aplicación de estos catalizadores a la reacción de Friedel-Crafts asimétrica organocatalítica de nitroalquenos con indoles *N*-sustituidos (menos reactivos que los heterociclos desprotegidos) transcurrió con rendimientos de moderados a buenos y con enantioselectividades modestas.<sup>25b</sup>





**XV:** X = O, R = SO<sub>2</sub>-4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**XVI:** X = O, R = ciclohexilo

**XVII:** X = O, R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

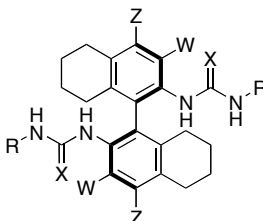
**XVIII:** X = O, R = 2,6-(Me)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

**XIX:** X = O, R = 4-OMe-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

**XX:** X = O, R = 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

**XXI:** X = S, R = 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

**XXII:** X = O, R = C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>

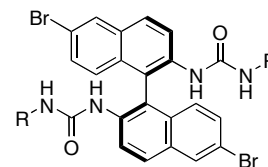


**XXIII:** X = O, W = H, Z = H, R = C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>

**XXIV:** X = O, W = Br, Z = H, R = C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>

**XXV:** X = O, W = Br, Z = Br, R = C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>

**XXVI:** X = S, W = H, Z = H, RR = 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>



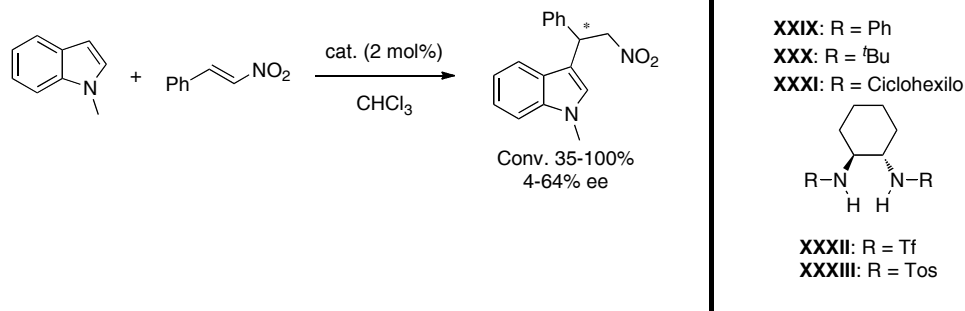
**XXVII:** R = 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

**XXVIII:** R = C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>

**Esquema 26.** *Reacción de Friedel-Crafts asimétrica de nitroalquenos con indoles N-sustituídos catalizada por tioureas con quiralidad axial.*

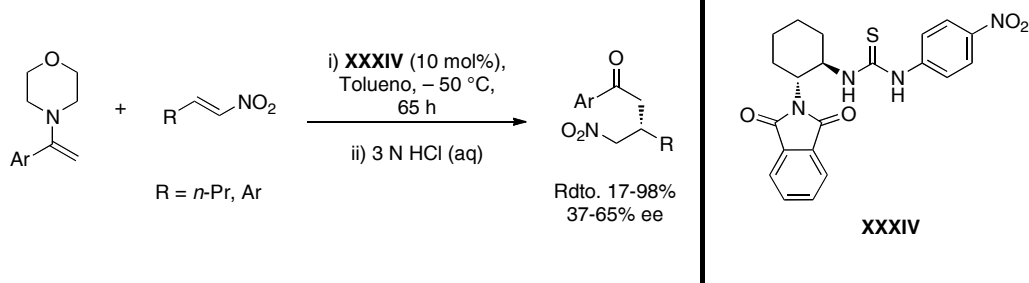
En 2005 Jørgensen y col. utilizaron bis-sulfonamidas quirales para catalizar la reacción entre *N*-metil indoles y nitroalquenos,<sup>80</sup> obteniéndose altos rendimientos, pero enantioselectividades moderadas (ee hasta el 64%) (Esquema 27).

<sup>80</sup> W. Zhuang, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2566-2571.



**Esquema 27.** Reacción de Friedels-Crafts asimétrica catalizada por bis-sulfonamidas quirales.

Por otra parte, Dixon y col.<sup>25d</sup> han descrito la adición de enaminas derivadas de aril metil cetonas a nitroalquenos con buenos rendimientos y enantioselectividades moderadas empleando como catalizadores tioureas que contenían el fragmento de mono-ftalimida del (*R,R*)-1,2-diaminociclohexano (**XXXIV**) (Esquema 28).



**Esquema 28.** Adición conjugada enantioselectiva de enaminas derivadas de aril metil cetonas a nitroalquenos.

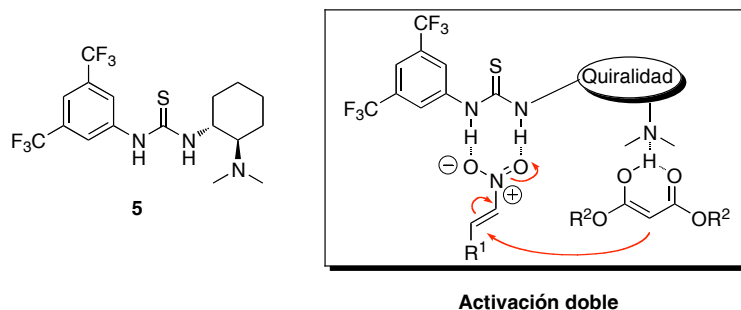
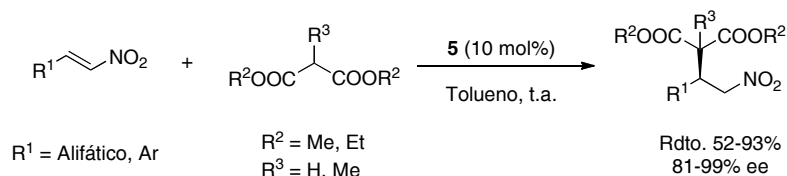
#### I.4.1.2. ORGANOCATALIZADORES BIFUNCIONALES BASADOS EN DONADORES DE HIDRÓGENO. DISEÑO Y APLICACIONES A LA ACTIVACIÓN DE NITROALQUENOS.

En un nuevo avance en el campo de la catálisis por donación de enlace de hidrógeno, se contempló la posibilidad de sintetizar catalizadores que incorporasen grupos básicos o ácidos adicionales en posiciones estratégicas del esqueleto, lo que permitiría el diseño de catalizadores *bifuncionales*. Esta catálisis bifuncional se inspira en los sistemas enzimáticos naturales, en los que la activación de un electrófilo y un nucleófilo ocurren simultáneamente.

Así, y como lógica extensión de las ideas desarrolladas por Curran, Jacobsen y Schreiner, en 2003 Takemoto y col. desarrollaron este nuevo concepto mediante el diseño del catalizador **5**, que contenía una tiourea y una amina terciaria (fragmento de 1,2-*trans*-ciclohexildiamina). Los autores demostraron que en la reacción de adición de Michael de malonato de dimetilo a  $\beta$ -nitroestirenos, era crucial la presencia en la molécula de los fragmentos de tiourea y la amina terciaria (Esquema 29).<sup>81</sup> Por ello propusieron que estos catalizadores actuaban mediante un *mecanismo bifuncional*, activando tanto al nitroalqueno como al nucleófilo. Así, el catalizador interaccionaría por una parte con el grupo nitro del nitroalqueno mediante un doble enlace de hidrógeno, aumentando la electrofilia de este sustrato, mientras que la amina activaría al compuesto  $\beta$ -dicarbonílico mediante desprotonación (catálisis básica general), controlando al mismo tiempo la aproximación del nucleófilo al nitroalqueno.

---

<sup>81</sup> a) T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672-12673; b) T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119-125.



**Esquema 29.** Adición de malonatos a nitroalquenos catalizada por tioureas bifuncionales.

Esta idea impulsó el desarrollo de nuevas aplicaciones de estos catalizadores a otros procesos, tales como la reacción de aza-Henry o nitro-Mannich,<sup>82</sup> que hasta ese momento sólo se podían desarrollar en forma enantioselectiva vía catálisis metálica. Otros resultados recientes demuestran que este tipo de tioureas bifuncionales pueden catalizar de manera eficiente la adición conjugada a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.<sup>83</sup>

A la vista de los resultados obtenidos con el catalizador **5** desarrollado por Takemoto, el paso siguiente fue el desarrollo de catalizadores de tipo tiourea-alcaloide de la *Cinchona*. Como ya se ha indicado, los alcaloides de la *Cinchona* son sustancias de partida baratas y fácilmente accesibles en ambas formas pseudoenantioméricas. Poseen estructuras relativamente rígidas en las que existen un centro de tipo base de Brønsted y un aceptor de enlace de hidrógeno, dispuestos en centros estereogénicos en posiciones muy próximas. Además, el centro estereogénico en C-9 es un alcohol secundario, que puede transformarse fácilmente en el derivado de tipo (tio)urea a través de la

<sup>82</sup> T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625-627.

<sup>83</sup> Y. Hoashi, T. Okino, Y. Takemoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4032-4035.

correspondiente amina primaria. La configuración absoluta del alcohol puede invertirse fácilmente si es necesario, lo que permite determinar la influencia de la estereoquímica relativa de los grupos con carácter de ácido de Lewis y base de Lewis tanto en la actividad como en la selectividad.

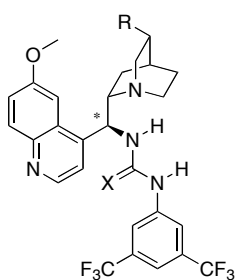
Por ello, varios grupos comenzaron a trabajar independientemente en el diseño de catalizadores bifuncionales fácilmente accesibles y modulables (desde el punto de vista estérico, estereoquímico y electrónico, Figura 14) basados en alcaloides de la *Cinchona*.

#### Centro estereogénico C9

- Disponibilidad de ambos diastereoisómeros.
- La orientación del componente bifuncional puede ser modificada.

#### Grupo *N*-Aril (tio)urea

- Relativamente impedido (facilita la orientación selectiva del sustrato).
- Sustitución variable.



#### Anillo de Quinuclidina

- Base general, activa al nucleófilo de la reacción por desprotonación/catálisis nucleofílica.
- Localizado próximo a la función (tio)urea.
- Configuración absoluta variable en C8.

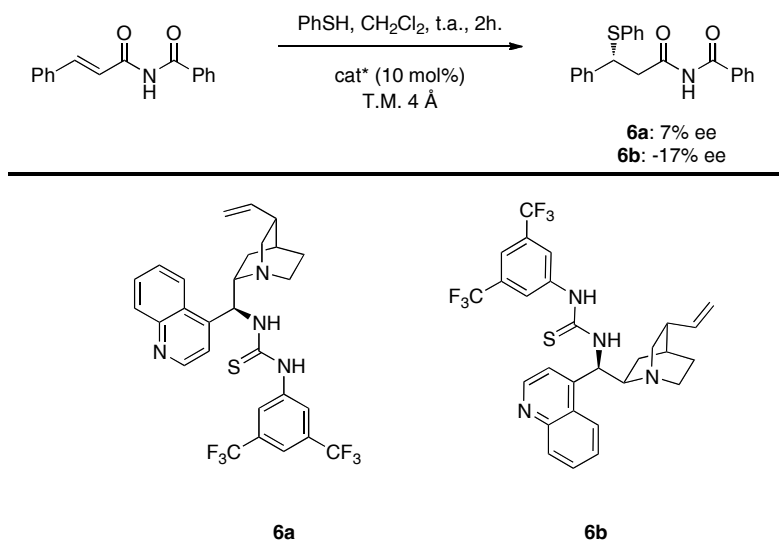
#### (Tio)urea

- Puede estabilizar cargas negativas en el estado de transición en reacciones de adición.
- Compatible con una gran variedad bases de Lewis.
- Relativamente rígido.
- Ácido de Lewis variable: (X=O/S).

**Figura 14.** Catalizador en forma de (tio)ureas derivadas de los alcaloides de la *Cinchona*: Elementos del diseño.

Los primeros resultados fueron descritos por Chen y col.,<sup>84</sup> que encontraron que los catalizadores **6a** y **6b** derivados de cinconina y cinconidina eran promotores altamente efectivos de la adición de Michael del tiofenol a imidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas (Esquema 30), aunque los resultados fueron pobres en cuanto a enantioselectividad.

<sup>84</sup> B.-J. Li, L. Jiang, M. Liu, Y.-C. Chen, L.-S. Ding, Y. Wu, *Synlett* **2005**, 603-606.

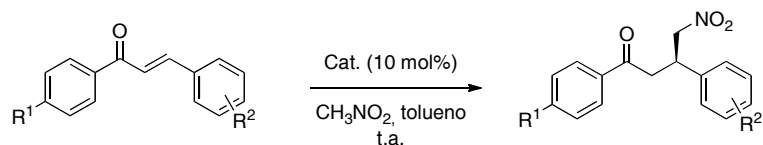


**Esquema 30.** Primer ejemplo de catálisis con tioureas derivadas de los alcaloides de la *Cinchona*.

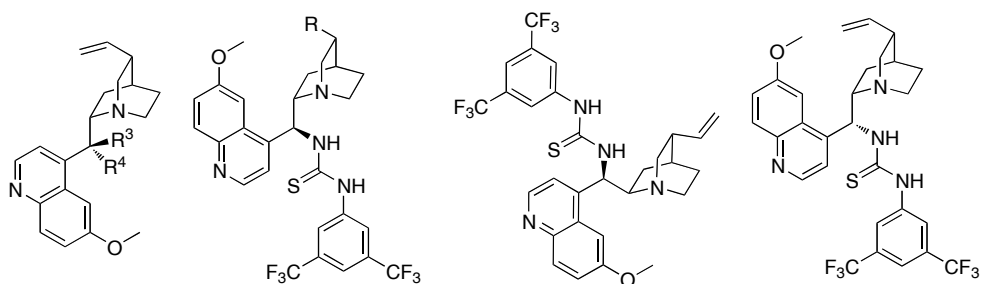
Soos y col. desarrollaron los catalizadores de tipo tiourea sustituida de quinina (**6c**) y de quinidina (**6d**) para la adición enantioselectiva de nitrometano a chalconas (Esquema 31).<sup>85</sup> Estos catalizadores se diseñaron para probar tanto su potencial como catalizadores bifuncionales como la estereoquímica relativa óptima en C-8 y C-9. Sorprendentemente (teniendo en cuenta el carácter privilegiado del esqueleto de *Cinchona* en el campo de la catálisis asimétrica) el derivado de estereoquímica “natural” en C-9 (**6e**) no presentó actividad catalítica (tampoco la propia quinina, **4b**, ni la ep-quinina **4i**), mientras que sus epímeros en C-9 (**6c**, **6’c** y **6d**) fueron activos y altamente selectivos bajo idénticas condiciones. La relación entre la actividad del catalizador y la orientación relativa de los fragmentos de tiourea y quinuclidina indican claramente que estos sistemas operan a través de un mecanismo bifuncional, mediante el cual el nitrógeno quinuclidínico activa al nitrometano mediante desprotonación y la tiourea podría activar a su vez al carbonilo de la chalcona.<sup>86</sup>

<sup>85</sup> B. Vakulya, S. Varga, A. Csampai, T. Soos, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967-1969.

<sup>86</sup> S. H. McCooley, S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367-6370.



Cat.	Rdto. (%)	ee(%)
<b>4b</b>	0	-
<b>4i</b>	0	-
<b>6c</b>	71	95( <i>R</i> )
<b>6'c</b>	93	96( <i>R</i> )
<b>6d</b>	59	86( <i>S</i> )
<b>6e</b>	0	-



**4b:** R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = OH  
**4i:** R<sup>3</sup> = OH, R<sup>4</sup> = H

**6c:** R = C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>  
**6'c:** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

**6d**

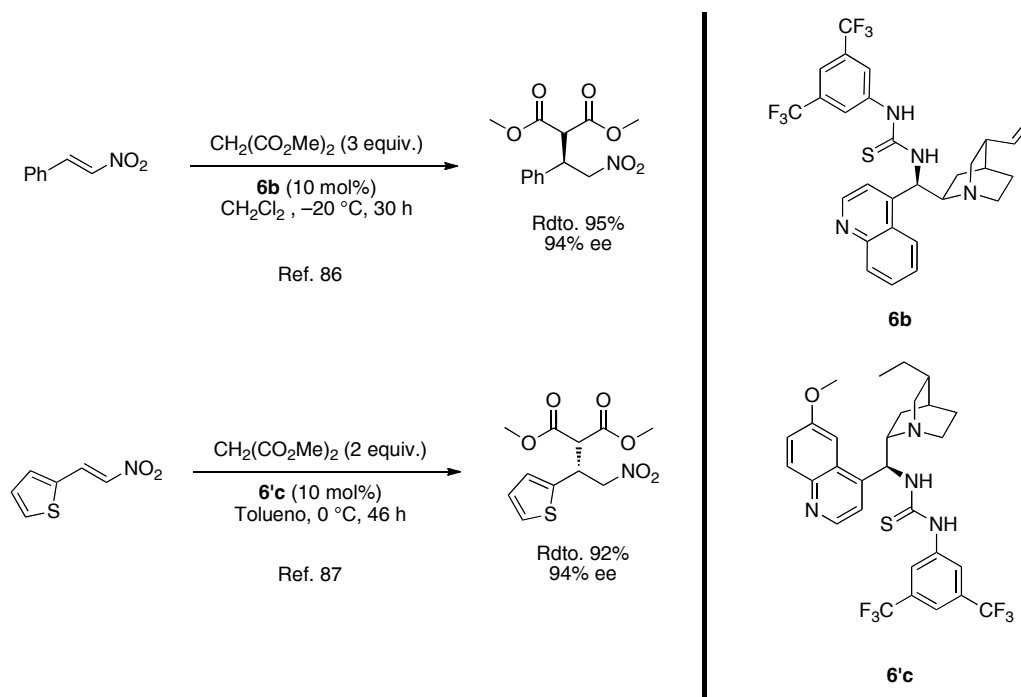
**6e**

Inactivos

**Esquema 31.** Adición de Michael de nitrometano a derivados de chalconas catalizada por tioureas bifuncionales derivadas de los alcaloides de la Cinchona.

Posteriormente, Connon<sup>86</sup> y Dixon<sup>87</sup> describieron el diseño de catalizadores similares para su uso en las reacciones de adición asimétricas de malonato de dimetilo a nitroalquenos.

<sup>87</sup> J. Ye, D. J. Dixon, P. S. Hynes, *Chem. Commun.* **2005**, 4481-4483.

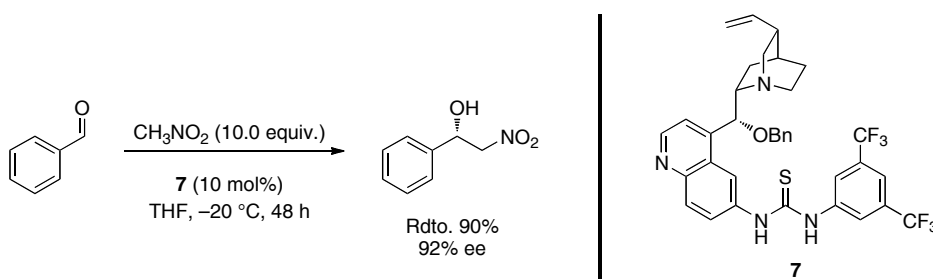


**Esquema 32.** Adición asimétrica de malonato de dimetilo a nitroalquenos.

En 2005 Hiemstra y col.<sup>88</sup> demostraron que C-9 no es la única posición del esqueleto de los alcaloides de la *Cinchona* en el que la tiourea puede incorporarse. La sustitución de 6'-OMe por la unidad de tiourea y la bencilación del OH en C-9 sin cambiar la configuración del alcaloide natural derivado de quinina permitieron la síntesis del catalizador **7**, altamente eficiente para la reacción de Henry asimétrica entre nitrometano y aldehídos aromáticos (Esquema 33).

<sup>88</sup> T. Marcelli, R. N. S. Van Der Haas, J. H. Van Maarseveen, H. Hiemstra, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 929-931.

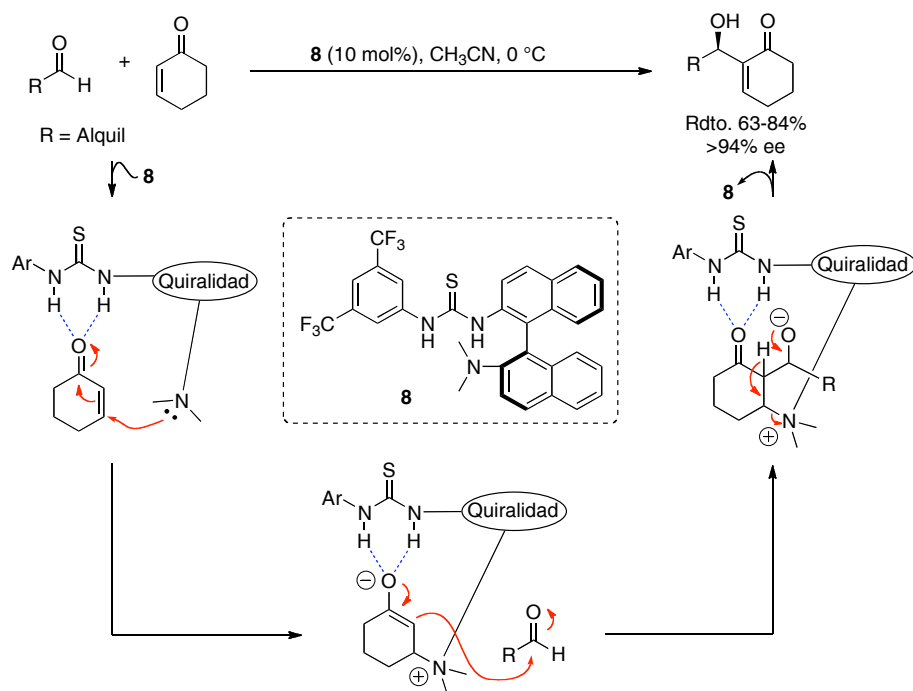




**Esquema 33.** *Reacción de Henry asimétrica catalizada por tioureas en C'-6 de los alcaloides de la Cinchona.*

En una aproximación completamente diferente para el diseño de catalizadores bifuncionales basados en tioureas, Wang y col. desarrollaron el catalizador **8** que incorporaba un fragmento de binaftilo y portaba un grupo amino terciario, demostrando su eficacia en la reacción de Morita-Baylis-Hillman en ausencia de base externa (Esquema 34).<sup>89</sup>

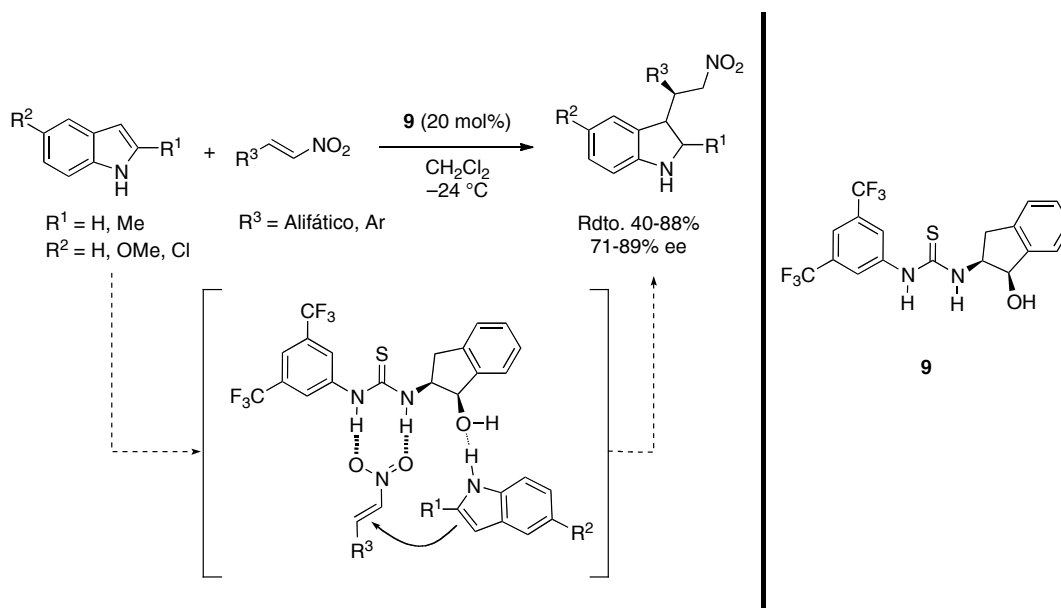
<sup>89</sup> J. Wang, H. Li, X. Yu, L. Zu, W. Wang, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4293-4296.



**Esquema 34.** Ciclo catalítico para la reacción de Morita-Baylis-Hillman con la tiourea bifuncional **8**.

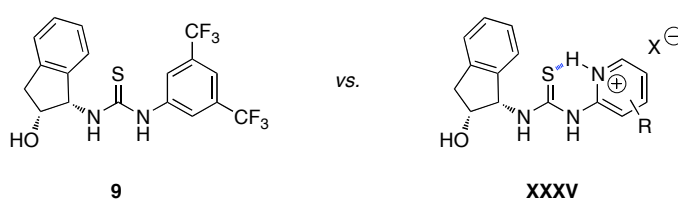
Estos dos últimos tipos de catalizadores (**7** y **8**) no han sido empleados hasta el momento para la adición de Michael a nitroalquenos.

Una mención especial requieren los resultados descritos por Ricci y col. en 2005 para la adición de indoles a nitroalquenos promovida por la tiourea bifuncional **9** derivada del (1*R*,2*S*)-1-aminoindan-2-ol (Esquema 35).<sup>25c</sup> Es de destacar que la adición de *N*-alquilindoles a los mismos sustratos empleando este mismo catalizador transcurrió con casi total ausencia de enantioselectividad. Para explicar estos resultados se propuso que los dos hidrógenos de la tiourea debían activar al nitroalqueno y que la función hidroxilo debería interactuar con el protón indólico mediante un enlace de hidrógeno débil, dirigiendo el ataque del nucleófilo por la cara *si* del nitroalqueno.



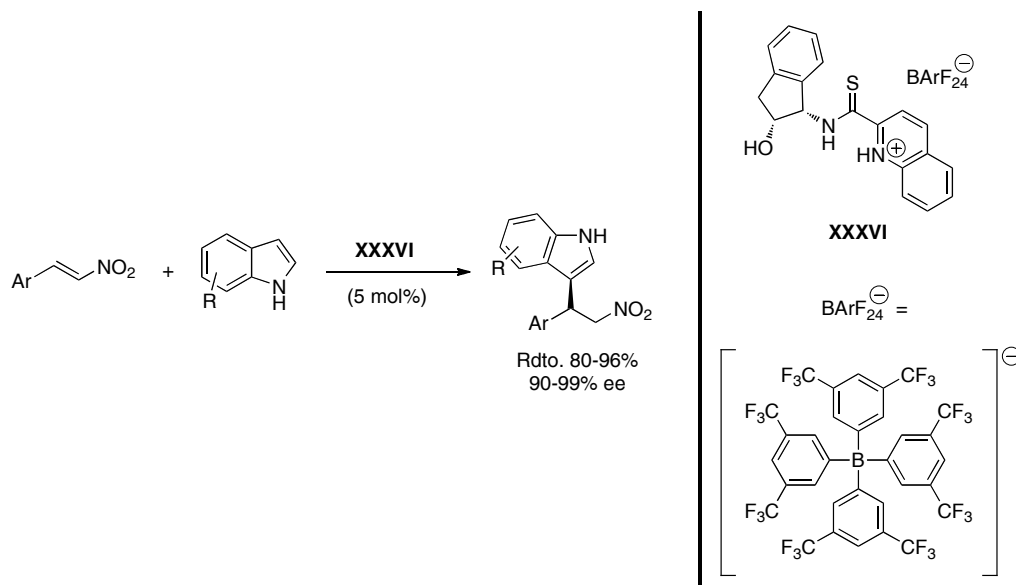
**Esquema 35.** Adición de indoles a nitroalquenos catalizada por la tiourea bifunciona **9**.

Más recientemente, Seidel y col. encontraron que esta misma reacción podía ser catalizada de manera eficiente por derivados catiónicos de estructura relacionada, con excelentes rendimientos y selectividades (Esquema 36).<sup>90</sup> El nuevo catalizador **XXXV** está basado en la sustitución del grupo 3,5-bis-trifluorometilfenilo por una unidad de piridina protonada (Figura 15), que podría estar involucrada en una interacción N-H...S-HB, análoga a la interacción C-H...S-HB presente en el grupo 3,5-bis-trifluorometilfenilo.



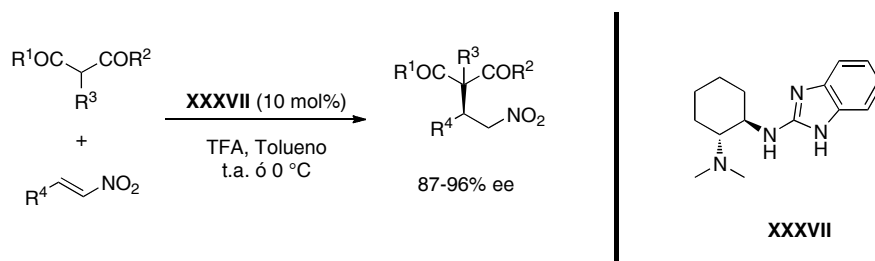
**Figura 15.** Derivados catiónicos con estructura similar al catalizador **9**.

<sup>90</sup> M. Ganesh, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16464-16465.



**Esquema 36.** Adición de indoles a nitroalquenos catalizada por el derivado catiónico **XXXVI**.

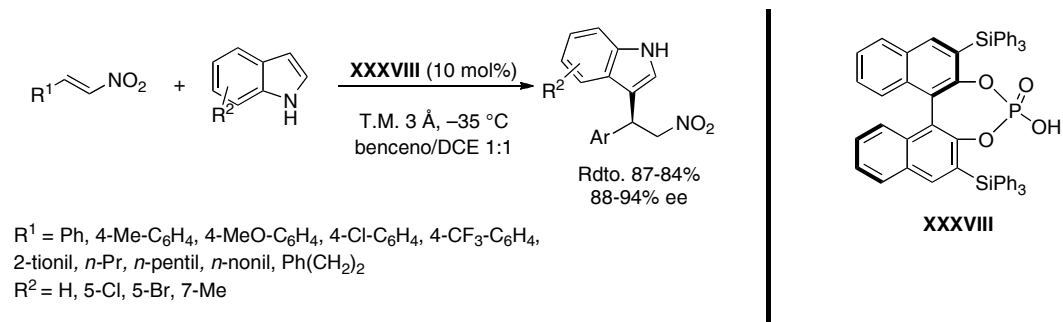
Recientemente Nájera y col. han descrito el uso de 2-aminobenzimidazoles quirales como organocatalizadores para la adición conjugada de compuestos 1,3-dicarbonílicos a nitroalquenos con altos rendimientos y enantioselectividades (Esquema 37).<sup>91</sup>



**Esquema 37.** Adición conjugada de compuestos 1,3-dicarbonílicos a nitroalquenos catalizada por el 2-aminobenzimidazol **XXXVII**.

<sup>91</sup> D. Almasi, D. A. Alonso, E. Gómez-Bengoá, C. Nájera, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6163-6168.

En 2008 Akiyama y col. (Esquema 38)<sup>92</sup> y posteriormente You y col. (Esquema 39)<sup>93</sup> demostraron que los nitroalquenos podían ser activados de manera eficiente por ácidos fosfóricos derivados del BINOL (**XXXVIII** y **XXIX**) en reacciones de Friedel Crafts.

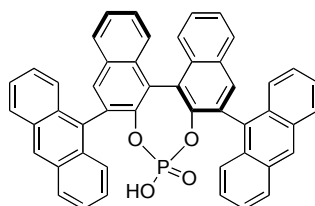
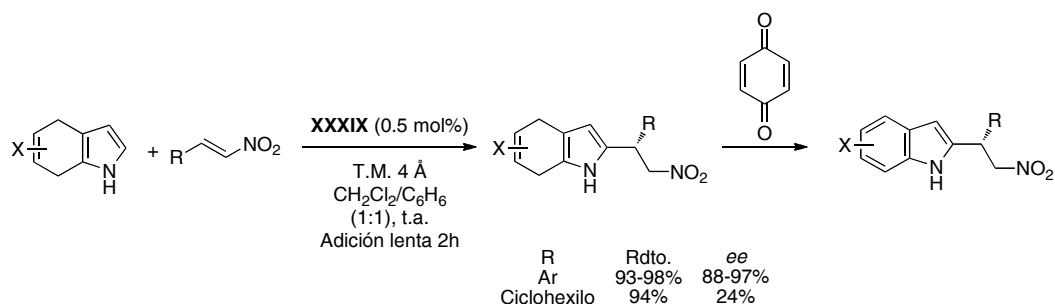


**Esquema 38.** Adición de indoles a nitroalquenos catalizada por el ácido fosfórico derivado del BINOL **XXXVIII**.

<sup>92</sup> J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4016-4018.

<sup>93</sup> a) Y. F. Sheng, G. Q. Li, Q. Kang, A. J. Zhang, S. L. You, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3351-3354;

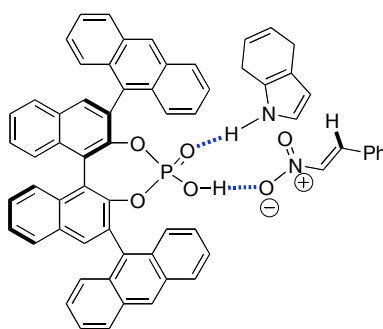
b) C. Zheng, Y.-F. Sheng, Y.-X. Li, S.-L. You, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2875-2880.



XXXIX

**Esquema 39.** Adición de indoles a nitroalquenos catalizada por el ácido fosfórico derivado del BINOL XXXIX.

Para explicar los resultados obtenidos se propuso que el ácido fosfórico actúa como catalizador bifuncional, en el que el protón ácido y el grupo P=O del catalizador forman un enlace de hidrógeno con el nitroalqueno y con el dihidroindol, respectivamente (Figura 16). La conformación rígida resultante contribuye a la alta enantioselectividad del proceso.

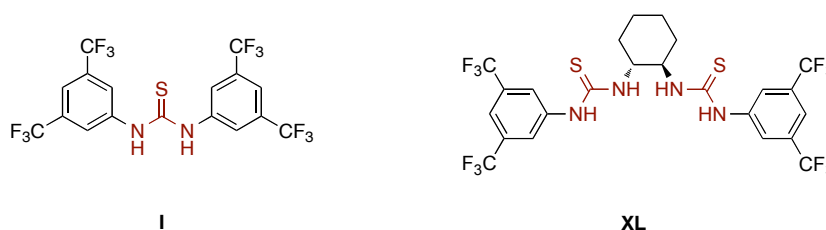


XXXIX

**Figura 16.** Activación de nitroalquenos e indoles por el ácido fosfórico XXXIX.

#### I.4.2. ADICIÓN DE CIANUROS DE TRIALQUILSILILO A NITROALQUENOS CATALIZADA POR TIOUREAS.

Los primeros ensayos llevados a cabo en esta investigación con tioureas monofuncionales como **I** y **XL**<sup>94</sup> (Figura 17) demostraron que la activación única del nitroalqueno por donación de enlace de hidrógeno no era suficiente para que la reacción tuviera lugar.

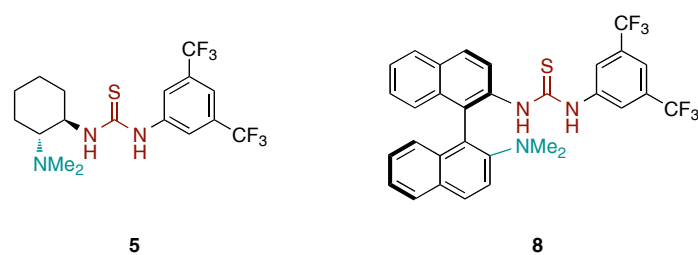


**Figura 17.** *Tioureas monofuncionales I y XL.*

Este resultado sugiere pues la necesidad de la activación simultánea tanto del nitroalqueno como del agente sililante. Para conseguirlo nos planteamos el empleo catalizadores bifuncionales, de los que se esperaba una mayor actividad catalítica y eventualmente un mayor control estereoquímico, como consecuencia de complejos catalizador-sustrato reactivo más ordenados.

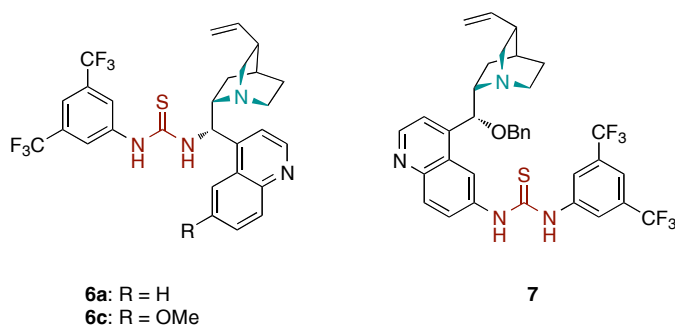
Los primeros ensayos en este sentido se llevaron a cabo empleando el catalizador **5** desarrollado por Takemoto,<sup>81</sup> disponible comercialmente, y el catalizador **8** desarrollado por el grupo de Wang,<sup>89</sup> que combinan en sus estructuras la funcionalidad tiourea y una amina terciaria, concretamente un grupo dimetilamino (Figura 18). Desgraciadamente, estos catalizadores resultaron ser también extremadamente poco activos, proporcionando conversiones inferiores al 5 % (Tabla 5, entradas 1 y 11).

<sup>94</sup> Y. Sohtome, A. Tanatani, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5589-5592.



**Figura 18.** Catalizadores bifuncionales tiourea/amina terciaria 5 y 6.

La comparación de estos resultados con los obtenidos con los alcaloides de la *Cinchona* (Apartado I.3.3) sugiere la necesidad de emplear una amina más nucleófila, con objeto de que la activación del TMSCN sea más eficaz. Por ello se investigó el comportamiento de los catalizadores bifuncionales 6a y 6c desarrollados por Soos<sup>85</sup> y el catalizador 7 desarrollado por Hiemstra,<sup>88</sup> que contienen la funcionalidad tiourea y una amina terciaria de tipo quinuclidina (Figura 19).



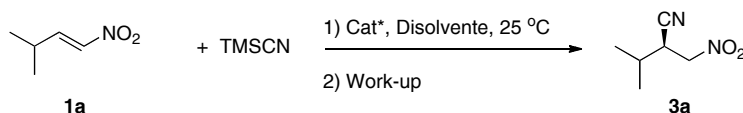
**Figura 19.** Catalizadores bifuncionales tiourea/alcaloide de la *Cinchona* 6 y 7.

En los ensayos llevados a cabo con 20 mol% de los catalizadores 6a y 6c para la adición de TMSCN al nitroalqueno modelo 1a a temperatura ambiente y en distintos disolventes se observó una reactividad moderada, obteniéndose los mejores resultados en cuanto enantioselectividad con el catalizador 6c, que posee un grupo OMe en el anillo de



quinolina (entrada 6, Tabla 5). En general el isómero mayoritario obtenido es en este caso el enantiómero *R* y la máxima relación de enantiómeros obtenida fue 75:25.

**Tabla 5.** Ensayos de cianosililación con catalizadores bifuncionales tiourea/amina terciaria.<sup>a</sup>



Entrada	Catalizador	Disolvente	Conv. [%] <sup>b</sup>	r.e. ( <i>R</i> : <i>S</i> ) <sup>c</sup>
1	<b>5</b>	Tolueno	<5	n.d.
2	<b>6a</b>	Tolueno	15	55:45
3	<b>6a</b>	Et <sub>2</sub> O	30	62:38
4	<b>6a</b>	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	18	60:40
5	<b>6a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	35	49:51
6	<b>6c</b>	Tolueno	20	75:25
7	<b>6c</b>	Et <sub>2</sub> O	28	62:38
8	<b>6c</b>	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	18	61:39
9	<b>6c</b>	TBME	35	67:33
10	<b>7</b>	Tolueno	14	21:79
11	<b>8</b>	Tolueno	<5	n.d.

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: A una disolución del nitroalqueno **1a** (0.1 mmol) en el disolvente adecuado (1.5 mL) se le adiciona TMSCN (0.3 mmol) y el catalizador (20 mol%) y se agita a t.a. durante 48 h. <sup>b</sup> Conversiones determinadas por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup> Determinada por HPLC, columna Chiralpak AD-H, 98:2 Hexano/<sup>i</sup>PrOH, 1 mL/min, λ = 209.7 nm, t<sub>R</sub> = 18.4 min., t<sub>S</sub> = 20.9 min.

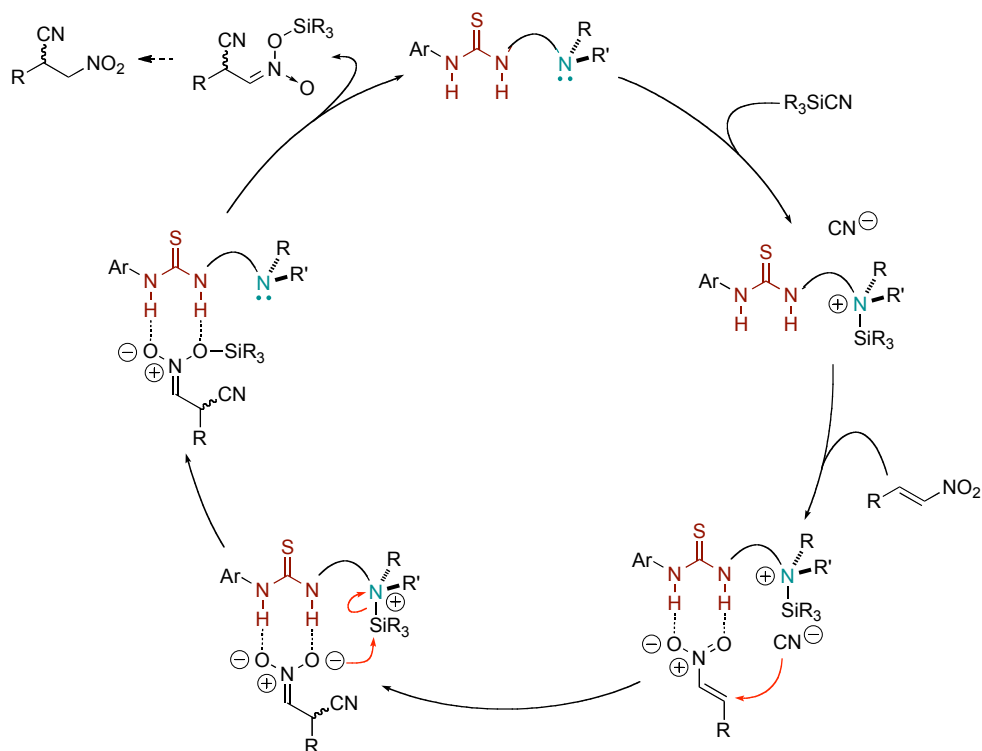
Por otra parte, la influencia del disolvente usado es notablemente diferente para los distintos catalizadores estudiados. Así, para el catalizador **6a** los mejores resultados se obtuvieron con disolventes etéreos, observándose niveles prometedores de enantioselectividad que alcanzaron una r.e. de 62:28 (Tabla 5, entradas 3 y 4). En cambio, el catalizador **6c**, mostró un comportamiento óptimo en tolueno (entrada 6), originando el producto deseado con una r.e. de 75:25.

Adicionalmente se estudió el comportamiento del catalizador bifuncional **7**, en el que la tiourea, en lugar de encontrarse unida al puente metilénico que une al anillo de quinolina con el de quinuclidina (como ocurría en los catalizadores **6a** y **6c**), se encuentra como sustituyente del anillo de quinolina. Observando la influencia de la presencia del

grupo OMe en el anillo de quinolina en los catalizadores **6a** y **6c** desarrollados por Soos, era de esperar una actividad diferente para este catalizador, en el que adicionalmente la protección del OH del puente metilénico con un grupo bencilo suministraría un mayor impedimento estérico. En los ensayos llevados a cabo con este catalizador en el sistema modelo empleando tolueno como disolvente, se observó un incremento apreciable en la r.e., que llegó hasta 79:21 (Tabla 5, entrada 10), si bien en este caso se formó preferentemente el enantiómero *S*, contrario al obtenido con los catalizadores **6a** y **6c**. Este dato pone de manifiesto la importancia de las modificaciones de la estructura del catalizador en el trascurso estereoquímico del proceso.

A pesar de las mejoras en la enantioselectividad, estos catalizadores bifuncionales tiourea/amina terciaria (quinuclidina) también dan lugar a bajas conversiones, similares a las obtenidas empleando como catalizadores las aminas terciarias **4a-g** derivadas de la *Cinchona*. Por otra parte, tampoco en estas condiciones se puede evitar la polimerización parcial del sustrato en el medio de reacción. Como consecuencia de todo ello, los niveles máximos de conversión observados sólo alcanzaron el 35% para la reacción llevada a cabo en TBME empleando el catalizador **6c** (Tabla 5, entrada 9). La modificación de la fuente de cianuro a TBDMSCN no permitió observar una mejor reactividad en las condiciones ensayadas.

Para racionalizar los resultados obtenidos con los catalizadores basados en tioureas/aminas terciarias, se podría proponer un ciclo catalítico como el recogido en el Esquema 40. En él se contempla la activación inicial del agente sililante por la amina de tipo quinuclidina, favoreciendo la formación *in situ* del cianuro de amonio cuaternario, que constituiría un par iónico íntimo. La posterior activación del nitroalqueno por la tiourea lo haría susceptible al ataque nucleófilo del ión cianuro, que se transferiría desde el entorno quiral en el que se encuentra.



**Esquema 40.** Posible camino de reacción para la adición de TMSCN a nitroalquenos empleando catalizadores bifuncionales tiourea/amina terciaria.

Sin embargo, la baja reactividad observada en todos los casos para estos catalizadores parece indicar que alguno de los pasos de este camino de reacción no es efectivo, no permitiendo el cierre del ciclo con éxito.



## I.5. CIANOSILILACIÓN ORGANOCATALÍTICA ENANTIOSELECTIVA DE NITROALQUENOS EMPLEANDO COMO CATALIZADORES SALES DE AMONIO CUATERNARIO QUIRALES.

En una siguiente etapa de la investigación, de entre las distintas posibilidades descritas en la bibliografía para la activación de TMSNu, fijamos nuestra atención en el empleo de sales de amonio cuaternario. Las sales de amonio cuaternario quirales han demostrado ser en los últimos tiempos organocatalizadores efectivos para distintos procesos estereoselectivos de formación de nuevos enlaces bajo condiciones suaves.<sup>2c,95</sup> Estos organocatalizadores pueden funcionar en sistemas homogéneos o heterogéneos, y la reactividad y la selectividad se basan fundamentalmente en la estructura tridimensional del catión amonio quiral y en las propiedades de los contraiones. La catálisis homogénea descrita en la bibliografía está basada en el carácter nucleófilo o básico de fluoruros y fenóxidos amónicos, mientras que la heterogénea consiste fundamentalmente en los ampliamente estudiados procesos de catálisis de transferencia de fase.<sup>6h,96</sup>

En las reacciones en estudio en este trabajo nos interesamos por el primer tipo de activación (catálisis homogénea), que, en el caso clásico de los fluoruros, debe su éxito bien a la afinidad del ión fluoruro por el silicio o a su alta basicidad en disolventes apróticos. La primera propiedad permite la generación de nucleófilos “libres” mediada por fluoruros a partir de compuestos organosilícicos, y la segunda permite la generación de nucleófilos mediante un proceso de desprotonación.

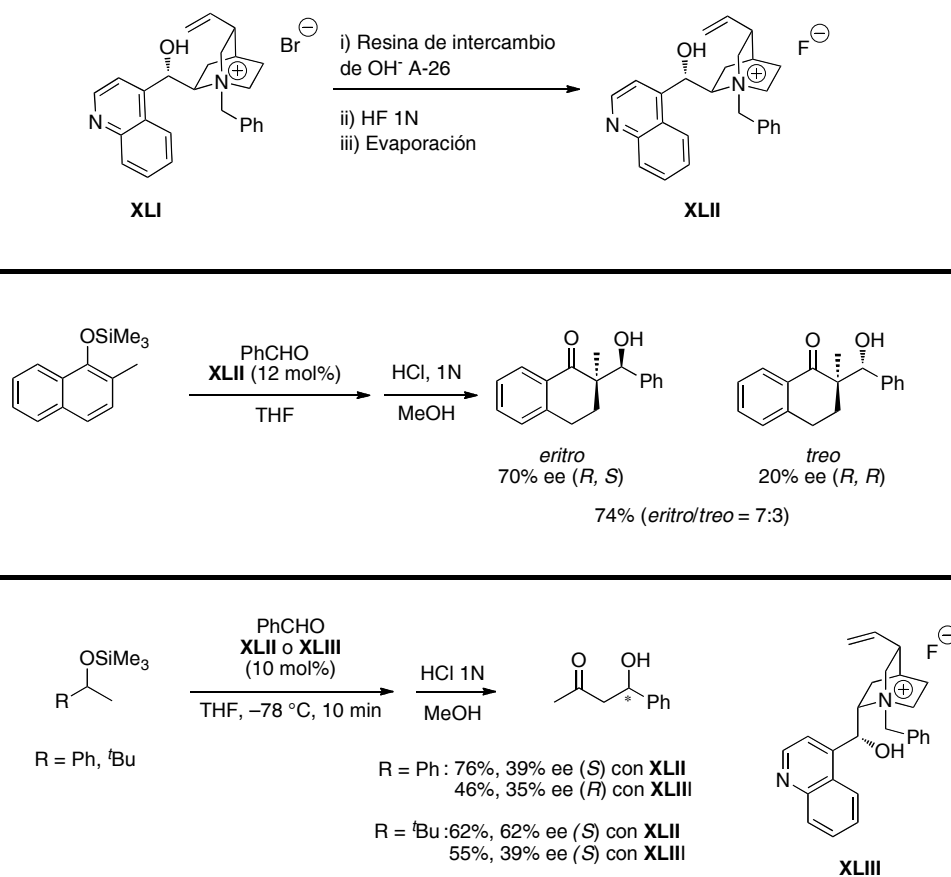
Centrándonos en el primero de estos tipos de activación, como corresponde a reacciones con nucleófilos sililados neutros como los  $R_3SiCN$ , cabe destacar como precedente la primera reacción aldólica llevada a cabo entre el silil enol éter de la 2-metil-

---

<sup>95</sup> a) M. J. O'Donnell, *Aldrichimica Acta* **2001**, *34*, 3-15; b) Y. Sasson, R. Neumann, *Handbook of Phase Transfer Catalysis*, Springer, London, **1997**.

<sup>96</sup> C. M. Starks, *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 195-199.

1-tetralona con benzaldehído empleando fluoruro de *N*-bencilcinconinio, sintetizado a partir del correspondiente bromuro (Esquema 41).<sup>97</sup>

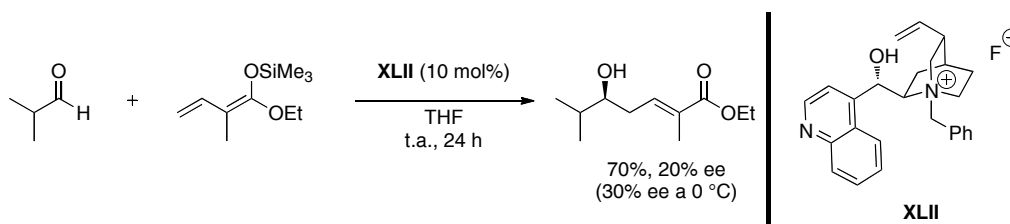


**Esquema 41.** Reacciones aldólicas catalizadas por fluoruros de amonio cuaternario derivados de la Cinchona.

Campagne y Bluet describieron la reacción de Mukaiyama viníloga catalítica asimétrica (CAVM) de aldehídos con dienol silil éteres usando como activantes fluoruros de amonio quirales derivados igualmente de la *Cinchona* (Esquema 42).<sup>98</sup>

<sup>97</sup> A. Ando, T. Miura, T. Tatematsu, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1507-1510.

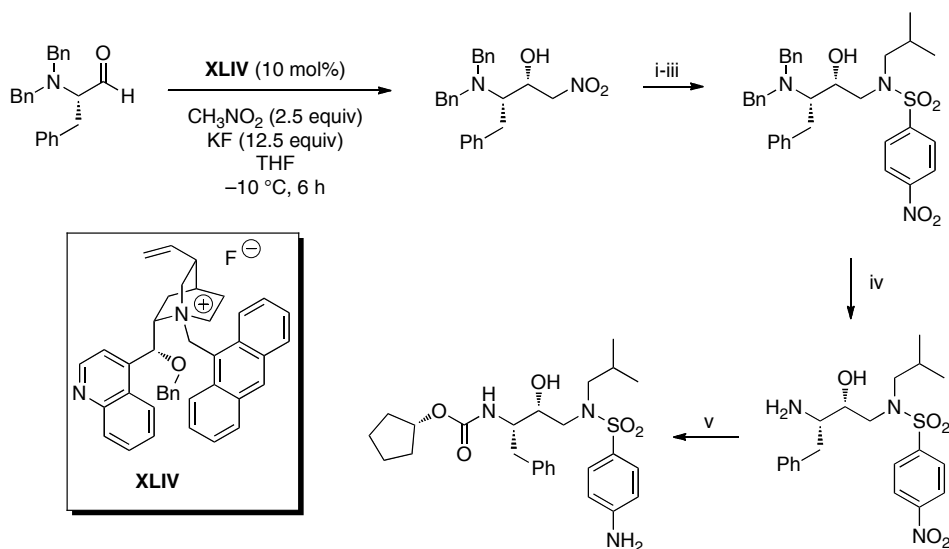
<sup>98</sup> G. Bluet, J. M. Campagne, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4293-4298.



**Esquema 42.** Reacción de CAVM entre aldehídos y dienol silil éteres catalizada por fluoruros de amonio cuaternarios derivados de la Cinchona.

Corey y Zhang emplearon un fluoruro de amonio cuaternario con un grupo 9-antracencilmetil en el nitrógeno para la reacción nitroaldólica del nitrometano con el (*S*)-*N,N*-dibencilfenilalaninal (Esquema 43). Esta reacción estaba diseñada como una nueva vía para la síntesis estereoselectiva del amprevanir, un inhibidor de segunda generación de la proteasa del HIV, con notables ventajas clínicas sobre los agentes de primera generación.<sup>99</sup>

<sup>99</sup> E. J. Corey, F. Y. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1931-1934.



i)  $\text{NiCl}_2$ ,  $\text{NaBH}_4$ , MeOH,  $0^\circ\text{C}$  (85%); ii) Isobutiraldehído,  $\text{MgSO}_2$ ,  $\text{NaBH}_4$ , EtOH,  $0$  a  $23^\circ\text{C}$  (82%); iii)  $\text{NsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $23^\circ\text{C}$  (94%); iv)  $\text{H}_2$  (1 atm),  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ , MeOH,  $23^\circ\text{C}$ ; v) (S)-3-tetrahidrofuranil-N-oxisuccinimidil carbonato,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $23^\circ\text{C}$  (95% en dos pasos)

**Esquema 43.** Reacción nitroaldólica entre nitrometano y el (S)-N,N-dibencilfenilalaninal catalizadas por fluoruros de amonio cuaternario en la síntesis del amprevanir.

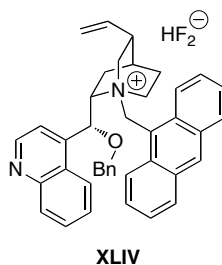
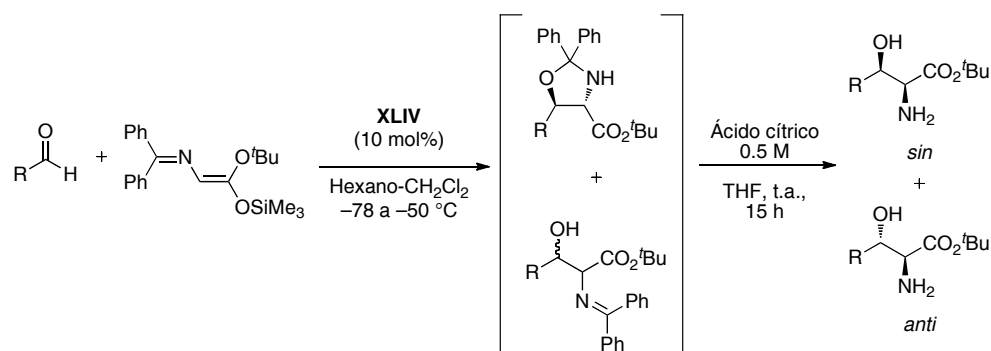
Por otra parte, Iseki, Nagai y Kobayashi sintetizaron un fluoruro de amonio cuaternario derivado de cinconina a partir del correspondiente bromuro, empleándolo como catalizador en la reacción de trifluorometilación asimétrica de aldehídos y cetonas con trifluorometiltrimetilsilano ( $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$ ) (Esquema 44). Aunque las enantioselectividades no fueron elevadas, este sistema proporcionaría un nueva vía de acceso a varias moléculas quirales trifluorometiladas de interés analítico y médico mediante las correspondientes transformaciones de los productos primarios obtenidos.<sup>100</sup>

<sup>100</sup> K. Iseki, T. Nagai, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3137-3138.





más estables y fáciles de manejar que los correspondientes fluoruros,<sup>103</sup> su reactividad y selectividad en el campo de la catálisis asimétrica sólo ha sido investigada muy recientemente. Así, un bifluoruro derivado de cinconidina preparado por Corey y col. a partir del correspondiente bromuro, presentó actividad catalítica en la reacción de Mukaiyama de silil acetales de cetena con aldehídos bajo condiciones suaves, originando mayoritariamente los correspondientes *sin*- $\beta$ -hidroxi- $\alpha$ -amino ésteres con ee de buenos a excelentes (Esquema 46).<sup>104</sup>

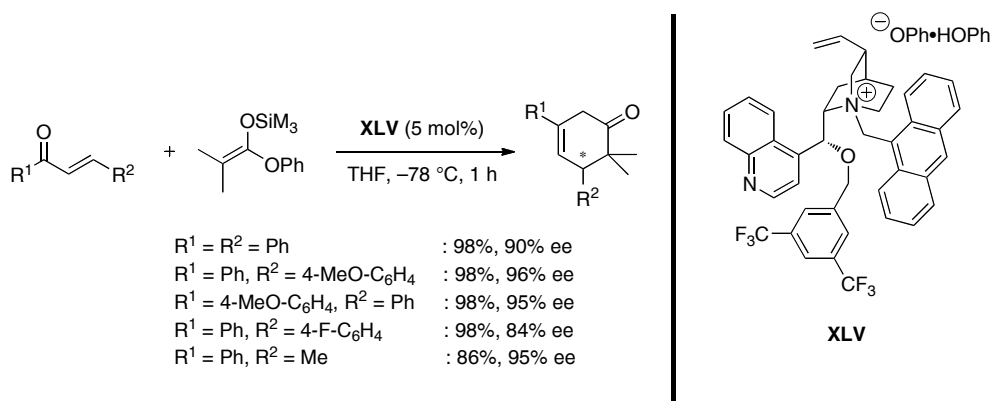


**Esquema 46.** Reacción de Mukaiyama entre silil acetales de cetena con aldehídos catalizada por un bifluoruro de amonio cuaternarioderivado de cinconidina.

<sup>103</sup> Y. Sasson, N. Mushkin, E. Abu, S. Negussie, S. Dermeik, A. Zoran. M. E. Halpern (Ed.), *Phase-Transfer Catalysis*. ACS Symposium Series 659; American Chemical Society: Washington, DC, 1997; Cap. 12, p. 148.

<sup>104</sup> M. Horikawa, J. Busch-Petersen, E. J. Corey, *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 3843-3846.

Por otra parte, cabe mencionar que recientemente Mukaiyama y col. emplearon una sal de amonio cuaternario consistente en un complejo fenóxido-fenol derivada de *Cinchona* en la adición tandem Michael-lactonización entre cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas y silil acetales de cetena. Esta aproximación permite la síntesis altamente enantioselectiva de una serie de 3,4-dihidropiran-2-onas (Esquema 47).<sup>105</sup>



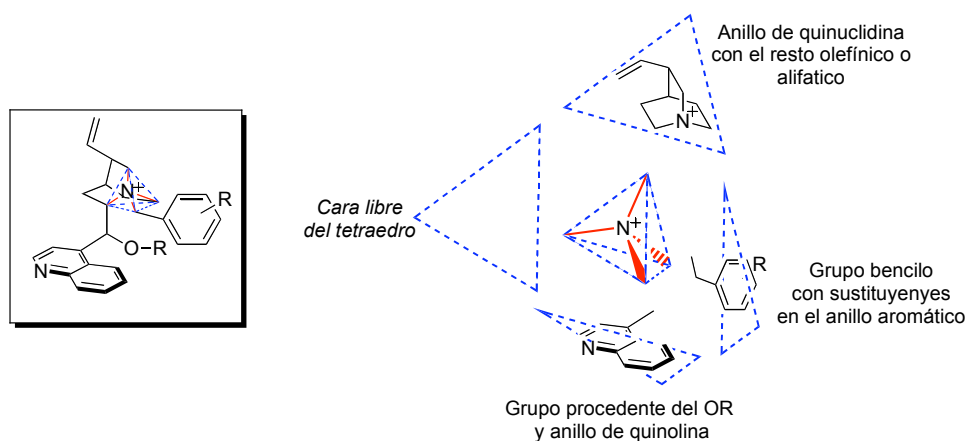
**Esquema 47.** Adición tandem Michael-lactonización entre cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas y silil acetales de cetonas catalizada por el fenóxido de amonio cuaternario **XLV**.

Todos los ejemplos mencionados hasta el momento corresponden al empleo de sales de tetraalquilamonio *N*-alquiladas obtenidas a partir de alcaloides derivados de *Cinchona*. Corey racionalizó el origen de la enantioselectividad obtenida con estos organocatalizadores<sup>106</sup> considerando un modelo en el que el nitrógeno puente de la sal de amonio cuaternario de alcaloides de la *Cinchona* se toma como el centro de un tetraedro. La discriminación del catalizador podría explicarse admitiendo la existencia de un apantallamiento estérico que debe impedir la aproximación del contraión por tres de las caras del tetraedro, mientras que la cuarta cara debería estar suficientemente abierta para permitir un contacto adecuado entre el contraión y el  $\text{N}^+$  para la formación de un par iónico íntimo. Las sales de amonio cuaternario de los alcaloides de la *Cinchona* son ideales para este propósito, porque una de las caras del tetraedro centrado en el  $\text{N}^+$  se

<sup>105</sup> T. Tozawa, Y. Yamane, T. Mukaiyama, *Chemistry Lett.* **2006**, 35, 56-57.

<sup>106</sup> E. J. Corey, F. Xu, M. C. Noe, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12414-12415.

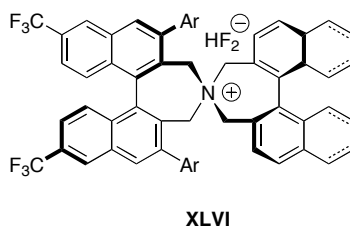
encontraría totalmente bloqueada por el sistema quinuclidínico. Por otra parte, una segunda cara del tetraedro podría quedar bloqueada por un grupo bencilo o antraceno, cuya disposición espacial se encontraría fijada por razones estéricas. Adicionalmente, una tercera cara del tetraedro podría estar apantallada simplemente por la incorporación de un grupo alilo o bencilo en el grupo hidroxilo secundario. (Figura 20).



**Figura 20.** Origen de la estereoselectividad de las sales de amonio cuaternario derivadas de Cinchona.

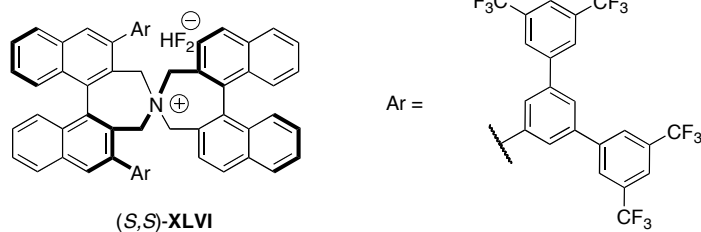
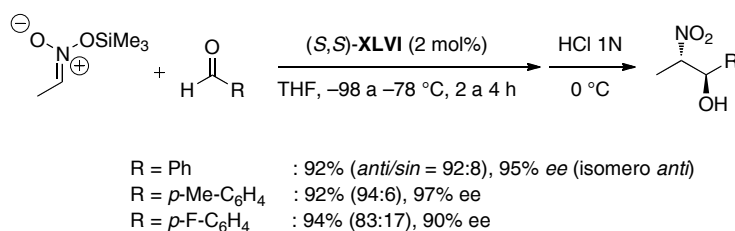
En una aproximación completamente diferente, y con el fin de mejorar la reactividad y la selectividad de los catalizadores descritos anteriormente, Maruoka y col. diseñaron y prepararon una nueva familia de catalizadores con simetría  $C_2$  y quiralidad axial. Estos catalizadores presentan una estructura rígida basada en sales de amonio cuaternario *N*-Spiro formada por dos anillos de binaftilo quirales, derivados de las unidades (*S*)- o (*R*)-1,1'-bi-2-naftol (BINOL), comercialmente disponibles en ambas formas enantioméricas (Figura 21).<sup>107</sup> Una ventaja adicional de estos compuestos es que su estructura puede ser modificada fácilmente, lo que permite el rápido acceso a una amplia familia de análogos.

<sup>107</sup> a) T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6519-6520; b) K. Maruoka, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 95-99; c) T. Ooi, M. Kameda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5139-5151.



**Figura 21.** Catalizadores basados en sales de amonio cuaternario *N*-Spirocíclicas.

Usando esta aproximación, Maruoka y col. han desarrollado una versión asimétrica altamente eficiente de la reacción nitroaldólica de nitronatos de trialquilsililo con aldehídos usando como catalizador un bifluoruro de amonio cuaternario con quiralidad axial (Esquema 48).<sup>108</sup> Esta reacción, inicialmente descrita por Seebach y Colvin<sup>109</sup> empleando como catalizadores fluoruros amónicos, es un método de gran utilidad para la preparación de nitroalcanoles 1,2-funcionalizados.

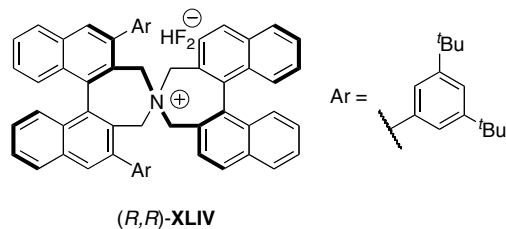
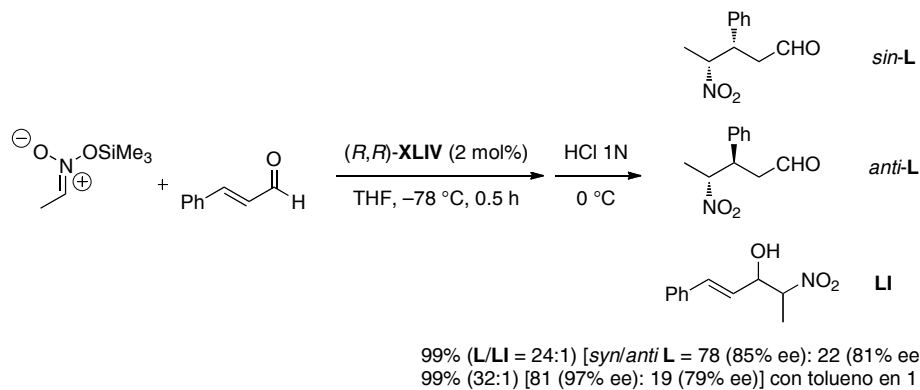


**Esquema 48.** Reacción nitronatos de trialquilsililo con aldehídos catalizada por bifluoruros de amonio cuaternario con quiralidad axial.

<sup>108</sup> T. Ooi, K. Doda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2054-2055.

<sup>109</sup> a) E. W. Colvin, D. Seebach, *n. J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 689-691; b) D. Seebach, A. K. Beck, T. Mukhopadhyay, E. Thomas, *Helv. Chim. Acta* **1982**, *65*, 1101-1133.

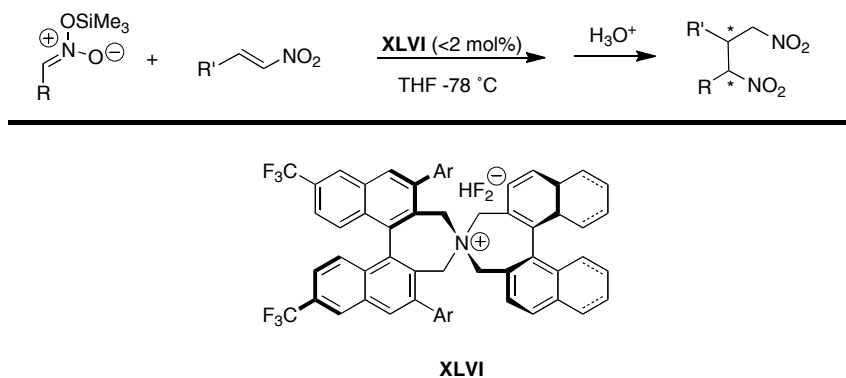
La eficiente actividad catalítica de estos bifluoruros amónicos quirales se ha demostrado adicionalmente en la reacción de Michael asimétrica de nitronatos de trialquilsililo con aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados (Esquema 49).<sup>110</sup>



**Esquema 49.** Reacción de Michael de nitronatos de trialquilsililo con aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados catalizada por bifluoruros de amonio cuaternario con quiralidad axial..

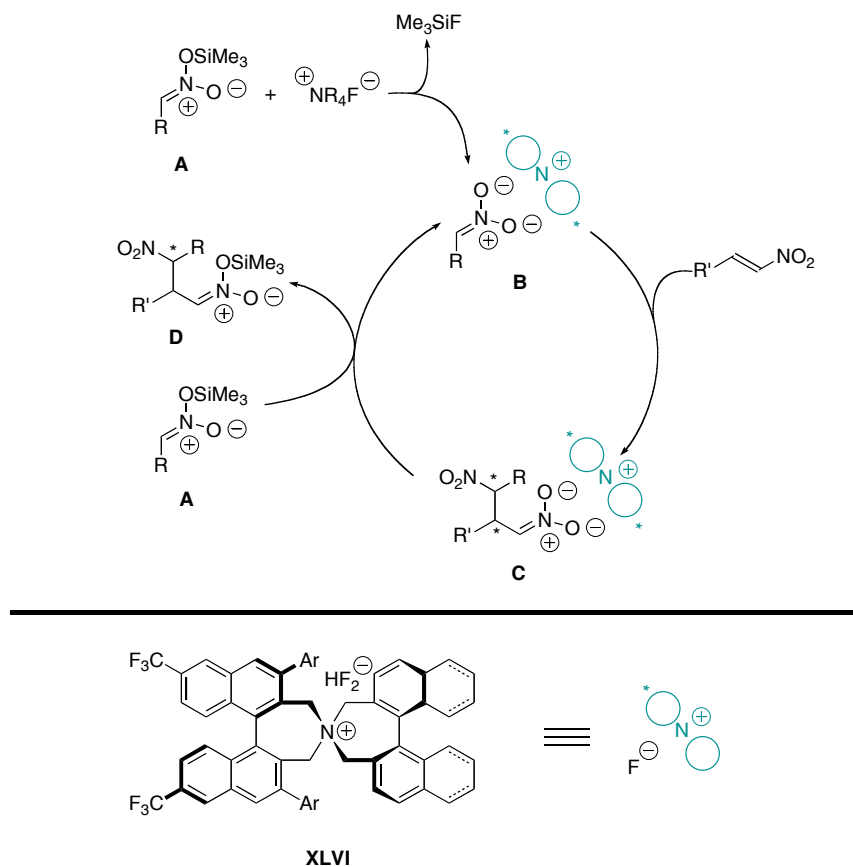
De especial relevancia en el contexto de nuestra investigación son los resultados descritos recientemente por Maruoka para la adición conjugada de nitronatos de trialquilsililo a nitroalquenos empleando como catalizador un nuevo bifluoruro amónico con quiralidad axial (Esquema 50).<sup>29f</sup>

<sup>110</sup> T. Ooi, K. Doda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9022-9023.



**Esquema 50.** Adición conjugada de nitronatos de trialkilsililo a nitroalquenos catalizada por bifluoruros de amonio cuaternario con quiralidad axial.

En realidad el bifluoruro amónico quiral debe actuar en estas reacciones como un precatalizador. La especie catalíticamente activa sería el nitronato de amonio quiral **B**, que se forma en el medio por reacción del bifluoruro con el nitronato de trialkilsililo **A**, reacción que cuenta con la energía de formación del enlace Si-F (135 kcal/mol) como fuerza impulsora (Esquema 51). De acuerdo con la propuesta mecanística de los autores, el catalizador **B** se adiciona directamente al nitroalqueno a continuación para dar lugar al nitronato de tetraalkilamonio intermedio **C**. En esta etapa de formación del enlace carbono-carbono el control estereoquímico en la creación del nuevo centro estereogénico formado depende únicamente del ambiente quiral generado por el catión tetraalkilamonio en el par iónico. Finalmente, este intermedio **C** reacciona con el nitronato de sililo **A** para dar lugar al nitronato sililado **D**, regenerándose simultáneamente el catalizador **B**.



**Esquema 51.** Ciclo catalítico para la adición asimétrica de nitronatos de trialquilsililo a nitroalquenos catalizada por bifluoruros de amonio cuaternario con quiralidad axial.

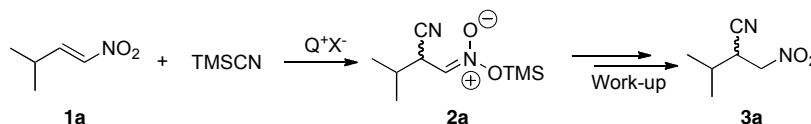
### I.5.1. ADICIÓN DE CIANUROS DE TRIALQUILSILILO A NITROALQUENOS CATALIZADA POR SALES DE AMONIO CUATERNARIO.

Inspirados fundamentalmente en los resultados recientes de Maruoka en la adición asimétrica de silil nitronatos a nitroalquenos llevada a cabo mediante el uso de sales de amonio cuaternario quirales anteriormente descrita, decidimos explorar la actividad de esta familia de catalizadores en la cianosililación de nitroalquenos.



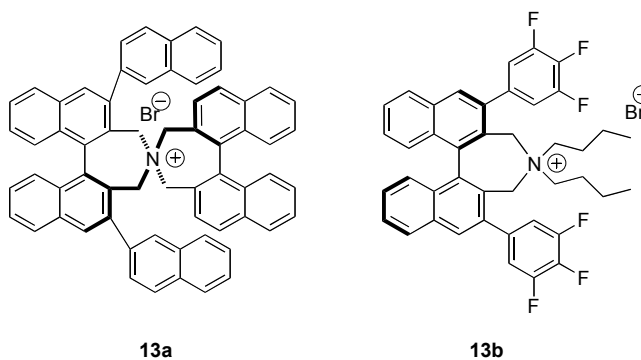
**I.5.1.1. SALES DE AMONIO CUATERNARIO CON QUIRALIDAD AXIAL (*N*-SPIRO).**

Empleando la misma reacción modelo, realizamos los primeros ensayos empleando yoduro de tetrabutilamonio **TBAI** (20 mol%) como organocatalizador, observándose conversión completa tras 32 horas en reacciones llevadas a cabo en tolueno a temperatura ambiente (Tabla 6, entrada 1).



**Esquema 52.** *Cianosililación de nitroalquenos catalizada por sales de amonio cuaternario.*

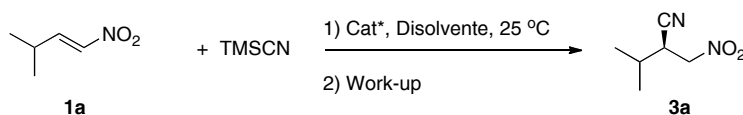
Tras estos resultados positivos, pasamos a estudiar el comportamiento de los catalizadores **13a** y **13b** de la familia de los catalizadores quirales con estructura *N*-Spiro desarrollados por Maruoka, y que están disponibles comercialmente.



**Esquema 53.** *Bromuros de amonio cuaternario con quiralidad axial 13a-b.*

Los resultados obtenidos en distintos disolventes a temperatura ambiente se recogen en la Tabla 6.

**Tabla 6.** Estudio de la actividad catalítica de sales de amonio cuaternario en la reacción modelo.<sup>a</sup>



Entrada	Catalizador	Disolvente	Conv. [%] <sup>b</sup>	r.e. (R:S) <sup>c</sup>
1	TBAI	Tolueno	> 99	-
2	<b>13a</b>	Tolueno	> 99	45:55
3	<b>13a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	< 5	n.d.
4	<b>13a</b>	Et <sub>2</sub> O	80	53:47
5	<b>13a</b>	THF	48	50:50
6	<b>13a</b>	EtOH	-	-
7	<b>13b</b>	Tolueno	85	54:45
8	<b>13b</b>	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	87	54:46

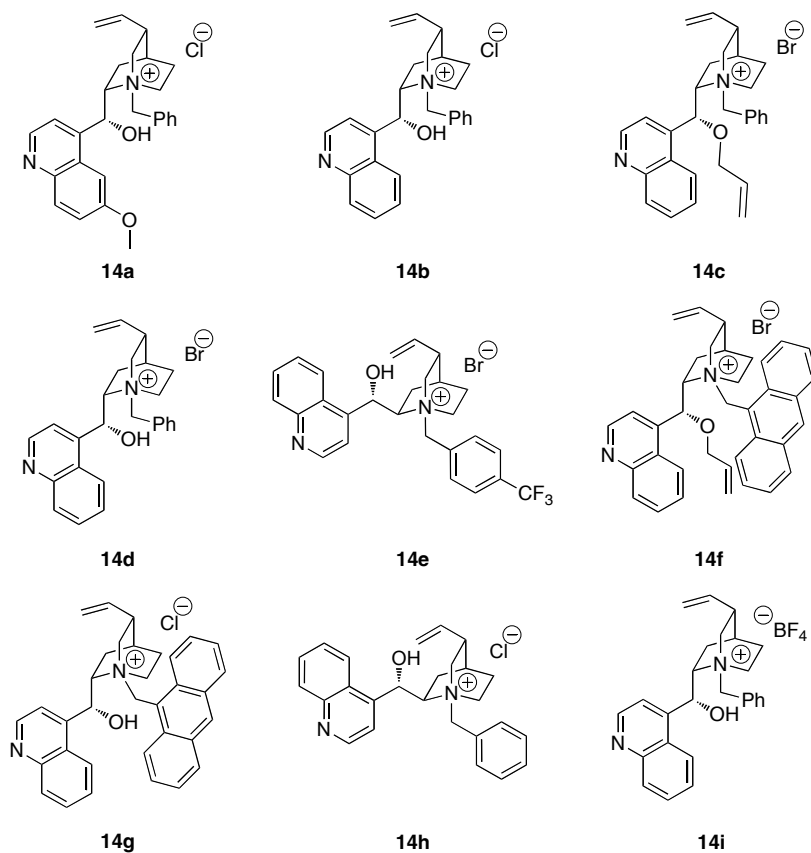
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: A una disolución del nitroalqueno **1a** (0.1 mmol) en el disolvente adecuado (1.5 mL) se le adiciona TMSCN (0.3 mmol) y el catalizador (20 mol%) y se agita a t. a. durante 48 h. <sup>b</sup> Conversiones determinadas por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. <sup>c</sup> Determinada por HPLC, columna Chiralpak AD-H, 98:2 Hexano/<sup>i</sup>PrOH, 1 mL/min, λ = 209.7 nm, *t<sub>R</sub>* = 18.4 min., *t<sub>S</sub>* = 20.9 min.

Con ambos catalizadores se obtuvieron muy buenos resultados en cuanto a reactividad empleando como disolvente tolueno (Tabla 6, entradas 2 y 7) ó *n*-Bu<sub>2</sub>O (Tabla 6, entrada 8). Sin embargo, en ninguno de los ensayos se observó una selectividad apreciable.

#### I.5.1.2. SALES DE AMONIO CUATERNARIO DERIVADAS DE *CINCHONA*.

Tras los resultados negativos que acabamos de comentar, pasamos al estudio del comportamiento de las sales de amonio cuaternario derivadas de *Cinchona*, que como ya se ha comentado, presentan un amplio abanico de modificaciones estructurales.<sup>32,50a,51</sup>

Los primeros ensayos se llevaron a cabo empleando los catalizadores derivados de *Cinchona* disponibles comercialmente que se recogen en la Figura 22.

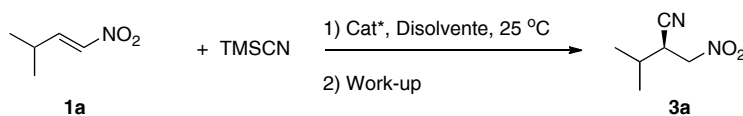


**Figura 22.** Sales de amonio cuaternario comerciales derivadas de los alcaloides de la *Cinchona*.

#### I.5.1.2.1. ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DEL DISOLVENTE.

Comenzamos el estudio analizando la influencia del disolvente en las reacciones llevadas a cabo con los catalizadores **14a** y **14b**, obteniéndose los resultados que se recogen en la Tabla 7.

**Tabla 7.** Estudio de la actividad catalítica de las sales de amonio cuaternario derivadas de alcaloides de la Cinchona **14a** y **14b** en la reacción modelo.<sup>a</sup>



Entrada	Catalizador	Disolvente	Rend. (%) <sup>b</sup>	r.e. (R:S) <sup>c</sup>
1	<b>14a</b>	Tolueno	50	55:45
2	<b>14a</b>	CH <sub>3</sub> CN	-	-
3	<b>14a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	5	n.d.
4	<b>14a</b>	THF	58	50:50
5	<b>14a</b>	Et <sub>2</sub> O	57	64:36
6	<b>14a</b>	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	37	63:37
7	<b>14a</b>	EtOH	-	-
8	<b>14a</b>	Acetona	40	50:50
9	<b>14b</b>	Tolueno	29	59:41
10	<b>14b</b>	CH <sub>3</sub> CN	-	-
11	<b>14b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	5	n.d.
12	<b>14b</b>	THF	58	54:46
13	<b>14b</b>	Et <sub>2</sub> O	57	65:35
14	<b>14b</b>	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	51	66:34
15	<b>14b</b>	EtOH	-	-
16	<b>14b</b>	Acetona	43	51:49

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: A una disolución del nitroalqueno **1a** (0.1 mmol) en 1.5 mL de disolvente se le adiciona TMSCN (0.3 mmol) y el catalizador (5 mol%) y se agita a t. a. durante 48 h. <sup>b</sup> Los rendimientos son del aducto aislado tras cromatografía en columna. <sup>c</sup> Determinado por HPLC, columna Chiralpak AD-H, 98:2 Hexano/<sup>i</sup>PrOH, 1 mL/min,  $\lambda$  = 209.7 nm,  $t_R$  = 18.4 min.,  $t_S$  = 20.9 min.

Como puede observarse, se consiguen sólo reactividades moderadas, con los mejores resultados en disolventes etéreos. En estos últimos disolventes se observa igualmente los mejores resultados en enantioselectividad, obteniéndose un valor máximo de r.e. de 66:34 para ambos catalizadores (Tabla 7, entradas 5-6 y 13-14). Hay que señalar que en los ensayos realizados empleando disolventes secos en el sistema modelo se observó una cierta influencia en la reactividad, pero no así en la enantioselectividad. En este sentido cabe comentar que ensayos llevados a cabo en presencia de cantidades controladas de agua llevaron a conversiones inferiores, probablemente debido a la hidrólisis del agente sililante.

Por último, destacar la nula reactividad del sistema en CH<sub>3</sub>CN y EtOH para ambos catalizadores (Tabla 7, entradas 2, 7, 10 y 15).

Tras estos experimentos, se llevaron a cabo ensayos con los restantes catalizadores de esta familia, **14c-14i**, empleando como disolventes aquellos que habían dado mejores resultados en los ensayos preliminares que acabamos de describir, con los resultados que se recogen en Tabla 8.

**Tabla 8.** Estudio de la actividad catalítica de las sales de amonio cuaternario derivadas de alcaloides de la Cinchona **14c-i** en la reacción modelo.<sup>a</sup>

Entrada	Catalizador	Disolvente	Rend. (%) <sup>b</sup>	r.e. (R:S) <sup>c</sup>
1	<b>14c</b>	Tolueno	-	-
2	<b>14d</b>	Tolueno	-	-
3	<b>14e</b>	Tolueno	-	-
4	<b>14e</b>	Et <sub>2</sub> O	-	-
5	<b>14e</b>	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	-	-
6	<b>14e</b>	THF	-	-
7	<b>14f</b>	Tolueno	-	-
8	<b>14g</b>	Tolueno	22	59:41
9	<b>14g</b>	Et <sub>2</sub> O	56	50:50
10	<b>14g</b>	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	39	58:42
11	<b>14g</b>	THF	46	55:45
12	<b>14h</b>	Tolueno	40	42:58
13	<b>14h</b>	Et <sub>2</sub> O	53	40:60
14	<b>14h</b>	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	45	37:63
15	<b>14h</b>	THF	30	46:54
16	<b>14i</b>	Tolueno	30	63:37
17	<b>14i</b>	Et <sub>2</sub> O	14	65:35

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: A una disolución del nitroalqueno **1a** (0.1 mmol) en el disolvente adecuado (1.5 mL) se le adiciona TMSCN (0.3 mmol) y el catalizador (5 mol%) y se agita a t. a. durante 48 h. <sup>b</sup> Rendimientos de **3a** aislado tras cromatografía en columna. <sup>c</sup> Determinada por HPLC, columna Chiralpak AD-H, 98:2 Hexano/<sup>i</sup>PrOH, 1 mL/min,  $\lambda = 209.7$  nm,  $t_R = 18.4$  min.,  $t_S = 20.9$  min.

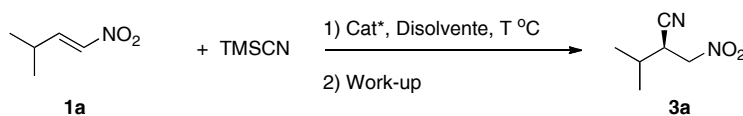
Como puede observarse, las conversiones y enantioselectividades obtenidas con los catalizadores **14g** y **14h** (Tabla 8, entradas 8-15), que presentan el cloruro como contraión, se encuentran en la misma línea de los obtenidos con los también cloruros **14a** y **14b**. Destaca, sin embargo, la nula reactividad mostrada por aquellos catalizadores **14c-f**, cuyo contraión es bromuro (Tabla 8, entradas 1-7). El efecto del contraión se observa

igualmente en el caso del catalizador **14i**, obtenido como tetrafluoroborato a partir del cloruro **14b** por intercambio iónico con NaBF<sub>4</sub> (ver parte experimental apartado **I.9.5**), que presenta menor reactividad, con niveles de enantioselectividad similares (Tabla 8, entradas 16 y 17).

Al igual que en el caso del empleo de los alcaloides libres **4** como organocatalizadores (Apartado **I.3.3**), los catalizadores pseudoenantioméricos **14b** (Tabla 7, entradas 14, 16 y 18) y **14h** (Tabla 8, entradas 12-15) originan como productos mayoritarios los enantiómeros opuestos.

#### **I.5.1.2.2. ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LA TEMPERATURA.**

A continuación se llevó a cabo un estudio de la influencia de la temperatura, con objeto de mejorar la enantioselectividad. Los resultados más significativos se muestran en la Tabla 9.

**Tabla 9.** Estudio de la influencia de la temperatura en la reacción de adición de TMSCN a nitroalquenos catalizada por **14a,b,i**.<sup>a</sup>

Entrada	Cat.	T (°C)	Disolvente	Rend. (%) <sup>b</sup>	t (h)	r.e. (R:S) <sup>c</sup>
1	<b>14a</b>	25	Et <sub>2</sub> O	57	48	64:36
2	<b>14a</b>	5	Et <sub>2</sub> O	57	96	63:37
3	<b>14a</b>	-40	Et <sub>2</sub> O	-	168	-
4	<b>14a</b>	25	Tolueno	50	48	55:45
5	<b>14a</b>	5	Tolueno	40	96	62:38
6	<b>14a</b>	25	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	37	48	63:37
7	<b>14a</b>	5	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	30	120	66:34
8	<b>14a</b>	-40	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	-	168	-
9	<b>14b</b>	25	Et <sub>2</sub> O	57	48	65:35
10	<b>14b</b>	5	Et <sub>2</sub> O	60	96	68:32
11	<b>14b</b>	-40	Et <sub>2</sub> O	-	168	-
12	<b>14b</b>	-20	Et <sub>2</sub> O/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	20	120	64:36
13	<b>14b</b>	25	Tolueno	50	48	59:41
14	<b>14b</b>	5	Tolueno	34	96	67:33
15	<b>14b</b>	-20	Tolueno	20	120	61:39
16	<b>14b</b>	-20	Tolueno/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25	120	62:38
17	<b>14b</b>	25	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	51	48	66:34
18	<b>14b</b>	5	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	43	96	68:32
19	<b>14b</b>	-40	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	-	168	-
20	<b>14b</b>	-20	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O/CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	120	64:36
21	<b>14b</b>	-20	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O/Tolueno	20	120	56:44
22	<b>14b</b>	5	TBME	35	96	67:33
23	<b>14i</b>	25	Et <sub>2</sub> O	14	48	65:35
24	<b>14i</b>	5	Et <sub>2</sub> O	33	96	66:34
25	<b>14i</b>	25	Tolueno	48	48	63:37
26	<b>14i</b>	5	Tolueno	44	96	67:33
27	<b>14i</b>	5	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	15	96	68:32

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: A una disolución del nitroalqueno **1a** (0.1 mmol) en el disolvente adecuado (1.5 mL) se le adiciona TMSCN (0.3 mmol) y el catalizador (5 mol%). <sup>b</sup> Rendimiento de **3a** aislado tras cromatografía en columna. <sup>c</sup> Determinada por HPLC, columna Chiralpak AD-H, 98:2 Hexano/<sup>i</sup>PrOH, 1 mL/min,  $\lambda = 209.7$  nm,  $t_R = 18.4$  min.,  $t_S = 20.9$  min.

Como resumen general de los resultados obtenidos cabe señalar que la disminución de la temperatura comporta en la mayoría de los casos una disminución en la reactividad, que no va acompañada por aumentos sensibles de la enantioselectividad.

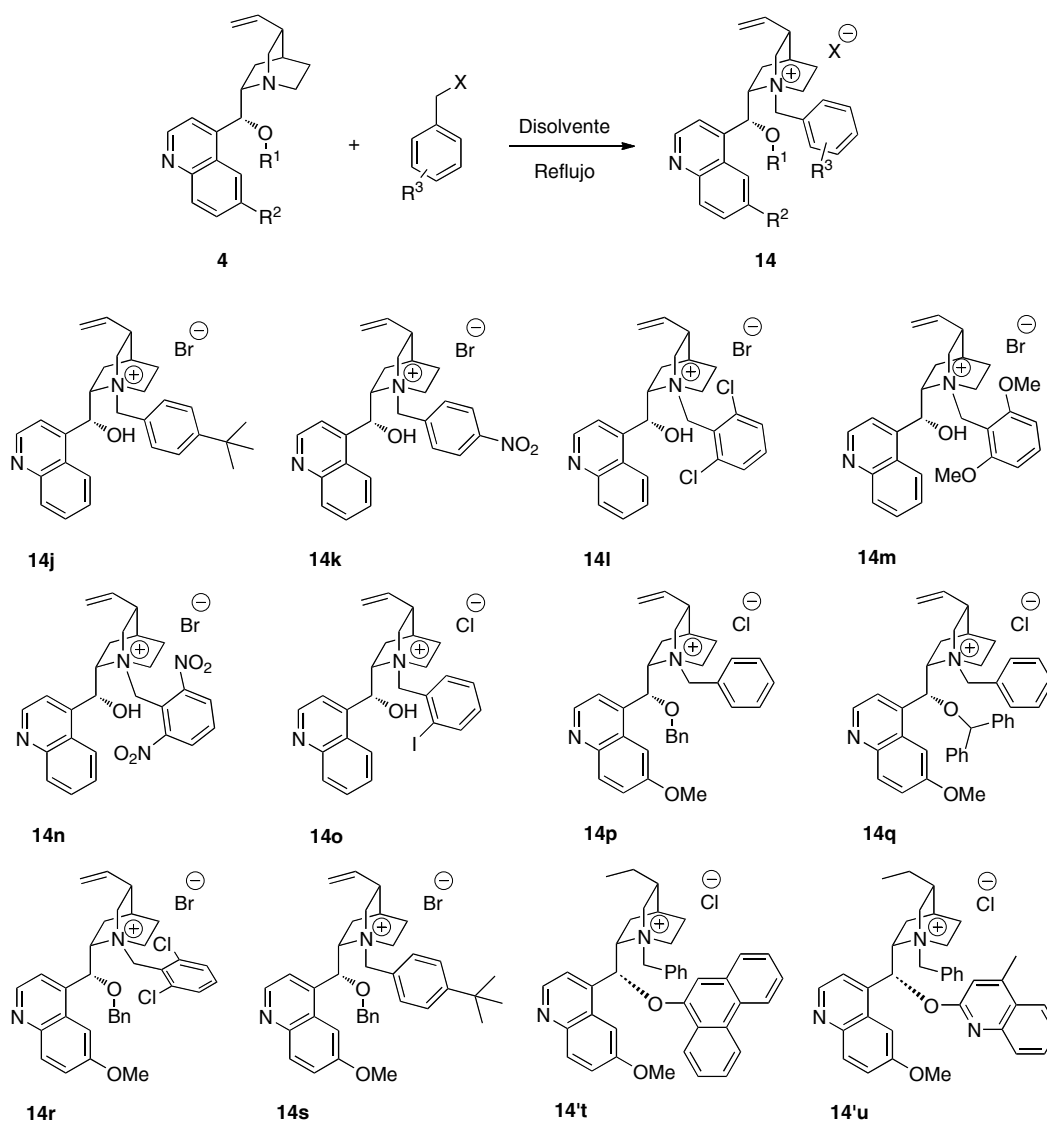
Por otra parte, el empleo de mezclas de disolventes que permitieran mejorar la solubilidad a baja temperatura tampoco comportó mejoras en los resultados en cuanto a reactividad ni enantioselectividad (Tabla 9, entradas 12, 16, 20 y 21).

#### **I.5.1.2.3. NUEVAS SALES DE AMONIO CUATERNARIO DERIVADAS DE LA *CINCHONA*.**

De los resultados anteriormente comentados se deduce que las sales de tetraalquilamonio derivadas de los alcaloides de la *Cinchona* eran hasta el momento los candidatos más prometedores para el sistema modelo. Teniendo en cuenta la capacidad modulable que poseen estos alcaloides naturales, se decidió modificar la estructura básica de las sales derivadas de los mismos con diferentes patrones de sustitución en C-9, C-6', en diferentes posiciones del anillo aromático del grupo bencilo y con diferentes contraiones.

Siguiendo metodologías descritas en la bibliografía para sistemas relacionados (ver Parte Experimental, Apartado I.7), se sintetizó el conjunto de nuevas sales de amonio quirales derivadas de la Cinconidina que se muestran en la Figura 23. Para la síntesis de estos catalizadores se partió de diferentes derivados de la *Cinchona* naturales y de otros derivados no naturales disponibles comercialmente, empleando como agentes alquilantes bromuros o cloruros de bencilo con un amplio patrón de sustitución.

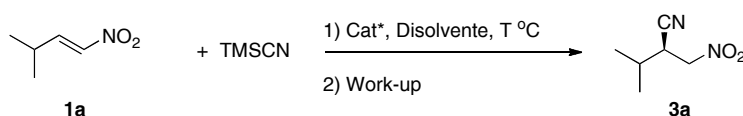




**Figura 23.** Nuevas sales de amonio cuaternario derivadas de la Cinconidina sintetizadas.

Para comprobar la eficiencia de estos nuevos catalizadores en la reacción modelo se llevaron a cabo diversos ensayos en disolvente etéreos y tolueno en las mejores condiciones observadas hasta el momento para los sistemas relacionados, con los resultados que se recogen en la Tabla 10.

**Tabla 10.** Estudio de la actividad catalítica de las sales de amonio cuaternario derivadas de alcaloides de la Cinchona **14j-v** en la reacción modelo.<sup>a</sup>



Entrada	Catalizador	Disolvente	T (°C)	Conv. [%] <sup>b</sup>	t (h)	r.e. (R:S) <sup>c</sup>
1	<b>14j</b>	Tolueno	25	0	48	-
2	<b>14k</b>	Tolueno	25	0	48	-
3	<b>14l</b>	Tolueno	25	0	48	-
4	<b>14m</b>	Tolueno	25	0	48	-
5	<b>14n</b>	Tolueno	25	0	48	-
6	<b>14o</b>	Tolueno	25	56	48	56:44
7	<b>14o</b>	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	25	47	48	59:41
8	<b>14o</b>	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	5	55	168	67:33
9 <sup>d</sup>	<b>14o</b>	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	5	31	168	51:49
10	<b>14o</b>	TBME	25	32	48	52:48
11	<b>14o</b>	TBME	5	15	168	69:31
12	<b>14o</b>	Et <sub>2</sub> O	25	60	48	61:39
13	<b>14o</b>	Et <sub>2</sub> O	5	30	168	67:33
14 <sup>d</sup>	<b>14o</b>	Et <sub>2</sub> O	5	31	168	51:49
15	<b>14o</b>	THF	25	25	48	53:47
16	<b>14p</b>	Tolueno	25	54	48	66:34
17	<b>14q</b>	Tolueno	25	47	48	52:48
18	<b>14r</b>	Tolueno	25	< 5	48	n.d.
19	<b>14s</b>	Tolueno	25	< 5	48	n.d.
20	<b>14't</b>	Tolueno	25	43	48	52:48
21	<b>14'u</b>	Tolueno	25	53	48	53:47
22	<b>14v</b>	Tolueno	25	0	48	-

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: A una disolución del nitroalqueno **1a** (0.1 mmol) en 1.5 mL de disolvente se le adiciona TMSCN (0.3 mmol) y el catalizador (5 mol%). <sup>b</sup> Conversiones determinada por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup> Determinado por HPLC, columna Chiralpak AD-H, 98:2 Hexano/<sup>i</sup>PrOH, 1 mL/min, λ = 209.7 nm, *t<sub>R</sub>* = 18.4 min., *t<sub>S</sub>* = 20.9 min. <sup>d</sup> Empleando TBDMSCN.

En consonancia con los resultados obtenidos con los catalizadores **14a-14i** (Tabla 8), el efecto del contraión en la actividad catalítica es también dramática en este caso. Así, los cloruros de cinconidinio **14o-14s** y **14't-14'u** (Tabla 10, entradas 6-17 y 20-21) mostraron una actividad moderada, llegando a conversiones de hasta el 50% en los mejores casos, mientras que los bromuros de cinconidinio **14j-14n**, **14r-14s** y **14v** (Tabla 10, entradas 1-5, 18-19 y 22) fueron completamente inactivos.

Los mejores resultados de este conjunto de ensayos en cuanto a enantioselectividad corresponden a los obtenidos con el catalizador **14o**, que en la reacción llevada a cabo en TBME a 5 °C permitió alcanzar valores de r.e. de hasta 69:31 (Tabla 10, entrada 11).

#### **I.5.1.2.4. ESTUDIO DEL EFECTO DE LA NATURALEZA DE LA FUENTE DE CIANURO.**

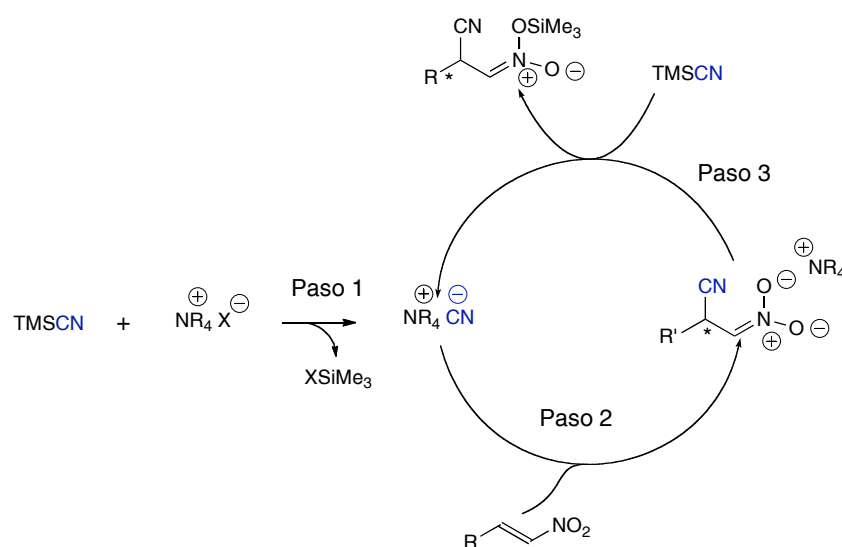
Para estudiar cómo podría afectar el volumen estérico de los grupos alquílicos unidos al silicio en la reactividad y en la enantioselectividad del proceso, se llevaron a cabo ensayos empleando cianuro de *tert*-butildimetilsililo (TBDMSCN) en lugar del TMSCN, con los resultados que se recogen en la Tabla 10. Del análisis de estos resultados se deduce que el uso de TBDMSCN provoca un efecto negativo en la enantioselectividad. Así, usando un 10% mol del catalizador **14o** en *n*-Bu<sub>2</sub>O a 5 °C, las reacciones con TMSCN y TBDMSCN originaron r.e. de 67:33 y 51:49, respectivamente (Tabla 10, entradas 8 y 9). Un resultado similar se obtuvo empleando este mismo catalizador en Et<sub>2</sub>O a 5 °C (Tabla 10, entradas 13 y 14).

#### **I.5.1.2.5. CONSIDERACIONES MECANÍSTICAS.**

En este punto de la investigación, resultó conveniente considerar con cierto detalle los posibles caminos de la reacción que justificaran los resultados obtenidos, y que nos permitieran avanzar en el diseño de catalizadores efectivos para el proceso.

En principio, sería posible proponer el camino de reacción que se muestra en el Esquema 55, en base a las hipótesis de Maruoka y col. para la adición de nitronatos de

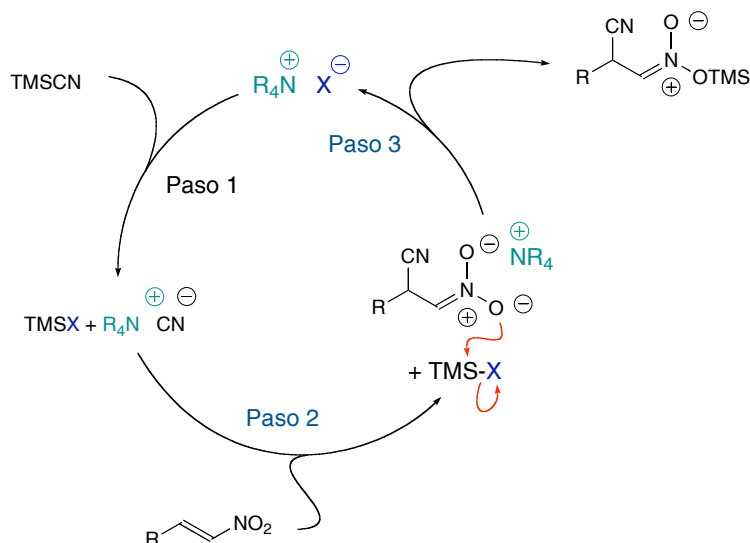
trialquilsililo a nitroalquenos catalizada por fluoruros de amonio cuaternario quirales anteriormente comentado (Apartado I.5.1.1, Esquema 51). En nuestro caso, en una primera etapa se produciría un intercambio entre el grupo cianuro del TMSCN con el contraanión del catalizador ( $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ ), dando lugar al correspondiente cianuro de amonio cuaternario y un haluro de trialquilsililo (Paso 1): A continuación tendría lugar la adición conjugada del cianuro de tetraalquilamonio al nitroalqueno (Paso 2), para generar un nitronato de tetraalquilamonio quiral. Esta especie podría reaccionar con el TMSCN, dando lugar al aducto sililado y regenerando el cianuro de tetraalquilamonio, que sería el verdadero catalizador del proceso en su conjunto.



**Esquema 54.** Ciclo catalítico basado en la hipótesis de Maruoka y col.

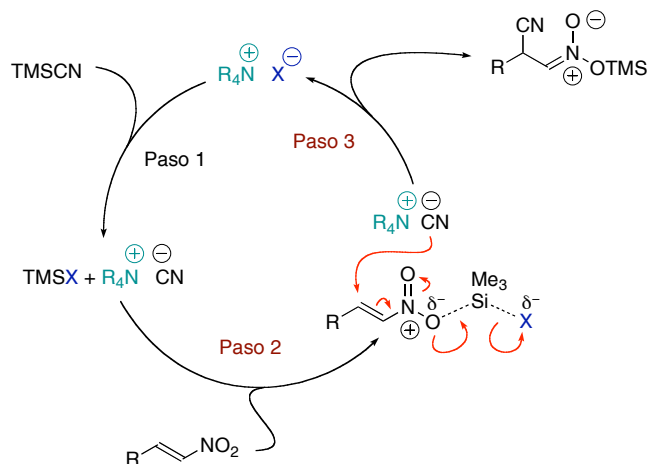
Alternativamente, en nuestro caso se podría proponer el ciclo catalítico que se recoge en el Esquema 55. Tras las etapas de intercambio entre el grupo cianuro del TMSCN con el contraanión del catalizador entre el TMSCN y posterior adición de cianuro al nitroalqueno, comunes con la propuesta anterior, sería posible visualizar la formación del producto sililado por interacción del nitronato de tetraalquilamonio con el TMSX formado en la primera etapa del proceso. Esta propuesta es plausible considerando el alto

poder sililante de los TMSCl y TMSBr, en comparación con el TMSF. Se regeneraría de esta manera el haluro de tetraalquilamonio, que se incorporaría al ciclo catalítico.



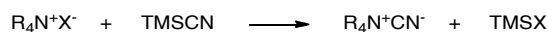
**Esquema 55.** Ciclo catalítico alternativo para la cianosililación de nitroalquenos empleando sales de amonio cuaternario.

Sin embargo, existe una tercera posibilidad que difiere fundamentalmente en el orden de los pasos anteriormente 2 y 3. Así, tras el intercambio inicial entre el TMSCN y el contraanión del catalizador (Paso 1), el haluro de trimetilsililo formado en esta primera etapa, podría actuar como ácido de Lewis y precomplejar al nitroalqueno, activándolo (Esquema 56, Paso 2B). Sólo entonces se produciría el ataque del cianuro de amonio quiral generado en el Paso 1 (Paso 3B), originando finalmente el mismo resultado. Este tercer mecanismo está de acuerdo con la influencia de la demanda estérica del reactivo en la enantioselectividad del proceso. Los diferentes resultados observados en la reacción con TBDMSCN y TMSCN (Apartado 1.5.1.2.4, Tabla 10) sugieren la participación del grupo trialquilsililo en la etapa en la que se produce la adición del cianuro, con generación del nuevo centro estereogénico.



**Esquema 56.** Ciclo catalítico para la cianosililación de nitroalquenos empleando sales de amonio cuaternario considerando activación previa del nitroalqueno.

De acuerdo con este mecanismo, el mencionado efecto del contraíón en la actividad catalítica se podría explicar admitiendo que la etapa inicial de intercambio aniónico podría llegar a ser limitante de la velocidad (Paso 1). La velocidad de intercambio entre el cianuro de trimetilsililo y la sal de amonio cuaternario podría entonces explicar la diferencia de reactividad observada entre las sales en forma de bromuro y el resto de catalizadores.



**Esquema 57.** Reacción de intercambio entre el cianuro y el haluro.

Los valores específicos de las energías de disociación de los enlaces Si-X para los distintos haluros de trimetilsililo recogidos en la bibliografía<sup>111</sup> apoyan esta hipótesis. Así, la energía necesaria para la disociación del enlace Si-Cl es de 113 kcal/mol, valor muy superior a la necesaria para el enlace Si-Br (96 kcal/mol). Estos valores parecen apuntar

<sup>111</sup> R. Walsh, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 246-252.

en el sentido de que el proceso de formación del enlace Si–Cl, que tendría lugar en la primera etapa y que conduciría a la formación del cianuro de amonio cuaternario (especie activa en el ciclo catalítico), estaría más favorecido que el de formación del enlace Si–Br, lo que podría justificar la drástica disminución de la actividad catalítica de los bromuros de tetraalquilamonio.

### **I.5.2. ADICIÓN DE CIANUROS DE TRIALQUILSILILO A NITROALQUENOS CATALIZADA POR CIANUROS DE AMONIO CUATERNARIO QUIRALES DERIVADOS DE *CINCHONA*.**

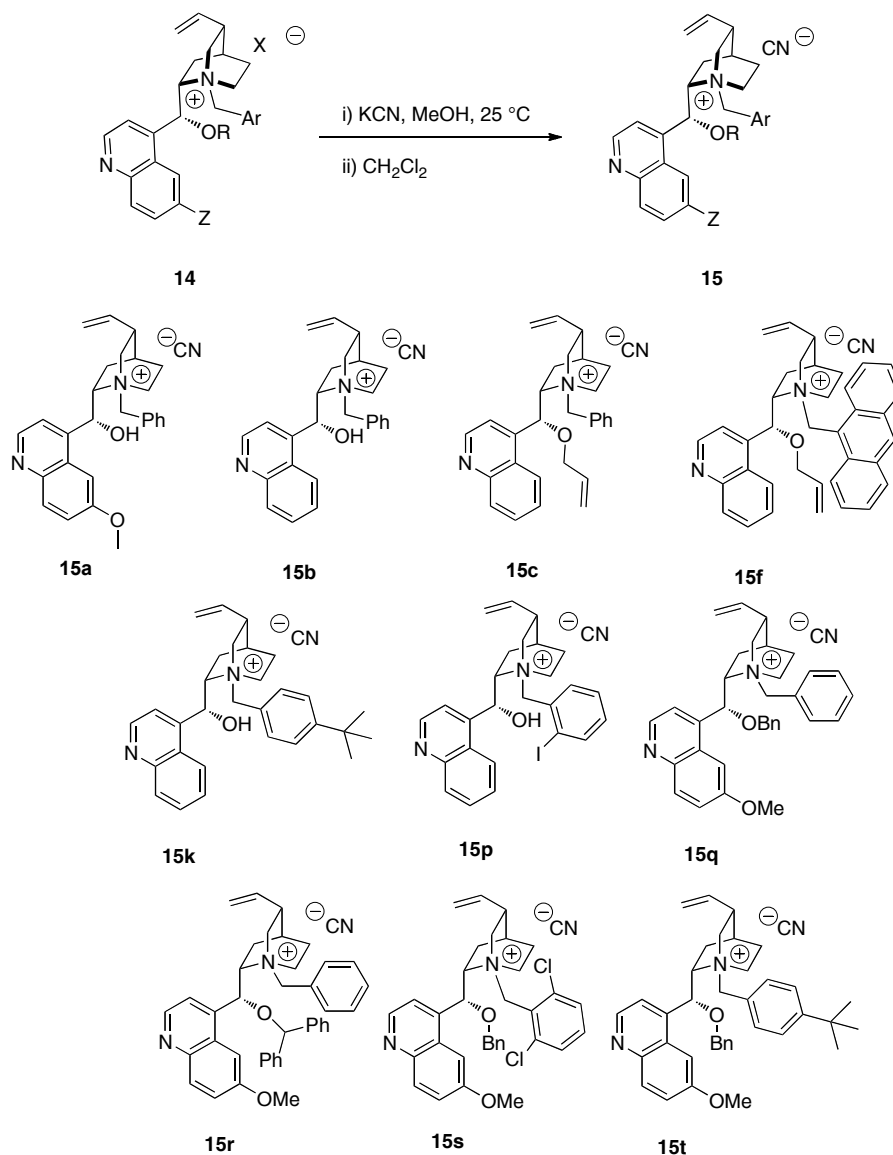
Admitiendo la hipótesis anterior, y con objeto de eliminar la limitación asociada a la velocidad del intercambio iónico inicial entre el TMSiCN y el NR<sub>4</sub>X, nos planteamos en una siguiente etapa la utilización de catalizadores que directamente incorporaran el ión cianuro, es decir, la forma “activada” del reactivo como contraanión. De esta manera se eliminaría el paso de intercambio iónico inicial, por lo que cabría esperar un aumento de la reactividad del sistema.

#### **I.5.2.1. SÍNTESIS DE LOS CIANUROS DE AMONIO CUATERNARIO 15.**

En una primera etapa de esta fase de la investigación abordamos la síntesis de los cianuros de amonio cuaternario **15** derivados de alcaloides de la *Cinchona*. Su síntesis se planificó mediante intercambio aniónico a partir de los correspondientes haluros **14**, en condiciones ligeramente modificadas en función de la solubilidad de los mismos (Esquema 58). Un procedimiento común para la síntesis de la mayoría de ellos consiste en disolver el haluro y KCN en metanol, eliminar el disolvente a vacío y redissolver el residuo resultante en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, lo que provoca la precipitación del KCl, quedando el

cianuro de amonio cuaternario en la disolución. Tras filtración del KCl y eliminación del CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se obtiene el correspondiente cianuro de amonio cuaternario, verificándose la efectividad del proceso mediante <sup>1</sup>H-RMN, que permite observar modificaciones significativas en los desplazamientos químicos de los protones adyacentes al nitrógeno del anillo de quinuclidina y en los protones bencílicos.

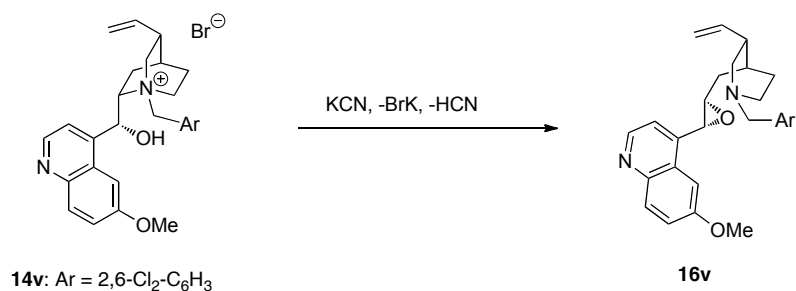




**Esquema 58.** Síntesis de los cianuros de amonio cuaternario **15**.

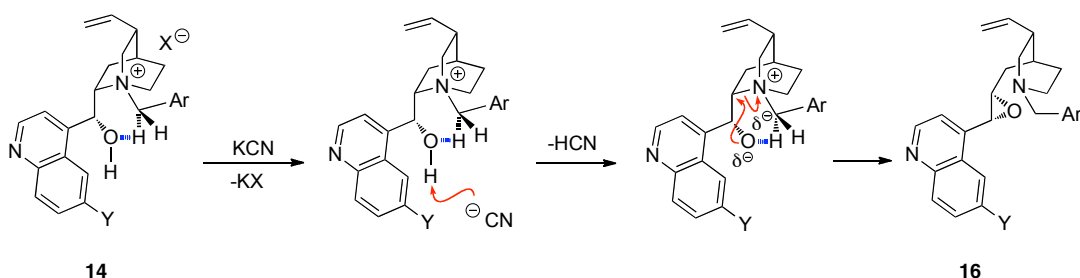
En el caso de **14v**, que presentan en su estructura un grupo OH libre en el C-9 y un grupo bencílico sobre el nitrógeno quinuclidínico con sustituyentes atractores de electrones, no fue posible llevar a cabo este intercambio entre iónico. Estos sustratos sometidos a las condiciones anteriormente indicadas sufren una apertura en el anillo de

quinuclidina sin precedentes, con formación simultánea y cuantitativa del epóxido **16v** (Esquema 59).<sup>112</sup>



**Esquema 59.** Apertura del anillo de quinuclidina con formación del epóxido **16v**.

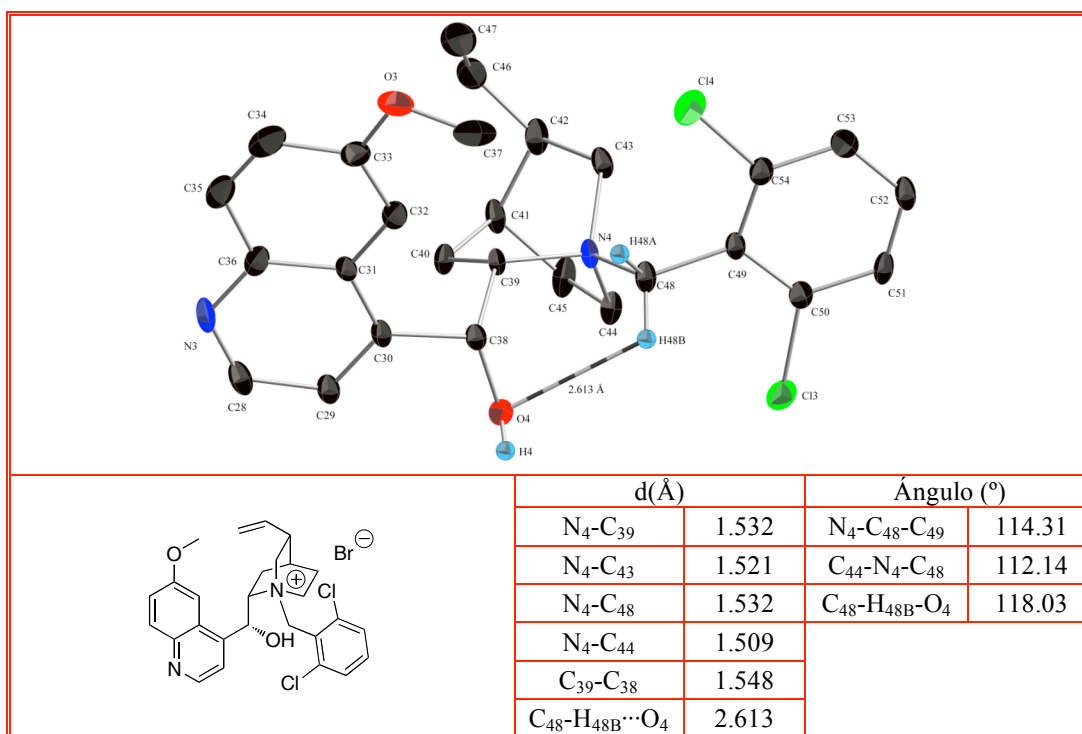
Esta reacción podría explicarse admitiendo que el grupo atractor de electrones en el anillo aromático del grupo bencilo aumentan la acidez de los hidrógenos bencílicos, favoreciendo su interacción con el hidroxilo en C-9, que conduce a la desprotonación del mismo por acción del cianuro presente en el medio. De esta manera se formaría una especie zwitteriónica, en la que el oxígeno con carácter de alcóxido atacaría al C-8, provocando la apertura del anillo de quinuclidina (Esquema 60).



**Esquema 60.** Mecanismo de la apertura del anillo de quinuclidina con formación del epóxidos.

<sup>112</sup> Se encuentra descrita en la bibliografía la descomposición parcial de estas sales de amonio cuaternario, que origina los correspondientes epóxidos empleando condiciones de transferencia de fase (NaOH aq.): a) E. Dehmlow, P. Singh, J. Heider, *J. Chem. Res. (S)* **1981**, 9, 292-293; b) P. Singh, G. Arora, *Indian J. Chem. B*. **1986**, 25B(10), 1034-1037.

El estudio por difracción de rayos X del catalizador **14v** (Figura 24) proporciona soporte a esta hipótesis.



**Figura 24.** Diagrama ORTEP de **14v**.

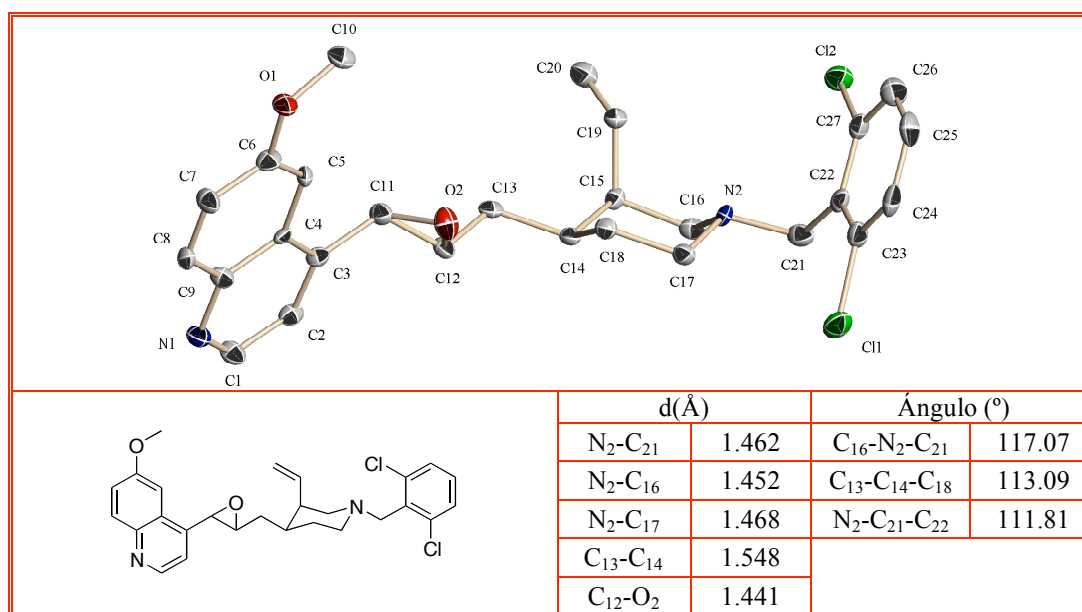
Así, la distancia C<sub>48</sub>-H<sub>48B</sub>···O<sub>4</sub> de 2.613 Å, así como el valor del ángulo C<sub>48</sub>-H<sub>48B</sub>-O<sub>4</sub> de 118.03° son indicativos de la existencia en estado sólido de un enlace de hidrógeno débil, de acuerdo con los valores recogidos en la bibliografía (Tabla 11).<sup>113</sup>

<sup>113</sup> P. M. Pihko, *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2009. pag. 7.

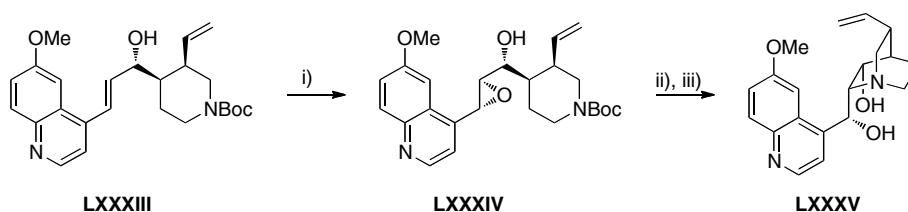
**Tabla 11.** *Propiedades de los enlaces de hidrógeno.*

Tipo de enlace	Fuerte	Moderado	Débil
	Fundamentalmente covalente	Fundamentalmente electrostático	Electrostático
Longitud de enlace de hidrógeno (Å)	1.2-1.5	1.5-2.2	2.2-3.2
Ángulo de enlace (°)	175-180	130-180	90-150
Energía de enlace (kcal/mol)	14-40	4-15	<4

Por otra parte, también se obtuvieron cristales del epóxido **16v** aptos para su análisis mediante difracción de rayos X (Figura 25). Esta estructura se caracteriza por presentar en estado sólido un anillo de piperidina en conformación tipo silla, con los dos sustituyentes sobre el N-2 y el C-14 en disposición ecuatorial y el grupo vinilo sobre el C-15 en disposición axial.

**Figura 25.** *Diagrama ORTEP de 16v.*

Cabe señalar que los epóxidos de estructura relacionada con la de **16** han sido empleados desde hace tiempo como intermedios en la síntesis total de la quinina y la quinidina.<sup>114</sup> En el Esquema 61 se representan las etapas claves correspondientes a una aproximación reciente descrita para una síntesis total altamente estereoselectiva de la quinina,<sup>115</sup> que emplea para la epoxidación del alcohol alílico **LXXXIII** VO[<sup>t</sup>BuCO(CH<sub>3</sub>CN<sub>3</sub>)]<sub>2</sub> como precatalizador y TBHP (peróxido de *tert*-butilo) como agente oxidante.



i) VO[<sup>t</sup>BuCO(CH<sub>3</sub>CN<sub>3</sub>)]<sub>2</sub>, TBHP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4 °C; ii) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C; iii) Zn(OTf)<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 80 °C

**Esquema 61.** Síntesis total de 7-hidroxiquinina a través del epóxido **LXXXIV**.

#### I.5.2.2. ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD CATALÍTICA DE LOS CIANUROS DE TETRAALQUILAMONIO **15** EN LA REACCIÓN MODELO

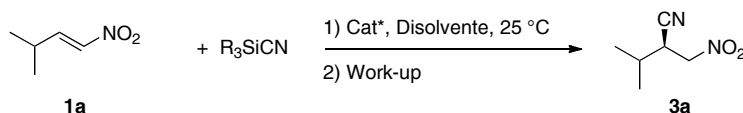
Una vez sintetizadas las sales de amonio **15** se abordó el estudio de su actividad en la reacción modelo. Los resultados obtenidos se encuentran recogidos en la Tabla 12. Se puede apreciar que, tal como se anticipaba, en las reacciones empleando TMSCN y una carga catalítica del 10% mol a temperatura ambiente, la actividad catalítica de los cianuros de tetraalquilamonio **15** es claramente superior que la de los correspondientes haluros **14**, conduciendo en todos los casos a conversiones completas en tiempos de

<sup>114</sup> a) J. Igarashi, M. Katsukawa, Y.-G. Wang, H. P. Acharya, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3783-3786; b) J. Gutzwiller, M. R. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 576-581 y ref. allí citadas

<sup>115</sup> P. Webber, M. J. Krische, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9379-9387 y ref. allí citadas.

reacción relativamente cortos (en algunos casos inferiores a 1 hora). En cuanto a la enantioselectividad del proceso con estos catalizadores, como puede observarse los resultados son similares y en algunos casos ligeramente superiores a los obtenidos con los correspondientes haluros **14**.

**Tabla 12.** Estudio de la actividad catalítica de los cianuros de amonio cuaternario **15** en la reacción modelo.<sup>a</sup>



Entrada	Catalizador	RCN	Disolvente	Conv. [%] <sup>b</sup>	t (h)	r.e.(R:S) <sup>c</sup>
1	<b>15a</b>	TMSCN	Tolueno	99	< 0.1	60:40
2	<b>15a</b>	TBDMSCN	Tolueno	80	48	61:39
3 <sup>d</sup>	<b>15a</b>	TMSCN	Tolueno	95	48	59:41
4	<b>15a</b>	TMSCN	PhCF <sub>3</sub>	99	< 0.1	55:45
5	<b>15a</b>	TBDMSCN	PhCF <sub>3</sub>	95	48	54:46
6	<b>15b</b>	TMSCN	Tolueno	95	< 0.1	64:36
7	<b>15b</b>	TBDMSCN	Tolueno	70	48	65:35
8 <sup>d</sup>	<b>15b</b>	TMSCN	Tolueno	92	48	55:45
9	<b>15b</b>	TMSCN	PhCF <sub>3</sub>	99	< 0.1	58:42
10	<b>15b</b>	TBDMSCN	PhCF <sub>3</sub>	85	48	59:41
11	<b>15f</b>	TMSCN	Tolueno	92	48	61:38
12	<b>15k</b>	TMSCN	Tolueno	99	< 1	50:50
13	<b>15k</b>	TMSCN	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	97	32	60:40
14	<b>15p</b>	TMSCN	Tolueno	99	< 0.1	56:44
15	<b>15p</b>	TMSCN	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	32	95	54:46
16	<b>15t</b>	TMSCN	Tolueno	95	< 1	57:43

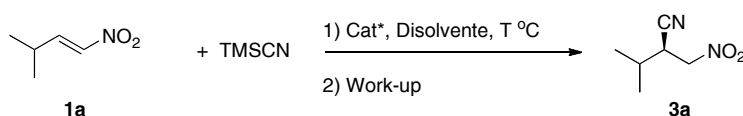
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: A una disolución del nitroalqueno **1a** (0.1 mmol) en el disolvente adecuado (1.5 mL) se le adiciona TMSCN (0.3 mmol) y el catalizador (10 mol%). <sup>b</sup> Conversiones determinadas por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup> Determinada por HPLC, columna Chiralpak AD-H, 98:2 Hexano/*i*-PrOH, 1 mL/min, λ = 209.7 nm, *t<sub>R</sub>* = 18.4 min., *t<sub>S</sub>* = 20.9 min. <sup>d</sup> Reacción con 5 mol% de catalizador.

En lo que se refiere al efecto de la naturaleza de la fuente de cianuro, en los ensayos empleando TBDMSCN en lugar de TMSCN se observó una menor reactividad, que no conllevó una mejora apreciable en la enantioselectividad del proceso (Tabla 12, entradas 2, 5, 7 y 10). Por otra parte, la disminución de la carga catalítica (5 mol%, Tabla

12, entradas 3 y 8) conllevó una ligera disminución de la reactividad y, en algún caso, una disminución de la enantioselectividad del proceso.

En el proceso de optimización, teniendo en cuenta la alta reactividad del sistema, se abordó el estudio de la influencia de la temperatura con objeto de mejorar la enantioselectividad, con los resultados recogidos en la Tabla 13. Como puede observarse, a pesar de la elevada reactividad del sistema a temperaturas bajas, no se observaron mejoras significativas en la enantioselectividad en esas condiciones.

**Tabla 13.** Influencia de la temperatura en las reacciones catalizadas por los cianuros de amonio cuaternario **15**.<sup>a</sup>



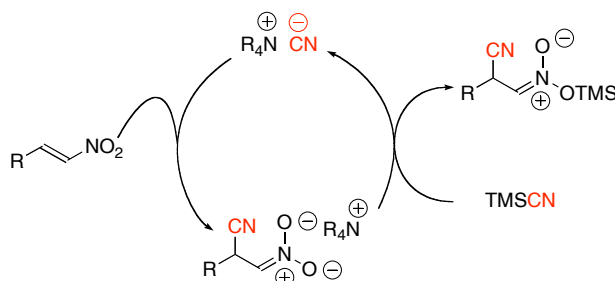
Entrada	Catalizador	Disolvente	T (°C)	Conv. [%] <sup>b</sup>	t (h)	r.e.(R:S) <sup>c</sup>
1	<b>15a</b>	Tolueno	25	99	< 0.1	60:40
2	<b>15a</b>	Tolueno	-78→25	97	62	61:39
3	<b>15a</b>	PhCF <sub>3</sub>	25	99	< 0.1	55:45
4	<b>15b</b>	Tolueno	25	95	< 0.1	64:36
5	<b>15b</b>	Tolueno	-40	95	16	69:31
6	<b>15b</b>	Tolueno	-78→25	96	62	70:30
7	<b>15b</b>	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	-40	97	64	61:39
8	<b>15b</b>	TBME	-40	89	64	59:41
9	<b>15b</b>	PhCF <sub>3</sub>	25	99	< 0.1	58:42
10	<b>15b</b>	PhCF <sub>3</sub>	-40	96	64	59:41
11	<b>15c</b>	Tolueno	-25	99	78	63:37
12	<b>15f</b>	Tolueno	25	92	48	61:38
13	<b>15k</b>	Tolueno	25	99	< 1	50:50
14	<b>15k</b>	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	25	97	32	60:40
15	<b>15p</b>	Tolueno	25	99	< 0.1	56:44
16	<b>15p</b>	Tolueno	-25	90	12	65:35
17	<b>15p</b>	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	25	32	95	54:46
18	<b>15q</b>	Tolueno	-25	98	18	70:30
19	<b>15r</b>	Tolueno	-25	99	18	53:47
20	<b>15s</b>	Tolueno	-25	97	< 1	61:39
21	<b>15t</b>	Tolueno	25	95	< 1	57:43
22	<b>15t</b>	Tolueno	-25	99	< 1	59:41

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: A una disolución del nitroalqueno **1a** (0.1 mmol) en el disolvente adecuado (1.5 mL) se le adiciona TMSCN (0.3 mmol) y el catalizador (10 mol%). <sup>b</sup> Conversiones determinadas por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup> Determinada por HPLC, columna Chiralpak AD-H, 98:2 Hexano/<sup>i</sup>PrOH, 1 mL/min, λ = 209.7 nm, *t<sub>R</sub>* = 18.4 min., *t<sub>S</sub>* = 20.9 min.

### I.5.2.3. CONSIDERACIONES MECANÍSTICAS.

Según anticipábamos, el aumento de reactividad observado con los nuevos catalizadores en forma cianuro **15** podría ser consecuencia de la supresión de una primera etapa de intercambio del haluro por el cianuro en la sal de amonio cuaternario propuesta para el caso de los catalizadores **14** (Esquema 55 y Esquema 56).

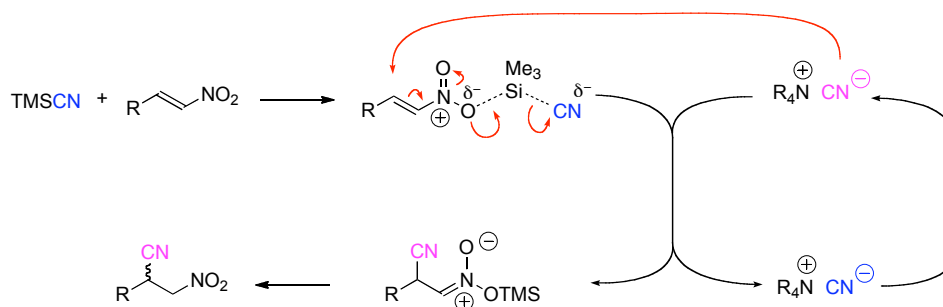
De acuerdo con esta hipótesis podrían proponerse dos ciclos catalíticos. En el primero de ellos (Esquema 62) el nitroalqueno sufriría la adición del cianuro que proviene del catalizador, originando un nitronato de tetraalquilamonio. A continuación, por reacción con el TMSCN se formaría el aducto sililado y se regeneraría el catalizador.



**Esquema 62.** Ciclo catalítico con adición directa del cianuro al nitroalqueno.

Una segunda posibilidad, conectada con la propuesta previamente desarrollada en el Apartado **I.5.1.2.5**, consistiría en una activación inicial del nitroalqueno por el TMSCN, tras la cual el camino de reacción transcurriría en un único paso consistente en la adición del ión cianuro del catalizador, con regeneración simultánea del mismo por acción del ión cianuro que provendría del cianuro de trialquilsililo (Esquema 63).





**Esquema 63.** Ciclo catalítico con activación previa del nitroalqueno por el TMSCN.

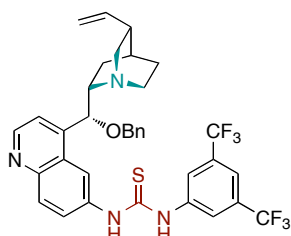
Los experimentos realizados para analizar la influencia de la naturaleza de la fuente de cianuro demuestran una clara influencia de la misma en la reactividad del sistema, mientras que la enantioselectividad no se ve en este caso afectada. Este resultado podría descartar en principio de manera tentativa el primero de los mecanismos, en el que presumiblemente la etapa lenta debería ser la adición de cianuro al nitroalqueno, que no debería verse afectada por el volumen del grupo trialquilsililo. Sin embargo, el segundo mecanismo considera como etapa clave una activación del nitroalqueno por el del cianuro de trialquilsililo, que debería verse afectada por la naturaleza grupo R, cuyo volumen estérico podría determinar la eficacia de esta activación.



## I.6. CIANOSILILACIÓN ORGANOCATALÍTICA ENANTIOSELECTIVA DE NITROALQUENOS EMPLEANDO CATALIZADORES BIFUNCIONALES SALES DE AMONIO CUATERNARIO/DONADORES DE ENLACE DE HIDRÓGENO.

Analizando toda la información disponible hasta el momento, tanto de la reactividad como de la enantioselectividad obtenidas con los diferentes tipos de catalizadores utilizados, se puede llegar a conclusiones claras:

- Los catalizadores bifuncionales **7** basados en aminas terciarias (quinuclidina)/tiourea (donador de enlaces de hidrógeno) proporcionan los mayores niveles de stereocontrol, si bien la reactividad es baja.

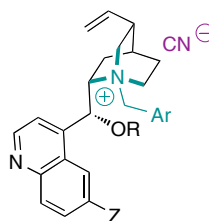


Mejores r.e.: hasta 79:21  
Baja reactividad (~20%)

**7**

- Los catalizadores **15** en forma de cianuros de tetraalquilamonio son mucho más activos que los alcaloides libres **4**.

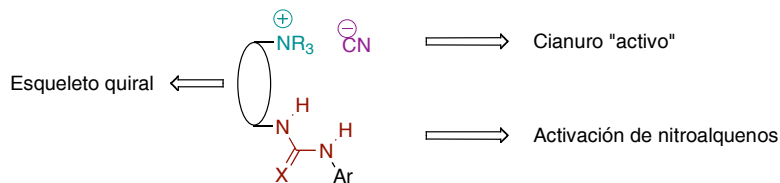
Alta reactividad (99%)  
r.e. moderadas: hasta 70:30



**15**

Teniendo en cuenta estas consideraciones, decidimos sintetizar y estudiar un nuevo tipo de catalizador que combinara la arquitectura de los catalizadores bifuncionales **7**, que habían proporcionado las mejores inducciones, con un amonio cuaternario en

forma cianuro, relacionado con los catalizadores **15**, con los que habían obtenido las mejores reactividades. Este tipo de catalizadores poseerían al propio nucleófilo activado en su estructura y además una función (tio)urea capaz de activar al sustrato.



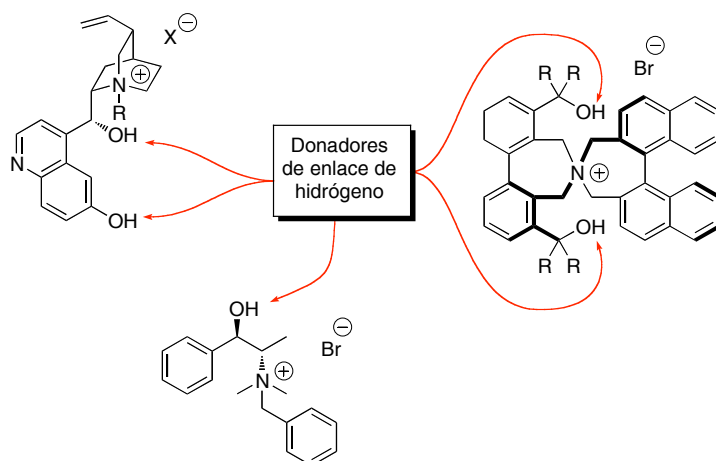
**Figura 26.** Nuevo tipo de catalizador bifuncional cianuro de amonio cuaternario/(tio)urea/.

Este tipo de catalizadores bifuncionales cianuro de amonio cuaternario/(tio)urea no tiene precedentes en la bibliografía. Existen antecedentes relacionados de catalizadores bifuncionales sal de amonio cuaternario/donador de enlace de hidrógeno derivados de los alcaloides de la *Cinchona*,<sup>116</sup> catalizadores con quiralidad axial con esqueletos de binaftilos<sup>117</sup> y los derivados de la efedrina<sup>118</sup> recogidos en la Figura 27. Todos ellos poseen como característica común en su estructura un grupo OH como donador de enlaces de hidrógeno.

<sup>116</sup> a) U. H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446-447; b) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, R. Lopez, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17622-17623; c) F. Fini, V. Sgarzani, D. Pettersen, R. P. Herrera, L. Bernardi, A. Ricci, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7975-7978; d) R. P. Herrera, V. Sgarzani, L. Bernardi, F. Fini, D. Pettersen, A. Ricci, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9869-9872; e) P. B. Gonzalez, R. Lopez, C. Palomo, *J. Org. Chem.* **2010**, 3920-3922.

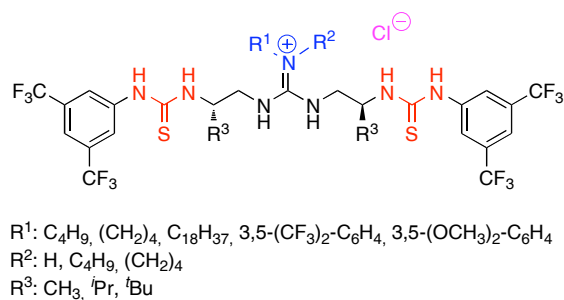
<sup>117</sup> a) T. Ooi, D. Ohara, M. Tamura, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6844-6845; b) T. Ooi, D. Ohara, K. Fukumoto, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3195-3197; c) R. He, S. Shirakawa, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16620-16621; d) X. Wang, Q. Lan, S. Shirakawa, K. Maruoka, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 321-323.

<sup>118</sup> a) A. Loupy, J. Sansoulet, A. Zaparucha, C. Merienne, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 333-336; b) A. Loupy, A. Zaparucha, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 473-476.



**Figura 27.** Catalizadores bifuncionales sal de amonio cuaternario/donador de enlace de hidrógeno descritos en la bibliografía

También guardan cierta relación con estos sistemas los organocatalizadores bifuncionales basados en sales de guanidinio/tiourea desarrollados por Nagasawa para reacciones de tipo Henry.<sup>119</sup>



**Figura 28.** Organocatalizadores basados en sales de guanidinio/tiourea.

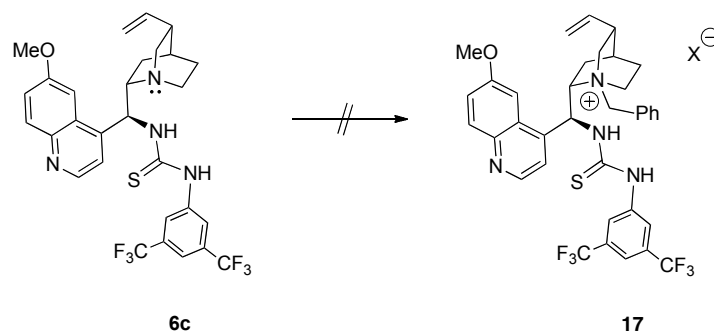
<sup>119</sup> a) Y. Sohtome, N. Takemura, T. Iguchi, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Synlett* **2006**, 144-146; b) S. Yoshihiro, H. Yuichi, N. Kazuo, *Adv. Synth. Cat.* **2005**, *347*, 1643-1648; c) Y. Sohtome, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2894-2897.

### **I.6.1. NUEVOS CATALIZADORES BIFUNCIONALES CIANURO DE AMONIO CUATERNARIO/TIOUREA.**

#### **I.6.1.1. SÍNTESIS DEL NUEVO CATALIZADOR BIFUNCIONAL CIANURO DE AMONIO CUATERNARIO/TIOUREA 23.**

Tomando como base la tiourea **6c** desarrollada por Soós, que había proporcionado una de las mejores selectividades (Apartado **I.4.2**), en una primera aproximación para la síntesis de los nuevos catalizadores diseñados, abordamos la alquilación de **6c**.

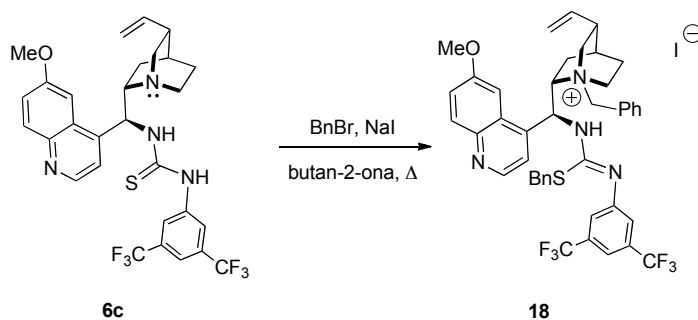
Inicialmente para llevar a cabo esta alquilación se ensayó el mismo procedimiento utilizado para la alquilación de los alcaloides de la *Cinchona* descritos en el Apartado **I.5.1.2.3**. La reacción de **6c** con bromuro de bencilo en una mezcla de THF/EtOH/CHCl<sub>3</sub> a 100 °C generó sin embargo en este caso una mezcla compleja de compuestos, entre los que se encontraba el producto de partida. Diversos ensayos llevados a cabo modificando las condiciones de reacción, como son el empleo de Bu<sub>4</sub>NI como catalizador, el uso de tolueno como disolvente, o reacciones llevadas a cabo en ausencia de disolvente, originaron en todos los casos mezclas complejas de productos difíciles de analizar.

**Condiciones de reacción ensayadas:**

- i) BnBr, NaI, butan-2-ona, 100 °C
- ii) BnBr, THF, EtOH, CHCl<sub>3</sub>, 100 °C
- iii) BnBr, THF, EtOH, CHCl<sub>3</sub>, Bu<sub>4</sub>NI, 100 °C
- iv) BnBr, Tolueno, Bu<sub>4</sub>NI, 100 °C
- v) BnBr, Bu<sub>4</sub>NI, 100 °C.

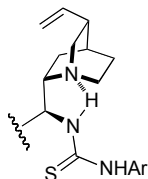
**Esquema 64. Ensayos de bencilación de 6c.**

En un intento por mejorar estos resultados, se decidió emplear yoduro de bencilo en lugar de bromuro de bencilo, por ser mejor agente alquilante.<sup>120</sup> El yoduro de bencilo se preparó *in situ* empleando NaI y bromuro de bencilo en 2-butanona. Un análisis del crudo de reacción mediante <sup>1</sup>H-RMN indicó la formación del compuesto **18** en lugar del **17**, que provendría de una doble alquilación tanto del nitrógeno del anillo de quinucidina como del azufre de la tiourea (Esquema 65).

**Esquema 65. Alquilación de 6c con yoduro de bencilo.**

<sup>120</sup> M. F. Wempe, *J. Mol. Struct.* **2001**, 562, 63-78.

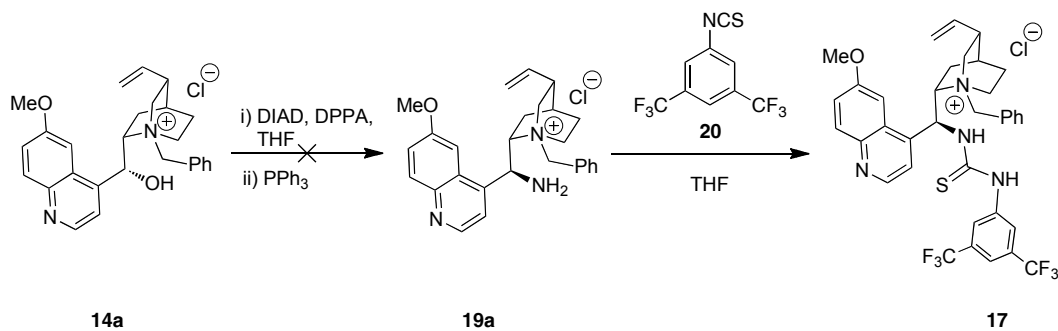
La dificultad observada para la bencilación selectiva de **6c** en el nitrógeno quinuclidínico podría interpretarse como consecuencia de la formación de un enlace de hidrógeno entre este nitrógeno y el hidrógeno de la tiourea, con formación de un ciclo de cinco miembros (Figura 29). La dificultad para alquilar el nitrógeno en esta disposición y la naturaleza del azufre de la tiourea, que la hace vulnerable a alquilaciones a altas temperaturas, podría conducir a la formación de las mezclas complejas observadas.



**Figura 29.** Posible enlace de hidrógeno presente en **6c** con formación de un anillo de cinco miembros.

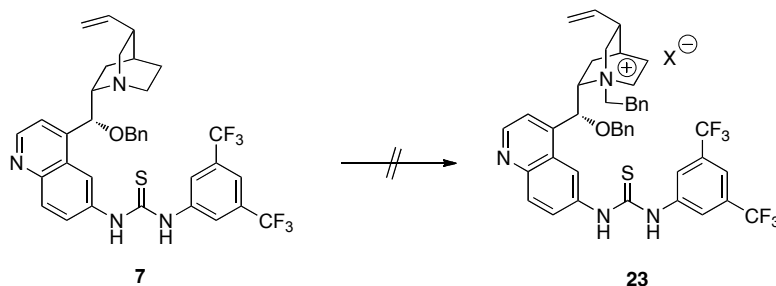
Tras estos resultados, decidimos abordar el problema desde otra perspectiva. Nos planteamos sintetizar la tiourea **17** partiendo de la sal de amonio cuaternario **14a**, empleando el mismo procedimiento que para la síntesis de **6c**, consistente en una reacción de Mitsunobu y posterior reacción con el isocianato **20** (Esquema 66).<sup>85</sup> Sin embargo, la nula solubilidad de la sal **14a** en el medio de reacción impidió la formación del intermedio **19a** deseado.





**Esquema 66.** Aproximación para la síntesis del catalizador tiourea/sal de amonio cuaternario **17**.

Como consecuencia de las dificultades observadas en los ensayos de alquilación de **6c**, nos centramos en la alquilación del compuesto **7**, que también había proporcionado buenos resultados en cuanto a enantioselectividad. Este sustrato presenta la ventaja de la imposibilidad de formación del enlace de hidrógeno propuesto para **6c**. Los primeros ensayos realizados empleando como agente alquilante bromuro de bencilo en las condiciones habituales recogidas en la Figura 30 no dieron resultados positivos, obteniéndose en todos los casos mezclas complejas de reacción.

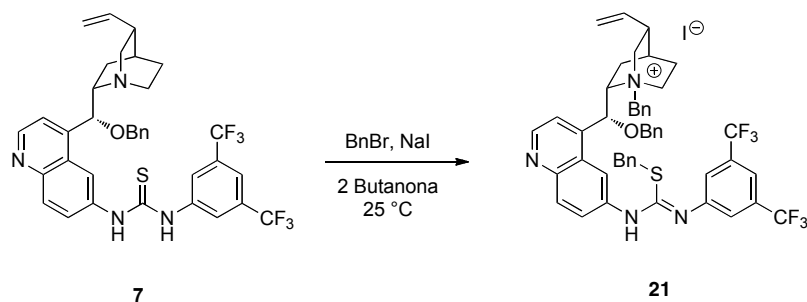


**Condiciones de alquilación ensayadas:**

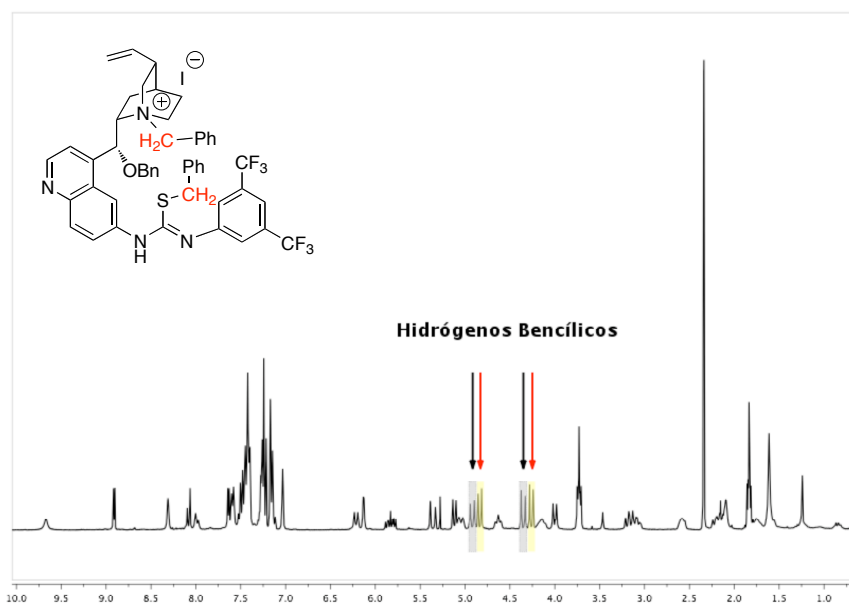
- BnBr, THF, EtOH, CHCl<sub>3</sub>, 100 °C, 3h
- BnBr, THF, EtOH, CHCl<sub>3</sub>, Bu<sub>4</sub>NI, 100 °C, 3h
- BnBr, Tolueno, Bu<sub>4</sub>NI, 100 °C, 3h
- BnBr, Bu<sub>4</sub>NI, 100 °C, 3h

**Figura 30.** Ensayos de bencilación de **7**.

Seguidamente se ensayó el empleo también en este caso de yoduro de bencilo como agente alquilante en las condiciones previamente ensayadas para la alquilación del compuesto **6c**.<sup>120</sup> También en este caso se obtuvo el producto **21**, que proviene de la doble alquilación tanto del nitrógeno quinuclidínico como del azufre de la tiourea (Esquema 67), como quedó demostrado mediante el espectro de <sup>1</sup>H-RMN y el espectro de masas del crudo de reacción (Figura 31).

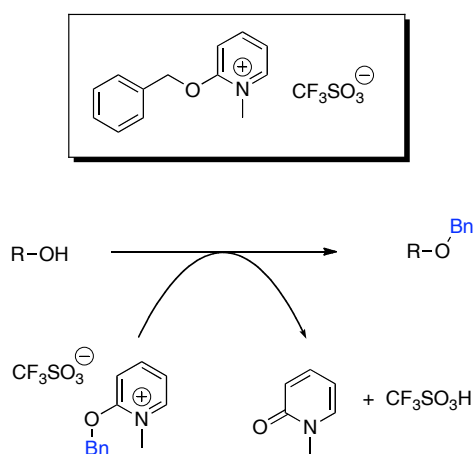


**Esquema 67.** *Bencilación de 7 con yoduro de bencilo.*



**Figura 31.** *Espectro del crudo de la bencilación de 7 con yoduro de bencilo.*

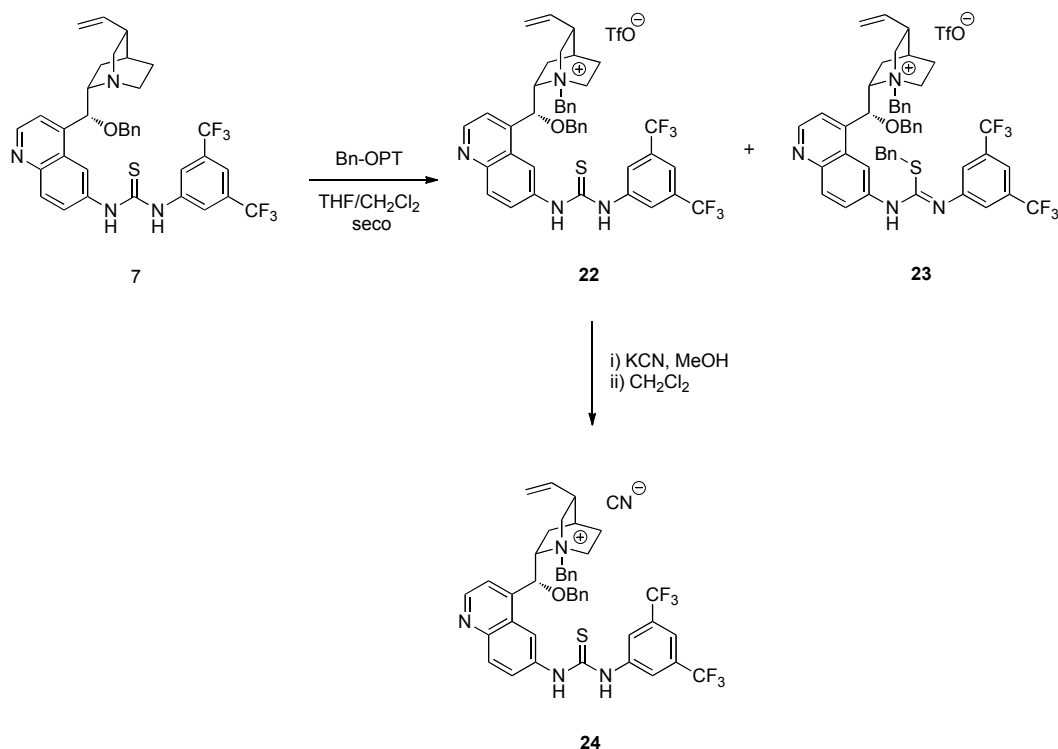
Tras los ensayos infructuosos que se acaban de comentar, decidimos emplear como agente alquilante triflato de 2-benziloxi-1-metilpiridinio (Bn-OPT), sal orgánica que se ha utilizando recientemente para la transformación de alcoholes en éteres bencílicos.<sup>121</sup> Este reactivo, disponible comercialmente, se emplea normalmente en condiciones muy suaves sin necesidad de emplear ácidos o bases fuertes (Esquema 68). La 1-metil-2-piridona que se genera en esta reacción es muy polar, soluble en agua y se separa fácilmente de los éteres bencílicos.



Esquema 68. Bencilación de alcoholes con Bn-OPT.

Tras un largo proceso de optimización, se pudo obtener con este reactivo el producto alquilado **22** con rendimiento moderado (46%), observándose como subproducto el compuesto **23**, que corresponde a la doble alquilación (Esquema 69). Una vez sintetizado el triflato **22** se llevó a cabo el intercambio del triflato por cianuro mediante la metodología anteriormente descrita (Apartado I.5.2.1), obteniéndose de esta manera el cianuro deseado **24**.

<sup>121</sup> a) K. W. C. Poon, G. B. Dudley, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3923-3927; b) K. W. C. Poon, S. E. House, G. B. Dudley, *Synlett* **2005**, 3142-3144; c) *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 33-33



**Esquema 69.** Síntesis de los catalizadores bifuncionales **22** y **24**.

Es conveniente señalar que los intentos de alquilación selectiva del compuesto **6c** y de la tiourea **5** empleando estas condiciones de alquilación, no dieron resultados positivos, obteniéndose de nuevo como producto mayoritario el de la doble alquilación.

#### **I.6.1.2. ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD DEL CATALIZADOR BIFUNCIONAL CIANURO DE AMONIO CUATERNARIO/TIOUREA **24** EN LA REACCIÓN MODELO.**

En una siguiente etapa se pasó a evaluar la actividad catalítica del nuevo catalizador sintetizado **24** en el sistema modelo. A efectos comparativos se estudió paralelamente el comportamiento del triflato **22** en la misma reacción. Los resultados de

las reacciones llevadas a cabo a temperatura ambiente con los disolventes que se mostraron más favorables en los casos relacionados se recogen en la Tabla 14. Como puede observarse, también en este caso el cianuro **24** mostró una elevada reactividad, con conversiones completas en tiempos relativamente cortos (Tabla 14, entradas 3 y 4), siendo claramente inferior la actividad del triflato **22** (Tabla 14, entradas 1 y 2). Por otra parte, las enantioselectividades observadas para las reacciones catalizadas por el cianuro **24** superan los máximos obtenidos con todos de los catalizadores ensayados hasta el momento, alcanzándose relaciones enantioméricas de hasta 74:26.

**Tabla 14.** Estudio de la actividad catalítica de **22** y **24** en la reacción modelo.<sup>a</sup>

Entrada	Catalizador	Disolvente	Conv. [%] <sup>b</sup>	t (h)	r.e. (R:S) <sup>c</sup>
1	<b>22</b>	Tolueno	95	30	n.d.
2	<b>22</b>	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	98	30	67:33
3	<b>24</b>	Tolueno	98	16	74:26
4	<b>24</b>	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	98	30	73:27

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: A una disolución del nitroalqueno **1a** (0.1 mmol) en el disolvente adecuado (1.5 mL) se le adiciona TMSCN (0.3 mmol) y el catalizador (10 mol %). <sup>b</sup> Conversiones determinadas por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup> Determinada por HPLC, columna Chiralpak AD-H, 98:2 Hexano/<sup>i</sup>PrOH, 1 mL/min, λ = 209.7 nm, *t*<sub>R</sub> = 18.4 min., *t*<sub>S</sub> = 20.9 min.

Con objeto de optimizar los resultados obtenidos con el catalizador **24**, en una siguiente etapa se estudió el efecto de distintos factores en la reactividad y en la enantioselectividad.

### I.6.1.2.1. ESTUDIO DEL EFECTO DE LA TEMPERATURA Y DE LA NATURALEZA DEL DISOLVENTE.

Los resultados obtenidos en los ensayos del estudio de la influencia de la temperatura en la reacción modelo catalizada por **24** llevada a cabo en tolueno se recogen en la Tabla 15. Como puede apreciarse, la reactividad es muy alta incluso a temperaturas bajas, obteniéndose conversión completa en todos los casos en tiempos cortos (Tabla 15, entradas 1-6). En lo que se refiere a la enantioselectividad, las relaciones enantioméricas aumentan al disminuir la temperatura, apareciendo valores óptimos en el rango entre  $-20$  a  $-40$  °C, que permiten alcanzar un valor máximo de r.e. de 83:17 a  $-20$  °C (Tabla 15, entrada 4). Estos resultados no se vieron alterados cuando se empleó tolueno seco y condiciones anhidras (Tabla 15, entrada 5).

**Tabla 15.** Influencia de la temperatura en las reacciones catalizadas por **24**.<sup>a</sup>

Reaction scheme: **1a** + TMSCN  $\xrightarrow[2) \text{ Work-up}]{1) \text{ 24, Tolueno}}$  **3a**

Entrada	T (°C)	Conv. [%] <sup>b</sup>	t (h)	r.e. (R:S) <sup>c</sup>
1	25	98	16	74:26
2	2	91	34	81:19
3	-10	93	48	79:21
4	-20	95	48	83:17
5 <sup>d</sup>	-25	92	48	81:19
6	-40	95	48	82:18

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: A una disolución del nitroalqueno **1a** (0.1 mmol) en el disolvente adecuado (1.5 mL) se le adiciona TMSCN (0.3 mmol) y el catalizador **24** (10 mol %).  
<sup>b</sup>Conversiones determinadas por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup>Determinada por HPLC, columna Chiralpak AD-H, 98:2 Hexano/PrOH, 1 mL/min,  $\lambda = 209.7$  nm,  $t_R = 18.4$  min.,  $t_S = 20.9$  min. <sup>d</sup> Ensayo realizado con tolueno seco.

Seguidamente se abordó el estudio del comportamiento del sistema a baja temperatura empleando otros disolventes, elegidos teniendo en cuenta la información lograda en los estudios anteriores. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 16. Se

observa en principio una mejora en reactividad empleando PhCF<sub>3</sub> como disolvente a –20 °C (Tabla 16, entrada 2) en comparación con los obtenidos en tolueno (Tabla 16, entrada 1), no siendo demasiado significativas las diferencias entre las relaciones enantioméricas obtenidas.

Por otra parte, el paso a disolventes etéreos comporta una ligera disminución de la reactividad, pero supone una mejora en las relaciones enantioméricas (Tabla 16, entradas 3-5), alcanzándose valores máximos de r.e. de 92:8 (Tabla 16, entrada 4) en reacciones llevadas a cabo en TBME entre –78 y –40 °C. Otros disolventes etéreos como el *n*-Bu<sub>2</sub>O ofrecen menores conversiones y menor nivel de estereocontrol (Tabla 16, entrada 6). Por último el empleo de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> condujo a conversiones inferiores y una menor enantioselectividad (Tabla 16, entrada 7).

**Tabla 16.** Estudio de la influencia de la temperatura en distintos disolventes.<sup>a</sup>

Entrada	Disolvente	T (°C)	Conv. [%] <sup>b</sup>	t (h)	r.e. (R:S) <sup>c</sup>
1	Tolueno	–20	95	24	83:17
2	PhCF <sub>3</sub>	–20	99	12	85:15
3	TBME	–20	99	40	88:12
4	TBME	–78→–40	98	48	92:8
5	TBME	–50	98	48	90:10
6	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> O	–20	75	40	78:22
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	–20	99	40	70:30

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: A una disolución del nitroalqueno **1a** (0.1 mmol) en el disolvente adecuado (1.5 mL) se le adiciona TMSCN (0.3 mmol) y el catalizador **24** (10 mol %).

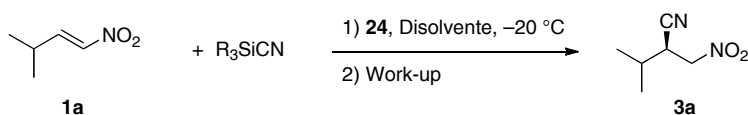
<sup>b</sup>Conversiones determinadas por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup>Determinada por HPLC, columna Chiralpak AD-H, 98:2 Hexano/<sup>i</sup>PrOH, 1 mL/min, λ = 209.7 nm, *t<sub>R</sub>* = 18.4 min., *t<sub>S</sub>* = 20.9 min.

### I.6.1.2.2. ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LA NATURALEZA DE LA FUENTE DE CIANURO.

Una vez establecidas las condiciones de reacción óptimas a baja temperatura, se estudió el efecto de la naturaleza de la fuente de cianuro en el sistema modelo. Las reacciones llevadas a cabo en disolventes etéreos son en general más lentas que en tolueno, observándose una superior reactividad del TMSCN con respecto al TBDMSCN en el primero de ellos.

Por otra parte, no se observa influencia de la naturaleza del resto alquílico en el enantioselectividad del proceso, tanto en tolueno como en TBME (Tabla 17, entradas 1 vs. 2 y 3 vs. 4).

**Tabla 17.** Estudio de la influencia de la naturaleza de la fuente de cianuro.<sup>a</sup>



Entrada	Disolvente	$R_3SiCN$	Conv. [%] <sup>b</sup>	t (h)	r.e. (R:S) <sup>c</sup>
1	Tolueno	TMSCN	95	24	83:17
2	Tolueno	TBDMSCN	99	28	84:16
3	TBME	TMSCN	99	40	88:12
4	TBME	TBDMSCN	85	40	86:14

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: A una disolución del nitroalqueno **1a** (0.1 mmol) en el disolvente adecuado (1.5 mL) se le adiciona TMSCN (0.3 mmol) y el catalizador **24** (10 mol %).

<sup>b</sup>Conversiones determinadas por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup>Determinada por HPLC, columna Chiralpak AD-H, 98:2 Hexano/<sup>i</sup>PrOH, 1 mL/min,  $\lambda = 209.7$  nm,  $t_R = 18.4$  min.,  $t_S = 20.9$  min.



## **I.6.2. NUEVOS CATALIZADORES BIFUNCIONALES SAL DE AMONIO CUATERNARIO/UREA.**

Debido a los problemas que conlleva la competencia entre el azufre y el nitrógeno para la alquilación de las estructuras de tipo amina/tiourea que acabamos de comentar, decidimos abordar la síntesis de estructuras similares pero con funcionalidad de urea. Aunque es conocido que las tioureas son mejores donadores de enlace de hidrógeno que las ureas (ver Apartado **I.4.1.1**), se encuentran descritos procesos en los que la efectividad de la ureas es superior a la de a las tioureas.<sup>122</sup>

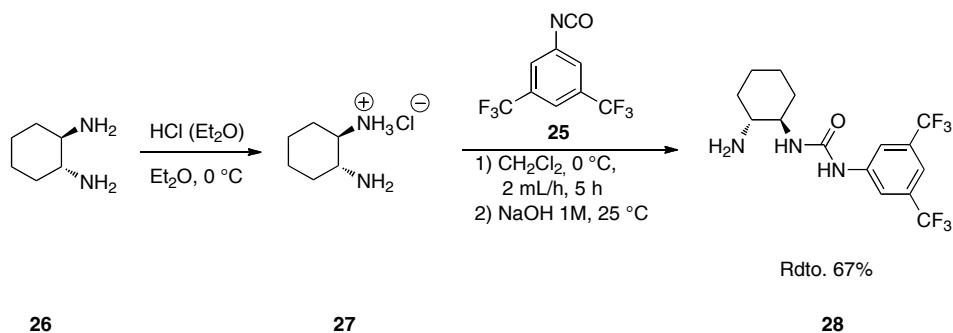
### **I.6.2.1. SÍNTESIS DE NUEVOS CATALIZADORES BIFUNCIONALES CIANURO DE AMONIO CUATERNARIO/UREA.**

En una primer etapa abordamos la alquilación de la urea **28**, análoga a la tiourea **5**, que, aunque se encuentra descrita en la bibliografía,<sup>123</sup> se sintetizó a partir de la diamina **26** mediante la secuencia sintética recogida en el Esquema 70, que supone la formación del monoclóridato **27** y posterior condensación con el isocianato **25**.

---

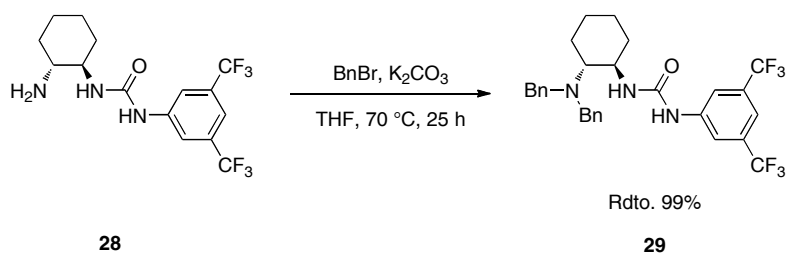
<sup>122</sup> a) P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 867-870. b) D. P. Curran, L. H. Kuo, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3259-3261. c) S. A. Kavanagh, A. Piccinini, E. M. Fleming, S. J. Connon, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1339-1343. d) D. J. Maher, S. J. Connon, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1301-1305. e) E. M. Fleming, C. Quigley, I. Rozas, S. J. Connon, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 948-956.

<sup>123</sup> a) K. L. Tan, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1315-1317; b) Y. Sohtome, A. Tanatani, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, *52*, 477-480.



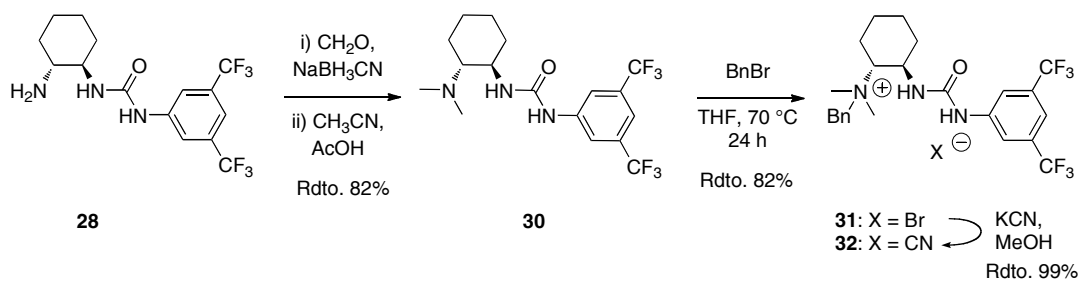
**Esquema 70.** Síntesis de la urea **28**.

Los intentos de alquilación directa de la urea **28** para la síntesis de la sal de amonio cuaternario empleando bromuro de bencilo condujeron únicamente a la dibencilación, con formación de la amina terciaria **29** como único producto de reacción (Esquema 71).



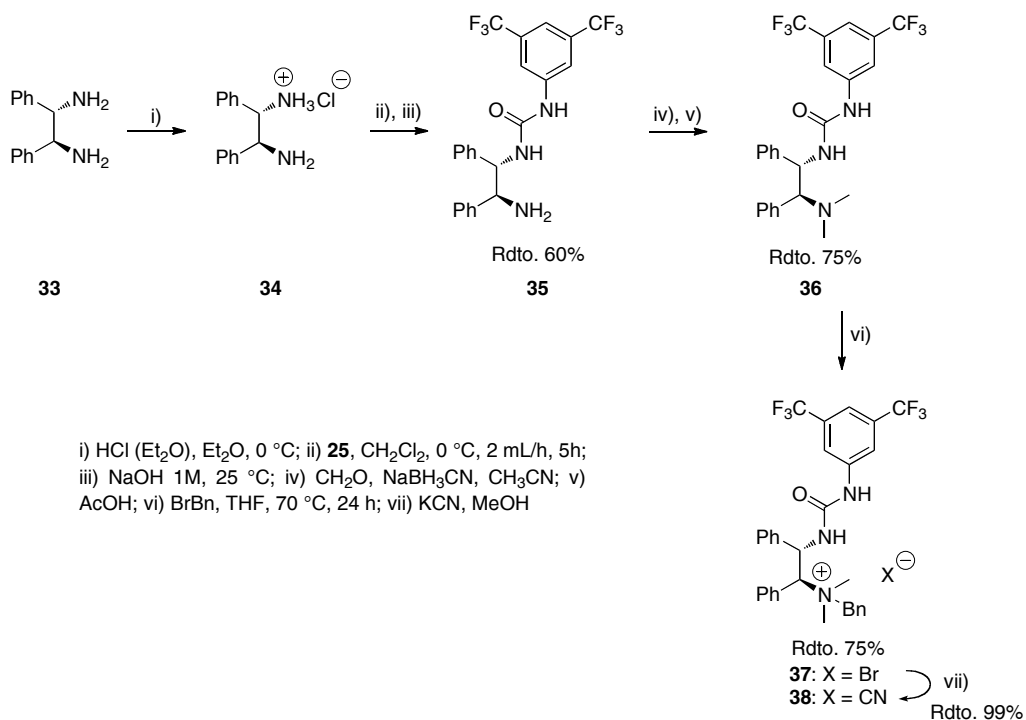
**Esquema 71.** Síntesis de la urea **29**.

Alternativamente, partiendo de la misma urea **28** se llevó a cabo una dimetilación mediante aminación reductiva. La amina terciaria **30** producto de esta reacción se trató con bromuro de bencilo, obteniéndose de esta manera el bromuro de tetraalquilamonio **31** con buenos rendimientos (75%). Para la obtención del cianuro de trialquilamonio **32** se llevó a cabo el intercambio con cianuro mediante la metodología anteriormente empleada en este trabajo (Esquema 72).



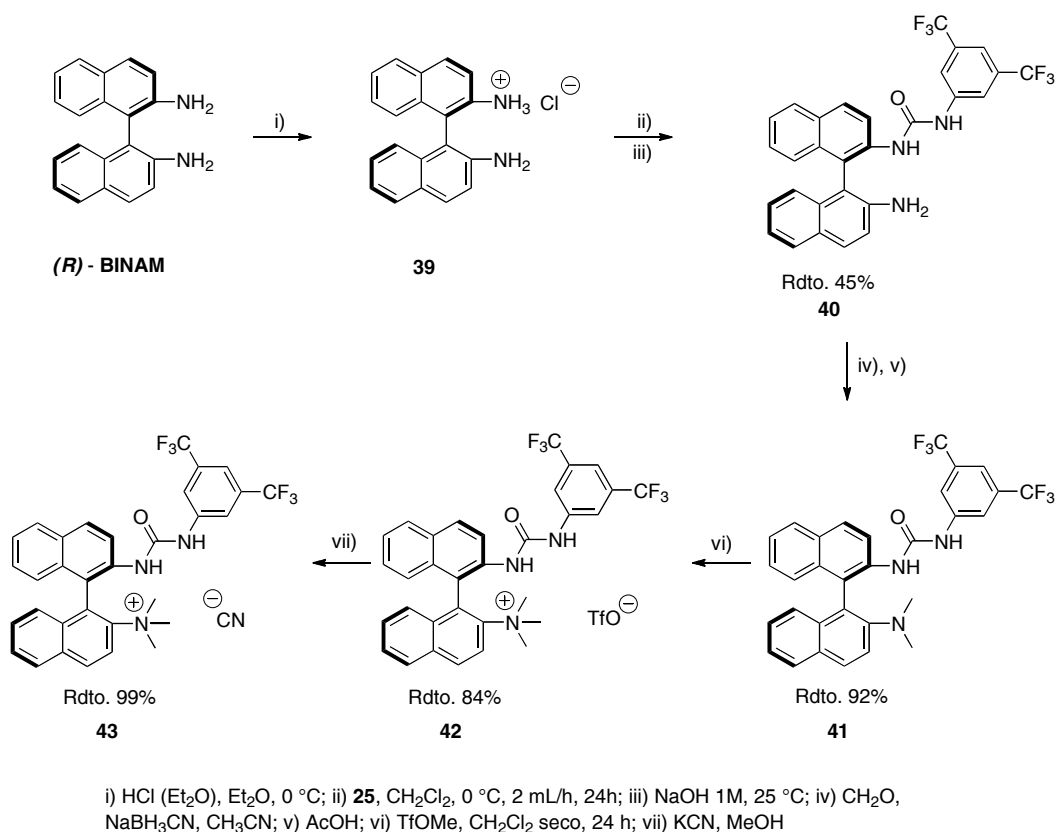
**Esquema 72.** Síntesis y alquilación de la urea **30** para obtener los catalizadores **31** y **32**.

Empleando esta misma estrategia, pero partiendo en este caso de la diamina **33**, se obtuvo la amina/urea **35** a través del monoclóridato **34**. La aminación reductiva de **35** y posterior tratamiento de la urea dimetilada **36** con bromuro de bencilo originó el bromuro de tetraalquilamonio **37** con buenos rendimientos. El intercambio del bromuro por el cianuro para llegar al compuesto **38** se llevó a cabo mediante el procedimiento descrito anteriormente (Esquema 73).



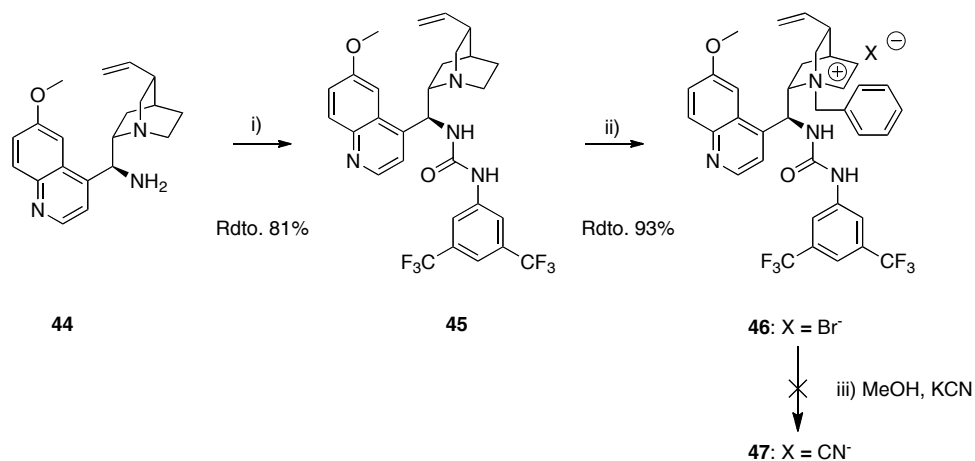
**Esquema 73.** Síntesis y alquilación de la urea **35** para obtener los catalizadores **36** y **37**.

Siguiendo un procedimiento similar, pero partiendo en este caso del (*R*)-BINAM, disponible comercialmente, abordamos la síntesis del triflato de tetraalquilamonio/urea **42** y del correspondiente cianuro **43**. En este caso, la amina terciaria **41** obtenida tras el doble proceso de aminación reductiva, fue metilada empleando como agente alquilante el TfOMe (Esquema 74).



**Esquema 74.** Síntesis y alquilación de la urea **40** para la obtención de los catalizadores **42** y **43**.

Por último, indicar que a partir de la amina **44** fue posible sintetizar el compuesto **45**, de estructura relacionada con la de la tiourea **14a** (Esquema 76). A pesar de que fue posible llevar a cabo la alquilación selectiva del nitrógeno quinuclidínico empleando bromuro de bencilo, los intentos de intercambiar el bromuro del compuesto **46** por cianuro en las condiciones habituales fueron infructuosos.

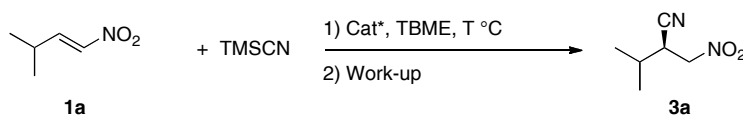


i) **25**, THF, 3h; ii) BrBn, THF/CHCl<sub>3</sub> 2:1, 100 °C, 18h, iii) MeOH, KCN.

### Esquema 75. Síntesis de la urea **45** y del catalizador **46**

#### I.6.2.2. ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD DE LOS CATALIZADORES BIFUNCIONALES CIANURO DE AMONIO CUATERNARIO/UREA **32**, **38** Y **43** EN LA REACCIÓN MODELO.

En una siguiente fase se estudió el comportamiento de los nuevos catalizadores sal de amonio cuaternario/urea **32**, **38** y **43** en la reacción modelo, con los resultados que se recogen la Tabla 18. En esa misma Tabla y a efectos comparativos se recogen los resultados obtenidos en los ensayos paralelos llevados a cabo con los bromuros **31**, **37**, **46** y el triflato **42**.

**Tabla 18.** Estudio de la actividad catalítica de los nuevos catalizadores bifuncionales sal de amonio cuaternario/urea.<sup>a</sup>

Entrada	Catalizador	T (°C)	Conv. [%] <sup>b</sup>	t (h)	r.e. (R:S) <sup>c</sup>
1	<b>24</b>	-20	99	40	88:12
2	<b>24</b>	-78→-40	98	48	92:8
3	<b>24</b>	-50	98	48	90:10
4	<b>31</b>	25	0	48	-
5	<b>32</b>	-30	99	48	59:41
6	<b>37</b>	25	0	48	-
7	<b>38</b>	-30	90	48	40:60
8	<b>42</b>	25	0	48	-
9	<b>43</b>	-30	95	48	37:63
10	<b>46</b>	25	0	48	-

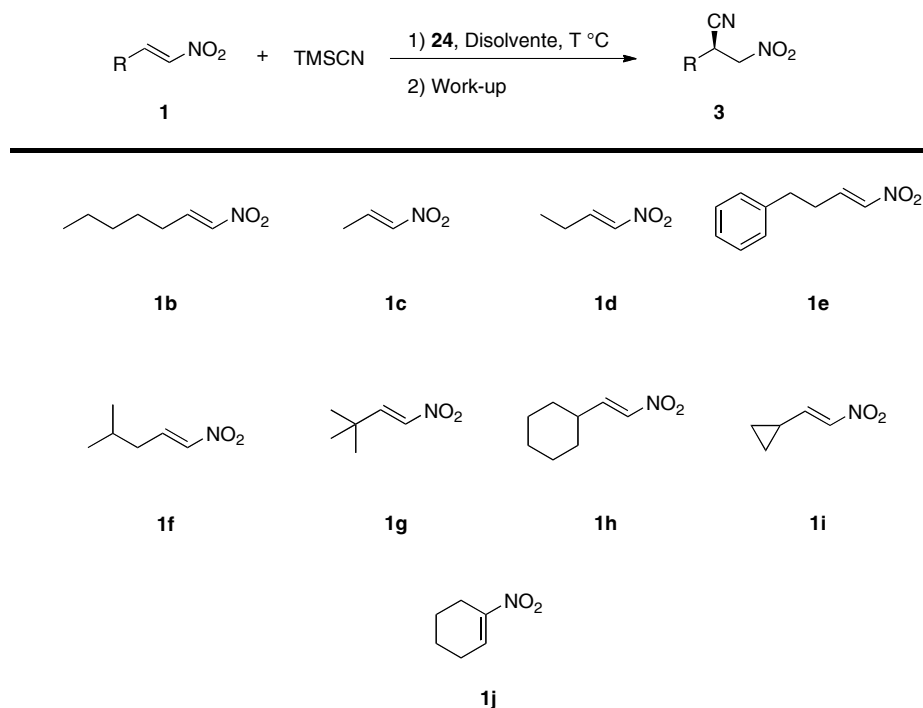
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: A una disolución del nitroalqueno **1a** (0.1 mmol) en TBME (1.5 mL) se le adiciona TMSCN (0.3 mmol) y el catalizador (10 mol %). <sup>b</sup>Conversiones determinadas por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup> Determinada por HPLC, columna Chiralpak AD-H, 98:2 Hexano/PrOH, 1 mL/min,  $\lambda = 209.7$  nm,  $t_R = 18.4$  min.,  $t_S = 20.9$  min.

Como puede observarse, los bromuros **31**, **37** y **46** (Tabla 18, entradas 4, 6 y 10) y el triflato **42** (Tabla 18, entrada 8) no resultaron ser activos, presentando un comportamiento análogo al observado con las sales de amonio cuaternario **14** derivadas de los alcaloides de la *Cinchona* (Apartado I.5.1.2).

Por otra parte, los catalizadores en forma de cianuro/urea **32**, **38** y **43** en las reacciones llevadas a cabo a baja temperatura originaron resultados inferiores en nivel de estereoselectividad (Tabla 18, entradas 5, 7 y 9) en comparación con los obtenidos con el catalizador **24** (Tabla 18, entradas 1-3).

### I.6.3. EXTENSIÓN DE LA REACCIÓN DE CIANOSILILACIÓN ORGANOCATALÍTICA ENANTIOSELECTIVA DE NITROALQUENOS EMPLEANDO EL CATALIZADOR BIFUNCIONAL CIANURO DE AMONIO CUATERNARIO/TIOUREA **24**

Una vez establecido el catalizador **24** como el idóneo, se abordó la extensión de la reacción de cianosililación organocatalítica a una variedad de nitroalquenos alifáticos. En todos los casos se llevó a cabo una optimización de las condiciones de reacción, fundamentalmente temperatura y disolvente, para alcanzar las máximas reactividades y enantioselectividades.



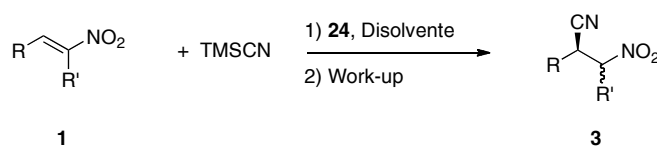
**Figura 32.** Extensión de la cianosililación catalizada por **24** a diferentes nitroalquenos.

Una recopilación de los datos obtenidos con los distintos sustratos empleados muestra la efectividad del catalizador **24** para la cianosililación de nitroalquenos



alifáticos. También se abordó la cianosililación de los nitroalquenos aromáticos, tanto con este novedoso catalizador como con todos los catalizadores sintetizados en el desarrollo de esta memoria, resultando inevitable la formación de producto de polimerización.

En la Tabla 19 se muestran los mejores resultados obtenidos en las condiciones óptimas para cada sustrato. La alta actividad catalítica de **24** ha permitido llevar a cabo la reacción de cianosililación de nitroalquenos a baja temperatura, alcanzándose relaciones enantioméricas del 92:8 en los mejores casos con TBME en un gradiente de temperatura desde los  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  para **1a** (Tabla 19, entrada 1) y del 93:7 a  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$  en TBME para **1j** (entrada 10). El resto de sustratos origina buenos niveles de enantioselectividad y de moderados a buenos niveles de conversión.

**Tabla 19.** Cianosililación enantioselectiva de nitroalquenos catalizada por **24**.<sup>a</sup>

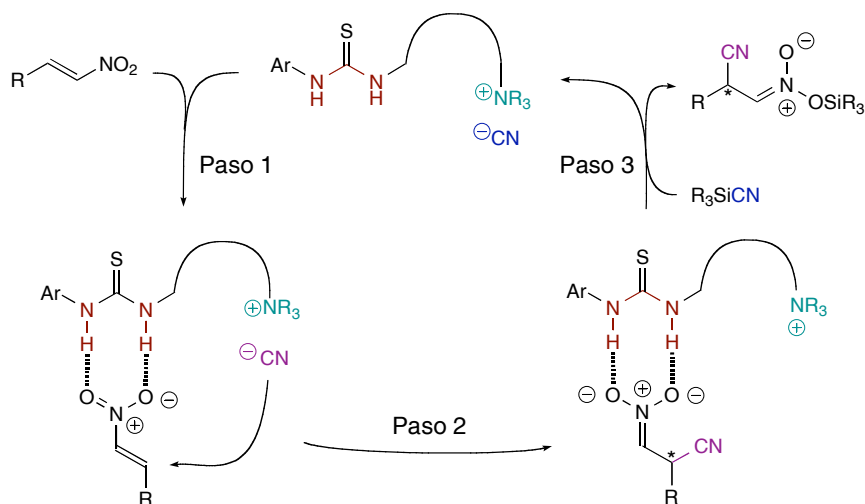
Entrada	Producto <sup>a</sup>	Disolvente	T (°C)	t (h)	Rend. (%) <sup>b</sup>	Conv. [%] <sup>c</sup>	r.e. (R/S) <sup>d</sup>
1	<b>3a</b>	TBME	-78→-40	48	85	98	92:8
2	<b>3b</b>	Tolueno	-20	72	95	99	81:19
3	<b>3c</b>	Tolueno	-25	44	55	85	71:29
4	<b>3d</b>	TBME	-40	100	80	95	72:28
5	<b>3e</b>	TBME	-40	48	88	93	86:14
6	<b>3f</b>	TBME	-45	20	98	99	88:12
7	<b>3g</b>	TBME	-45	56	50	67	73:27
8	<b>3h</b>	TBME	-40	96	91	92	90:10
9	<b>3i</b>	Tolueno	-25	24	60	90	90:10
10	<b>3j</b>	TBME	-45	72	56	99	93:7
11	<b>3j'</b>	TBME	-45	72	19	99	92:8

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: A una disolución del nitroalqueno **1** (0.1 mmol) en el disolvente adecuado (1.5 mL) se le adiciona TMSCN (0.3 mmol) y el catalizador **24** (10 mol%). <sup>b</sup> La configuración absoluta del aducto ha sido asignada por comparación del poder de rotación con los datos descritos en la bibliografía. <sup>c</sup> Conversiones determinadas por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. <sup>d</sup> Rendimientos obtenidos tras la purificación del aducto **3** por cromatografía en columna. <sup>e</sup> Determinada por HPLC.

### I.6.3.1. CONSIDERACIONES MECANÍSTICAS.

En contraste con lo observado en las reacciones donde se empleaban como catalizadores las sales de amonio cuaternario simples **14** (Apartado I.1), en el caso de la reacción catalizada por **24**, el efecto estérico del resto alquílico del sililo no ejerce una influencia marcada en la enantioselectividad del proceso de cianosililación ni en la

velocidad de reacción. Esto podría indicar que la formación del nuevo enlace C-C, paso determinante de la velocidad y la enantioselectividad, transcurre a través de un estado de transición libre de sililo. Un posible camino de reacción que da cuenta de estos hechos experimentales podría ser el que se indica en el Esquema 76:

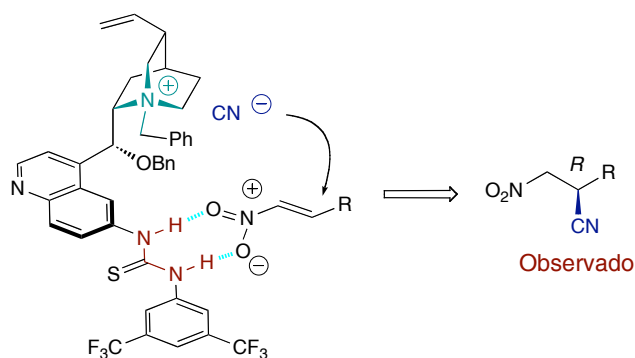


**Esquema 76.** Ciclo catalítico para la cianosililación organocatalítica de nitroalquenos catalizada por **24**.

En él se considera que, tras la activación inicial del nitroalqueno por la tiourea presente en el catalizador mediante enlaces de hidrógeno (Paso 1), la adición conjugada de cianuro que proviene del mismo catalizador originaría un nitronato de tetraalkilamonio intermedio, que también se encontraría estabilizado mediante enlaces de hidrógeno con la tiourea (Paso 2). La reacción del mismo con el cianuro de trialquilsililo originaría el nitronato sililado, y regeneraría el catalizador (Paso 3).

Así pues, en este caso el catalizador bifuncional incorpora al nucleófilo activo (cianuro), mientras que el cianuro de trialquilsililo se comporta como un agente sililante para el nitronato intermedio, y simultáneamente como reserva de cianuro para la regeneración del catalizador.

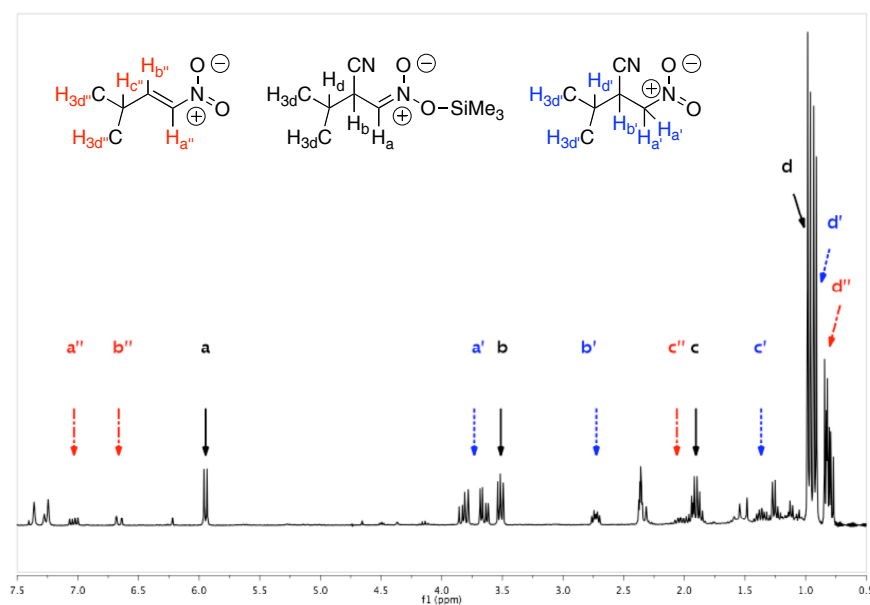
Teniendo en cuenta trabajos experimentales y cálculos llevados a cabo con catalizadores basados en la tiourea **7** con topologías similares en sistemas relacionados,<sup>88</sup> se podría proponer tentativamente un modelo basado en una geometría *gauche-open*, con el nitroalqueno coordinado orientado hacia la región menos impedida, modelo que explica las configuraciones absolutas observadas.



**Figura 33.** Modelo estereoquímico para la activación del sistema por el catalizador **24**.

Así pues, en este caso el catalizador bifuncional incorpora al nucleófilo activo (cianuro), mientras que el cianuro de trialquilsililo se comporta como un agente sililante para el nitronato intermedio, y simultáneamente como reserva de cianuro para la regeneración del catalizador.

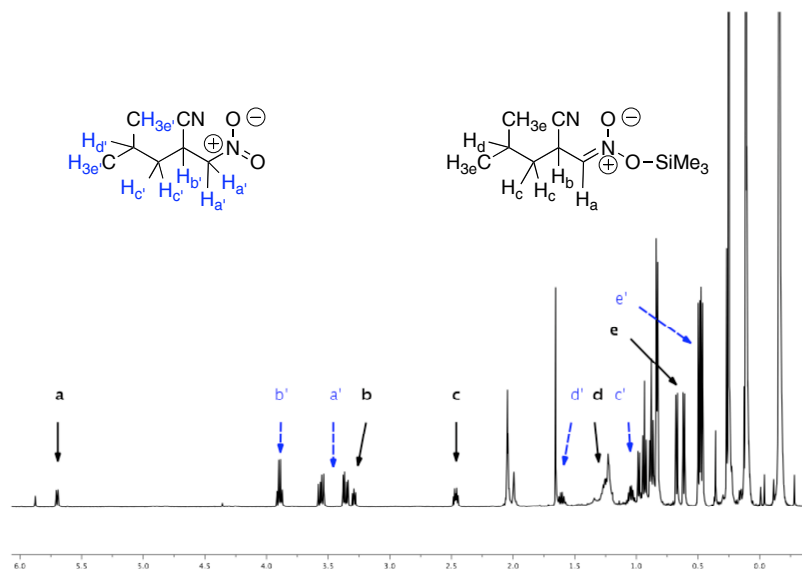
Dado que en ningún caso se detectó la presencia del nitronato de trialquilsililo como producto de la reacción, parece lógico suponer que su alta tendencia a la hidrólisis impide su aislamiento tras la elaboración y purificación de las mezclas de reacción. Por tanto, decidimos realizar experimentos de <sup>1</sup>H-RMN con objeto de confirmar su presencia en el medio de reacción. Así en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN del crudo de la reacción para el nitroalqueno modelo **1a** que se presenta en la Figura 34 se puede observar la presencia de una mezcla de tres juegos de señales correspondientes al nitroalqueno de partida **1a**, el β-nitronitrilo que se aísla **3a** y una tercera especie a la que se asigna la estructura del β-cianosililnitronato **2a**.



**Figura 34:** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN para el crudo de reacción del nitroalqueno de **1a**, con la presencia de **1a**, del intermedio **2a** y del aducto **3a**.

El conjunto de señales correspondientes al intermedio **2a** ( $\beta$ -cianosililnitronato) se encuentran dibujadas en negro, destacando entre ellas el doblete característico del protón sobre el carbono  $\alpha$  del nitronato  $\text{H}_a$ , que se encuentra a 5.96 ppm. Las señales de color rojo corresponden al producto de partida **1a**, prácticamente consumido. Finalmente, las señales de color azul corresponden al producto final **3a**, en el que se vuelven a recuperar las señales correspondientes a los dos hidrógenos  $\text{H}_a$ .

Algo similar se puede apreciar en la síntesis del derivado **3f** (Figura 35), si bien en este caso las señales correspondientes al nitroalqueno de partida **1f** han desaparecido completamente, y sólo se observan dos juegos de señales, correspondientes al  $\beta$ -cianosililnitronato **2f** y al  $\beta$ -nitronitrilo **3f**, representadas en la figura de color negro y azul respectivamente.



**Figura 35:** Espectro de  $^1\text{H-RMN}$  para el crudo de la cianosililación del nitroalqueno **1f**.

Como ya se ha comentado, la presencia del  $\beta$ -nitronitrilo **3** en el medio de reacción se atribuye a la hidrólisis parcial del  $\beta$ -cianosililnitronato **2**. Alternativamente, podría atribuirse eventualmente a la adición directa de HCN procedente de la hidrólisis del TMSCN al nitroalqueno, pero los experimentos llevados a cabo en presencia de cantidades controladas de agua (Apartado I.5.1.2.1) permiten descartar esta posibilidad.

## **I.7. ENSAYOS DE AZIDOSILILACIÓN ORGANOCATALÍTICA ENANTIOSELECTIVA DE NITROALQUENOS.**

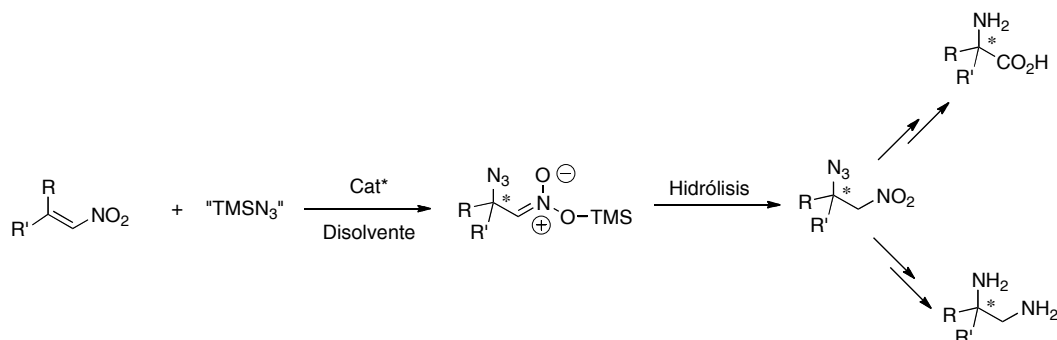
Tras los resultados obtenidos en la cianosililación organocatalítica enantioselectiva de nitroalquenos basada en el empleo de catalizadores bifuncionales tiourea/cianuro de amonio cuaternario, decidimos estudiar el potencial de la metodología aplicando la misma estrategia para una variedad de nucleófilos y electrófilos, especialmente en procesos para los que no se hayan descrito métodos alternativos eficientes. En general contemplamos la aplicación de la adición de nucleófilos sililados ( $\text{NuSiR}_3$ :  $\text{TMSCN}$ ,  $\text{TMSCF}_3$ ,  $\text{TMSN}_3$ ,  $\text{TMSSPh}$ ,  $\text{TMSSEt}$ ) a reactivos electrofílicos sensibles a medios básicos, como es el caso de los nitroalquenos anteriormente comentados o de los aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, que pueden sufrir reacciones de polimerización que dificultan su utilización en reacciones conjugadas de ciertos nucleófilos aniónicos. Esta estrategia se pretende hacer extensiva en particular a combinaciones de nucleófilo-electrófilo que presenten incompatibilidades en condiciones clásicas.

En esta última parte de la Tesis Doctoral se han llevado a cabo estudios preliminares de la extensión de la metodología a la adición de  $\text{TMSN}_3$  a nitroalquenos.

### **I.7.1. ANTECEDENTES.**

Los productos obtenidos en la azidosililación de nitroalquenos presentan un elevado valor sintético. Por una parte, son precursores directos de  $\alpha$ -amino ácidos por reducción del grupo azido a amina y una reacción/oxidación de Nef del grupo nitro a ácido carboxílico (Esquema 77). Adicionalmente, resulta de alto interés su

transformación en diaminas vecinales,<sup>124</sup> presentes en productos de actividad biológica<sup>125</sup> y empleadas como organocatalizadores<sup>126</sup> o como ligandos quirales.<sup>127</sup>



**Esquema 77.** Azidosililación de nitroalquenos y posibles transformaciones de interés de los productos de adición.

Centrándonos en este último tipo de compuestos, cabe destacar que en la bibliografía se encuentran descritas diferentes aproximaciones para la síntesis del fragmento de 1,2-diamina terminal.<sup>128</sup>

En 1913, Frankland y Smith usaron dihaluros como electrófilos para la reacción con dos aminas primarias nucleófilas para este tipo de compuestos,<sup>129</sup> mientras que

<sup>124</sup> L. Horner, H. Lindel, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, *1*, 22.

<sup>125</sup> a) L. Morandea, P. Remaud-Le Saec, A. Ouadi, K. Bultel-Rivière, M. Mougin-Degraef, A. De France-Robert, A. Faivre-Chauvet, J. F. Gustin, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2006**, *49*, 109-123; b) N. Tsuritani, K. I. Yamada, N. Yoshikawa, M. Shibasaki, *Chem. Lett.* **2002**, 276-277; c) P. O. Huang, L. X. Liu, B. G. Wei, Y. P. Ruan, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1927-1929; d) N. Yamazaki, M. Atobe, C. Kibayashi, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7979-7982.

<sup>126</sup> a) K. H. Kim, S. Lee, D. W. Lee, D. H. Ko, D. C. Ha, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5991-5994; b) W. Zhuang, T. B. Poulsen, K. A. Jørgensen, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3284-3289.

<sup>127</sup> a) E. N. Jacobsen, W. Zhang, A. R. Muci, J. R. Ecker, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7063-7064; b) M. T. Reetz, R. Jaeger, R. Drewlies, M. Hübel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 103-106, y ref. allí citadas; c) C. A. Christensen, M. Meldal, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4121-4131; d) T. P. Yoon, E. N. Jacobsen, *Science* **2003**, *299*, 1691-1693.

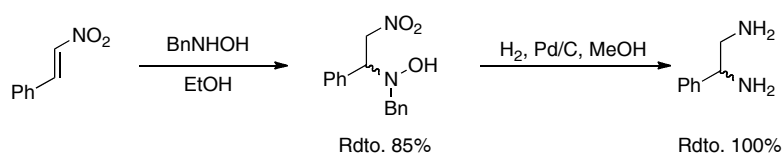
<sup>128</sup> a) D. Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580-262; b) S. R. S. Saibabu Kotti, C. Timmons, G. Li, *Chem. Biol. Drug Res.* **2006**, *67*, 101-114.

<sup>129</sup> E. P. Frankland, H. E. Smith, *J. Chem. Soc.* **1913**, *103*, 1003.



Dittmer y col. sintetizaron diaminas vecinales por hidrólisis ácida de 2-imidazolidinonas.<sup>130</sup>

Para promover la formación del fragmento de 1,2-diamina, una ruta adecuada sería la adición directa de una fuente de nitrógeno a electrófilos como los nitroalquenos (reacción aza-Michael).<sup>131</sup> En este contexto, Mukaiyama y col. han descrito la formación de diaminas vecinales en una reacción *one-pot* por adición de *o*-etilhidroxilamina a nitroalquenos y posterior reducción.<sup>132</sup> O'Neil y col. han demostrado que la adición de hidroxilaminas a nitroalquenos puede transcurrir con excelentes rendimientos (Esquema 78).<sup>133</sup>



**Esquema 78.** Adición estereoespecífica de hidroxilaminas a nitroalquenos.

Enders y Wiedemann<sup>134</sup> han desarrollado la adición estereoselectiva de nucleófilos nitrogenados que contenían *N*-aminopirrolidinas *C*<sub>2</sub> simétricas como auxiliares quirales.

Por otra parte, es posible obtener diaminas vecinales ópticamente activas empleando el procedimiento descrito por Lucet y col. empleando auxiliares quirales (Esquema 79),<sup>135</sup> o por reducción de  $\alpha$ -amino amidas.<sup>136</sup>

<sup>130</sup> K. Dittmer, M. F. Ferger, V. du Vigneaud, *J. Biol. Chem.* **1946**, *164*, 19-28.

<sup>131</sup> D. Enders, C. Wang, J. X. Liebich, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11058-11076.

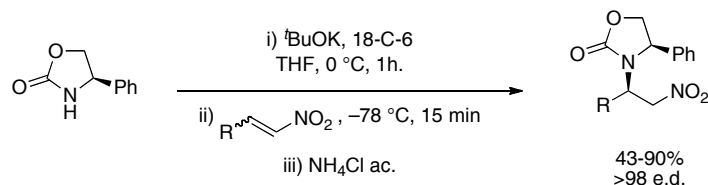
<sup>132</sup> K. Imagawa, E. Hata, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Chemistry Lett.* **1996**, 291-292.

<sup>133</sup> I. A. O'Neil, E. Cleator, J. M. Southern, J. F. Bickley, D. J. Tapolczay, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8251-8254.

<sup>134</sup> D. Enders, J. Wiedemann, *Synthesis* **1996**, 1443-1450.

<sup>135</sup> D. Lucet, L. Toupet, T. L. Gall, C. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2682-2683.

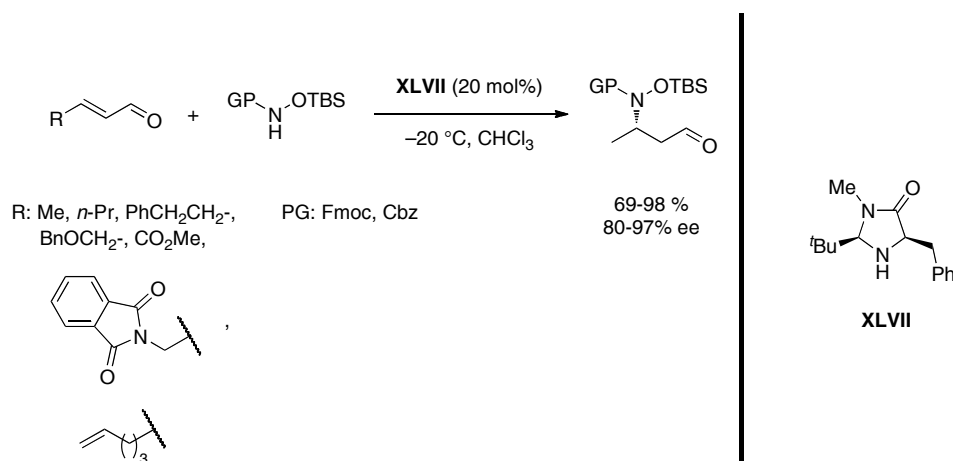
<sup>136</sup> Schnell, S.; Karrer, P. *Helv. Chim. Acta* **1955**, *38*, 2036-2037.



R: *n*-Pr,  $t$ Pr, Ciclohexil,  $t$ Bu, Ph.

**Esquema 79.** Adición conjugada estereoselectiva de (*R*)-4-fenil-2-oxazolidinonas a nitroalquenos.

Una clara desventaja de estas aproximaciones es la necesidad de emplear un auxiliar quiral. Precedentes de la adición catalítica enantioselectiva de fuentes de nitrógeno a aceptores de tipo Michael son los descritos por MacMillan (Esquema 80)<sup>137</sup> y Córdova<sup>138</sup> independientemente para la adición de una hidroxilamina *N*-protegida a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados usando aminas secundarias como catalizadores quirales.



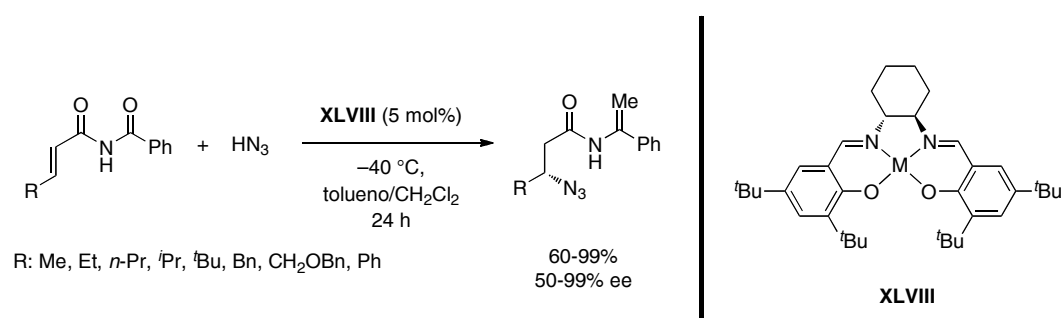
**Esquema 80.** Adición conjugada enantioselectiva organocatalítica de hidroxilaminas a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados catalizada por aminas quirales.

<sup>137</sup> Y. K. Chen, M. Yoshida, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328-9329.

<sup>138</sup> I. Ibrahim, R. Rios, J. Vesely, G. L. Zhao, A. Córdova, *Chem. Commun.* **2007**, 849-851.

Otra fuente de nitrógeno adecuada para la adición a electrófilos  $\alpha,\beta$ -insaturados es el ácido hidrazoico, que ha demostrado también su efectividad cuando se utilizan organometálicos y aminas terciarias como catalizadores. Esta reacción constituye un método directo para la obtención de  $\beta$ -azidocompuestos ópticamente activos.<sup>139</sup>

Jacobsen y Myers<sup>140</sup> han descrito la adición de ácido hidrazoico a imidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas usando el complejo (Salen)Al(III) **XLVIII** como catalizador (Esquema 81), mientras que Miller y col. han llevado a cabo la adición de azidas a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas y oxazolidinonas.<sup>141</sup> El mismo grupo más tarde desarrolló una variante enantioselectiva usando catalizadores basados en péptidos (Esquema 82).<sup>142</sup>



**Esquema 81.** Adición conjugada de ácido hidrazoico a imidas  $\alpha,\beta$ -insaturadas usando un complejo (Salen)Al(III) **XLVIII** como catalizador.

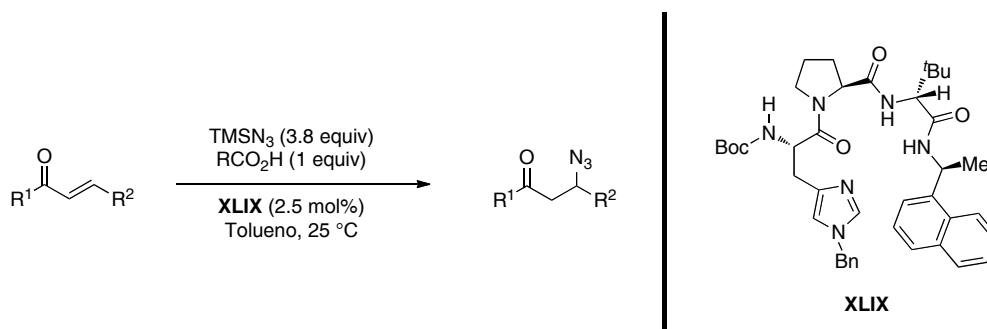
<sup>139</sup> Artículo de revisión de azido compuestos: T. Katsuki, *Chemistry Lett.* **2005**, *34*, 1304-1309.

<sup>140</sup> J. K. Myers, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 8959-8960.

<sup>141</sup> D. J. Guerin, T. E. Horstmann, S. J. Miller, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1107-1109.

<sup>142</sup> a) T. E. Horstmann, D. J. Guerin, S. J. Miller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3635-3638;

b) D. J. Guerin, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2134-2136.



**Esquema 82.** Adición conjugada de azidas a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados usando el péptido **XLIX** como catalizador.

Como puede observarse, la inmensa mayoría de las reacciones de este tipo descritas en la bibliografía han sido llevadas a cabo sobre sustratos electrofílicos que contenían un grupo carbonilo. Sin embargo, existen escasos precedentes para la adición catalítica enantioselectiva de azidas a nitroalquenos para la formación de  $\beta$ -azido nitrocompuestos,<sup>143</sup> que constituyen el objetivo del presente Apartado de esta Tesis Doctoral.

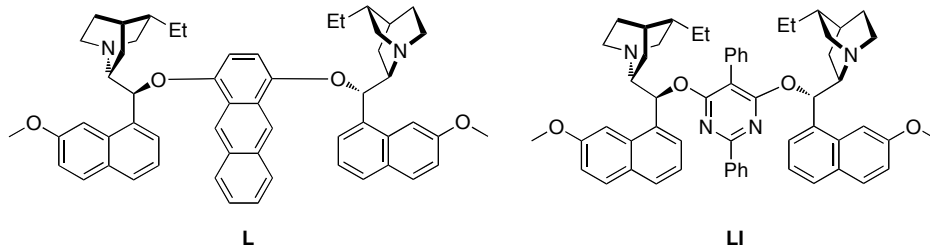
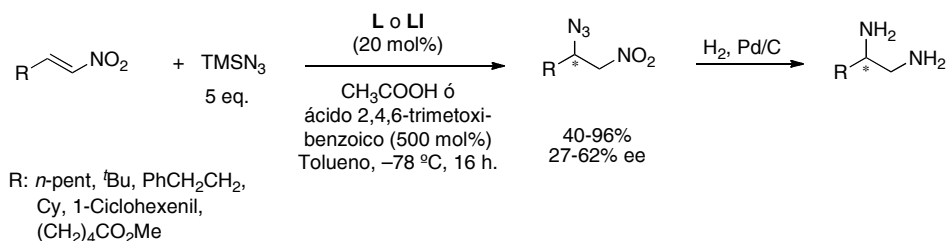
El precedente más relacionado con el presente trabajo es la formación descrita por Jørgensen y col. de  $\beta$ -azido- $\alpha$ -nitrocompuestos ópticamente activos mediante una adición estereoselectiva de azida a nitroalquenos catalizada por quinidinas diméricas (Esquema 83).<sup>144</sup> En este proceso, que se lleva a cabo a bajas temperaturas y origina el producto de adición con rendimientos entre el 40 y el 96% y excesos enantioméricos máximos del 62%, se evitó el uso de las sales de azida y del ácido hidrazoico, altamente tóxicos, como fuente de azida. Miller y col. habían demostrado que mezclando  $\text{TMSN}_3$  con un ácido carboxílico en presencia de una amina terciaria era posible obtener ácido hidrazoico *in situ*.<sup>145</sup> Estos mismos autores demostraron que una cantidad catalítica de una amina terciaria podía promover la adición de la de azida formada a un compuesto

<sup>143</sup> Precedente de la cicloadición entre  $\alpha$ -aril-1-nitroetenos y  $\text{TMSN}_3$ ; D. Amantini, F. Fringuelli, O. Piermatti, F. Pizzo, E. Zunino, L. Vacario, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6526-6529.

<sup>144</sup> M. Nielsen, W. Zhuang, K. A. Jørgensen, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5849-5854.

<sup>145</sup> D. J. Guerin, T. E. Horstmann, S. J. Miller, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1107-1109.

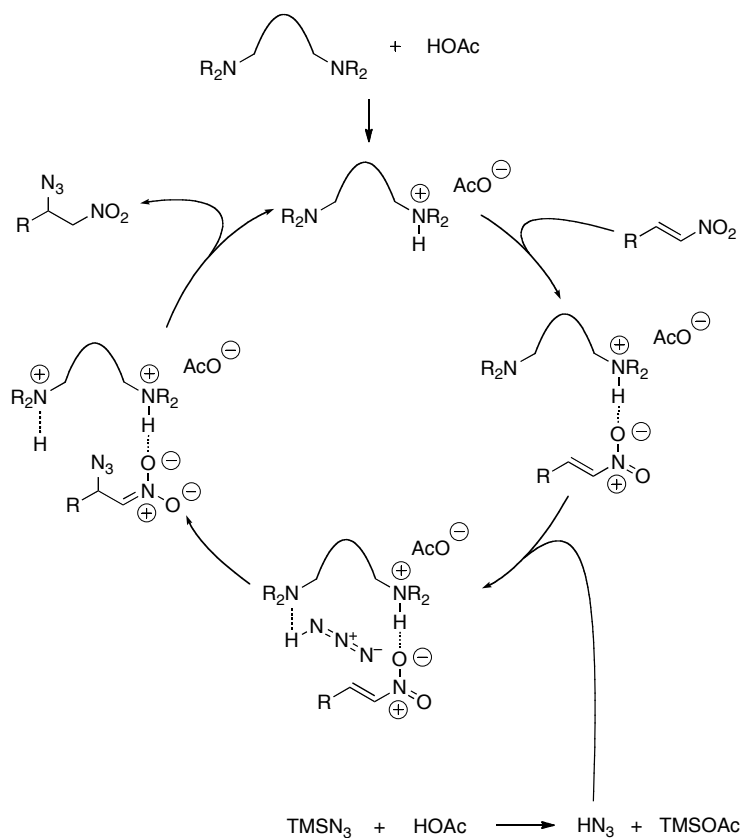
carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado. Estos hechos, unidos a la conocida capacidad de los alcaloides de la *Cinchona* para promover la adición nucleofílica a nitroalquenos,<sup>19,59,86,87</sup> llevaron a las condiciones óptimas, consistentes en el empleo de cinco equivalentes de  $\text{TMSN}_3$  como fuente de ácido hidrazoico, generado en el medio por acción de los alcaloides **L** y **LI** (20 mol%) y de un aditivo ácido. La reducción de la azida permitió el acceso a las 1,2-diaminas (Esquema 83).



**Esquema 83.** Adición organocatalítica de azidas a nitroalquenos catalizada por quinidinas diméricas.

Debido al significativo efecto observado para el aditivo ácido (representado como HOAc en el Esquema 84) en la estereoselectividad, se propuso un camino de reacción en el que el ácido forma parte del ciclo catalítico, y probablemente se encuentra presente durante la adición enantioselectiva de la azida al nitroalqueno. Así, una de las posiciones básicas presentes en el alcaloide dimérico está probablemente coordinada al ácido. Este fragmento parcialmente cargado se coordinaría entonces al grupo nitro. La segunda posición básica en el catalizador se coordinaría entonces con el ácido hidrazoico generado *in situ*, que atacaría después nucleofílicamente al nitroalqueno activado. Finalmente, una

protonación del nitronato intermedio formaría el producto, regenerando el catalizador protonado, que se podría incorporar a un nuevo ciclo catalítico. Esta propuesta puede también explicar por qué un gran exceso de ácido con respecto al  $\text{TMSN}_3$  hace disminuir la estereoselectividad. Cuando se usa demasiado ácido, las dos posiciones básicas podrían protonarse, no dejando ningún sitio de coordinación libre para el ácido hidrazoico.



**Esquema 84.** Posible ciclo catalítico para la adición organocatalítica de azidas a nitroalquenos catalizada por quinidinas diméricas.

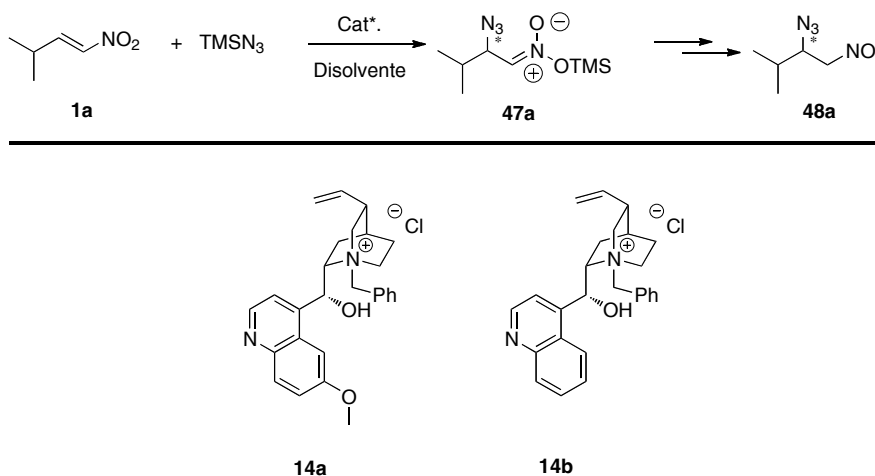
Es de destacar que en este trabajo se señala que en estas condiciones el cloruro de *N*-bencilcinconidinio **14h** presentó una reactividad extremadamente baja.

## I.7.2. ADICIÓN ORGANOCATALÍTICA ENANTIOSELECTIVA DE AZIDURO DE TRIMETILSILILO A NITROALQUENOS

Atendiendo a los antecedentes descritos anteriormente, y teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la cianosililación organocatalítica enantioselectiva de nitroalquenos, en la última parte de esta Tesis Doctoral se han abordado estudios preliminares de azidosililación de nitroalquenos.

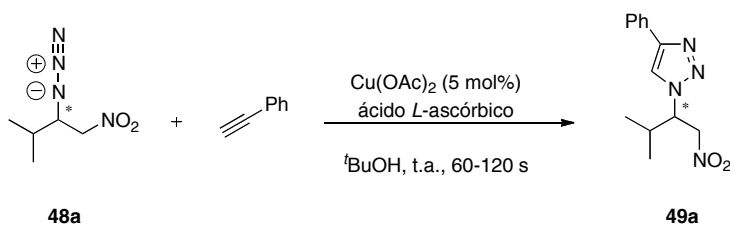
### I.7.2.1. ADICIÓN DE AZIDURO DE TRIMETILSILILO A NITROALQUENOS EMPLEANDO COMO CATALIZADORES SALES DE AMONIO CUATERNARIO QUIRALES

En una primera aproximación se analizó el comportamiento de los haluros de amonio cuaternario **14a** y **14b**, disponibles comercialmente, como catalizadores de la adición de  $\text{TMSN}_3$  al nitroalqueno **1a**, empleado como modelo en el proceso de optimización de la reacción de cianosililación (Esquema 85).



**Esquema 85.** Azidosililación de **1a** empleando los haluros de amonio cuaternario **14a,b** como catalizadores

El análisis de los crudos de reacción mediante  $^1\text{H-RMN}$  permitió determinar las conversiones. Por otra parte, y dada la sensibilidad del aducto **48a** a los soportes cromatográficos habituales (gel de sílice, alúmina neutra),<sup>146</sup> para la determinación de los excesos enantioméricos se recurrió a su transformación en el triazol **49a** por reacción de cicloadición con fenilacetileno.<sup>147</sup> Esta reacción transcurre en poco tiempo y con excelentes conversiones, y el crudo de reacción se puede purificar con facilidad mediante cromatografía sobre gel de sílice.



**Esquema 86.** Cicloadición entre el  $\beta$ -azidonitrocompuesto **48a** y fenilacetileno catalizada por Cobre (II) para la síntesis de **49a**.<sup>148</sup>

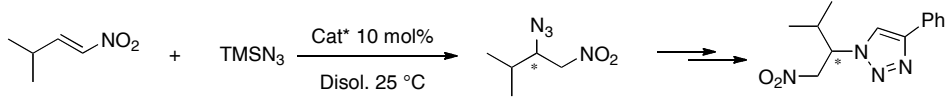
Como puede observarse en la Tabla 20, ambos catalizadores presentan una alta reactividad a temperatura ambiente, algo mayor cuando se emplea tolueno como disolvente. Sin embargo en todos los casos la enantioselectividad fue prácticamente nula.

<sup>146</sup> Se observó que para conversiones completas medidas en el crudo de reacción por  $^1\text{H-RMN}$ , las TLC mostraban una alta proporción de producto de partida. Esto sugiere la posibilidad de una retroadición catalizada por el soporte cromatográfico.

<sup>147</sup> a) M. Meldal, C. W. Tornøe, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952-3015. b) H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021. c) P. Wu, V. V. Fokin, *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 7-17.

<sup>148</sup> *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 4954-4957.

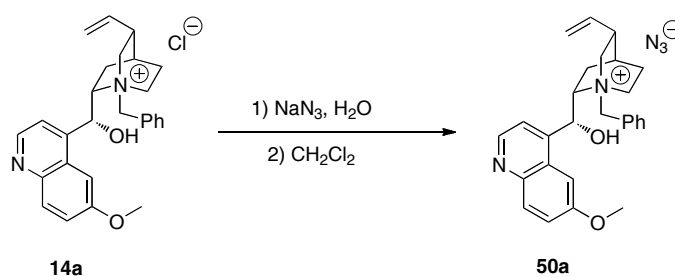


**Tabla 20.** Estudio de la actividad catalítica de las sales de amonio cuaternario **14a,b** y **50** en la reacción modelo.<sup>a</sup>


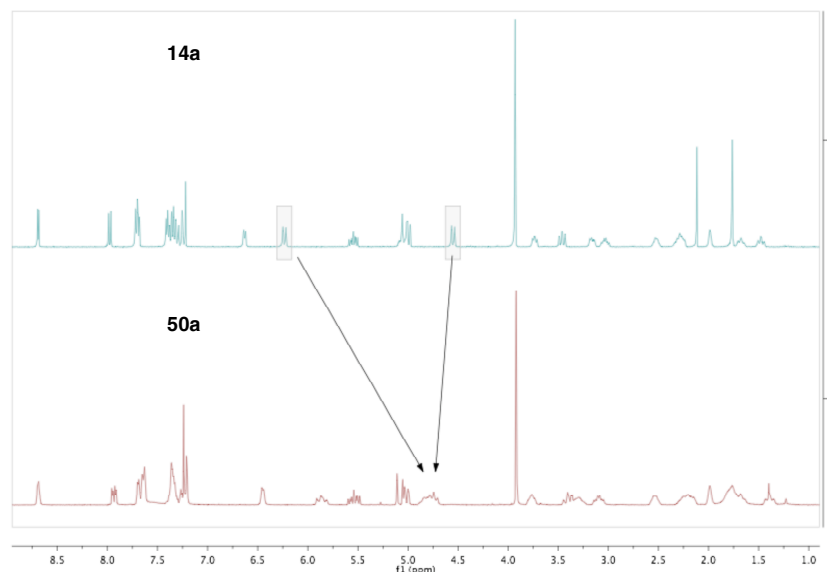
Entrada	Catalizador	Disolvente	Conv. (%) <sup>b</sup>	r.e. <sup>c</sup> (R/S)
1	<b>14a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	53:47
2	<b>14b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	86	51:49
3	<b>50a</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	99	52:48
4	<b>14a</b>	Tolueno	87	49:51
5	<b>14b</b>	Tolueno	75	47:53
6	<b>50a</b>	Tolueno	80	49:51

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: A una disolución del nitroalqueno **1a** (0.1 mmol) en el disolvente adecuado (1.5 mL) se le adiciona TMSN<sub>3</sub> (0.3 mmol) y el catalizador (10 mol%). <sup>b</sup> Determinadas a las 48 h por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. <sup>c</sup> Determinada por HPLC en el triazol **49a**, obtenido por adición de fenilacetileno (0.3 mmol), Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.05 mol %), ácido ascórbico (0.1 mol %) y 1 mL de <sup>t</sup>BuOH al crudo de reacción. Columna Chiralpak OD, 80:20 Hexano/<sup>i</sup>PrOH, 1 mL/min, λ=245.0 nm, t<sub>R</sub> = 18.0, t<sub>S</sub> = 26.7.

En una siguiente fase, y con la esperanza de encontrar resultados análogos a los obtenidos en la cianosililación de nitroalquenos, se sintetizó el aziduro **50a** por intercambio entre el cloruro y la azida a partir de **14a** (Esquema 87).

**Esquema 87.** Reacción de intercambio entre cloruro y azida en el compuesto **14a** para la síntesis de **50a**.

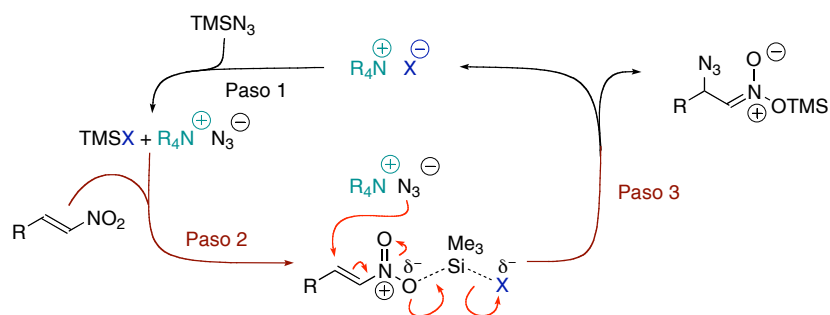
El procedimiento consiste en disolver el haluro y  $\text{NaN}_3$  en  $\text{H}_2\text{O}$ , extraer con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , secar la fase orgánica, y eliminar el disolvente a presión reducida. Se obtiene de esta manera el correspondiente aziduro de amonio cuaternario como un sólido blanco, verificándose la efectividad del proceso mediante  $^1\text{H}$ -RMN, que permite observar modificaciones significativas en los desplazamientos químicos de los protones bencílicos (Figura 36).



**Figura 36.** Comparación de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN de **14a** y **50a**.

Como puede observarse en la Tabla 20, los resultados obtenidos con el aziduro **50a** son muy parecidos a los obtenidos con **14a** y **14b** en los distintos disolventes ensayados, tanto en lo referente a la reactividad como a la enantioselectividad. Este resultado contrasta con el obtenido para la cianosililación de los nitroalquenos empleando sales de amonio cuaternario derivadas de la *Cinchona*, ya que en aquel caso los catalizadores en forma cianuro fueron notablemente más reactivos que los correspondientes cloruros (Apartado I.5.1). En aquel caso el efecto del contraión en la actividad catalítica se explicó admitiendo una etapa inicial de intercambio aniónico entre

el cianuro de trimetilsililo y el haluro de amonio cuaternario, que podría llegar a ser limitante de la velocidad (Apartado I.5.2). Los resultados obtenidos en la reacción de azidosililación sugieren que en este caso esta etapa de intercambio inicial entre el cloruro y el aziduro debe ser muy rápida, por lo que la influencia de la naturaleza del anión del catalizador en el resultado de la reacción es prácticamente nula. Partiendo de esta hipótesis, los resultados obtenidos apuntarían a un camino de reacción análogo al propuesto en el Apartado I.5.1.2.5, en el que el paso limitante en este caso sería la adición del nucleófilo al nitroalqueno activado (Esquema 88, Paso 3).

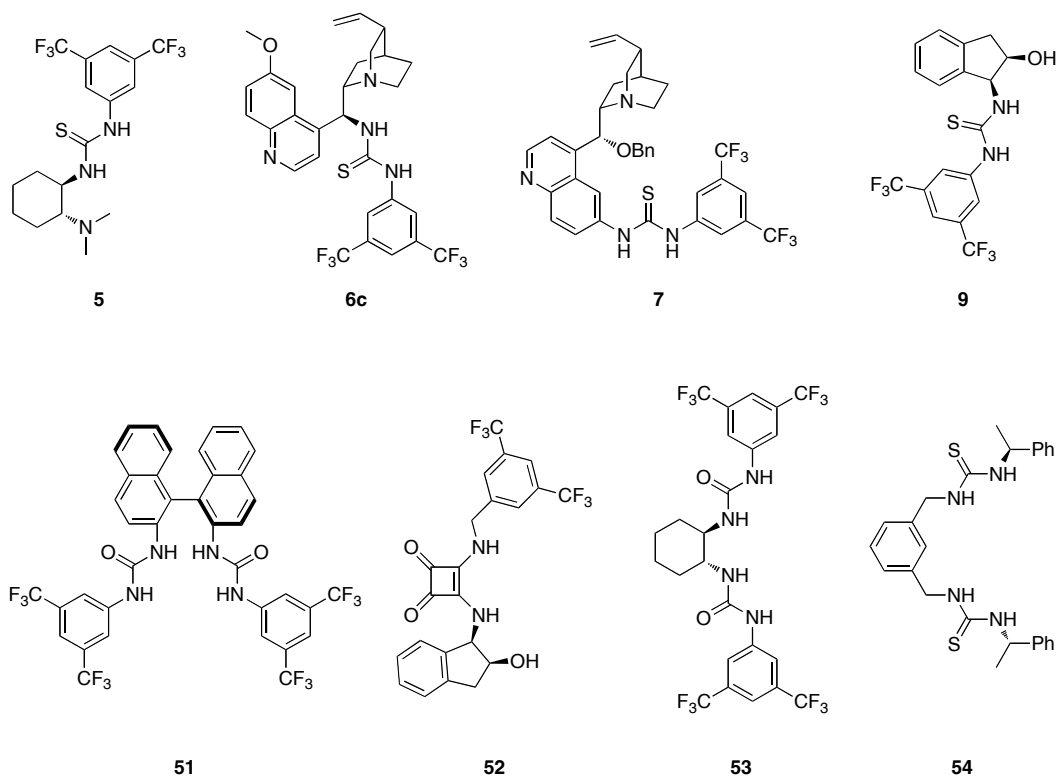


**Esquema 88.** Posible ciclo catalítico para la  $\beta$ -azidosililación de nitroalquenos catalizada por sales de amonio cuaternario.

### I.7.3. ADICIÓN DE AZIDURO DE TRIMETILSILILO A NITROALQUENOS EMPLEANDO COMO CATALIZADORES (TIO)UREAS BIFUNCIONALES.

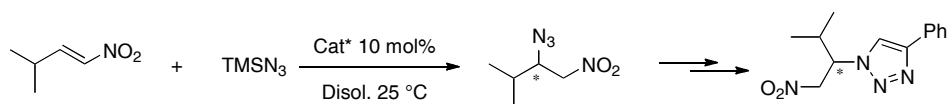
Seguidamente, y teniendo en cuenta las mejoras en la enantioselectividad obtenidas en la cianosililación del nitroalquenos empleando como catalizadores tioureas bifuncionales quirales (Apartado ¡Error!No se encuentra el origen de la referencia.), se analizó el comportamiento de los catalizadores recogidos en la Figura 37 en la reacción de azidosililación empleando el mismo sistema modelo. Se incluyen entre ellos las bis-ureas **51** y **53**, obtenidas como productos secundarios de las ureas **28** y **40** (ver Parte

Experimental, Apartado **I.9.32** y **I.9.41**), junto con la escuaramida **52**, descrita en la bibliografía, y la nueva bis-tiourea **54**.



**Figura 37.** (Tio)ureas bifuncionales ensayadas como catalizadores en la  $\beta$ -azidosililación de **1a**.

Para estos catalizadores se obtuvieron los resultados recogidos en la Tabla 21.

**Tabla 21.**  $\beta$ -Azidosililación de nitroalquenos usando (tio)ureas bifuncionales como organocatalizadores.<sup>a</sup>

Entrada	Catalizador	Disolvente	Conv. (%) <sup>b</sup>	r.e. <sup>c</sup> (R/S)
1	<b>5</b>	Tolueno	45	49:51
2	<b>5</b>	DCM	66	49:51
3	<b>6c</b>	Tolueno	87	36:64
4	<b>6c</b>	DCM	99	49:51
5	<b>7</b>	Tolueno	51	60:40
6	<b>7</b>	DCM	89	56:44
7	<b>9</b>	Tolueno	53	50:50
8	<b>9</b>	DCM	37	51:49
9	<b>51</b>	Tolueno	72	60:40
10	<b>51</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	64	57:43
11	<b>52</b>	Tolueno	0	-
12	<b>52</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	0	-
13	<b>53</b>	Tolueno	99	43:57
14	<b>53</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	98	48:52
15	<b>54</b>	Tolueno	89	55:45
16	<b>54</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	95	53:47

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: A una disolución del nitroalqueno **1a** (0.1 mmol) en el disolvente adecuado (1.5 mL) se le adiciona TMSN<sub>3</sub> (0.3 mmol) y el catalizador (10 mol%). <sup>b</sup> Tras comprobar a las 48 h la conversión por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción, se adiciona fenilacetileno (0.3 mmol), Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.05 mol%), ácido ascórbico (0.1 mol%) y 1 mL de <sup>t</sup>BuOH. <sup>c</sup> Determinada por HPLC, columna Chiralpak OD, 80:20 Hexano/<sup>i</sup>PrOH, 1 mL/min,  $\lambda=245.0$  nm,  $t_R = 18.0$ ,  $t_S = 26.7$ .

En lo que respecta a los catalizadores con estructura de tiourea, los compuestos **5** y **7** presentan una reactividad moderada en tolueno, mejorada cuando las reacciones se llevan a cabo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Tabla 21, entradas 1-2 y 5-6). La tiourea **6c** resulta ser la más reactiva, presentando también resultados óptimos en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Tabla 21, entradas 3 y 4).

La tiourea **9** derivada del aminoindanol es la menos reactiva, presentando mayor reactividad en tolueno (Tabla 21, entradas 7 y 8).

En lo que se refiere a las enantioselectividades, **6c** y **7**, que presentan un nitrógeno de tipo quinuclidínico, son las más selectivas, especialmente en tolueno, disolvente en el que resultan ser menos activas (Tabla 21, entradas 3 y 5). Las selectividades de **5**, que contiene una amina terciaria, y de **9**, que tiene como grupo funcional adicional un hidroxilo, resultan ser nulas, no viéndose afectadas por la naturaleza de los disolventes ensayados (Tabla 21, entradas 1-2 y 7-8).

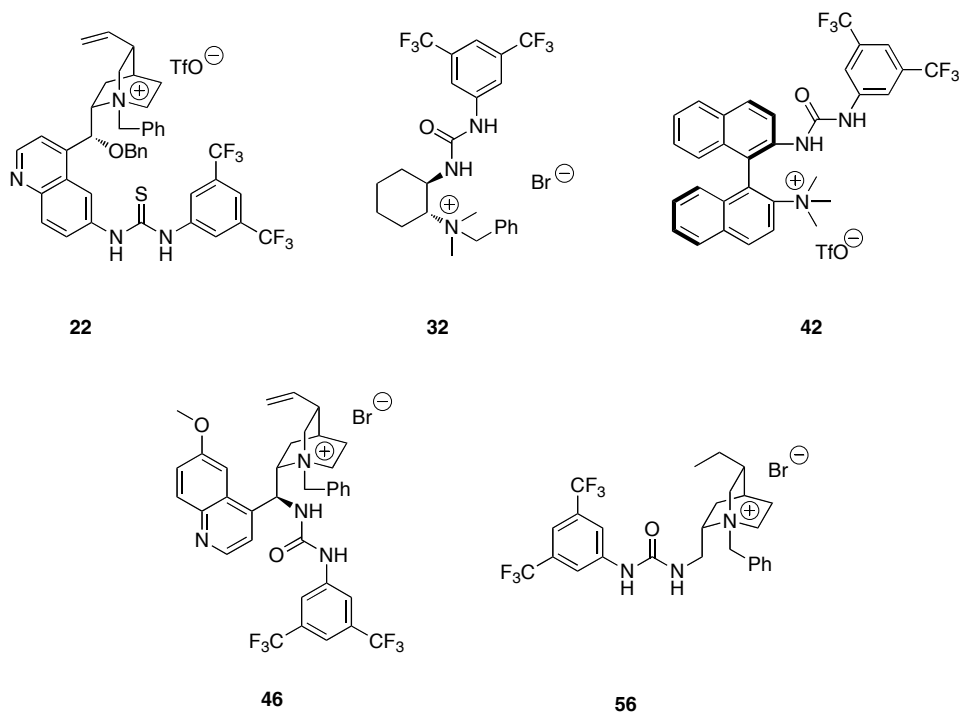
Por otra parte, la bis-urea **51** presenta un buen compromiso de reactividad y enantioselectividad en tolueno (Tabla 21, entrada 9). Sin embargo, la escuaramida **52** resultó ser completamente inactiva (Tabla 21, entradas 11 y 12).

Finalmente, las bis-tioureas **53** y **54** presentan una alta reactividad, pero una inferior enantioselectividad, que no se ve notablemente afectada por el disolvente (Tabla 21, entradas 13-16).

#### **I.7.4. ADICIÓN DE AZIDURO DE TRIMETILSILILO A NITROALQUENOS EMPLEANDO COMO CATALIZADORES (TIO)UREAS/SALES DE AMONIO CUATERNARIO.**

De los resultados comentados hasta el momento, destacan las enantioselectividades obtenidas para los catalizadores bifuncionales **6c** (36:64), **7** (60:40) y **51** (60:40), presentando la mejor reactividad el catalizador **6c** (Tabla 21, entrada 3).

En la siguiente fase de la investigación, y como consecuencia de lo observado en la reacción de cianosililación, se abordó el estudio del comportamiento de los catalizadores bifuncionales (tio)urea/sales de amonio cuaternario recogidos en la Figura 38. Los resultados que se obtuvieron con estos catalizadores se muestran en la Tabla 22.



**Figura 38.** Catalizadores bifuncionales (tio)urea/sales de amonio cuaternario ensayados en la azidosililación de **1a**.

**Tabla 22.** Estudio de actividad de catalizadores bifuncionales (tio)urea/sal de amonio cuaternario en la reacción modelo.<sup>a</sup>

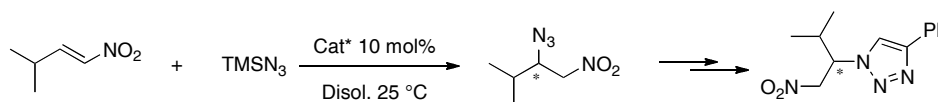
Entrada	Catalizador	Disolvente	Conv. (%) <sup>b</sup>	t (h)	r.e. <sup>c</sup> (R/S)
1	<b>22</b>	Tolueno	55	50	63:37
2	<b>22</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	85	20	57:43
3	<b>32</b>	Tolueno	35	50	50:50
4	<b>32</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	82	20	53:47
5	<b>42</b>	Tolueno	32	50	49:51
6	<b>42</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	38	20	48:52
7	<b>46</b>	Tolueno	44	50	47:53
8	<b>46</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	95	20	48:52
9	<b>56</b>	Tolueno	45	50	50:50
10	<b>56</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	74	20	51:49

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: A una disolución del nitroalqueno **1a** (0.1 mmol) en el disolvente adecuado (1.5 mL) se le adiciona TMSN<sub>3</sub> (0.3 mmol) y el catalizador (10 mol%). <sup>b</sup> Tras comprobar la conversión por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción se adiciona fenilacetileno (0.3 mmol), Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.05 mol%), ácido ascórbico (0.1 mol%) y 1 mL de <sup>t</sup>BuOH. <sup>c</sup> Determinada por HPLC, columna Chiralpak OD, 80:20 Hexano/<sup>n</sup>PrOH, 1 mL/min, λ=245.0 nm, t<sub>R</sub> = 18.0, t<sub>S</sub> = 26.7.

Como puede observarse, la reactividad es en general inferior a la obtenida con los catalizadores bifuncionales descritos en el Apartado I.7.3, algo mejorada cuando las reacciones se llevan a cabo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Sin embargo, en prácticamente todos los casos la enantioselectividad fue nula, a excepción del caso del catalizador **22**, con el que consiguió una relación enantiomérica de 63:37 en tolueno (Tabla 22, entrada 1), acompañada de una reactividad del 55%.

Como resumen de este estudio preliminar, en la Tabla 23 se recogen los mejores resultados obtenidos hasta el momento en esta reacción con las distintas familias de catalizadores ensayados.



**Tabla 23.** Recopilación de los mejores resultados obtenidos hasta el momento para la azidosililación de **1a**.<sup>a</sup>

<b>1a</b>		<b>48a</b>		<b>49a</b>
<b>Entrada</b>	<b>Catalizador</b>	<b>Disolvente</b>	<b>Conv. (%)<sup>b</sup></b>	<b>r.e. (R/S)<sup>c</sup></b>
1	<b>6c</b>	Tolueno	87	36:64
2	<b>7</b>	Tolueno	51	60:40
3	<b>22</b>	Tolueno	55	63:37
4	<b>51</b>	Tolueno	72	60:40

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: A una disolución del nitroalqueno **1a** (0.1 mmol) en el disolvente adecuado (1.5 mL) se le adiciona TMSN<sub>3</sub> (0.3 mmol) y el catalizador (10 mol%). <sup>b</sup> Tras comprobar la conversión por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción, se adiciona fenilacetileno (0.3 mmol), Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.05 mol%), ácido ascórbico (0.1 mol%) y 1 mL de <sup>t</sup>BuOH. <sup>c</sup> Determinada por HPLC, columna Chiralpak OD, 80:20 Hexano/<sup>i</sup>PrOH, 1 mL/min, λ=245.0 nm, t<sub>R</sub> = 18.0, t<sub>S</sub> = 26.7.

Los resultados alcanzados en la β-azidosililación de nitroalquenos, que se pueden calificar de preliminares en cuanto a la estereoselectividad, demuestran que la estrategia de activación y el tipo de catalizadores desarrollados para la reacción de adición de TMSCN a nitroalquenos es aplicable a otros nucleófilos sililados. Aunque en estos ensayos iniciales no ha sido aún posible encontrar catalizadores con una geometría adecuada para alcanzar altas enantioselectividades, el potencial de la estrategia desarrollada empleando catalizadores amonio cuaternario/(tio)urea ofrece en nuestra opinión altas probabilidades de culminar con éxito este objetivo en un futuro próximo.



## I.8. CONCLUSIONES.

Desde un punto de vista metodológico, se puede presentar como conclusión fundamental que se ha desarrollado una estrategia inédita para la adición conjugada de cianuro a nitroalquenos de una forma estereocontrolada. Para evitar la polimerización del nitroalqueno, muy favorecida en medio básico, se ha establecido como estrategia central la estabilización del anión cianonitrato, producto formal de la reacción de la adición, en forma de éster de trialquilsililo. En otras palabras, se ha desarrollado la reacción de cianosililación de nitroalquenos, reacción que carece de antecedentes conocidos, a pesar de su aparente simplicidad e interés sintético.

Las estrategias de activación convencionales se muestran incapaces de alcanzar una combinación aceptable de rendimiento químico y selectividad. Concretamente, se han analizado tres aproximaciones basadas en mayor o menor medida en activaciones de reactivos o y/o sustratos relacionados:

El empleo de catalizadores de tipo amina terciaria (derivados de alcaloides de la *Cinchona*) para la activación del cianuro de trimetilsililo no resuelve el problema de la reactividad, observándose conversiones muy bajas, enantioselectividades moderadas y polimerización parcial del nitroalqueno.

El empleo de catalizadores bifuncionales amina terciaria/tiourea para la activación simultánea del cianuro de trialquilsililo y el nitroalqueno proporciona resultados ligeramente superiores en cuanto a la enantioselectividad en algunos casos, pero la reactividad sigue siendo muy limitada.

El empleo de cloruros de tetraalquilamonio para la activación del cianuro de trialquilsililo proporciona rendimientos moderados en tiempos de reacción prolongados, mientras que las enantioselectividades se mantienen a niveles bajos en los mejores casos (derivados de alcaloides de *Cinchona*). La naturaleza del haluro influye drásticamente en la actividad del catalizador, siendo los bromuros inactivos en todos los casos.

Agotadas las estrategias convencionales, el análisis racional de los resultados ha obligado a resolver los problemas de reactividad y enantioselectividad mediante estrategias novedosas:

La utilización de sales de tetraalquilamonio en forma cianuro como catalizadores soluciona el problema de la reactividad, alcanzándose excelentes niveles de conversión en tiempos de reacción razonablemente cortos. La introducción de cianuro como contraanión tiene como consecuencia clave la eliminación de la etapa inicial lenta de intercambio aniónico haluro-cianuro entre el catalizador y el reactivo. La característica más destacable de estos catalizadores es que incorporan al anión cianuro en su estructura, no siendo por tanto necesario ‘activar’ al reactivo sililado. Por su parte, el cianuro de trimetilsililo actúa como ácido de Lewis para la activación del nitrocompuesto, en un singular ciclo catalítico que transcurre en una única etapa.

Desafortunadamente, los cianuros de tetraalquilamonio quirales disponibles, tanto derivados de la *Cinchona* como basados en estructuras espirocíclicas con quiralidad axial, no fueron capaces de generar enantioselectividades elevadas, a pesar de que su notable actividad hizo posible realizar las reacciones a muy bajas temperaturas.

Finalmente, la incorporación de una función tiourea en este tipo de catalizadores, recuperando la idea de la catálisis bifuncional para una activación simultánea de reactivo y sustrato, ha permitido alcanzar una combinación satisfactoria de eficiencia química y estereoquímica. En este caso, el reactivo, menos eficiente que la tiourea en la activación del nitroalqueno, actúa como reserva de cianuro y como agente sililante para la estabilización del cianonitronato intermedio.

Ensayos preliminares realizados empleando azida de trimetilsililo en lugar del cianuro de trialquilsililo demuestran que la estrategia de activación desarrollada puede extenderse a la reacción de otros nucleófilos sililados a nitroalquenos. Por otra parte, parece evidente que la sustitución del nitroalqueno por otros electrófilos podría asimismo enriquecer las posibilidades sintéticas para los catalizadores bifuncionales amonio cuaternario–donador de enlaces de hidrógeno para la adición de nucleófilos sililados.

Finalmente, desde un punto de vista práctico, se ha desarrollado la primera síntesis general enantioselectiva de  $\beta$ -nitronitrilos, precursores directos de compuestos de interés, como los  $\beta$ -amino ácidos  $\alpha$ -sustituídos.



## I.9. PARTE EXPERIMENTAL.

### I.9.1. MÉTODOS GENERALES.

Las evaporaciones de disolventes se han realizado a presión reducida y a temperaturas inferiores a 50 °C.

Para las reacciones llevadas a cabo en atmósfera inerte se ha utilizado N<sub>2</sub> comercial calidad “U” y Ar comercial calidad “N-50”.

La optimización de condiciones para las reacciones catalizadas se ha llevado a cabo en viales con tapón de rosca de plástico.

El seguimiento de las reacciones se ha realizado por control cualitativo mediante cromatografía sobre capa fina (TLC), empleando cromatoplasmas de aluminio prefabricadas de gel de sílice Merck 60 F<sub>254</sub> de 0.25 mm de espesor. Como eluyentes se han empleado los indicados en cada caso. La detección de las sustancias se realizó por exposición de las cromatoplasmas a una fuente de luz UV ( $\lambda = 254$  nm), y por revelado con revelador de anisaldehído (450 mL de EtOH al 96%, 25 mL de anisaldehído, 25 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y 1 mL de AcOH), revelador de Mostain (20 g de molibdato amónico tetrahidratado, 0.4 g de Ce(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> y 400 mL de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> al 10%), revelador fosfomolibdico (ácido fosfomolibdico al 5% en EtOH), revelador de ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> etanólico al 10%), revelador de KMnO<sub>4</sub> (10 g KMnO<sub>4</sub>, 66 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 17 mL AcOH, 1L H<sub>2</sub>O) y revelador de ninhidrina (0.1% en EtOH al 96%).

Las purificaciones de los compuestos obtenidos se han llevado a cabo mediante las siguientes técnicas:

- a) Cromatografía en columna empleando como relleno gel de sílice Merck 60 (tamaño de poro 0.063-0.0200 mm, 0.040-0.063 mm) o alúmina neutra (0.2-0.063

mm) y eluyendo por gravedad o por presión de aire comprimido, siempre inferior a 0.5 bar. Como eluyentes se han empleado los que se indican en cada caso.

- b) Cristalizaciones a partir de disolventes adecuados.
- c) Destilaciones a presión reducida,

Los compuestos sintetizados descritos en la bibliografía se han identificado por sus espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y en algunos casos por los de  $^{13}\text{C}$ -RMN.

La determinación de las relaciones enantioméricas se ha llevado a cabo mediante separación cromatográfica por HPLC mediante las columnas quirales adecuadas con fase estacionaria quiral (Daicel Chiralpak AD-H y OD) y mezclas de hexano-isopropanol como fase móvil. HPLC Waters 2695 con detector Waters 2996 (Photodiode Array).

Los puntos de fusión (P.f.) se han medido empleando un aparato *Gallenkamp MFB-595* y no están corregidos.

Los poderes rotatorios ( $[\alpha]_D$ ) se han medido a la temperatura indicada en cada caso con un espectropolarímetro *Perkin-Elmer 341 MC*, empleando luz amarilla de Na ( $\lambda = 589 \text{ nm}$ ) y celda de 1 dm.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón ( $^1\text{H}$ -RMN) se han registrado en los espectrómetros *Bruker AMX 300* (300 MHz), *Bruker AMX 400* (400 MHz) y *Bruker AMX 500* (500 MHz). Se han usado disoluciones en  $\text{CDCl}_3$  (comercial),  $\text{C}_6\text{D}_6$  (secado sobre Na),  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  (secado sobre  $\text{CaH}_2$ ), acetona- $\text{d}_6$  (comercial),  $\text{CD}_3\text{OD}$  (comercial) y  $\text{DMSO-d}_6$  (secado sobre tamiz molecular de 4 Å). Los valores de desplazamiento químico ( $\delta$ ) se dan en ppm, usando como referencia interna el disolvente y los valores de las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se dan en Hz. Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales son: s (singulete), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), dd (doble doblete), dt (doble triplete) y m (multiplete).

Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ -RMN) se han registrado a 75.5, 100 o 125.5 MHz en espectrómetros *Bruker AMX 300*, *Bruker AMX*



400 y Bruker AMX 500. Se han utilizado los disolventes y referencias internas indicados para los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN.

Los experimentos de difracción de Rayos X de monocristal se han realizado en el Servicio de Difracción de Rayos X de Monocristal del Instituto de Investigaciones Químicas Isla de la Cartuja (Sevilla) por el Dr. Eleuterio Álvarez usando un difractómetro *Bruker-Nonius Kappa X8 Apex II CCD* ( $\text{MoK}_\alpha$  radiation,  $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$ ).

Los espectros de masas (EM) se han realizado en los espectrómetros *Kratos MS-80 RFA* y *Micromass AutoSpecQ*. Las muestras se introdujeron mediante una sonda de sólidos calentada de 30 a 280 °C. La temperatura de la fuente de ionización fue de 150 a 250 °C, según las experiencias realizadas en cada uno de los equipos, que fueron las siguientes:

*Equipo Kratos MS 80 RFA:*

Ionización por impacto electrónico (IE) a 70 e.V.; corriente de ionización de 100  $\mu\text{A}$ ; voltaje acelerador de 4 kV; resolución de 1000 ó 10000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 10 s/dec.

FAB (Fast Atom Bombardment). El gas empleado fue argón o xenón. Voltaje acelerador de 7-8 kV en el cañón del gas; 1  $\mu\text{A}$ ,  $2 \times 10^{-4}$  mbar. Voltaje acelerador de 4 kV. Resolución 1000 ó 10000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido 3 ó 10 s/dec. respectivamente. Las matrices usadas fueron tioglicerol y alcohol *m*-nitrobenílico. Como agente de ionización se usó NaI.

CI (Ionización química) a 150 eV, usando como gas reactivo isobutano a una presión de 0.8 bar, corriente de ionización a 500  $\mu\text{A}$ , voltaje acelerador de 4 u 8 kV, resolución 1000 (definición del 10% de valle) y velocidad de barrido de 10 s/dec.

*Equipo Micromass AutoSpecQ:*

Ionización por Impacto Electrónico (EI) a 70 eV; corriente de ionización de 300  $\mu\text{A}$ ; voltaje acelerador de 8 kV; resolución 1000 ó 10000 (definición del 5% de valle) y velocidad de barrido de 2 ó 5 s/dec respectivamente.

FAB-LSIMS (FAB- Liquid Secondary Ion Mass Spectrometry). Se empleó cañón de Cs (35 kV y 2  $\mu$ A) con sonda de muestra y fuente de FAB. Velocidad de barrido 5 s/dec. Voltaje acelerador de 8 kV,  $2 \times 10^{-4}$  mbar. Resolución 10000 (definición del 5% de valle). Las matrices usadas fueron tioglicerol y alcohol *m*-nitrobencílico. Como referencias internas se emplearon PEG-400, 600, 900 y 1000.

CI (Ionización química) a 150 eV, usando como gas reactivo metano o isobutano a una presión de 0.8 bar, corriente de ionización a 500  $\mu$ A, voltaje acelerador de 8 kV, resolución 10000 (definición del 5% de valle) y velocidad de barrido de 5 s/dec.

En los datos de los espectros de baja resolución, se indican los valores de la relación masa/carga ( $m/z$ ) de los picos más representativos, junto con su intensidad relativa referida al pico más intenso. En los espectros de alta resolución se comparan el valor de  $m/z$  encontrado hasta la cuarta cifra decimal para el pico molecular (o uno pseudomolecular), con el calculado a partir de los isótopos más abundantes.

### I.9.2. REACTIVOS COMERCIALES.

Se han empleado los siguientes:

(1*R*,2*R*)-Ciclohexano-1,2-diamina (**26**) (Fluka)

(1*S*,2*R*)-1-Aminoindan-2-ol (Aldrich)

(1*S*,2*S*)-1,2-Difeniletano-1,2-diamina (**33**) (Fluka)

(2*R*,4*S*,5*R*)-2-Aminometil-5-etil-quinuclidina (Fluka)

(*E*)-1-Nitrociclohex-1-eno (**1j**) (Aldrich)

(*R*)-2,3-Dihidro-1*H*-inden-1-amina (Aldrich)

[1,1'-Binaftaleno]-2,2'-diamina, (**R**)-**BINAM** (Aldrich)

1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-3-[(1*R*,2*R*)-2-(dimetilamino)ciclohexil]tiourea (**5**) (Strem Chemicals)

3,3-Dimetilbutanal (Aldrich)

3,5-Bis(trifluorometil)fenilisocianato (**25**) (Aldrich)

3,5-Bis(trifluorometil)fenilisotiocianato (**20**) (Aldrich)

3-Hidroxi-3-metilbutan-2-ona (Aldrich)

3-Metilbutanal (Acros)

Acetaldehído (Aldrich)

Acetato de cobre (II) (Fluka)

Ácido ascórbico (Aldrich)

Ácido clorhídrico (Panreac)

Ácido clorhídrico 2 M en dietil éter (Aldrich)

Ácido fórmico (Aldrich)

Ácido fosfórico (Panreac)

Ácido peryódico (Acros)

Azida sódica (Aldrich)

Bicarbonato sódico (SDS)

Borano dimetilsulfuro (Acros)

Borato de trimetilo (Aldrich)

Bromuro de (4*R*,11*cS*,11*c'S*)-2,6-di(naftalen-2-il)-3,3',5,5'-tetrahidro-4,4'-spirobi-[dinafto[2,1-*c*:1',2'-*e*]azepin]-4-inio (**13a**) (Aldrich)

Bromuro de 2,6-diclorobencilo (Aldrich)

Bromuro de 2,6-dimetoxibencilo (Aldrich)

Bromuro de 2,6-dinitrobencilo (Aldrich)

Bromuro de 4,4-dibutil-2,6-bis(3,4,5-trifluorofenil)-4,5-dihidro-3*H*-dinafto[2,1-*c*:1',2'-*e*]azepin-4-inio (**13b**) (Aldrich)

Bromuro de 4-*terc*-butilbencilo (Aldrich)

Bromuro de alilo (Acros)

Bromuro de bencilo (Aldrich)

Bromuro de difenilmetilo (Aldrich)

Bromuro de *N*-(4-trifluorometilbencil)cinconinio (**14e**) (Aldrich)

Bromuro de *N*-bencilcinconidinio (**14d**) (Aldrich)

Bromuro de *O*-alil-*N*-(9-antracencilmetil)cinconidinio (**14f**) (Aldrich)

Bromuro de *O*-alil-*N*-antrilcinconidina (Aldrich)

Bromuro de *O*-alil-*N*-bencilcinconidinio (**14c**) (Aldrich)

Bromuro de *p*-nitrobencilo (Aldrich)

Bromuro potásico (Aldrich)

Carbonato potásico (Panreac)

Cianoborohidruro sódico (Acros)

Cianuro de *terc*-butildimetilsililo (Aldrich)

Cianuro de trimetilsililo (Aldrich)

Cianuro potásico (Aldrich)

Ciclopropano carbaldehído (Aldrich)

Cinconidina (**4a**) (Aldrich)

Cloruro amónico (Panreac)

Cloruro de 2-yodobencilo (Aldrich)

Cloruro de bencilo (Aldrich)

Cloruro de benzoilo (Aldrich)

Cloruro de mesilo (Aldrich)

Cloruro de *N*-(9-antracencilmetil)cinconidinio (**14g**) (Aldrich)

Cloruro de *N*-bencilcinconidinio (**14h**) (Aldrich)

Cloruro de *N*-bencilcinconinio (**14b**) (Aldrich)

Cloruro de *N*-bencilquininio (**14a**) (Aldrich)

Cloruro de sodio (Panreac)

Cloruro de zinc (Aldrich)

Difenilfosforilazida (Aldrich)

Etanotionato sódico (Aldrich)

Fenilacetileno (Acros)

Glioxal (Aldrich)

Hexafluoroantimoniato de plata (Acros)

Hidroquinina-4-metil-2-quinol éter (Aldrich)

Hidroquinina-4-metil-2-quinoléter (Aldrich)

Hidroquinina-9-fenantriléter (Aldrich)

Hidróxido amónico (SDS)

Hidróxido de paladio (Aldrich)

Hidróxido sódico (SDS)

Hidruro de sodio (Aldrich)

Monoperoxifitalato de magnesio hexahidrato (Fluka)

Paladio (10% en carbón activo) (Aldrich)

Paraformaldehído (Aldrich)

Piridina (SDS)

Pivalaldehído (Aldrich)

Quinidina (**4d**) (Aldrich)

Quinina (**4b**) (Fluka)

Sulfato de magnesio anhidro (SDS)

Sulfato de sodio anhidro (SDS)

Tamiz molecular (Aldrich)

*tert*-Butanol (Aldrich)

Tetrafluoroborato sódico (Acros)

Tribromuro de boro (Acros)

Trietilamina (SDS)

Trifenilfosfina (Aldrich)

Triflato de 2-benciloxi-1-metilpiridinio (Aldrich)

Triflato de metilo (Aldrich)

Trimetilsilildiazometano (Aldrich)

Yoduro de sodio (Acros)

Yoduro de tetrabutilamonio, **TBAI** (Aldrich)

### I.9.3. DISOLVENTES.

Comerciales sobre tamiz molecular: Tolueno ( $\text{H}_2\text{O} < 0.005 \%$ , Fluka),  $\text{CH}_3\text{CN}$  ( $\text{H}_2\text{O} < 0.01 \%$ , Fluka), DMF ( $\text{H}_2\text{O} < 0.01 \%$ , Fluka).

El  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , tolueno y THF seco se han usado siempre mediante Sistema de Purificación de Disolventes (SPS: Solvent Purification System).

El éter y éter de petróleo se han usado siempre destilados sobre Na.

El Acetato de etilo se ha usado tras tratamiento con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y posterior destilación.

Se ha empleado un metanol absoluto obtenido mediante el siguiente procedimiento: Se mezclan 5 g de limaduras de Mg limpias y recién cortadas y 0.5 g de yodo resublimado en un matraz de 2 litros. Se añaden 50-70 mL de metanol y se calienta hasta que desaparece el yodo. Se añaden 900 mL más de metanol y se calienta a reflujo durante dos horas. Se destila en total ausencia de humedad y se recoge sobre tamiz molecular.

El Tamiz molecular se ha utilizado recién activado.

### I.9.4. SUSTANCIAS DE PARTIDA.

Los siguientes compuestos se han preparado siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía:

(*E*)-3-Metil-1-nitrobut-1-eno (**1a**).<sup>149b</sup>

---

<sup>149</sup> a) R. A. Kunetsky, A. D. Dilman, M. I. Struchkova, V. A. Tartakovsky, S. L. Ioffe, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5203-5205; b) D. Lucet, S. Sabelle, O. Kostelitz, T. L. Gall, C. Mioskowski, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2583-2591; c) E. Hata, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Bull.*

- (*E*)-1-Nitrohept-1-eno (**1b**).<sup>149d</sup>
- (*E*)-1-Nitroprop-1-eno (**1c**).<sup>149a,b,f</sup>
- (*E*)-1-Nitrobut-1-eno (**1d**).<sup>149a,b</sup>
- (*E*)-(4-Nitrobut-3-en-1-il)benceno (**1e**).<sup>149c</sup>
- (*E*)-4-Metil-1-nitropent-1-eno (**1f**).<sup>149a-e</sup>
- (*E*)-3,3-Dimetil-1-nitrobut-1-eno (**1g**).<sup>149a,b</sup>
- (*E*)-(2-Nitrovinil)ciclohexano (**1h**).<sup>149b</sup>
- (*E*)-(2-Nitrovinil)ciclopropano (**1i**).<sup>149a,b,e</sup>
- $\beta$ -Isocupreidina ( $\beta$ -ICD, **4e**).<sup>53,54</sup>
- Cupreidina (CpD, **4f**).<sup>55</sup>
- O*-Bencilcupreidina (BnOCpD, **4g**).<sup>56</sup>
- 1,3-Bis[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea (**I**).<sup>72</sup>
- 1,1'-[(1*R*,2*R*)-Ciclohexano-1,2-diil]bis-3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea (**XL**).<sup>94</sup>
- 1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-3-[(*S*)-quinolin-4-il((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinilquinuclidin-2-il)metil]tiourea (**6a**).<sup>85</sup>
- 1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-3-[(*S*)-(6-metoxiquinolin-4-il)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinilquinuclidin-2-il)metil]tiourea (**6c**).<sup>85</sup>
- 1-[4-((1*R*)-(benziloxi)((2*R*)-5-vinilquinuclidin-2-il)metil)quinolin-6-il]-3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]tiourea (**7**).<sup>88</sup>
- (*R*)-1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-3-[2'-(dimetilamino)-(1,1'-binaftalen)-2-il]tiourea (**8**).<sup>89</sup>

---

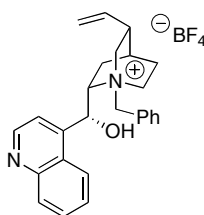
*Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 3629-3636; d) S. E. Denmark, L. R. Marcin, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3850-3856; e) D. A. DiRocco, K. M. Oberg, D. M. Dalton, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10872-10874; f) R. Ballini, R. Castagnani, M. Petrini, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2160-2162.



1-[3,5-Bis(trifluorometil)fenil]-3-[(1*R*,2*S*)-1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-il]tiourea  
(9).<sup>25c</sup>

9-Amino(9-deoxi)epihidroquinina (44).<sup>85</sup>

### I.9.5. Síntesis del tetrafluoroborato de *N*-bencilcinconidinio (**14i**).



A una disolución de **14b** (100 mg, 0.267 mmol) en MeOH (10 mL) se le adiciona NaBF<sub>4</sub> (57.6 mg, 0.534 mmol) y se agita durante varios minutos. Seguidamente se evapora el metanol, el residuo se disuelve en acetona, y la disolución se filtra. Se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose **14i** como un sólido en escamas blanco (120 mg, 88%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **14i** son los siguientes:

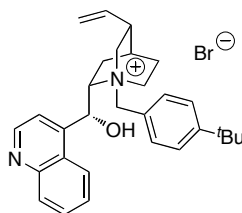
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.86 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 3H), 6.37 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.50 - 5.35 (m, 1H), 5.10 (dd, *J* = 14.6, 7.8 Hz, 2H), 4.92 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.91 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 3.10 - 2.95 (m, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.28 (s, 1H), 2.09 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.94 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.60 (s, 1H), 1.12 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.1, 146.8, 144.7, 136.0, 133.5, 129.9, 129.3, 129.2, 128.6, 127.8, 126.5, 123.9, 122.2, 119.5, 117.5, 67.8, 64.9, 62.8, 60.3, 50.4, 37.6, 26.4, 24.8, 21.6.

ER(AR): *m/z* calculado para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O 385.2280; encontrado 385.2278.

[α]<sup>23</sup><sub>D</sub> -96.2 (*c* = 1.1, CHCl<sub>3</sub>).

P. f.: 159-162 °C.

**I.9.6. Síntesis del bromuro de *N*-(*p*-*terc*-butilbencil)cinconidinio (**14j**).**

A una disolución de **4a** (294 mg, 1 mmol) en THF/EtOH/CHCl<sub>3</sub> (3:2.5:1) (2 mL) se le añade bromuro de 4-*terc*-butilbencilo (230  $\mu$ L, 1.25 mmol). Se calienta a reflujo con agitación a 100 °C durante 3 h, se deja enfriar a temperatura ambiente y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1), obteniéndose **14j** como un sólido de color naranja claro (443 mg, 85%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **14j** son los siguientes:

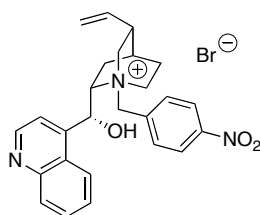
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.85 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 8.07-8.00 (m, 1H), 7.94-7.87 (m, 1H), 7.82 (t,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.74 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.62 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 5.70 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 5.44 (ddd,  $J = 12.1, 10.2, 4.9$  Hz, 1H), 5.14 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 4.95 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 4.71 (t,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 3.89 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 3.52 (dd,  $J = 14.9, 4.9$  Hz, 1H), 3.35 (dd,  $J = 12.7, 10.7$  Hz, 1H), 3.19 (td,  $J = 11.6, 4.9$  Hz, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.21-2.08 (m, 1H), 2.02 (dd,  $J = 13.5, 8.3$  Hz, 1H), 1.94 (s, 1H), 1.82 (d,  $J = 13.9$  Hz, 2H), 1.63 (t,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 1.29 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  153.7, 150.1, 147.8, 144.9, 136.5, 133.9, 130.3, 129.1, 127.8, 126.2, 124.4, 124.2, 123.2, 120.4, 118.1, 68.2, 64.7, 63.0, 60.9, 51.2, 38.1, 35.0, 31.4, 26.8, 25.2, 22.1.

EM (AR):  $m/z$  calculado para C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O 441.2906; encontrado 441.2908.

$[\alpha]_D^{23} -122.9$  ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

P. f.: 190-193 °C.

**I.9.7. Síntesis del bromuro de *N*-(*p*-nitrobencil)cinconidinio (**14k**).**

A una disolución de **4a** (294 mg, 1 mmol) en THF/EtOH/CHCl<sub>3</sub> (3:2.5:1) (2 mL) se le añade bromuro de *p*-nitrobencilo (270 μL, 1.25 mmol). Se calienta a reflujo con agitación a 100 °C durante 3 h, se deja enfriar a temperatura ambiente y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1), obteniéndose **14k** como un sólido de color amarillo claro (345mg, 65%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **14k** son los siguientes:

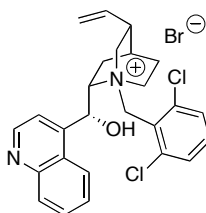
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.72 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.77-7.62 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.30-7.00 (m, 4H), 6.45 (s, 1H), 5.56 (dd, *J* = 38.3, 11.8 Hz, 2H), 5.38 (ddd, *J* = 16.8, 10.3, 6.5 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.69-4.51 (m, 1H), 4.04-3.90 (m, 1H), 3.71 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.16-2.93 (m, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.14-1.97 (m, 1H), 1.95-1.78 (m, 2H), 1.65-1.44 (m, 1H), 1.20 (s, 1H), 1.11-0.93 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 149.8, 147.5, 145.2, 136.6, 134.1, 130.2, 129.8, 129.0, 128.9, 127.5, 127.4, 124.2, 123.1, 120.1, 117.9, 68.0, 65.1, 62.9, 60.5, 50.6, 38.2, 26.8, 25.3, 22.3.

EM (AR): *m/z* calculado para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 430.2131; encontrado 430.2128.

[α]<sup>23</sup><sub>D</sub> -121.2 (*c* = 1.0, MeOH).

P. f.: 189-193 °C.

**I.9.8. Síntesis del bromuro de *N*-(2,6-diclorobencil)cinconidinio (14I).**

A una disolución de **4a** (294 mg, 1 mmol) en THF/EtOH/CHCl<sub>3</sub> (3:2.5:1) (2 mL) se le añade bromuro de 2,6-diclorobencilo (300 µL, 1.25 mmol). Se calienta a reflujo con agitación a 100 °C durante 3 h, se deja enfriar a temperatura ambiente y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1), obteniéndose **14I** como un sólido de color marrón (479mg, 90%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **14I** son los siguientes:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.95 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55-7.40 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 5.55 (ddd, *J* = 17.1, 10.4, 6.7 Hz, 1H), 5.25-5.10 (m, 2H), 5.09-4.95 (m, 2H), 3.91-3.80 (m, 1H), 3.63-3.46 (m, 2H), 3.34-3.14 (m, 1H), 2.71-2.58 (m, 1H), 2.51-2.37 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, *J* = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 2.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.88 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 1.48-1.34 (m, 1H).

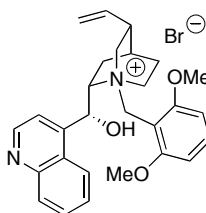
<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.8, 147.3, 146.0, 136.3, 133.1, 130.7, 130.4, 129.7, 127.7, 126.0, 125.4, 124.7, 122.3, 120.8, 118.1, 72.4, 64.1, 61.6, 60.9, 60.7, 55.7, 38.3, 25.7, 25.5, 22.0.

**EM (AR):** *m/z* calculado para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O 453.1500; encontrado 453.1499.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -103.1 (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

**P. f.:** 170-173 °C.

### I.9.9. Síntesis del bromuro de *N*-(2,6-dimetoxibencil)cinconidinio (**14m**).



A una disolución de **4a** (294 mg, 1 mmol) en THF/EtOH/CHCl<sub>3</sub> (3:2.5:1) (2 mL) se le añade bromuro de 2,6-dimetoxibencilo (289  $\mu$ L, 1.25 mmol). Se calienta a reflujo con agitación a 100 °C durante 3 h, se deja enfriar a temperatura ambiente y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1), obteniéndose **14m** como un sólido de color marrón (499mg, 96%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **14m** son los siguientes:

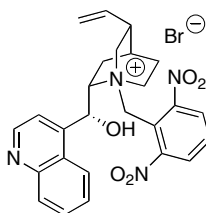
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.77 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 8.13 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H), 7.60 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.56-6.43 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.81 (d,  $J$  = 11.6 Hz, 1H), 5.54 (d,  $J$  = 11.7 Hz, 1H), 5.46-5.34 (m, 1H), 5.27 (d,  $J$  = 17.2 Hz, 1H), 4.88 (d,  $J$  = 10.2 Hz, 1H), 4.68-4.57 (m,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 4.12 (t,  $J$  = 9.1 Hz, 1H), 3.89 (d,  $J$  = 11.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 6H), 3.31-3.11 (m, 2H), 2.47 (s, 1H), 2.14-1.94 (m, 2H), 1.91-1.74 (m, 2H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.06-0.94 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  160.5, 149.5, 147.1, 144.6, 136.1, 129.6, 128.9, 128.5, 127.4, 123.6, 123.0, 119.8, 117.9, 111.7, 102.2, 67.0, 65.1, 62.4, 60.4, 55.6, 50.6, 38.0, 26.5, 25.3, 22.5.

EM (AR):  $m/z$  calculado para C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 445.2491; encontrado 445.2482.

$[\alpha]_D^{23}$  -115.9 ( $c$  = 1.1, CHCl<sub>3</sub>).

P. f.: 135-137 °C.

**I.9.10. Síntesis del bromuro de *N*-(2,6-dinitrobenzil)cinconidinio (14n).**

A una disolución de **4a** (294 mg, 1 mmol) en THF/EtOH/CHCl<sub>3</sub> (3:2.5:1) (2 mL) se le añade bromuro de 2,6-dimetoxibencilo (271  $\mu$ L, 1.25 mmol). Se calienta a reflujo con agitación a 100 °C durante 3 h, se deja enfriar a temperatura ambiente y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1), obteniéndose **14n** como un sólido de color marrón (515mg, 93%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **14n** son los siguientes:

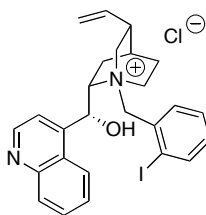
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  9.18 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 9.07 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 9.00 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 8.40-8.32 (m, 1H), 8.20-8.14 (m, 1H), 8.03 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 7.95-7.82 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 5.71 (ddd,  $J = 17.2, 10.5, 6.8$  Hz, 1H), 5.53 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 5.36 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 5.22-5.13 (m, 1H), 5.03 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 4.70-4.56 (m, 1H), 4.13-4.01 (m, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.58-3.39 (m, 2H), 2.79-2.69 (m, 1H), 2.40-2.23 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.91 (t,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 1.54-1.41 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  150.7, 148.0, 141.1, 138.4, 134.9 (2 carbonos), 131.5, 129.9, 129.4, 128.7, 126.1, 124.0, 121.5, 121.4, 117.7, 70.5, 66.3, 62.9, 62.0, 53.0, 39.2, 27.9, 25.9, 22.4.

EM (AR):  $m/z$  calculado para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 475.1981; encontrado 475.1986.

$[\alpha]_D^{23}$  -98.7 ( $c = 1.1$ , MeOH).

P. f.: 156-158 °C.

**I.9.11. Síntesis del cloruro de *N*-(2-yodobencil)cinconidinio (14o).**

Se disuelve **4a** (294 mg, 1 mmol) en THF/EtOH/CHCl<sub>3</sub> (3:2.5:1) (2 mL) y se le añade cloruro de 2-yodobencilo (316 mg, 1.25 mmol). Se calienta a reflujo con agitación a 100 °C durante 3 h, se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1), obteniéndose **14o** como un sólido de color marrón claro (356mg, 65%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **14o** son los siguientes:

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 9.00 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (t, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.93-7.80 (m, 3H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.78-5.65 (m, 1H), 5.55-5.45 (m, 1H), 5.23-5.10 (m, 2H), 5.04 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.86-4.74 (m, 1H), 4.06 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.60 (t, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.40-2.17 (m, 3H), 2.12 (s, 1H), 1.97-1.80 (m, 1H), 1.48-1.36 (m, 1H).

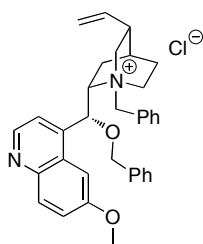
<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.5, 148.1, 145.9, 141.4, 136.7, 136.6, 132.7, 131.2, 131.0, 130.2, 129.7, 127.9, 124.9, 122.9, 120.9, 118.4, 106.0, 71.5, 67.6, 64.6, 61.0, 52.3, 38.5, 26.8, 25.6, 22.3.

EM (AR): *m/z* calculado para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>IN<sub>2</sub>O 511.1246; encontrado 511.1252.

[α]<sup>23</sup><sub>D</sub> -63.2 (*c* = 1.1, CHCl<sub>3</sub>).

P. f.: 125-127 °C.



**I.9.12. Síntesis del cloruro de *N*-bencil-9-*O*-bencilquininio (**14p**).**

A una disolución de **4g** (296 mg, 0.713 mmol) en buten-2-ona (3 mL) se le adiciona cloruro de bencilo (103  $\mu$ L, 0.891 mmol) y se calienta a reflujo durante 24 h. Se evapora el disolvente a presión reducida y el sólido resultante se purifica mediante cromatografía en columna (Tolueno/MeOH 15:1→9:1), obteniéndose **14p** como un sólido amarillo claro (332 mg, 86%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **14p** son los siguientes:

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.84 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 8.05 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 7.48-7.33 (m, 10H), 7.24-7.09 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.75 (ddd,  $J = 17.1, 10.5, 6.8$  Hz, 1H), 5.25 (d,  $J = 17.2$  Hz, 2H), 5.02 (d,  $J = 10.5$  Hz, 1H), 4.73 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 4.32-4.10 (m,  $J = 9.8$  Hz, 4H), 3.28-3.05 (m, 2H), 2.52 (s, 1H), 2.39-2.29 (m, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.64 (t,  $J = 11.7$  Hz, 1H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.8, 145.1, 138.3, 136.5, 135.8, 134.1, 131.9, 131.8, 130.4, 129.2 (2 carbonos), 129.1 (2 carbonos), 128.3, 127.4, 123.9, 123.8, 118.4, 111.3, 73.1, 71.5, 62.1, 59.6, 51.0, 38.0, 31.0, 27.3, 25.6, 22.6.

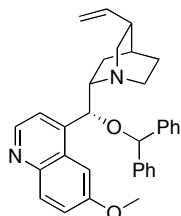
EM (AR):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2$  505.2855; encontrado 505.2854.

$[\alpha]_D^{23} -109.6$  ( $c = 1.02$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

P. f.: 114-116 °C.

**I.9.13. Síntesis del cloruro de *N*-bencil-9-*O*-difenilmetilquininio (14q).**

La síntesis del compuesto **14q** se lleva a cabo en una serie de etapas que se describen a continuación:

**I.9.13.1. Síntesis de la 9-*O*-difenilmetilquinina (4j).**

A una disolución de **4b** (1.5 g, 4.62 mmol) bajo argón en DMF seca (20 mL), se le adiciona en pequeñas porciones NaH (288 mg, 12 mmol) y se mantiene a temperatura ambiente durante 2 h con agitación vigorosa. Transcurrido ese tiempo, se le adiciona lentamente bromuro de difenilmetilo (1.26 g, 5.1 mmol) y se deja agitando a temperatura ambiente toda la noche. Se adiciona lentamente 30 mL de una disolución de NaCl saturado y se extrae con AcOEt (2x50 mL). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H<sub>2</sub>O (2x 20 mL) y NaCl (sat) (2x20 mL), se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (Tolueno/MeOH 20:1), obteniéndose **4j** como un aceite amarillo (1.98 g, 87%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **4j** son los siguientes:

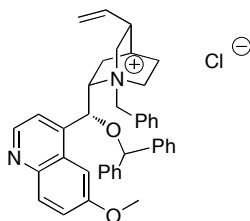
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.75 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 18.8, 7.7 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.43-7.23 (m, 11H), 6.94 (s, 1H), 5.84-5.69 (m, 1H), 5.25 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 15.4 Hz, 2H), 5.07-4.89 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.24 (s, 1H), 3.17-3.03 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.62-2.47 (m, 1H), 2.30-2.13 (m, 1H), 2.00-1.78 (m, 2H), 1.78-1.61 (m, 1H), 1.61-1.38 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 157.7, 147.6, 131.7, 128.9, 128.6, 128.4, 128.1 (2 carbonos), 128.0 (2 carbonos), 127.0 (2 carbonos), 126.2 (2 carbonos), 125.2, 121.8, 118.5, 114.2, 100.3, 80.3, 75.0, 61.3, 59.8, 56.8, 55.4, 42.9, 39.9, 27.9, 27.7, 23.5.

EM (AR):  $m/z$  calculado para  $C_{33}H_{34}N_2O_2$  490.2620; encontrado 490.2620.

$[\alpha]_D^{23}$   $-20.3$  ( $c = 1.0$ ,  $CHCl_3$ ).

### I.9.13.2. Síntesis del cloruro de *N*-bencil-9-*O*-difenilmetilquininio (14q).



A una disolución de 9-*O*-difenilmetilquinina **4j** (330 mg, 0.672 mmol) en buten-2-ona (5 mL) se le adiciona cloruro de bencilo (97  $\mu$ L, 0.840 mmol), se calienta a reflujo con agitación durante 40. Transcurrido ese tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna (Tolueno/MeOH, 9:1), obteniéndose **14q** como un sólido de color marrón (218 mg, 53%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **14q** son los siguientes:

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.71 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.06 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.58 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 7.45-7.34 (m, 15H), 7.33 (d,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.90 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 5.83-5.70 (m, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.00 (d,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 4.69 (t,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.47 (d,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 3.16-3.05 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.43-2.33 (m, 2H), 2.09-1.89 (m, 2H), 1.24 (s, 2H).

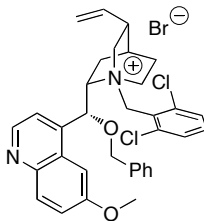
$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  159.7, 146.7, 140.7, 139.4, 136.8, 134.4, 134.0, 132.0, 130.6, 130.2, 130.0, 129.9, 129.7, 129.4, 129.3, 129.0, 128.5, 128.2, 127.5, 126.1, 125.6, 124.1, 120.3, 118.8, 100.9, 80.7, 69.7, 66.2, 61.5, 59.8, 57.1, 51.6, 38.1, 30.0, 27.8, 26.1, 23.1.

EM (AR):  $m/z$  calculado para  $C_{40}H_{41}N_2O_2$  581.3168; encontrado 581.3175.

$[\alpha]_D^{23}$   $-10.6$  ( $c = 1.0$ ,  $CH_2Cl_2$ ).

P. f.: 173-175 °C.

#### I.9.14. Síntesis del bromuro de *N*-(2,6-diclorobencil)-9-*O*-bencilquininio (**14r**).



A una disolución de 9-*O*-bencilquinina **4h** (177 mg, 0.45 mmol) en THF (10 mL) se le añade bromuro de 2,6-dinitrobencilo (162 mg, 0.70 mmol) y se calienta a reflujo durante 24 h. Tras este tiempo se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el crudo obtenido mediante cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5), obteniéndose **14r** como un sólido de color marrón (236 mg, 80%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **14r** son los siguientes:

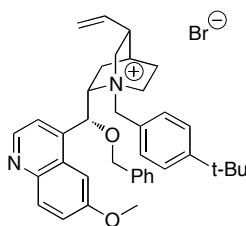
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.74 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.57 - 7.39 (m, 6H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 6.01 - 5.85 (m, 1H), 5.53 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 4.39 (s, 3H), 3.30 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.31-1.98 (m, 4H), 1.82 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.0, 142.2, 139.7, 137.8 (2 carbonos), 136.7 (2 carbonos), 134.5, 133.0, 132.8, 129.7, 128.8 (2 carbonos), 128.5 (2 carbonos), 127.0, 124.6, 118.3, 106.0, 72.6, 70.2, 60.7, 56.5, 39.2, 26.1, 25.5.

EM (AR): *m/z* calculado para C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 573.2076; encontrado 573.2081.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -26.7 (*c* = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

P. f.: 143-145 °C.

**I.9.15. Síntesis del bromuro de *N*-(4-*tert*-butilbencil)-9-*O*-bencilquininio (**14s**).**

A una disolución de 9-*O*-bencilquinina ( mg, 0.45 mmol) en THF (10 mL) se le añade bromuro de 4-*tert*-butilbencilo (130  $\mu$ L, 0.70 mmol) y se calienta a reflujo durante 72 h. Tras este tiempo se evapora el disolvente a presión reducida y se purifica el crudo obtenido mediante cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5), obteniéndose **14s** como un sólido de color marrón (182 mg, 63%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **14s** son los siguientes:

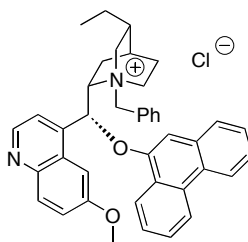
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.47 (s, 1H), 8.26 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.68 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 5H), 7.38 - 7.27 (m, 4H), 6.23 - 6.15 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.80 (ddd,  $J = 17.4, 10.3, 7.3$  Hz, 1H), 5.34 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 5.25 - 5.11 (m, 3H), 5.00 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 4.75 - 4.64 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.30 (t,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 3.09 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.43 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 2.24 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.06 - 1.87 (m, 3H), 1.76 - 1.61 (m, 1H), 1.30 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  153.7, 153.0, 144.4, 133.9, 129.3, 128.8, 128.1, 126.7, 126.3, 120.8, 118.5, 105.2, 71.6, 68.3, 63.6, 61.2, 38.6, 34.9, 31.2 (3 carbonos), 27.5, 24.7.

EM (AR):  $m/z$  calculado para C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 561.3481; encontrado 561.3477.

$[\alpha]_D^{23}$  -65.3 ( $c = 1.0$ , CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

P. f.: 182-185 °C.

**I.9.16. Síntesis del cloruro de *N*-bencilhidroquinidinio 9-fenantriléter (**14't**).**

A una disolución de hidroquinina-9-fenantriléter (50 mg, 0.1 mmol) en buten-2-ona (2 mL) se le adiciona cloruro de bencilo (15  $\mu$ L, 0.125 mmol) y se deja 3 d a reflujo. Tras este tiempo, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (Tolueno/MeOH 15:1 $\rightarrow$ 9:1), obteniéndose **14't** como un sólido de color rosa (44 mg, 70%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **14't** son los siguientes:

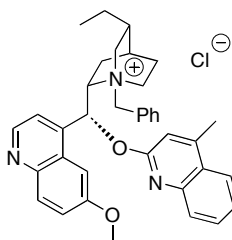
$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.80-8.72 (m, 2H), 8.55 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.50-8.45 (m, 1H), 8.12-7.99 (m, 2H), 7.93 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.67 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.47 (ddd,  $J = 14.3, 7.8, 1.2$  Hz, 3H), 7.43-7.32 (m, 4H), 6.71 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 5.44 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 5.12 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 4.46 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H), 4.32 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.73 (dd,  $J = 9.5, 3.6$  Hz, 1H), 3.48 (dd,  $J = 11.8, 8.5$  Hz, 1H), 3.16 (t,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.51 (t,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 2.27 (s, 1H), 1.94 (d,  $J = 31.2$  Hz, 1H), 1.91-1.74 (m, 3H), 1.69 (tt,  $J = 14.5, 7.4$  Hz, 1H), 1.46 (tt,  $J = 15.1, 7.4$  Hz, 1H), 1.34-1.18 (m, 1H), 0.86 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.4, 159.2, 147.9, 147.2, 145.0, 137.2, 134.1 (2 carbonos), 132.1, 131.6, 130.5, 129.1, 128.1, 127.5, 126.9 (2 carbonos), 126.8, 125.7, 125.6, 123.8, 123.1, 122.3, 120.5, 105.8, 101.4, 74.0, 67.9, 66.5, 56.7, 51.4, 36.4, 29.6, 26.3, 24.4, 11.6.

EM (AR):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{41}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_2$  593.7759; encontrado 593.7750.

$[\alpha]_D^{23} +124.8$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

P. f.: 167-170  $^\circ\text{C}$ .

**I.9.17. Síntesis del cloruro de *N*-bencil hidroquininio 4-metil-2-quinoliléter (14'u).**

A una disolución de hidroquinina 4-metil-2-quinoliléter (100 mg, 0.214 mmol) en buten-2-ona (5 mL) se le adiciona cloruro de bencilo (31  $\mu$ L, 0.267 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 3 d. Pasado este tiempo se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (Tolueno/MeOH 15:1 $\rightarrow$ 9:1), obteniéndose **14'u** como un sólido de color marrón claro (110 mg, 86%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **14'u** son los siguientes:

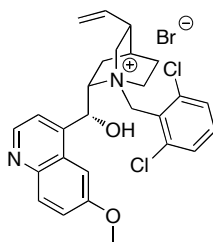
$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.72 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.91 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.76 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 7.71-7.64 (m, 2H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.50-7.35 (m, 6H), 7.02 (s, 1H), 6.15 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 5.18 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.76 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.90 (t,  $J = 11.3$  Hz, 1H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.48-3.35 (m, 1H), 2.51 (dd,  $J = 12.0, 7.9$  Hz, 1H), 2.32-2.21 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.97-1.78 (m, 4H), 1.65-1.51 (m, 1H), 1.45-1.34 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H), 0.89-0.78 (m, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.0, 149.8, 146.7, 145.7, 144.7, 139.5, 134.0 (2 carbonos), 131.7, 130.4, 129.2 (2 carbonos), 129.0, 128.2, 128.0, 127.4, 126.5, 126.0, 125.3, 123.8, 122.8, 119.9, 111.9, 101.5, 68.6, 65.8, 62.9, 62.0, 56.5, 51.7, 36.1, 26.0, 25.8, 24.2, 22.8, 19.0, 11.5.

**EM (AR):**  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{37}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_2$  558.3121; encontrado 558.3116.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +81.78$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

**P. f.:** 148-151  $^{\circ}\text{C}$ .

**I.9.18. Síntesis del bromuro de *N*-(2,6-diclorobencil)quininio (14v).**

A una disolución de **4b** (500 mg, 1.54 mmol) en THF/EtOH/CHCl<sub>3</sub> (3:2.5:1) (5 mL) se añade bromuro de 2,6-diclorobencilo (550  $\mu$ L, 2.31 mmol). Se calienta a reflujo con agitación a 100 °C durante 3 h, se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1), obteniéndose **14v** como un sólido de color marrón (807mg, 93%). Los cristales útiles para difracción de rayos-X se obtuvieron por recristalización en metanol. Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **14v** son los siguientes:

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  8.81 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 8.05 (d,  $J$  = 9.3 Hz, 1H), 7.95 (d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 7.74 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.53 (dd,  $J$  = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.43 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.78 (ddd,  $J$  = 18.7, 12.0, 7.7 Hz, 2H), 5.16 - 5.01 (m, 3H), 4.81 (t,  $J$  = 11.5 Hz, 2H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.88 (ddd,  $J$  = 12.3, 5.8, 3.1 Hz, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 3.51 (td,  $J$  = 10.8, 5.9 Hz, 1H), 2.86 - 2.70 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 2H), 2.08 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 1.96 (t,  $J$  = 10.1 Hz, 1H), 1.53 (dd,  $J$  = 13.3, 10.3 Hz, 1H).

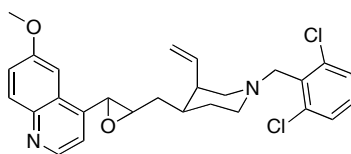
<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, MeOD)  $\delta$  159.0, 147.2, 144.9, 143.7, 139.2, 137.6, 133.5, 130.8, 126.4, 126.2, 124.8, 122.7, 120.5, 116.5, 100.8, 70.2, 65.3, 61.1, 60.2, 55.4, 53.7, 38.6, 26.3, 25.3, 21.5.

EM (AR):  $m/z$  calculado para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>BrCl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 564.3429; encontrado 564.3451.

$[\alpha]_D^{23}$  +65.9 (c = 1.1, CHCl<sub>3</sub>).

P. f.: 168-170 °C.



**I.9.19. Síntesis del epóxido 16v.**

A una disolución de **14v** (100 mg, 0.17 mmol) en la mínima cantidad de MeOH, se le adiciona KCN (33 mg, 0.51 mmol) y se agita hasta conseguir una disolución homogénea. Se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtra la disolución y se elimina de nuevo el disolvente a presión reducida, obteniéndose **16v** como un sólido de color blanco (82 mg, 99%). Los cristales útiles para difracción de rayos-X se obtuvieron por recristalización en metanol. Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **16v** son los siguientes:

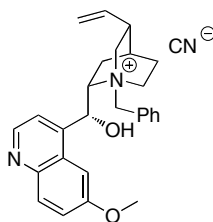
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.74 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.08 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.99 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 5.58 - 5.46 (m, 1H), 5.05 - 4.91 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.72 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.55 - 3.37 (m, 2H), 3.27 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.42 - 2.22 (m, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 1H), 1.61 - 1.48 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.1, 147.7, 143.5, 136.3, 132.9, 132.2, 128.1, 125.6, 124.6, 120.9, 120.7, 117.7, 116.7, 100.7, 77.1, 71.8, 63.0, 61.4, 60.5, 56.7, 55.7, 43.3, 37.9, 25.4, 22.0.

EM (AR): *m/z* calculado para C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 483.4310; encontrado 483.4336.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> +35.1 (c = 1.1, CHCl<sub>3</sub>).

P. f.: 166-168 °C.

**I.9.20. Síntesis del cianuro de *N*-bencilquininio (15a).**

Se disuelve el compuesto **14a** (451 mg, 1 mmol) y KCN (66mg, 1 mmol) en H<sub>2</sub>O (5 mL). A continuación se evapora el disolvente a presión reducida y se disuelve el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se filtra la disolución y se vuelve a evaporar el disolvente a presión reducida, obteniéndose **15a** como un sólido de color marrón (437 mg, 99%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **15a** son los siguientes:

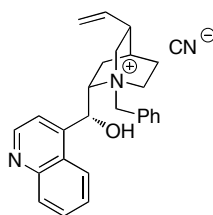
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.70 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.43-7.34 (m, 3H), 7.33-7.27 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.91 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 5.56 (ddd, *J* = 17.2, 10.3, 6.9 Hz, 1H), 5.13-5.00 (m, 2H), 4.85 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.46 (dt, *J* = 13.4, 7.3 Hz, 1H), 3.20-3.05 (m, 2H), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.35-2.19 (m, 2H), 2.00 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.76-1.60 (m, 1H), 1.44 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.25 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158.2, 147.8, 144.4, 136.7, 133.9 (2 carbonos), 132.2, 130.7, 129.5 (2 carbonos), 121.1, 120.7, 118.2, 102.0, 69.8, 64.0, 63.8, 61.2, 56.5, 51.1, 38.3, 26.9, 25.1, 21.9.

EM (AR): *m/z* calculado para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 415.2386; encontrado 415.2390.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -141.8 (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

P. f.: 101-102 °C.

**I.9.21. Síntesis del cianuro de *N*-bencilcinconidinio (15b).**

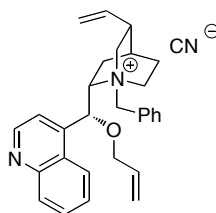
Se disuelve el compuesto **14b** (420 mg, 1 mmol) y KCN (66 mg, 1 mmol) en H<sub>2</sub>O (5 mL). A continuación se evapora el disolvente a presión reducida y se disuelve el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se filtra la disolución y se vuelve a evaporar el disolvente a presión reducida, obteniéndose **15b** como un sólido marrón (413 mg, 99%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **15b** son los siguientes:

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.82-8.75 (m, 1H), 8.11-8.01 (m, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.23-7.10 (m, 5H), 6.39 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.74 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 5.48-5.33 (m, 2H), 5.19 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.89 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.73-4.58 (m, 1H), 4.03 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.16-2.98 (m, 2H), 2.44 (s, 1H), 2.08 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.88 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.03 (s, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.4, 147.1, 144.8, 136.1, 133.7 (2 carbonos), 129.7, 129.5, 128.5 (2 carbonos), 128.4, 127.1, 127.0, 123.8, 122.7, 119.7, 117.5, 67.5, 64.7, 62.4, 60.0, 50.2, 37.8, 29.5, 26.4, 24.9, 21.9. HRMS (EI) *m/z* calculado para C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O 385.2280; encontrado 385.2274.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -76.8 (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

P. f.: 115-117 °C.

**I.9.22. Síntesis del cianuro de *N*-bencil-9-*O*-alil-cinconidinio (**15c**).**

A una disolución de **14c** (100 mg, 0,198 mmol) en MeOH (3 mL) se le adiciona KCN (38 mg, 0,593 mmol) y se agita hasta total disolución. A continuación, se elimina el disolvente a presión reducida y se disuelve el residuo resultante en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se filtra la disolución, y se elimina nuevamente el disolvente a presión reducida, obteniéndose **15c** como un sólido de color marrón (93,5 mg, 98%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **15c** son los siguientes:

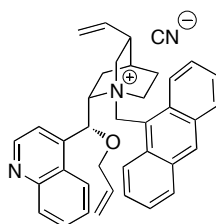
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.94 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15-8.08 (m, 1H), 7.90-7.69 (m, 5H), 7.50-7.43 (m, 2H), 6.31 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.16-5.99 (m, 1H), 5.65 (ddd, *J* = 17.1, 10.5, 6.5 Hz, 1H), 5.43-5.23 (m, 3H), 4.97 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.67 (dd, *J* = 24.5, 12.3 Hz, 2H), 4.12 (ddd, *J* = 19.0, 12.4, 5.9 Hz, 2H), 3.37 (td, *J* = 11.5, 3.5 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 12.6, 10.9 Hz, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.12 (dt, *J* = 10.9, 10.0 Hz, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.78 (dd, *J* = 17.5, 12.3 Hz, 2H), 1.48-1.34 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.5, 148.6, 140.1, 136.4, 134.1 (2 carbonos), 132.6, 130.6, 130.4, 130.0, 129.3 (2 carbonos), 128.9, 127.3, 124.3, 119.8, 118.3, 102.1, 70.3, 66.4, 62.9, 59.9, 51.2, 37.9, 27.0, 25.4, 22.7.

EM (AR): *m/z* calculado para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O 425.2593; encontrado 425.2588.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -204.7 (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>).

P. f.: 84-86 °C.

**I.9.23. Síntesis del cianuro de *N*-(9-antracencilmetil)-*O*-bencilcinconidinio (15f).**

A una disolución de **14f** (100 mg, 0.165 mmol) en MeOH (3 mL) se le adiciona KCN (33 mg, 0.495 mmol) y se agita hasta total disolución. A continuación se elimina el disolvente a presión reducida, se disuelve el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtra la disolución y se evapora nuevamente el disolvente a presión reducida, obteniéndose **15f** como un sólido de color marrón (87 mg, 96%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **15f** son los siguientes:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9.36 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.98 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 8.87 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.48 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 8.40 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.32 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 8.19-8.08 (m, 2H), 7.96 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.80-7.63 (m, 5H), 7.63-7.34 (m, 5H), 6.63 (s, 1H), 6.32-6.11 (m, 1H), 6.05-5.83 (m, 1H), 5.59-5.45 (m, 1H), 5.36-5.23 (m, 1H), 5.22-5.08 (m, 1H), 5.08-4.82 (m, 1H), 4.41-4.19 (m, 1H), 4.04-3.81 (m, 1H), 3.53-3.35 (m, 1H), 3.35-3.19 (m, 1H), 2.69-2.48 (m, 1H), 2.36-2.14 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.88-1.73 (m, 1H), 1.58-1.43 (m, 1H).

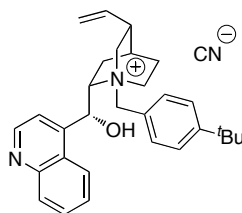
<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  150.1, 148.4, 144.5, 141.6, 137.8, 136.8, 134.3, 133.9, 133.5, 133.0, 132.9, 131.4 (2 carbonos), 130.4, 129.2, 128.4, 127.3, 126.9, 126.2, 126.1, 125.5, 125.4, 124.8, 117.0, 114.5, 70.1, 60.5, 56.8, 43.2, 40.7, 39.8, 27.9, 27.5.

EM (AR):  $m/z$  calculado para C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O 525.2906; encontrado 525.2913.

$[\alpha]_D^{23}$  -141.8 ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

P. f.: 133-137 °C.

### I.9.24. Síntesis del cianuro de *N*-(*p*-*terc*-butilbencil)cinconidinio (**15k**).



A una disolución de **14k** (333 mg, 0.63 mmol) en acetona (2 mL) se le adiciona KCN (205 mg, 3.15 mmol). A continuación, se le adiciona H<sub>2</sub>O (2 mL) y se agita, obteniéndose una disolución turbia. Se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la fase orgánica se seca con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras evaporar el disolvente a presión reducida, se obtiene **15k** como un sólido de color blanco (287 mg, 97%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **15k** son los siguientes:

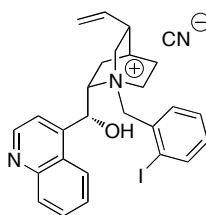
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.84 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 6.1, 3.0 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 5.53-5.28 (m, 3H), 5.11 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 3.85 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H), 3.34-3.23 (m, 1H), 3.22-3.08 (m, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.19-2.06 (m, 1H), 2.06-1.87 (m, 3H), 1.72-1.55 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 1.19-1.04 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.8, 150.2, 147.9, 145.5, 136.8, 134.0 (2 carbonos), 130.3, 129.2, 127.8, 126.3 (2 carbonos), 124.6, 124.3, 123.3, 120.5, 118.1, 68.3, 64.4, 63.1, 61.0, 51.2, 38.3, 35.1, 31.5 (3 carbonos), 27.0, 25.4, 22.3.

EM (AR): *m/z* calculado para C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O 441.2906; encontrado 441.2906.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -47.3 (*c* = 1.1, CHCl<sub>3</sub>).

P. f.: 243-245 °C.

**I.9.25. Síntesis del cianuro de *N*-2-yodobencilcinconidinio (15p).**

A una disolución del **14p** (330 mg, 0.760 mmol) en EtOH/H<sub>2</sub>O (5mL, 1:1) se le adiciona KCN (52 mg, 0.8 mmol), se agita hasta completa disolución y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, obteniéndose **15p** como un sólido de color marrón (363 mg, 83%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **15p** son los siguientes:

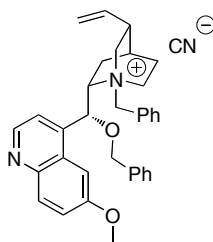
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.85 (t,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 8.17-8.03 (m, 2H), 7.94 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.08 (td,  $J = 7.8, 1.3$  Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.04 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 5.47 (ddd,  $J = 16.9, 10.5, 6.1$  Hz, 1H), 5.19-4.86 (m, 3H), 3.88 (dd,  $J = 21.0, 12.0$  Hz, 2H), 3.23-2.99 (m, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.32-2.17 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.77-1.59 (m, 2H), 1.27-1.08 (m, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  150.2, 147.8, 145.2, 140.9, 136.3, 135.8, 132.2, 130.6, 129.6, 129.1, 127.4, 124.4, 122.3, 120.3, 117.8, 105.5, 70.7, 67.1, 64.1, 60.4, 51.9, 37.9, 26.3, 25.1, 21.6.

EM (AR):  $m/z$  calculado para C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>IN<sub>2</sub>O 511.1246; encontrado 511.1246.

$[\alpha]_D^{23}$  -155.6 ( $c = 1.0$ , CHCl<sub>3</sub>).

P. f.: 117-119 °C.

**I.9.26. Síntesis del cianuro de *N*-bencil-9-*O*-bencilquininio (15q).**

A una disolución de **14q** (200 mg, 0.37 mmol) en MeOH (2 mL) se le adiciona KCN (121 mg, 1.85 mmol) y se agita hasta completa disolución. A continuación se evapora el disolvente a presión reducida y se disuelve el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La disolución resultante se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose **15q** como un sólido amarillo (187 mg, 97%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **15q** son los siguientes:

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.86 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.50-7.36 (m, 3H), 7.35-7.20 (m, 3H), 7.11 (dd, *J* = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.82 (ddd, *J* = 23.9, 15.2, 10.1 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 5.27-5.16 (m, 2H), 5.14-5.01 (m, 2H), 4.85 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.65-4.49 (m, 2H), 4.44-4.33 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.44-3.32 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 1H), 3.16-3.02 (m, 1H), 2.65-2.51 (m, 1H), 2.49-2.36 (m, 2H), 2.26-2.14 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.95-1.73 (m, 2H).

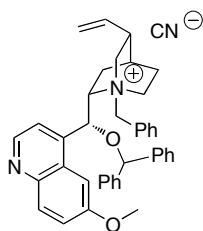
<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.5, 135.7, 133.8, 133.7, 130.5, 129.4, 129.1, 128.7, 127.3, 126.5, 118.5, 117.1, 71.00, 59.5, 51.8, 46.4, 37.8, 26.9, 24.8, 21.5.

EM (AR): *m/z* calculado para C<sub>34</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 505.2855; encontrado 505.2846.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -186.1 (*c* = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

P. f.: 184-186 °C.



**I.9.27. Síntesis del cianuro de *N*-bencil-9-*O*-difenilmetilquininio (15r).**

A una disolución de **14r** (200 mg, 0,324 mmol) en MeOH (25 mL), se le adiciona KCN (105 mg, 1.620 mmol) y se agita hasta total disolución. Seguidamente se elimina el disolvente a presión reducida, se disuelve el sólido resultante en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose **15r** como un sólido de color amarillo (183 mg, 93%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **15r** son los siguientes:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.69 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.87-7.83 (m, 1H), 7.51-7.15 (m, 15H), 7.15-7.10 (m, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 5.96-5.81 (m, 2H), 5.63 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.38-5.29 (m, 2H), 4.96 (dd, *J* = 13.4, 2.6 Hz, 1H), 4.61-4.50 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.48-3.39 (m, 2H), 3.21 (dd, *J* = 15.2, 8.8 Hz, 1H), 3.16-3.03 (m, 1H), 2.56 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.42-2.26 (m, 1H), 2.10-1.82 (m, 2H), 1.64 (s, 2H).

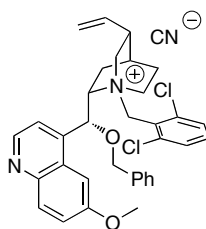
<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.8, 155.5, 142.0, 139.8, 136.0, 135.9, 133.8, 130.6, 129.8, 129.5, 129.1, 128.9, 128.7, 128.0, 126.7, 125.8, 121.8, 120.2, 118.9, 107.6, 80.6, 68.4, 65.8, 56.5, 51.9, 46.7, 37.9, 27.3, 25.4, 22.1.

EM (AR): *m/z* calculado para C<sub>40</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 581.3168; encontrado: 581.3177.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -27.4 (*c* = 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

P. f.: 160-162 °C.

### I.9.28. Síntesis del cianuro de *N*-(2,6-diclorobencil)-9-*O*-bencilquininio (**15s**).



A una disolución de **14s** (100 mg, 0,166 mmol) en MeOH (25 mL) se le adiciona NaCN (9 mg, 0.180 mmol) y se agita hasta total disolución. A continuación, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se disuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Seguidamente se filtra y se vuelve a evaporar el disolvente a presión reducida, obteniéndose **15s** como un sólido de color marrón (95%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **15s** son los siguientes:

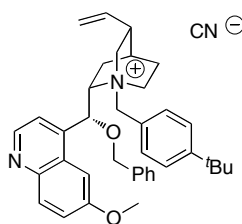
<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.95 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.66 - 7.49 (m, 6H), 7.37 - 7.27 (m, 3H), 6.532 (s, 1H), 6.15 - 5.93 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.94 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.39 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.31 - 1.98 (m, 4H), 1.92 (s, 3H).

<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.9, 143.6, 138.9, 138.8 (2 carbonos), 137.7 (2 carbonos), 134.5, 133.0, 132.8, 129.7, 128.8 (2 carbonos), 128.5 (2 carbonos), 127.0, 124.6, 118.3, 106.0, 72.6, 70.2, 60.7, 56.5, 39.2, 26.1, 25.5.

EM (AR): *m/z* calculado para C<sub>34</sub>H<sub>35</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 573.2076; encontrado 573.2072.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -17.7 (*c* = 0.9, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

P. f.: 111-113 °C.

**I.9.29. Síntesis del cianuro de *N*-(4-*tert*-butilbencil)-9-*O*-bencilquininio (**15t**).**

A una disolución de **14t** (100 mg, 0.167 mmol) en MeOH (25 mL) se le adiciona NaCN (9 mg, 0.18 mmol) y se agita hasta total disolución. A continuación, se evapora el disolvente a presión reducida y se redissuelve en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Seguidamente se filtra y se vuelve a eliminar el disolvente a presión reducida, obteniéndose **15t** como un sólido de color marrón (90%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **15t** son los siguientes:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.87 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.51-7.16 (m, 10H), 7.16-7.02 (m, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.35-6.15 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.31-5.19 (m, 2H), 5.19-5.06 (m, 3H), 4.61 (s, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.52-3.39 (m, 1H), 2.90-2.73 (m, 1H), 2.45-1.98 (m, 4H), 1.32 (s, *J* = 9.4 Hz, 9H).

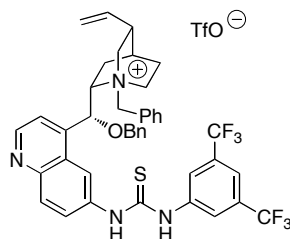
<sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.9, 154.8, 151.0, 150.3, 149.7, 145.7, 138.7, 137.1, 135.9, 133.9, 133.3, 129.2, 128.6, 128.3, 126.4, 125.8, 125.1, 122.6, 120.8, 120.0, 117.9, 116.9, 115.9, 108.9, 77.3, 71.7, 62.9, 55.6, 45.9, 43.6, 39.2, 34.5, 31.4 (3 carbonos), 28.3.

EM (AR): *m/z* calculado para C<sub>38</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 561.3481; encontrado 561.3490.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -143.5 (c = 1.1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

P. f.: 81-83 °C.

**I.9.30. Síntesis del triflato de (1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-1-bencil-2-[(*R*)-(benciloxi)(6-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tioureido)quinolin-4-il)metil]-5-vinilquinuclidin-1-onio (**22**).**



A una disolución de **7** (325 mg, 0.49 mmol) en una mezcla THF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3:1 seco (6mL) se le adiciona Bn-OPT (203 mg, 0.22 mmol) bajo atmósfera de argón. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 48 h, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (Tolueno:MeOH 15:1), obteniéndose **22** como un sólido de color marrón (203 mg, 46%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **22** son los siguientes:

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.98 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 2H), 8.09 (s, 2H), 7.65 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.55 - 7.38 (m, 10H), 7.34 (t, *J* = 8.2 Hz, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.55 (ddd, *J* = 17.1, 10.5, 6.6 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.12-5.02 (m, 2H), 4.95 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.19-4.06 (m, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.31-3.18 (m, 1H), 3.16-3.02 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.23-2.12 (m, 1H), 2.09 (s, 1H), 1.83-1.64 (m, 2H).

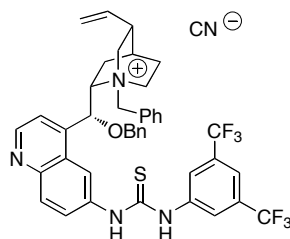
<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 179.9, 161.1, 148.9, 148.2, 146.6, 140.9, 138.9, 136.1, 131.3 (q, *J* = 36.5 Hz), 130.8, 130.8, 129.7, 129.7, 129.5, 129.5, 129.4, 129.4, 129.3, 129.3, 129.2, 125.0, 124.6 (q, *J* = 241.9 Hz), 119.5, 118.6, 113.6, 71.7, 67.1, 61.0, 50.7, 37.6, 37.1, 29.7, 26.6.

EM (FAB, M<sup>+</sup>-TfO): calculado para C<sub>42</sub>H<sub>39</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>OS<sup>+</sup> 761.2749, observado 761.2759.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -144.6 (*c* = 1.0 in CHCl<sub>3</sub>).

P. f.: 87-89 °C.

**I.9.31. Síntesis del cianuro de (1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-1-bencil-2-[(*R*)-(benciloxi)(6-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)tioureido)quinolin-4-il)metil]-5-vinilquinuclidin-1-onio (**24**).**



Se disuelve **22** (203 mg, 0.225 mmol) en MeOH (10 mL) y se le adiciona KCN (44 mg, 0.67 mmol). La mezcla se agita hasta total disolución, se elimina el disolvente a presión reducida y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se filtra, obteniéndose tras la evaporación del disolvente **24** como un sólido de color amarillo-marrón (167 mg, 99%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **24** son los siguientes:

**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 14.7, 7.3 Hz, 2H), 7.33 (ddd, *J* = 21.3, 14.3, 5.8 Hz, 14H), 6.58 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.75-5.64 (m, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.91 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.45-4.28 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.33-3.10 (m, 2H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.64-2.43 (m, 2H), 2.26-2.15 (m, 1H), 1.82-1.63 (m, 2H), 1.63-1.49 (m, 1H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.26 (s, 1H).

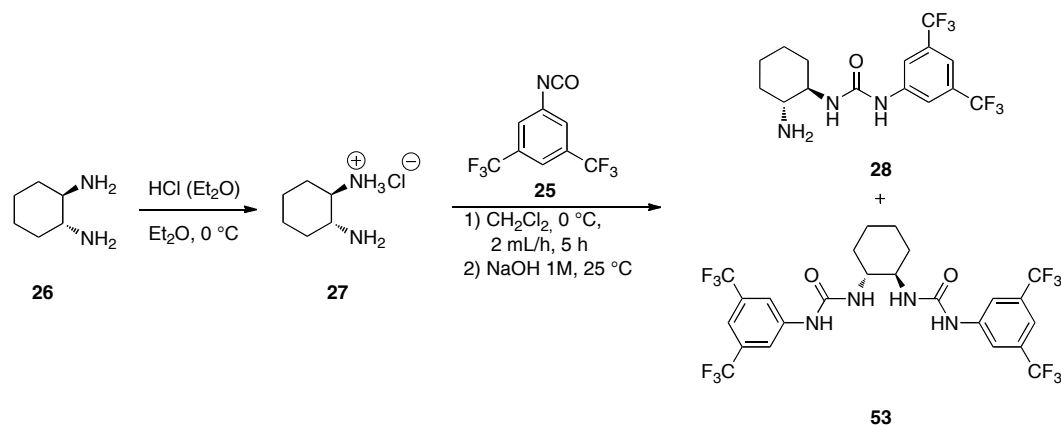
**<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180.6, 163.3, 149.2, 146.0, 142.1, 139.7, 138.0, 136.4, 132.2 (q, *J* = 34.9 Hz), 131.3, 129.6, 129.3, 129.3, 128.9, 128.9, 128.5, 128.5, 128.4, 127.9, 127.9, 123.5 (q, *J* = 273.5 Hz), 120.9, 116.5, 114.3, 106.1, 71.3, 67.7, 61.0, 57.1, 40.2, 37.1, 28.0, 27.9.

**EM (FAB, M<sup>+</sup>-CN<sup>-</sup>):** calculado para C<sub>42</sub>H<sub>39</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>OS<sup>+</sup> 761.2749, observado 761.2730.

[α]<sup>23</sup><sub>D</sub> -366.6 (*c* = 1.0 en CHCl<sub>3</sub>).

**P. f.:** 131-133 °C.

### I.9.32. Síntesis de 1-[(1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil]-3-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]urea (**28**).



Para la síntesis del compuesto **28** se siguió un procedimiento análogo a los descritos en la bibliografía<sup>85,123</sup> pero con ligeras modificaciones.

Se disuelve la diamina **26** (1g, 8.75 mmol) en la mínima cantidad de Et<sub>2</sub>O, se enfría la disolución a 0 °C y se adiciona gota a gota HCl en Et<sub>2</sub>O (2M) (8.75 mmol, 4,3 mL), precipitando el compuesto **27** como un sólido blanco (1.32 g, 100%), el cual se lava con Et<sub>2</sub>O.

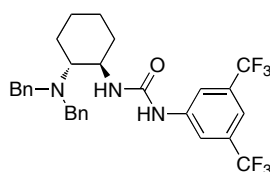
A una disolución del aminoclorhidrato **27** (1.32 g, 8.79 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) enfriada a 0 °C se le adiciona una disolución del isocianato **25** (1 mL, 5.8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) a 2 mL/h. Cuando termina la adición se deja la reacción agitando durante 3 h más. Tras comprobar por TLC la consumición del producto **25**, se adiciona NaOH 1M (5 mL) y se agita vigorosamente hasta completa disolución. A continuación se adiciona H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrae la fase orgánica con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x20 mL), se seca con MgSO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido de color amarillo pálido se purifica mediante cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95:5→90:10), obteniéndose una primera fracción que contiene la bis-urea **53** (1.01g, 20%) y una segunda fracción que contiene el compuesto **28** como un sólido de color blanco (1.47g, 67%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **28** y de **53** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>84,123</sup>

Los datos espectroscópicos del compuesto **28** son los siguientes:

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.20 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.34 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.91 (dd,  $J = 25.6, 11.0$  Hz, 2H), 1.68 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 1.31 - 1.05 (m, 4H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.6, 150.6, 141.2, 132.0 (c,  $J = 33.1$  Hz), 123.3 (c,  $J = 272.6$  Hz), 118.3, 115.2, 56.2, 35.5, 32.9, 29.8, 25.0, 24.7.

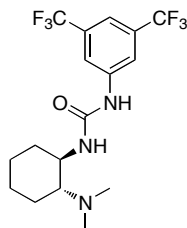
### I.9.33. Síntesis de la 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(1*R*,2*R*)-2-(dibenzilamino)-ciclohexil]urea (**29**).



A una disolución de **28** (50 mg, 0.135 mmol) en THF (3 mL) se le adiciona BrBn (81  $\mu\text{L}$ , 0.677 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (56 mg, 0.405 mmol) y se calienta a reflujo durante 25 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante un filtro de gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  20:1), obteniéndose **29** como un sólido de color blanco (74 mg, 99%), cuyas constantes físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en la bibliografía.<sup>150</sup>

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.73 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 10H), 6.65 (s, 1H), 5.02 - 4.94 (m, 1H), 3.79 - 3.26 (m, 4H), 3.57 - 3.43 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 1H), 1.32 - 0.97 (m, 2H), 0.79 (t,  $J = 11.7$  Hz, 1H).

<sup>150</sup> A. Berkessel, S. Mukherjee, T. N. Müller, F. Cleemann, K. Roland, M. Brandenburg, J. M. Neudörfl, J. Lex, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4319-4330.

**I.9.34. Síntesis de 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(1R,2R)-2-(dimetilamino)-ciclohexil]urea (30).**

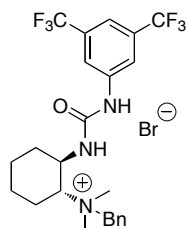
En un matraz se disuelve con agitación formaldehído (111.3  $\mu$ L, 1.36 mmol) y la urea **28** (100 mg, 0.270 mmol) en acetonitrilo (3 mL). Tras 15 min se adiciona  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (34 mg, 0.54 mmol) y se deja en agitación vigorosa durante otros 15 min. Trascorrido este tiempo, se adiciona AcOH (1 mL) y se deja en agitación durante 2 h a temperatura ambiente. Se diluye la reacción en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (98:2, 50 mL) y se adiciona NaOH 1M (15 mL). Se extrae la fase orgánica con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose **30** como un sólido de color blanco (88 mg, 82%), cuyos datos físicos y espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>150,151</sup>

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.99 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.53 (ddd,  $J = 15.0, 10.5, 4.5$  Hz, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.89 (dd,  $J = 23.3, 9.7$  Hz, 2H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.37 - 1.12 (m, 4H).

<sup>151</sup> A. Berkessel, F. Cleemann, S. Mukherjee, T. N. Müller, J. Lex, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 807-811.



**I.9.35. Síntesis del bromuro de (1*R*,2*R*)-*N*-bencil-2-[3-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil]ureido-*N,N*-dimetilciclohexanaminio (31).**



A una disolución de **30** (50 mg, 0.125 mmol) en THF (3 mL) se le adiciona bromuro de bencilo (30  $\mu$ L, 0.251 mmol) y se calienta a reflujo durante 24 h. Cuando desaparece el producto de partida, se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  20:1), obteniéndose **31** como un sólido de color blanco (58 mg, 82%). Los datos físicos y espectroscópicos de **31** son los siguientes:

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.62 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.48 - 7.27 (m, 6H), 4.97 (dd,  $J = 29.1, 12.7$  Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.56 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 2.14 (d,  $J = 10.7$  Hz, 1H), 2.00 (d,  $J = 18.3$  Hz, 1H), 1.77 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 1.62 - 1.48 (m, 1H), 1.43 - 1.27 (m, 2H), 0.93 - 0.76 (m, 1H).

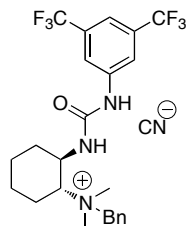
$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.1, 141.2, 133.2, 132.0 (c,  $J = 33.1$  Hz), 130.9, 129.4, 127.1, 123.4 (c,  $J = 273.1$  Hz), 118.2, 115.4, 66.9, 50.5, 50.3, 48.2, 35.9, 29.7, 27.3, 25.1, 24.5.

EM (FAB,  $\text{M}^+ - \text{Br}^-$ ): calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}$  488.2137; encontrado 488.2144.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$  0.251 ( $c = 1.07$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

P. f.: 91-93  $^\circ\text{C}$ .

**I.9.36. Síntesis del cianuro de (1*R*,2*R*)-*N*-bencil-2-[3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-ureido-*N,N*-dimetilciclohexanaminio (32).**



A una disolución de **31** (100 mg, 0.176 mmol) en MeOH (5 mL) se le adiciona KCN (11.5 mg, 0.178 mmol) y se agita hasta total disolución. Se evapora el disolvente a presión reducida, se disuelve el residuo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtra y se evapora de nuevo el disolvente a presión reducida, obteniéndose **32** como un sólido blanco (92 mg, 99%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **32** son los siguientes:

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.09 (s, 2H), 7.60 - 7.45 (m, 3H), 4.79 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.36 (td, *J* = 10.6, 4.2 Hz, 1H), 3.71 (td, *J* = 11.8, 3.6 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.52 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 3H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.47 (t, *J* = 9.2 Hz, 3H).

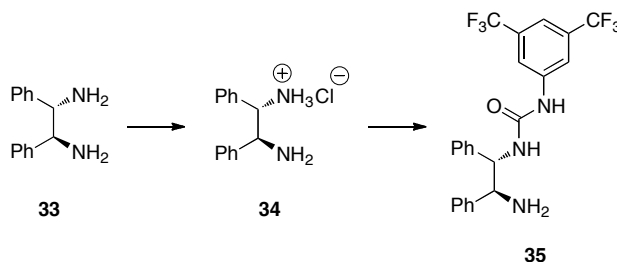
<sup>13</sup>C-RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.8, 159.1, 145.9, 136.8, 135.6 (c, *J* = 33.0 Hz), 134.3, 132.8, 131.5, 127.3 (c, *J* = 271.9 Hz), 121.9, 118.3, 80.6, 69.4, 53.7, 38.9, 30.0, 28.5, 27.7.

EM (FAB, M<sup>+</sup> - CN<sup>-</sup>): calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O 488.2137; encontrado 488.2144.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> -1.85 (*c* = 1.06, CHCl<sub>3</sub>).

P. f.: 97-99 °C.

**I.9.37. Síntesis de 1-[(1*S*,2*S*)-2-amino-1,2-difeniletil]-3-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]urea (**35**).**



Para la síntesis de la urea **35** se sigue el procedimiento descrito en la bibliografía,<sup>123</sup> ligeramente modificado.

Se disuelve la diamina **33** (250 mg, 1.17 mmol) en la mínima cantidad de Et<sub>2</sub>O, se enfría la disolución a 0 °C y se adiciona gota a gota HCl (Et<sub>2</sub>O) (0.585 μL, 1.17 mmol). Se obtiene de esta manera el correspondiente monoclorhidrato **34** como un sólido de color blanco (290 mg, 99%), el cual se lava con Et<sub>2</sub>O.

A una disolución de **34** (290 mg, 1.17 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) enfriada a 0 °C y se le adiciona una disolución del isocianato **25** (142 μL, 0.819 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) a 2 mL/h. Finalizada la adición, se mantiene la reacción en agitación durante 3 h más. Tras comprobar la consumición de **25** se adiciona NaOH 1M (5 mL) y se agita vigorosamente hasta completa disolución. A continuación, se adiciona H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrae la fase orgánica CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x10 mL). Las fases orgánicas reunidas se secan MgSO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/MeOH 16:1→4:1), obteniéndose **35** como un sólido de color blanco (228 mg, 60%). Los datos físicos y espectroscópicos de **35** son los siguientes:

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.30 - 7.13 (m, 10H), 6.89 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 2.10 - 1.89 (m, 2H).

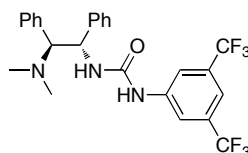
$^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.5, 141.4, 140.8, 132.1 (c,  $J = 33.3$  Hz), 128.9, 128.7, 128.5, 127.9, 127.8, 127.5, 126.9, 126.6, 126.4, 123.9 (c,  $J = 274.6$  Hz), 118.6, 60.4, 29.8.

EM (FAB,  $\text{M} + \text{H}^+$ ): calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}$  468.1511; encontrado 468.1528.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} + 1.07$  ( $c = 1.03$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

P. f.: 111-114 °C.

**I.9.38. Síntesis de 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(1S,2S)-2-(dimetilamino)-1,2-difeniletil]urea (36).**



Para la síntesis de este compuesto se sigue el procedimiento descrito en la bibliografía ligeramente modificado.<sup>152</sup>

A una disolución agitada de formaldehído (257.8  $\mu\text{L}$ , 3.41 mmol) y la urea **35** (228 mg, 0.49 mmol) en acetonitrilo (5 mL) mantenida en agitación durante 15 min se adiciona  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (210 mg, 3.33 mmol) y se mantiene otros 15 min con agitación vigorosa. Transcurrido este tiempo se adiciona  $\text{AcOH}$  (1 mL) y se deja durante 2 h agitando a temperatura ambiente. Se diluye la reacción en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98:2 (50 mL) y se adiciona  $\text{NaOH}$  1M (15 mL). Se extrae la fase orgánica con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x10 mL), se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose **36** como un sólido de color blanco (182 mg, 75%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **36** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>150,151</sup>

<sup>152</sup> J. M. Mitchell, N. S. Finney, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8431-8434.

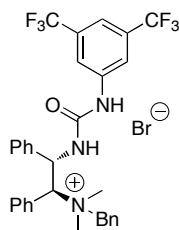
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.28 - 7.01 (m, 11H), 6.84 (s, 1H), 5.03 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 3.66 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 2.19 (s, 6H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154.9, 140.5, 140.3, 131.9 (c,  $J = 33.2$  Hz), 131.6, 129.7, 128.2, 127.8, 127.7, 127.3, 127.2, 123.0 (c,  $J = 272.9$  Hz), 118.1, 115.4, 73.8, 55.3, 40.4.  $[\alpha]_D^{23}$  -6.17 ( $c = 0.95$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

EM (FAB,  $\text{M}^+$ ): calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}$  495.4324, encontrado 495.4366.

P. f.: 199-202 °C.

**I.9.39. Síntesis del bromuro de (1*S*,2*S*)-*N*-bencil-2-[3-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)ureido]-*N,N*-dimetil-1,2-difeniletanaminio (37).**



A una disolución de **36** (50 mg, 0.1 mmol) en THF (3 mL) se le adiciona bromuro de bencilo (36  $\mu\text{L}$ , 0.3 mmol) y se calienta a reflujo durante 24 h. Cuando desaparece el producto de partida se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1), obteniéndose **37** como un sólido de color blanco (49 mg, 74%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **37** son los siguientes:

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.75 (s, 1H), 8.55 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.89 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.47 - 7.15 (m, 11H), 7.03 - 6.88 (m, 2H), 6.31 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 6.19 - 6.07 (m, 1H), 5.30 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 5.07 (d,  $J = 12.5$  Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.04 (s, 1H).

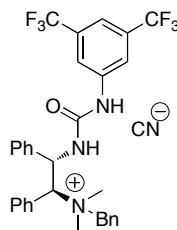
$^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz, MeOD)  $\delta$  189.6, 155.7, 142.4, 140.7, 135.2, 134.3, 132.9 (c,  $J = 33.7$  Hz), 132.6, 131.6, 131.2, 130.0, 129.9, 129.6, 128.6, 128.5, 124.4 (c,  $J = 272.3$  Hz), 119.0, 115.9, 82.3, 68.2, 56.1, 50.8, 50.2, 30.1.  $[\alpha]_D^{23} +0.25$  ( $c = 1.07$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

EM (FAB,  $\text{M}^+ - \text{Br}^-$ ): calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}$  586.2293, encontrado 586.2305.

$[\alpha]_D^{23} -3.43$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

P. f.: 137-139 °C.

#### I.9.40. Síntesis del cianuro de (1*S*,2*S*)-*N*-bencil-2-[3-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)ureido]-*N,N*-dimetil-1,2-difeniletanaminio (**38**).



A una disolución de **37** (25 mg, 0.037 mmol) en MeOH (3 mL) se le adiciona KCN (3 mg, 0.040 mmol) y se agita hasta total disolución. Se elimina el disolvente a presión reducida, el residuo se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se filtra y se evapora nuevamente el disolvente a presión reducida, obteniéndose **38** como un sólido de color blanco (22 mg, 99%). Las constantes físicas y los espectroscópicos de **38** son los siguientes:

$^1\text{H}$ -RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.29 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.66 - 7.05 (m, 17H), 6.23 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 5.52 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 5.01 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.10 (s, 3H).

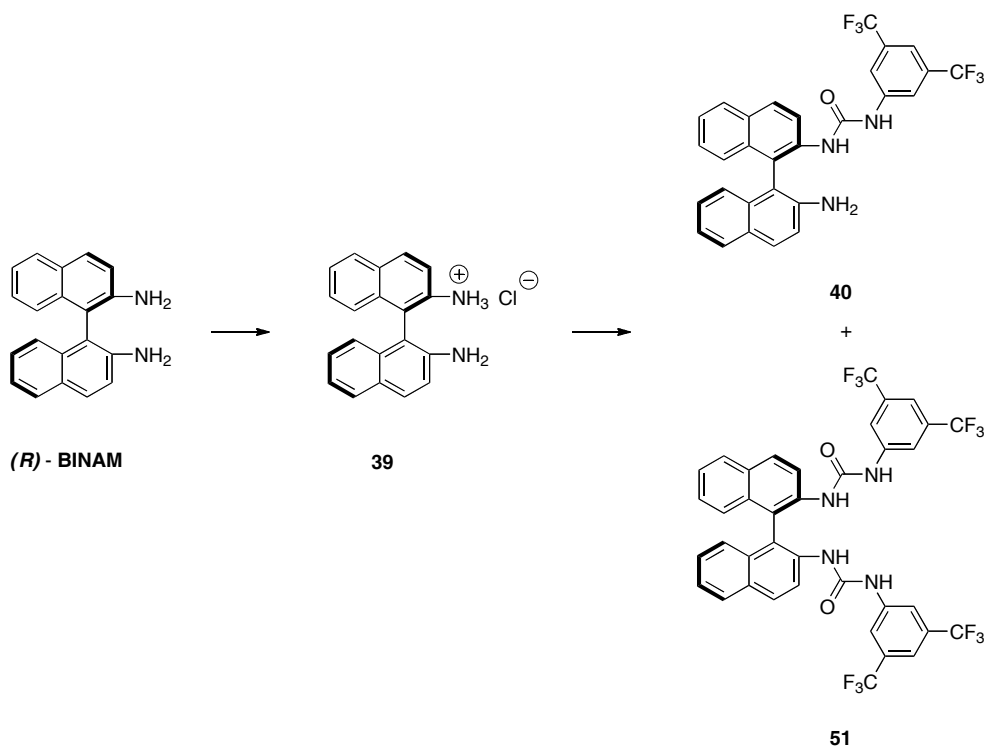
$^{13}\text{C}$ -RMN (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  188.0, 159.3, 143.7, 141.2, 138.1, 137.9, 137.0, 135.6 (c,  $J = 33.4$  Hz), 135.4, 134.4, 134.0, 133.2, 132.8, 132.4, 131.8, 131.4, 131.3, 131.2, 130.7, 129.6, 127.3 (c,  $J = 271.6$  Hz), 122.1, 118.2, 85.6, 70.9, 59.0, 53.8, 53.0, 47.7.

EM (FAB,  $M^+$ -CN): calculado para  $C_{32}H_{30}F_6N_3O$  586.2293, encontrado 586.2288.

$[\alpha]_D^{23} -1.85$  ( $c = 1.06$ ,  $CHCl_3$ ).

P. f.: 92-95 °C.

**I.9.41. Síntesis de 1-(2'-amino-[1,1'-binaftalen)-2-il]-3-[3,5-bis(trifluorometil)-fenil]urea (40).**



Para la síntesis del compuesto **40** se sigue un procedimiento descrito en la bibliografía para compuestos similares.<sup>153</sup>

A una disolución de **(R)-BINAM** (5 g, 9.27 mmol) en la mínima cantidad de  $Et_2O/CH_2Cl_2$  5:1 enfriada a 0 °C se adiciona gota a gota HCl ( $Et_2O$ , 2M) (4.53 mL, 9.27

<sup>153</sup> C. Rampalagos, W. Wulff, *Adv. Synth. Cat.* **2008**, 350, 1785-1790.

mmol), precipitando el compuesto **39** como un sólido blanco (5.33 g, 100%), el cual se lava con Et<sub>2</sub>O.

A una disolución de **39** (5.64 g, 17.58 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (35 mL) enfriada a 0 °C se le adiciona una disolución del isocianato **25** (2.15 mL, 12.31 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) a 2 mL/h. Finalizada la adición se mantiene la reacción en agitación durante 3 h más. Tras comprobar la consumición del producto de partida, se adiciona NaOH 1M (5 mL) y se agita vigorosamente hasta completa disolución. A continuación, se añade H<sub>2</sub>O (10 mL), se extrae la fase orgánica CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x100 mL), se seca MgSO<sub>4</sub> y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/H 1:8→1:4), obteniéndose en una primera fracción la bis-urea **51** (2.20 mg, 30%), y en una segunda fracción el compuesto **40** como un sólido de color blanco (2.98g, 45%).

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **51** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>153</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.53 (s, 4H), 7.39 (dd, *J* = 14.7, 6.9 Hz, 4H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.04 - 6.93 (m, 4H).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.3, 142.5, 140.0, 134.8, 133.8, 132.6, 132.1 (c, *J* = 33.4 Hz), 131.2, 130.4, 129.6, 128.4, 128.3, 127.6, 127.2, 125.4, 125.2, 123.7, 123.1 (c, *J* = 272.9 Hz), 123.1, 121.1, 118.9, 118.8, 118.3, 116.3.

Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **40** son los siguientes:

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.34 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 15.6, 8.4 Hz, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.46 - 7.40 (m, 2H), 7.30 - 7.05 (m, 6H), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.03 (s, 2H).

<sup>13</sup>C-RMN (125 MHz, MeOD) δ 156.2, 146.4, 144.1, 137.7, 136.7, 135.4, 134.3 (c, *J* = 32.9 Hz), 133.8, 132.3, 131.0, 130.8, 130.5, 130.4, 129.0, 128.8, 127.6, 127.2, 125.9 (c, *J* = 271.8 Hz), 125.5, 124.5, 124.4, 124.0, 120.9, 120.2, 117.0, 112.7.

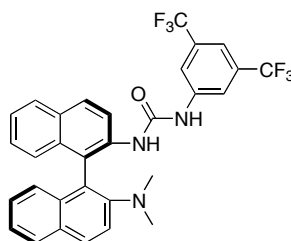


EM (FAB, M + H<sup>+</sup>): calculado para C<sub>29</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O 539.1432, encontrado 539.1437.

$[\alpha]_D^{23} +11.10$  ( $c = 1.04$ , CHCl<sub>3</sub>).

P. f.: 230-231 °C.

**I.9.42. Síntesis de la 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[2'-(dimetilamino)-(1,1'-binaftalen)-2-il]urea (41).**



Para la síntesis de este compuesto se sigue un procedimiento descrito en la bibliografía para compuestos similares.<sup>153</sup>

Se disuelve la urea **40** (100 mg, 0.185 mol) y formaldehído (163  $\mu$ L, 2.146 mmol) en THF (3 mL) y se agita durante 15 min. Seguidamente, se adiciona NaBH<sub>3</sub>CN (80 mg, 1.258 mmol) y se agita otros 15 min. A continuación se añade AcOH (250  $\mu$ L) y se deja agitando vigorosamente durante 4 h a temperatura ambiente. Se diluye el crudo de reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1 (10 mL) y se extrae con NaOH 1M (3x15 mL). Las fracciones orgánicas reunidas se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose **41** como un sólido de color blanco (96.2 mg, 92%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **41** son los siguientes:

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.08 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.01 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.81 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.32 - 7.26 (m, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 6.96 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 2.53 (s, 6H).

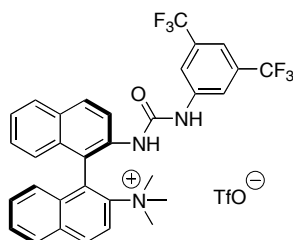
$^{13}\text{C}$ -RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152.4, 149.8, 139.8, 133.4, 132.9, 131.9 ( $c$ ,  $J = 33.3$  Hz), 131.4, 129.9, 129.5, 129.0, 128.1, 127.9, 126.8, 126.7, 126.3, 125.3, 124.6, 123.9, 122.9 ( $c$ ,  $J = 272.8$  Hz), 122.7, 121.2, 118.9, 118.7, 116.1, 43.4.  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} +2.43$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

EM (FAB,  $\text{M} + \text{H}^+$ ): calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}$  568.1824, encontrado: 568.1821.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +8.6$  ( $c = 1.04$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

P. f.: 219-220 °C.

#### I.9.43. Síntesis del triflato de 2'-[3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)ureido]-*N,N,N*-trimetil-(1,1'-binaftalen)-2-amonio (42).



Para la síntesis de este compuesto se sigue un procedimiento descrito en la bibliografía para compuestos similares.<sup>154</sup>

A un Schlenk que contiene la urea **41** (250 mg, 0.440 mmol) bajo argón se añade  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (3 mL) y la mínima cantidad de acetonitrilo seco para conseguir la total disolución de la amina. A continuación se adiciona TfOMe (150  $\mu\text{L}$ , 1.32 mmol) y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo resultante mediante cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9:1), obteniéndose **42** como un sólido de color blanco (260 mg, 84%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **42** son los siguientes:

<sup>154</sup> N. A. Paras, B. Simmons, D. W. C. MacMillan *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3232-3238.

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.47 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 8.38 - 8.31 (m, 3H), 8.26 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 8.21 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.08 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 3H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.01 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 3.56 (s, 9H).

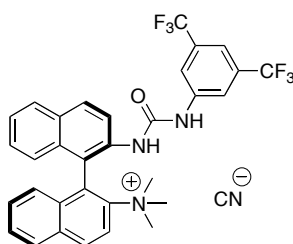
$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz, MeOD)  $\delta$  178.4, 155.6, 145.4, 143.6, 138.3, 136.5, 136.1, 135.8, 134.9, 134.5 (c,  $J = 33.1$  Hz), 133.6, 133.2, 131.5, 131.3, 131.1, 131.0, 130.5, 129.1, 128.7, 128.4, 127.4, 125.8 (c,  $J = 271.2$  Hz), 125.4, 121.3, 120.4, 117.6, 60.0.  $[\alpha]^{23}_{\text{D}} -3.11$  ( $c = 1.03$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

EM (FAB,  $\text{M}^+ - \text{TfO}^-$ ): calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}$  582.1980, encontrado 582.1998.

$[\alpha]^{23}_{\text{D}} +2.43$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

P. f.: 129-132 °C.

#### I.9.44. Síntesis del cianuro de 2'-[3-(3,5-bis(trifluorometil)fenilureido)-*N,N,N*-trimetil-(1,1'-binaftalen)-2-amonio] (43).



A una disolución de **42** (200 mg, 0.328 mmol) en MeOH (5 mL) se le adiciona KCN (22 mg, 0.328 mmol) y se agita hasta total disolución. Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A continuación se filtra y se vuelve a eliminar el disolvente a presión reducida, obteniéndose **43** como un sólido de color blanco (99%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **43** son los siguientes:

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.43 (d,  $J = 9.5$  Hz, 2H), 8.40 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 8.30 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.78 - 7.67 (m, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 4H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.56 (s, 9H).

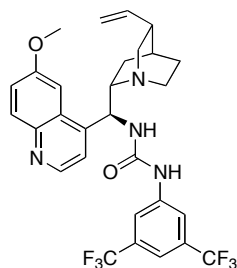
$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.1, 147.9, 146.7, 141.0, 137.8, 137.5, 137.2, 135.9, 135.4 (c,  $J = 32.9$  Hz), 134.3, 134.2, 132.6, 132.4, 132.2, 132.1, 131.5, 130.9, 130.1, 129.0, 127.4 (c,  $J = 273.2$  Hz), 126.5, 124.8, 122.5, 117.5, 61.3, 61.2.

$[\alpha]_D^{23} +0.45$  ( $c = 1.03$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

EM (FAB,  $\text{M}^+$ -CN): calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}$  582.1980, encontrado 582.1973.

P. f.: 135-138 °C.

**I.9.45. Síntesis de 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(S)-(6-metoxiquinolin-4-il)]((1S,2S,4S,5R)-5-vinilquinuclidin-2-il)metil]urea (45).**



A una disolución de **44** (246 mg, 0.76 mmol) en THF (5 mL) se le adiciona el isocianato **25** (196  $\mu\text{L}$ , 1.13 mmol) y se deja agitando 3 h. Tras observar la desaparición del producto de partida, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna ( $\text{AcOEt/MeOH}$  8:1 $\rightarrow$ 4:1), obteniéndose **44** como un sólido de color blanco (356 mg, 81%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **44** son los siguientes:

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, MeOD)  $\delta$  8.71 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.96 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.80 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.57 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz, 1H), 5.95 (ddd,  $J = 17.5, 10.2, 7.6$  Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.21 - 5.06 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.86 - 3.72 (m, 2H), 3.47 (dd,  $J = 13.2, 10.6$  Hz, 1H), 3.11 - 2.96 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 4H), 1.30 - 1.24 (m, 1H), 1.10 - 0.99 (m, 1H).

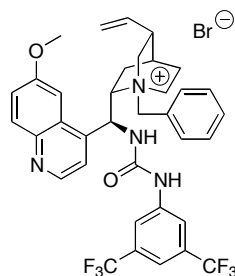
$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz, MeOD)  $\delta = 160.0, 156.6, 148.3, 146.0, 145.2, 143.1, 141.2, 133.1$  (c,  $J = 33.1$  Hz), 131.5, 129.8, 124.7 (c,  $J = 271.8$  Hz), 123.8, 119.1, 119.1, 116.0, 115.8, 115.6, 115.3, 103.0, 60.8, 56.3, 42.6, 39.8, 28.5, 27.2.

EM (FAB,  $M + H^+$ ): calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$  579.2195, encontrado 579.2200.

$[\alpha]_D^{23}$  1.34 ( $c = 1.0, \text{CHCl}_3$ ).

P. f.: 149-152 °C.

**I.9.46. Síntesis de (1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-1-bencil-2-[(*S*)-(3-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-ureido)(6-metoxiquinolin-4-il)metil]-5-vinilquinuclidin-1-inio (46).**



A una disolución de **45** (100 mg, 0.173 mmol) en THF/ $\text{CHCl}_3$  2:1 (3 mL) se le adiciona bromuro de bencilo (300  $\mu\text{L}$ , 0.26 mmol) y se calienta a reflujo durante 18 h. A continuación se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/MeOH 8:1 $\rightarrow$ 4:1), obteniéndose **46** como un sólido de color amarillo (121.2 mg, 93%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **46** son los siguientes:

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz, MeOD)  $\delta$  9.23 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 8.36 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.90 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.72 (dd,  $J = 9.7, 2.8$  Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 6H), 6.27 (s, 2H), 6.10 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 5.75 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.27 - 5.15 (m, 2H), 4.46 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.27 (s, 1H), 2.02 (s, 3H).

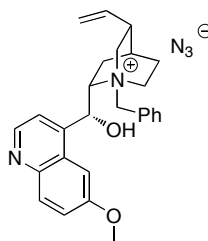
$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz, MeOD)  $\delta$  172.9, 161.3, 157.1, 154.2, 146.8, 142.3, 135.3, 134.7, 133.3, 133.1 (c,  $J = 33.2$  Hz), 132.2, 131.4, 130.8, 130.5, 130.2, 130.1, 128.6, 128.3, 128.0, 124.6 (c,  $J = 272.0$  Hz), 122.2, 119.0, 116.3, 106.5, 61.8, 57.1, 42.3, 27.2, 20.8, 14.4.

EM (FAB,  $\text{M}^+$ - Br $^-$ ): calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$  669.2664, encontrado 669.2689.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -2.28$  ( $c = 1.04$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

P. f.: 166-169 °C

#### I.9.47. Síntesis del aziduro de *N*-bencilquininio (50a).



Se disuelve **14a** (333 mg, 0.738 mmol) en la mínima cantidad de  $\text{H}_2\text{O}$  y se añade  $\text{NaN}_3$  (144 mg, 2.21 mmol). Se extrae dicha disolución con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x10 mL), se reúnen las fases orgánicas, se secan con  $\text{MgSO}_4$  y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose **50a** como un sólido de color blanco (336 mg, 99%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **50a** son los siguientes:

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 7.88 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 7.65 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 3H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.62 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 5.52 (ddd,  $J = 17.2, 10.5, 6.7$  Hz, 1H), 5.07 (d,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 4.93 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 4.88 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 4.67 (t,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 3.64 - 3.52 (m, 1H), 3.33 (t,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 3.05 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.26 - 2.06 (m, 2H), 1.94 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.43 - 1.31 (m, 1H).

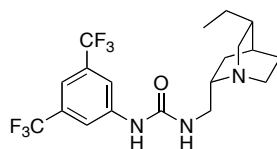
$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.9, 147.2, 144.0, 143.0, 136.3, 133.5, 131.6, 130.3, 129.0, 126.8, 125.8, 120.9, 120.2, 117.6, 101.4, 68.8, 64.4, 63.4, 60.4, 55.8, 50.7, 37.8, 26.6, 24.8, 21.6.

EM (AR): calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}$  514.2293, encontrado 514.2283.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -51.4$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

P. f.: 170-173 °C.

**I.9.48. Síntesis de 1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]-3-[(1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-etilquinuclidin-2-il]metil]urea (**55**).**

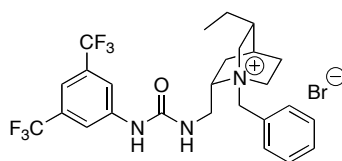


A una disolución de (2*S*,4*S*,5*R*)-2-aminometil-5-etilquinuclidina (100 mg, 0.59 mmol) en THF (3 mL) se le adiciona el isocianato **25** (113  $\mu\text{L}$ , 0.66 mmol) y se deja agitando durante 6 h. Tras la desaparición del producto de partida (TLC) se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (AcOEt/MeOH 8:1 $\rightarrow$ 4:1), obteniéndose **55** como un sólido de color blanco (218 mg, 88%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **55** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>150</sup>

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.02 - 2.80 (m, 5H), 2.54 (dd,  $J = 13.2, 8.3$  Hz, 1H), 1.77 - 1.47 (m, 6H), 1.41 - 1.30 (m, 2H), 1.26 (t,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 0.88 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.5, 141.8, 132.0 (c,  $J = 33.0$  Hz), 123.3 (c,  $J = 272.8$  Hz), 118.2, 115.1, 48.6, 48.2, 37.2, 29.7, 26.8, 25.8, 25.3, 25.1, 11.9. P. f.: 151-153 °C.

**I.9.49. Síntesis del bromuro de (1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-1-bencil-2-[(3-(3,5-bis(trifluorometil)-fenil)ureido)metil]-5-etilquinuclidin-1-inio (56).**



A una disolución de **55** (157 mg, 0.1 mmol) en THF (4 mL) se le adiciona bromuro de bencilo (70  $\mu\text{L}$ , 0.372 mmol) y se calienta a reflujo durante 5 horas. Tras la desaparición del producto de partida, se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  20:1), obteniéndose **56** como un sólido de color blanco (214 mg, 97%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **56** son los siguientes:

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.36 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.84 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 4H), 4.92 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 4.80 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.68 (t,  $J = 11.4$  Hz, 1H), 3.57 - 3.43 (m, 2H), 2.88 (dd,  $J = 20.4, 10.3$  Hz, 1H), 2.24 - 1.96 (m, 4H), 1.80 (t,  $J = 10.9$  Hz, 1H), 1.70 - 1.59 (m, 1H), 1.57 - 1.39 (m, 2H), 0.87 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.0, 141.3, 133.5, 131.8 (c,  $J = 32.7$  Hz), 130.7, 129.3, 126.9, 123.4 (c,  $J = 272.4$  Hz), 118.0, 115.0, 67.6, 64.2, 56.0, 54.3, 39.4, 36.2, 25.7, 24.7, 24.5, 11.4.

EM (AR); calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}$  514.2293, encontrado 514.2283.



$[\alpha]_D^{23}$  21.3 ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

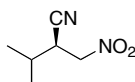
P. f.: 93-95 °C.

**I.9.50. Adición de TMSCN a los nitroalquenos 1a-j empleando el catalizador 24. Síntesis de los  $\beta$ -nitronitrilos 3a-j.**

*Procedimiento general:*

A una disolución del nitroalqueno **1** (0.1 mmol) en el disolvente adecuado (1.5 mL) se le adiciona TMSCN (0.3 mmol) y el catalizador **24** (10 mol%). La mezcla de reacción se agita a la temperatura deseada y se monitoriza la reacción por TLC hasta que se observa que la reacción no progresa más. En ese momento se adiciona  $\text{NaHCO}_3$  (1 mL) al crudo de reacción y se extrae con el mismo disolvente que se ha empleado en la reacción. La fase orgánica se seca con  $\text{MgSO}_4$  y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purifica mediante cromatografía en columna (ciclohexano/acetato de etilo 9:1), obteniéndose de esta manera el  $\beta$ -nitronitrilo **3**. Las relaciones enantioméricas se determinaron por HPLC, columna Chiralpak AD-H, usando como eluyente una mezcla de Hexano/ $i$ PrOH, 1 mL/min,  $\lambda=209.7$  nm.

**I.9.50.1. (*R*)-3-Metil-2-(nitrometil)butanonitrilo (3a).**

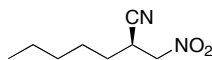


Partiendo de **1a**, y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado **I.9.50** en TBME desde  $-78 \rightarrow -40$  °C, se obtiene el aducto **3a** como un aceite de color amarillo (9.7 mg, 85%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>155</sup>

<sup>155</sup> D. Enders, J. M. Lassaletta, R. Fernandez, *Synthesis* **1996**, 48-52.

$[\alpha]_D^{23}$  -12.8 ( $c = 1.25$ ,  $\text{CHCl}_3$ , r.e. 92:8); HPLC usando como eluyente Hexano/ $i$ PrOH 98:2;  $t_R$  (mayoritario) = 18.4 min.,  $t_R$  (minoritario) = 20.9 min.

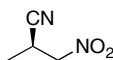
**I.9.50.2. (R)-2-(Nitrometil)heptanonitrilo (3b).**



Partiendo de **1b**, y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado **I.9.50** en tolueno a  $-20$  °C, se obtiene el aducto **3b** como un aceite de color amarillo (16.1 mg, 95%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>17</sup>

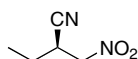
$[\alpha]_D^{23}$  -8.8 ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ , r.e. 81:19); HPLC usando como eluyente Hexano/ $i$ PrOH 98:2;  $t_R$  (minoritario) = 16.6 min.,  $t_R$  (mayoritario) = 17.6 min.

**I.9.50.3. (R)-2-Metil-3-nitropropanonitrilo (3c).**



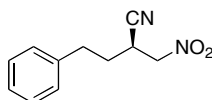
Partiendo de **1c**, y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado **I.9.50** en tolueno a  $-25$  °C, se obtiene el aducto **3c** como un aceite de color amarillo (5 mg, 55 %). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>155</sup>

$[\alpha]_D^{23}$  -6.4 ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ , r.e. 71:29); HPLC usando como eluyente Hexano/ $i$ PrOH 98:2;  $t_R$  (minoritario) = 27.5 min.,  $t_R$  (mayoritario) = 32.9 min.

**I.9.50.4. (R)-2-(Nitrometil)butanonitrilo (3d).**

Partiendo de **1d**, y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado **I.9.50** en TBME a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se obtiene el aducto **3d** como un aceite de color amarillo (8.3 mg, 65%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>155</sup>

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -9.6$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ , r.e. 72:28); HPLC usando como eluyente Hexano/PrOH 99:1;  $t_{\text{R}}$  (mayoritario) = 38.9 min.,  $t_{\text{R}}$  (minoritario) = 41.6 min.

**I.9.50.5. (R)-2-(Nitrometil)-4-fenilbutanonitrilo (3e).**

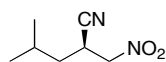
Partiendo de **1e**, y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado **I.9.50** en TBME a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se obtiene el aducto **3e** como un aceite de color amarillo (18 mg, 88%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **3e** son los siguientes:

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.28 (ddd,  $J = 29.7, 19.8, 7.2$  Hz, 5H), 4.54 (ddd,  $J = 20.2, 14.0, 6.8$  Hz, 2H), 3.37-3.29 (m, 1H), 2.98 (ddd,  $J = 13.8, 8.3, 5.3$  Hz, 1H), 2.83 (dt,  $J = 14.1, 8.2$  Hz, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 2.02-1.92 (m, 1H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  139.0, 129.5, 128.9, 127.5, 118.1, 75.0, 33.1, 31.6, 29.6.

EM (EI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  204.0899, encontrado 204.0904.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -10.8$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ , r.e. 86:14); HPLC usando como eluyente Hexano/PrOH 99:1;  $t_{\text{R}}$  (minoritario) = 32.8 min.,  $t_{\text{R}}$  (mayoritario) = 34.0 min.

**I.9.50.6. (R)-4-Metil-2-(nitrometil)pentanonitrilo (3f).**

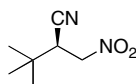
Partiendo de **1f**, y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado **I.9.50** en TBME a  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se obtiene el aducto **3f** como un aceite de color amarillo (15.3 mg, 98%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **3f** son los siguientes:

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.57 (ddd,  $J = 20.1, 13.9, 7.2$  Hz, 2H), 3.36 (ddd,  $J = 8.2, 6.2, 5.1$  Hz, 1H), 2.08 - 1.92 (m, 1H), 1.67 (s, 2H), 1.16 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.13 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  126.2, 73.7, 37.0, 29.8, 28.6, 20.8, 18.4.

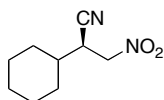
**EM (EI):**  $m/z$  calculado para  $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  156.0899, encontrado 156.0891.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$   $-8.8$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ , r.e. 88:12). HPLC usando como eluyente Hexano/ $i$ PrOH 98:2;  $t_{\text{R}}$  (mayoritario) = 18.0 min,  $t_{\text{R}}$  (minoritario) = 20.1 min.

**I.9.50.7. (R)-3,3-Dimetil-2-(nitrometil)butanonitrilo (3g).**

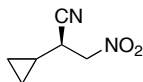
Partiendo de **1g**, y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado **I.9.50** en TBME a  $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se obtiene el aducto **3g** como un aceite incoloro (9.8 mg, 63%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>155</sup>

$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$   $-8.6$  ( $c = 1.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ , r.e. 73:23); HPLC usando como eluyente Hexano/ $i$ PrOH 98:2;  $t_{\text{R}}$  (mayoritario) = 14.3 min.,  $t_{\text{R}}$  (minoritario) = 15.1 min.

**I.9.50.8. (R)-2-Ciclohexil-3-nitropropanenitrilo (3h).**

Partiendo de **1h**, y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado **I.9.50** en TBME a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se obtiene el aducto **3h** como un aceite incoloro (16.5 mg, 91%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía <sup>17</sup>

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -23.8$  ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ , r.e. 90:10); HPLC usando como eluyente Hexano/<sup>i</sup>PrOH 98:2;  $t_{\text{R}}$  (minoritario) = 31.8 min,  $t_{\text{R}}$  (mayoritario) = 55.3 min.

**I.9.50.9. (R)-2-Ciclopropil-3-nitropropanonitrilo (3i).**

Partiendo de **1i**, y siguiendo el procedimiento general descrito en el Apartado **I.9.50** en tolueno a  $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se obtiene el aducto **3i** como un aceite incoloro (5 mg, 60%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **3i** son los siguientes:

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.66 (ddd,  $J = 20.0, 13.8, 7.0$  Hz, 2H), 3.08 (dd,  $J = 14.3, 7.7$  Hz, 1H), 1.08 (ddd,  $J = 12.7, 8.0, 3.2$  Hz, 1H), 0.90 – 0.66 (m, 2H), 0.63 – 0.43 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  116.6, 74.9, 33.9, 10.2, 4.4, 3.2.

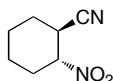
EM (EI):  $m/z$  calculado para  $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ : 140.1358; encontrado 1410.1356.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} -5.5$  ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ , r.e. 90:10); HPLC usando como eluyente Hexano/<sup>i</sup>PrOH 98:2;  $t_{\text{R}}$  (mayoritario) = 31.7 min.,  $t_{\text{R}}$  (minoritario) = 35.6 min.

**I.9.50.10. (1*R*,2*R*)-2-Nitrociclohexanocarbonitrilo (**3j**) y (1*R*,2*S*)-2-Nitrociclohexanocarbonitrilo (**3'j**).**

Siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado **I.9.50** en TBME a –45 °C, por cromatografía en columna se obtiene una primera fracción que contiene al isómero **3j** como un aceite incoloro (8.7 mg, 56%) y una segunda fracción que contiene al isómero **3'j** como un aceite incoloro (2.8 mg, 19%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos para cada uno de ellos se indican a continuación.

**3j:**



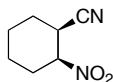
<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.54 (td, *J* = 10.0, 4.2 Hz, 1H), 3.23 (td, *J* = 10.0, 4.2 Hz, 1H), 2.47-2.35 (m, 2H), 1.98-1.80 (m, 4H), 1.79-1.63 (m, 2H).

<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 118.5, 84.7, 38.2, 31.9, 29.8, 28.0, 23.3.

EM (EI): *m/z* calculado para C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 154.0742, encontrado 154.0744.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> –83 (*c* = 1.0, CHCl<sub>3</sub>, r.e. 93:7); HPLC usando como eluyente Hexano/<sup>i</sup>PrOH 99:1; *t<sub>R</sub>* (minoritario) = 33.8 min., *t<sub>R</sub>* (mayoritario) = 35.7 min.

**3'j;**

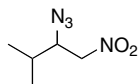


<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.29 (dt, *J* = 11.7, 4.0 Hz, 1H), 3.66-3.56 (m, 1H), 2.44-2.31 (m, 1H), 2.24-1.86 (m, 3H), 1.73-1.53 (m, 4H).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 117.1, 82.2, 31.8, 27.9, 26.7, 23.4, 20.7.

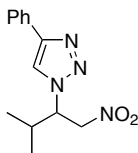
EM (EI): *m/z* calculado para C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 154.0742, encontrado 154.0746.

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> –57 (*c* = 0.95, CHCl<sub>3</sub>, r.e. 92:8). HPLC usando como eluyente Hexano/<sup>i</sup>PrOH 98:2; *t<sub>R</sub>* (minoritario) = 29.8 min., *t<sub>R</sub>* (mayoritario) = 33.3 min.

**I.9.51. Adición de TMSN<sub>3</sub> al nitroalqueno **1a**. Síntesis del 2-1-(3-metil-1-nitrobutan-2-il)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (**49a**).****I.9.51.1. Síntesis del azido-3-metil-1-nitrobutano (**48a**).**

A una disolución de **1a** (11 mg, 0.1 mmol) en el disolvente adecuado (1.5 mL) a temperatura ambiente se le adiciona TMSN<sub>3</sub> (0.3 mmol) y el catalizador (10 mol%). Cuando se observa que la reacción no progresa más (monitorización mediante <sup>1</sup>H-RMN), se elimina el disolvente a presión reducida. Los datos espectroscópicos del crudo de reacción coinciden con los datos recogidos en la bibliografía par el compuesto **48a**.<sup>144</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.39 (ddd, *J* = 23.1, 13.5, 6.6 Hz, 2H), 4.01 (ddd, *J* = 9.3, 5.3, 3.7 Hz, 1H), 2.03 - 1.85 (m, 1H), 1.04 (dd, *J* = 8.8, 6.8 Hz, 6H).

**I.9.51.2. Síntesis del 2-1-(3-metil-1-nitrobutan-2-il)-4-fenil-1*H*-1,2,3-triazol (**49a**).**

Al crudo de reacción para la síntesis de **48a** se adiciona fenilacetileno (30 mg, 0.3 mmol), Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.05 mol%), ácido ascórbico (0.1 mol%) y <sup>t</sup>BuOH (1 mL). Se monitoriza la reacción por TLC (ciclohexano/acetato de etilo 4:1), y tras la finalización de la misma se pasa el crudo de reacción por un filtro de celita usando como eluyente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna (ciclohexano/acetato de etilo 9:1), obteniéndose **49a**

como un sólido de color blanco (95%). Las constantes físicas y los datos espectroscópicos de **49a** son los siguientes:

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.88 - 7.77 (m, 3H), 7.43 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.34 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 5.30 (dd,  $J = 14.1, 9.6$  Hz, 1H), 4.99 - 4.83 (m, 2H), 2.40 (dq,  $J = 13.8, 6.9$  Hz, 1H), 1.09 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.90 (d,  $J = 6.7$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.3, 129.9, 128.7, 128.2, 125.6, 120.8, 75.7, 64.2, 31.4, 29.5, 19.3, 18.5.

EM (AR): calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$  260.2838, encontrado 260.2825.

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} +61.7$  ( $c = 1.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ , r.e. 36:64). HPLC quiral (Chiralpak OD, 80:20 Hexano/*i*-PrOH, 1 mL/min,  $\lambda=245.0$  nm):  $t_{\text{R}}$  (mayoritario) = 18.0 min.,  $t_{\text{R}}$  (minoritario) = 26.7 min.

P. f.: 65-67 °C.



**APÉNDICE I. Abreviaturas.**

Ac: Acetilo

AcOH: Ácido acético.

aq: Acuoso.

Ar.: Aromático.

$\beta$ -ICD:  $\beta$ -isocupreidina.

BINOL: 1,1'-Bi-2-naftol.

$\beta$ -IQD:  $\beta$ -Isoquinidina.

Bn: Bencilo

BnOCpD: *O*-Bencilcupreidina.

Bn-OPT: Triflato de 2-benciloxi-1-metilpiridinio.

Boc: Di-*tert*-butil dicarbonato.

Bz: Benzoilo.

Cat.\*: Catalizador quiral

Cat.: Catalizador.

Conv.: Conversión.

Conv.: conversión.

CpD: Cupreidina.

CTF: Catalizadores de transferencia de fase.

DAHF: Dialquilhidrazonas de formaldehído.

DBU: Diazabicycloundeceno

DCE Dicloroetano

DCE: Dicloroetano.

DIAD: Diisopropilazodicarboxilato.

Disolv.: Disolvente.

DMAP: Dimetilaminopiridina.

DMF: N,N-dimetilformamida.

DMSO: Dimetilsulfóxido.

DPPA: Difenilfosforil azida.

$\Delta T$ : Calentamiento.

e.e.: Exceso enantiomérico.

EM (AM): Espectrometría de masa de alta resolución.

Eq.: Equivalente.

Equiv.: Equivalente.

GEA: Grupo atractor de electrones.

h: horas.

HMPA: hexametilfosforicotriamida

HOMO: orbital molecular no ocupado más alto.

HPLC: Cromatografía de líquidos de alta eficiencia.

LUMO: orbital molecular no ocupado más bajo.

Me<sub>3</sub>SiNu: Nucleófilo trimetilsililado.

min.: Minuto.

mL: Mililitros.

MMPP: Monoperoxiftalato de magnesio.

- n.d.: No determinado.
- NCOs: Organocatalizadores coordinados neutros.
- NHCs: Carbenos *N*-heterocíclicos.
- NMMO: *N*-óxido de *N*-metilmorfolina.
- Ns.: *p*-Nitrobencensulfonilo.
- Nu<sup>-</sup>: Nucleófilo.
- °C: Grados Centígrados.
- P. f.: punto de fusión.
- PG: Grupo protector.
- Ph: Fenilo.
- PhCF<sub>3</sub>: Trifluorotolueno.
- PMHS: Polimetilhidroxisilano.
- Py: Piridina.
- Q<sup>+</sup>X<sup>-</sup>: Sales de tetraalquilamonio o de tetraalquil fosfonio.
- r.e.: Relación enantiomérica.
- R<sub>3</sub>SiCN: Cianuro de trialquilsililo.
- R<sub>3</sub>SiX: Haluro de trialquilsililo.
- Rdto.: Rendimiento
- RMN: Resonancia Magnética Nuclear.
- SAMP: (*S*)-1-Amino-2-metoximetilpirrolidina.
- t.a.: Temperatura ambiente.
- T.M.: Tamiz Molecular.

T: Temperatura.

t: tiempo.

TADDOL: (4*R*,5*R*)-2,2-Dimethyl- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenildioxolano-4,5-dimetanol

TBAF: Fluoruro de tetra-*n*-butilamonio.

TBAI: Yoduro de tetrabutilamonio.

TBDMSCN: Cianuro de *tert*-butildimetilsililo.

TBHP: Peróxido de *tert*-butilo.

TBME: *Tert*-butilmetil éter.

TFA: Ácido trifluoroacético.

TfOMe: Triflato de metilo.

THF: Tetrahidrofurano.

TLC: Cromatografía en capa fina.

TMS: Trimetilsililo.

TMSCN: Cianuro de trimetilsililo.

TMSN<sub>3</sub>: Azida de trimetilsililo.

TMSNu: Nucleófilos trimetilsililados.

TMSX: Haluro de trimetilsililo.

$t_R$ : tiempo de retención.

$\delta$ : desplazamiento químico.

$\lambda$ : longitud de onda.

